



P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno XI - N. 1, 2019

ISSN 2039-8360

01

Efficacia e sicurezza:
si può non prevenire
per proteggere?

02

Inibizione della xantina
ossidasi e protezione
cardiovascolare e renale.
Dallo studio FREED evidenze
di efficacia protettiva di
febuxostat nel paziente
iperuricemico

03

Il ruolo dell'automisurazione
pressoria nel paziente cronico.
Uno strumento per l'aderenza
e la persistenza

04

La carenza di ferro nello
scompenso cardiaco:
se la cerchi... la trovi



Efficacia e sicurezza: si può non prevenire per proteggere? <i>Claudio Borghi</i>	5
Inibizione della xantina ossidasi e protezione cardiovascolare e renale. <i>Dallo studio FREED evidenze di efficacia protettiva di febuxostat nel paziente iperuricemico</i> <i>Giovambattista Desideri, Claudio Borghi</i>	9
Il ruolo dell'automisurazione pressoria nel paziente cronico. Uno strumento per l'aderenza e la persistenza <i>Giovambattista Desideri</i>	16
La carenza di ferro nello scompenso cardiaco: se la cerchi... la trovi <i>Giovambattista Desideri, Raffaella Bocale</i>	21

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancia
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura

10.500 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2019 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Efficacia e sicurezza: si può non prevenire per proteggere?

Claudio Borghi
Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

Uno degli aspetti che caratterizza la nostra epoca è il crollo verticale della ricerca di nuovi farmaci in ambito di prevenzione e trattamento cardiovascolare a fronte del ruolo da protagoniste indiscusse che le malattie di cuore e vasi giocano sul palcoscenico della mortalità e morbilità nella popolazione generale. Tale limitata prospettiva di ricerca in ambito di innovazione attiva, ha prodotto come risultato indiretto un retro-pensiero basato sullo studio sicurezza di impiego di farmaci già dotati di una dimostrata efficacia per i quali si assiste, talora alla valorizzazione di aspetti numericamente minimali, letti attraverso la lente deformante del rischio relativo e tali da fare mettere in discussione anche strategie di intervento consolidate, soprattutto nella mente del lettore o operatore o politico superficiale e disattento alla complessità della interazione farmaco-paziente-malattia. Uno degli esempi più clamorosi è certamente la recente pubblicazione dei dati dello studio CARES, patrocinato e forse "protetto" della americana FDA e che confronta il trattamento con allopurinolo e febuxostat in termini di incidenza di eventi cardiovascolari in una ristretta e poco rappresentativa popolazione di pazienti gottosi anziani, obesi e con pregressa malattia cardiovascolare). Le conclusioni dello studio non dimostrano alcuna differenza quanto a sicurezza di impiego nell'ambito dell'obiettivo primario, una limitata e discutibile evidenza a svantaggio di febuxostat su un obiettivo secondario, ma la ricaduta pratica rischia di essere generalizzata a pazienti che nelle studio non c'erano e ai quali si lancia un messaggio prudenziale pur se lo studio non era controllato con placebo e quindi potrebbe semplicemente evidenziare come esistano due strategie protettive una delle quali potrebbe essere, in una ristretta cerchia di pazienti, più energicamente efficace. Non c'è peggio, possono essere entrambe meglio della storia naturale. Quindi la sostituzione dell'obiettivo della efficacia con

la sicurezza di impiego può essere un ambito di interesse, ma deve essere affrontato con le regole del buon senso e non del sensazionalismo.

In ambito di buon senso e di presunta prudenza clinica uno degli esempi più clamorosi in questa logica di "priva per proteggere" è quello di un farmaco con una delle storie più incredibili nella storia della farmacologia non solo cardiovascolare e cioè l'acido acetilsalicilico, ormai universalmente nota con il suo nome commerciale di Aspirina®. Il suo impiego universale deriva dal particolare meccanismo d'azione che interferisce con la ciclossigenasi-1 (COX-1) e in misura meno selettivo con la COX-2, derivandone una capacità di interferenza con i mediatori della infiammazione, con le prostaglandine con una azione sulla funzione renale e con i meccanismi di aggregazione piastrinica. In termini cardiovascolari questo è l'aspetto di maggiore interesse in quanto si verifica per dosi di aspirina che non sono in grado di determinare effetti renali e antinfiammatori e soprattutto in ragione del ruolo che la aggregazione piastrinica gioca in termini pro-trombotici condizionando la comparsa di complicanze ischemiche soprattutto a livello coronarico, cerebrovascolare e vascolare periferico. La efficacia preventiva di aspirina è largamente confermata nei pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare nei quali la terapia antiaggregante migliora la prognosi clinica ed in particolare sia la mortalità che, soprattutto, la tendenza alla recidiva delle complicanze. Questo aspetto risulta evidente in un grande numero di pazienti con diversi profili clinici ed in maniera proporzionale alla instabilità del danno vascolare sottostante inteso come espressione della rilevanza del meccanismo pro-trombotico. Da queste evidenze deriva un accordo ampio tra le diverse linee guida indirizzate alla prevenzione che suggeriscono l'impiego di aspirina come un caposaldo della prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari.

Diverso e molto più contraddittorio è invece il ruolo del medesimo farmaco nei pazienti che non sono andati incontro ad un evento cardiovascolare nella loro storia, ma nei quali tale evenienza è presumibile sulla base del profilo di rischio cardiovascolare. In questo ambito le raccomandazioni circa l'impiego di aspirina hanno oscillato tra l'estremo ottimismo di una frangia rilevante della medicina Americana (American College of Chest Physicians) che raccomandava l'impiego a tappeto della aspirina in tutti i soggetti di età superiore ai 50 anni mentre in contemporanea le linee guida della European Society of Cardiology per la prevenzione cardiovascolare che ritenevano che tale approccio dovesse essere proscritto in tutti i soggetti che non avevano avuto un pregresso evento coronarico o cerebrovascolare. La zona centrale del dibattito era occupata da una posizione più saggia di documenti di consenso o position papers che subordinavano l'uso di aspirina in prevenzione primaria ad una stima del profilo di rischio cardiovascolare e suggerendo un uso appropriato solo per coloro che si collocano oltre un certo livello.

Come definire la entità del rischio efficace ai fini della scelta? Introducendo nella equazione di calcolo il problema della sicurezza di impiego che nel caso della aspirina grava pressochè integralmente intorno alla probabilità di sanguinamento che deriva dalla attività antiaggregante del farmaco e dalla sua capacità di limitare i meccanismi di emostasi fisiologica. La incidenza di sanguinamento (digestivo ed extra-gastrointestinale) rappresenta una sorta di prezzo fisso da pagare per il solo fatto di ingerire aspirina e risulta pressochè totalmente svincolato dalla probabilità di prevenzione anche se non si verifica in maniera indipendente dalle caratteristiche dei pazienti sottoposti a trattamento. Per molti anni l'aspetto della prevenzione cardiovascolare è stato la sola evenienza presa in esame nelle decisioni pubbliche in merito all'impiego di aspirina ed ha ovviamente generato quell'eccesso di ottimismo descritto in precedenza. Il tutto amplificato dalle notizie, emerse dalla analisi post-hoc di un numero elevato di studi, circa la possibilità che la stessa aspirina, utilizzata alle dosi contenute (75-100 mg/die) tipiche della prevenzione cardiovascolare, fosse in grado di prevenire la comparsa e la progressione delle neoplasie del tubo digerente.

Tale effetto, inatteso sulla base delle indicazioni terapeutiche, ma sostenuto da un solido razionale farmacologico e meccanicistico, andava ad accrescere

la probabilità che l'impiego primario di aspirina possa risultare vantaggioso in una larga percentuale di pazienti e potesse largamente soverchiare l'aspetto negativo dell'eccesso di sanguinamenti. Recentemente l'orientamento della opinione scientifica ha mutato il suo verso prevalente considerando l'effetto "zavorrante" delle emorragie come l'elemento primario di cui tenere conto nelle scelte con conseguente introduzione di una serie di limitazioni nelle strategie di impiego dell'aspirina nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.

Complici una serie di studi pubblicati tra il 2018 ed il 2019 (JPAD, ASCEND, ASPREE, ARRIVE) che hanno tutti concluso che la somministrazione di aspirina in prevenzione primaria condiziona un aumento della percentuale di sanguinamenti in grado di oscurare il benefico clinico che in molti di tali studi era emerso chiaramente. Tuttavia prima di recitare il "de profundis" per l'impiego dell'acido acetilsalicilico in assenza di un pregresso evento cardiovascolare è necessario tenere conto di alcuni elementi che dovrebbero indurre ad una pacata riflessione per evitare di gettare il bambino con l'acqua sporca e di creare un precedente per cui un segnale di sicurezza (peraltro legittimo) finisca per privare del beneficio una percentuale non trascurabile di pazienti.

In primo luogo la logica che prevede una stima del rischio a priori non dovrebbe essere mai dimenticata perché si applica anche alla aspirina e prima di considerare che la probabilità di effetti collaterali sia il criterio di esclusione in tutti i pazienti, è opportuno definire quale sia il livello di intervento il cui risultato favorevole eccede il rischio di eventi avversi e che per la aspirina si colloca ad un valore corrispondente al 2% per anno (20% a 10 anni) (Figura). In secondo luogo, è necessario considerare che la probabilità di sanguinamento soprattutto gastro-intestinale coinvolge soprattutto i pazienti anziani e che presentano una anamnesi pregressa di ulcera e/o sanguinamento gastrico i quali dovrebbero essere esclusi dal trattamento.

Analogamente potrebbe essere opportuno creare una sorta di algoritmo per definire la probabilità di sanguinamento analogamente all'indice HAS-BLED attualmente in uso per definire il rischio a priori nei pazienti da sottoporre al trattamento anticoagulante orale per la fibrillazione atriale. Terzo aspetto, di grande rilevanza, è il significato relativo della prevenzione rispetto agli eventi avversi. Gli studi hanno dimostrato che nella maggior parte dei casi il numero eventi cardiovascolari prevenuti

corrisponde all'eccesso di sanguinamento con una corrispondenza tra NNT e NNH. Tuttavia, la entità clinica degli episodi avversi risulta in molti casi molto più limitata delle evenienze cardiovascolari e in termini di intervento è difficile sostenere che per evitare un modesto e correggibile sanguinamento gastrico sia ragionevole rischiare un evitabile infarto miocardico. La sproporzione nella entità della ricaduta clinica è evidente, ma se gli studi si basano solo sulla conta degli eventi non indicizzati per rilevanza, si possono raggiungere conclusioni che non corrispondono affatto al carico di malattia che invece caratterizza la medicina nella sua essenza più giornaliera. Forse un approccio più obiettivo alla realtà degli studi dovrebbe contrapporre eventi

della stessa entità clinica (sanguinamenti maggiori, intracranici ed eventi cardiovascolari) con conseguente lettura più obiettiva dell'impatto preventivo della aspirina. Quarto aspetto, la natura degli studi clinici dai quali le evidenze sono derivate e che presentano livelli di rischio di base della popolazione estremamente diversi (Tabella 1) ed in molti casi inferiori al livello del 20% a 10 anni descritto in precedenza come soglia del potenziale beneficio. Inoltre gli studi recenti cui è stato attribuito il ruolo di carnefici del ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria, sono caratterizzati da elementi metodologici che precludono la piena dimostrazione della efficacia della aspirina. In particolare ASCEND è stato condotto nella popolazione diabetica in cui la

Uso di ASA e prevenzione primaria di eventi CVS Eterogeneità degli studi clinici













Trial	Popolazione	Età (anni)	LD-ASA dosaggio	Rischio di primo evento CVS a 10 anni
WHS (2005) ⁶	D apparentemente sane (n=39,876)	≥45	100 mg a giorni alterni	 2,5%
HOT study (1998) ³	U/D con PAD 100-115 mmHg (n=18,790)	50-80	75 mg/die	 3,6%
PPP (2001) ⁵	U/D con ≥1 fattore di rischio CVS (n=4,495)	50-80+	100 mg/die	 4,3%
PHS (1989) ²	U (Medici) apparentemente sani (n=22,071)	40-84	325 mg a giorni alterni	 4,8%
BDT (1988) ¹	U (Medici) apparentemente sani (n=5,139)	50-78	500 mg/die	 8,9%
TPT (1998) ⁴	U ad alto rischio cardiovascolare (n=5,499)	45-69	75 mg/die	 12,4%
POPADAD	U/D con Diabete e PAD (n=1276)	>40	100 mg/die	N.A.
JPAD	U/D con Diabete (n=2539)	30-85	81-100 mg/die	 12,5%
AAA	U/D ABI <0,95 (n=3350)	50-75	100 mg/die	 12,8%
JPPP	U/D con FDR multipli (n=14464)	60-85	100 mg/die	 5,7%
ASCEND	U/D Diabete (n=15480)	>40	100 mg/die	 10,2%
ARRIVE	U/D+2/3 FDR (TCV risk 10-20%) (n=12546)	>20	100 mg/die	 6,9%
ASPREE	U/D anziani (n=19114)	>65-70	100 mg/die	 8,9%

Tabella 1

aspirina ha una efficacia preventiva più limitata a fronte di un incremento del rischio di sanguinamento, lo studio ASPREE è stato condotto in anziani a basso rischio cardiovascolare che rappresentano il prototipo della bassa probabilità di successo e dell'elevato rischio di emorragia e lo studio ARRIVE che ha escluso pazienti a rischio di sanguinamento maggiore ma con rischio cardiovascolare troppo basso per rendere evidente il beneficio con aspirina.

In questa ottica appare chiaro che anche le numerose meta-analisi derivate da questi studi rappresentino un concentrato di tutti i problemi descritti in precedenza e abbiano derivato una serie di raccomandazioni che probabilmente andranno riviste a mente fredda. In questa ottica anche le recenti linee guida ACC/AHA per la prevenzione non si sono sbilanciate più di tanto nell'impiego della terminologia a sfavore della aspirina suggerendone l'uso "*Infrequently*" che in termini clinici è di difficilissima interpretazione e lascia ampi spiragli di interpretazione verso una logica futura e razionale che identifichi coloro ai quali tale avverbio dal significato molteplice non si applichi.

In conclusione, la indubbia mancanza di novità terapeutiche in ambito cardiovascolare ha indotto ad una serie di ripensamenti su alcuni aspetti di sicurezza di impiego che in molti casi sono marginali rispetto al beneficio ed in altri debbono essere interpretati sulla base delle caratteristiche dei pazienti a cui si applicano e non possono diventare norme di diritto universale.

La lecita ricerca in ambito di sicurezza di impiego, non deve però essere considerata sullo stesso piano paritario delle stime di efficacia, in quanto proprio quest'ultima condiziona inevitabilmente un aumento della probabilità di effetti indesiderati derivanti dal meccanismo d'azione del farmaco la cui capacità di generare un beneficio clinico è condizionata alla possibilità di estendere la sua azione anche ad altri organi ed apparati.

Il limite della sicurezza è lecito, però dovrebbe essere un ostacolo soltanto quando questo ostacolo oscura la vista del vantaggio e non quando ne limita solo marginalmente la visione in un numero ristretto di possibili beneficiari. Non ci sono dubbi che non proteggere i pazienti è profondamente sbagliato, ma non prevenire per proteggere a priori appare altrettanto lontano dai principi della medicina.

Bibliografia

1. Piepoli MF, et al, ESC Scientific Document. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37: 2315–2381.
2. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2016;164: 836–845.
3. Fox CS, et al. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2015;132:691–718.
4. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849–1860.
5. McNeil JJ, et al, ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on all-cause mortality in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1519–1528.
6. Gaziano JM, et al, Committee AE. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018;392:1036–1046.
7. Bowman L, et al; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018;379:1529–1539.
8. McNeil JJ, et al, ; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. N Engl J Med 2018;379:1509–1518.

Inibizione della xantina ossidasi e protezione cardiovascolare e renale. *Dallo studio FREED evidenze di efficacia protettiva di febuxostat nel paziente iperuricemico*

Giovambattista Desideri¹, Claudio Borghi²

¹ Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

² Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

In corso di trattamento con inibitori della xantina ossidasi (XO), enzima chiave della via metabolica che porta alla formazione di acido urico, è stato descritto un significativo miglioramento della frazione di eiezione, dell'indice cardiaco, del volume telesistolico e dell'efficienza miocardica.

Nel corso degli ultimi anni un crescente interesse è stato rivolto dalla letteratura scientifica alla xantina ossidoreduttasi – meglio nota come di xantina ossidasi (XO), enzima chiave della via metabolica che porta alla formazione di acido urico (1) – quale determinante fisiopatologico centrale delle problematiche cardio-nefro-metaboliche nel paziente iperuricemico e, conseguentemente, quale potenziale target terapeutico in prevenzione cardiovascolare (2). Le evidenze sperimentali, infatti, supportano in modo piuttosto convincente l'ipotesi di un potenziale vantaggio terapeutico derivante dalla inibizione della XO (3). Nel topo knock-out per l'ApoE, ad esempio, la somministrazione di febuxostat, inibitore potente e selettivo della XO, è in grado di ridurre l'estensione delle lesioni aterosclerotiche, al cui sviluppo questo modello sperimentale è geneticamente pronò, e la produzione di proteine infiammatorie

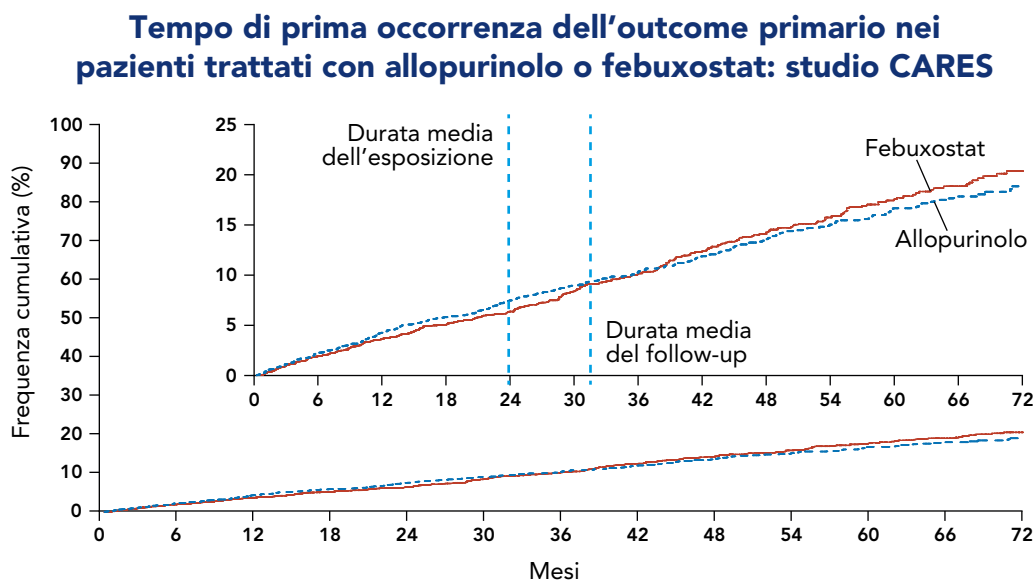
e di migliorare la biodisponibilità di ossido nitrico (4). In linea con le evidenze sperimentali, in ambito clinico è stato descritto un significativo miglioramento della funzione endoteliale, sia valutata come vasodilatazione flusso-mediata che come risposta del flusso ematico nell'avambraccio isolato e perfuso all'infusione di acetilcolina, e dei parametri di stress ossidativo sistemico in corso di trattamento con inibitori della XO (5). A livello cardiaco è stato descritto un significativo miglioramento della frazione di eiezione, dell'indice cardiaco, del volume telesistolico e dell'efficienza miocardica in corso di trattamento con inibitori della XO (5).

In ambito trialistico, lo studio *Oxypurinol Therapy for Congestive Heart Failure* (OPT-CHF), che ha arruolato 405 pazienti con scompenso cardiaco moderato-severo a ridotta frazione di eiezione (classe NYHA III/IV), ha evidenziato un miglioramento clinico in corso di tratta-

mento con ossipurinolo, metabolita attivo di allopurinolo, nei pazienti con aumentati livelli circolanti di acido urico (6). In controtendenza con queste evidenze, lo studio *Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients* (EXACT-HF), che ha arruolato 253 pazienti iperuricemici (uricemia >9.5 mg/dl), con scompenso cardiaco sintomatico a ridotta frazione di eiezione, randomizzati al trattamento con allopurinolo 600 mg/die o placebo per 24 settimane, non ha dimostrato differenze significative nei due bracci di trattamento relativamente all'outcome primario (sopravvivenza, peggioramento dello scompenso cardiaco e stato funzionale globale) (7). Più recentemente lo studio *Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities* (CARES) ha confrontato l'efficacia su un outcome specificamente cardiovascolare dei due inibitori di riferimento della XO, febuxostat ed allopurinolo (8). Lo studio ha arruolato 6190 pazienti gottosi con storia di malattia cardiovascolare randomizzati al trattamento con febuxostat o allopurinolo, con un follow-up mediano di 32 mesi. La frequenza di eventi cardiovascolari è risultata simile nei due bracci di trattamento ma nei pazienti trattati con febuxostat è stato osservato un rischio di mortalità cardiovascolare e totale significativamente più alto rispet-

to ai pazienti trattati con allopurinolo (+34%, $p=0.03$ e +22%, $p=0.04$, rispettivamente). Nell'interpretazione di questi risultati non appare inutile sottolineare come lo studio, con disegno di non inferiorità, non prevedesse un braccio placebo. La succitata differente frequenza di mortalità nei 2 bracci di trattamento potrebbe, quindi, esprimere tanto una neutralità di febuxostat a fronte di una efficacia protettiva di allopurinolo quanto una neutralità di allopurinolo e conseguentemente una pericolosità intrinseca di febuxostat (9).

Lo studio CARES, invero, presenta molte limitazioni che ne minano non poco la solidità dei risultati. La cosa che più immediatamente balza agli occhi è la prematura discontinuazione del trattamento, soprattutto entro i primi 24 mesi dalla randomizzazione, nella larga maggioranza dei pazienti (55.9% per allopurinolo e 57.3 per febuxostat). Questo aspetto assume particolare significato in relazione alla constatazione che la quota maggiore dell'eccesso di mortalità osservato nei pazienti trattati con febuxostat è stata registrata dopo la discontinuazione dei trattamenti mentre nella fase antecedente il nadir della discontinuazione medesima (2 anni) il trend della mortalità era esattamente l'opposto, con un vantaggio a favore di febuxostat (Figura 1). È evidente che una analisi *intention-to-treat*, certa-



Outcome primario: morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione per angina instabile

modificata da ref. 8

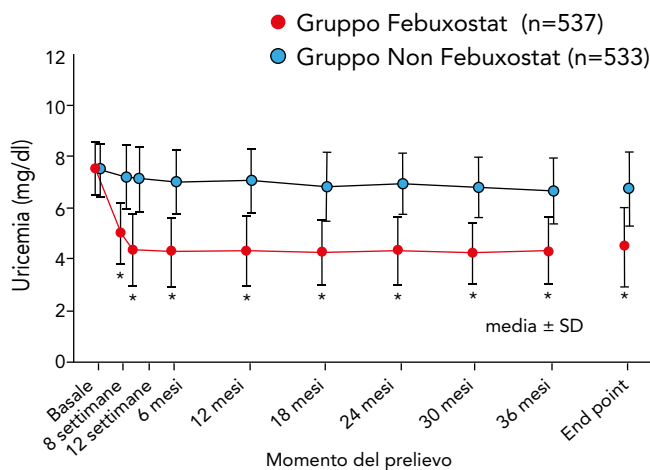
Figura 1

mente vantaggiosa nel replicare un contesto di "mondo reale", perde molta della sua validità intrinseca in presenza di una tasso di discontinuazione così elevato. I risultati del *Febuxostat for Cerebral and Cardiore-*

novascular Events Prevention Study (FREED), appena pubblicati, producono nuove evidenze a supporto di una possibile protezione cardiovascolare derivante dall'inibizione della XO (10) ed al tempo forniscono

alcuni spunti interpretativi dei risultati dello studio CARES (8). Lo studio FREED, multicentrico, prospettico, randomizzato in aperto con analisi in cieco degli endpoint, ha arruolato 1070 individui ultrasessantacinquenni iperuricemici (uricemia >7.0 e ≤9.0 mg/dl), a rischio di eventi cerebrali, cardiovascolari o renali in ragione della presenza di ipertensione, diabete mellito di tipo 2, malattia renale (filtrato glomerulare stimato ≥30 e <60 mL/min/1.73m²) o di una storia di malattia cardio o cerebrovascolare almeno 3 mesi prima dell'arruolamento. I partecipanti allo studio sono stati assegnati a due regimi di trattamento, febuxostat o non-febuxostat, rispettivamente, per un periodo di 36 mesi. Il disegno dello studio prevedeva una dose di partenza di febuxostat di 10 mg/die titolata a 20 mg/die dopo 4 settimane e, quindi, alla dose target di 40 mg/die dopo ulteriori 4 settimane. Nel braccio non-febuxostat era prevista la possibilità di utilizzare allopurinolo 100 mg/die in caso di incrementi dell'uricemia nel corso dello studio. Per entrambi i bracci di trattamenti era prevista la possibilità di una modulazione della dose di inibitore della XO per evitare che l'uricemia scendesse al di sotto dei 2 mg/dl. Il protocollo di studio prevedeva anche che venissero prescritte modifiche dello stile di vita e che i trattamenti concomitanti (antiaggreganti, antipertensivi ed ipolipemizzanti in particolare) non venissero sostanzialmente modificati nel corso dello studio. L'outcome primario composto dello studio comprendeva eventi cerebrali fatali e non fatali, eventi cardiovascolari e renali, e mortalità per cause vascolari non cerebrali o cardio-renali. Lo studio prevedeva come outcome secondari ogni singolo componente degli eventi cerebrali, cardiovascolari o vascolari renali ed un endpoint hard definito come un composito di mortalità per tutte le cause, malattia cardiovascolare o malattia corona-

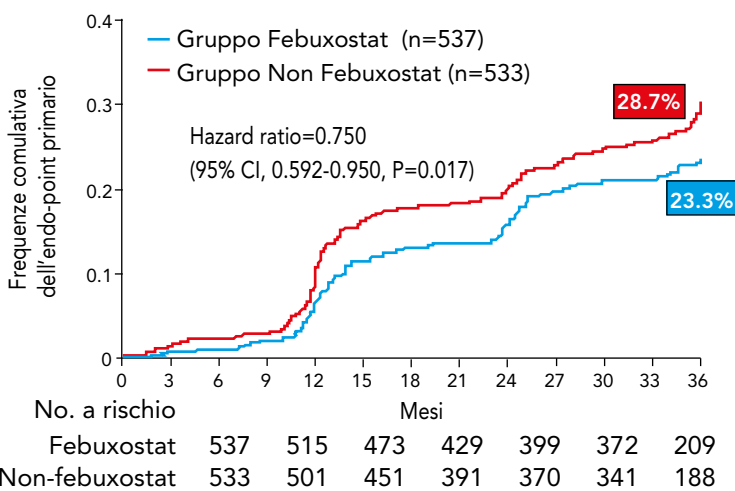
Variatione dell'uricemia nel corso dello studio FREED nei due gruppi di trattamento



modificata da ref. 10

Figura 2

Tempo di prima occorrenza dell'outcome primario nei pazienti trattati con allopurinolo o febuxostat: studio FREED



modificata da ref. 10

Figura 3

La xantina ossidasi pare rappresentare un importante bersaglio terapeutico in prevenzione cardiovascolare quando la sua attività viene aumentata per effetto di uno stimolo ipossico/ischemico o infiammatorio cronico, quale quello rappresentato dalla flogosi vascolare aterogena. Ne consegue la necessità di poter disporre di misure affidabili e riproducibili del grado di attività della xantina ossidasi per individuare al meglio gli individui, probabilmente molti, che possono maggiormente beneficiare di un blocco potente e selettiva.

rica non fatale. A partire dalla ottava settimana e, quindi, per tutta la durata dello studio i livelli circolanti di acido urico sono risultati significativamente più bassi nel gruppo febuxostat (4.50 ± 1.52 vs 6.76 ± 1.45 mg/dl, rispettivamente $P < 0.001$) (Figura 2). L'outcome primario è risultato significativamente più basso nel braccio febuxostat (hazard ratio 0.750, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.592 e 0.950, $p=0.017$) (Figura 3), riduzione principalmente trainata dalla riduzione degli eventi renali (16.2% nel braccio febuxostat vs 20.5% nel braccio non-febuxostat, hazard ratio 0.745, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.562-0.987, $p=0.041$). I risultati dello studio FREED sembrano, quindi, suggerire l'interessante prospettiva che il trattamento con febuxostat in pazienti iperuricemici non gottosi possa tradursi in una efficace protezione cardio-renale (10).

Nello studio FREED l'occorrenza di eventi cardiocerebrovascolari maggiori, come pure la mortalità, sono risultate simili nei due gruppi di trattamento. Considerando che solo il 27% dei pazienti assegnati al gruppo non-febuxostat ha ricevuto nel corso dello studio un trattamento con allopurinolo, i risultati dello studio FREED sembrano poter sconfessare l'ipotesi di una intrinseca pericolosità di febuxostat da taluni postulata all'indomani della pubblicazione dei risultati dello studio CARES. In linea con questa ipotesi interpretativa, anche nello studio *Febuxostat Versus Placebo Randomized Controlled Trial Regarding Reduced Renal Function in Patients With Hyperuricemia Complicated by Chronic Kidney Disease Stage 3* (FEATHER) il trattamento con febuxostat è risultato associato ad un numero di problematiche cardiovascolari e cerebrali, riportate nello studio nell'ambito degli eventi avversi, simili al placebo (11). Gli studi CARES e FREED presentano

alcune non trascurabili differenze che appare opportuno discutere. In primo luogo, i pazienti arruolati nello studio CARES dovevano avere tutti una diagnosi di gotta (9). Considerando che dall'analisi dei risultati dello studio CARES è emersa una interazione tra trattamento con allopurinolo o febuxostat in termini di uso di farmaci antinfiammatori non steroidei e di non assunzione di aspirina a basse dosi, è possibile che questa diversità di trattamento possa avere influenzato in qualche misura l'aumento della mortalità per tutte le cause e della mortalità cardiovascolare nei pazienti trattati con febuxostat rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con allopurinolo, pur a fronte di un numero di eventi avversi cerebrali e cardiovascolari non dissimile nei due gruppi di trattamento (8,9).

Un secondo, e probabilmente più importante, elemento di differenziazione è rappresentato dalle comorbilità cardiovascolari nei due studi. Nello studio FREED l'8.4% dei pazienti erano coronaropatici, il 6.9% era affetto da scompenso cardiaco, il 6% aveva storia di eventi cerebrovascolari ed il 2.3% era vasculopatico (10). Nello studio CARES la storia di eventi cardiovascolari maggiori era un criterio di inclusione e, conseguentemente, la prevalenza della comorbilità cardiovascolari era assai maggiore (38.6% infarto miocardico, 27.6% ospedalizzazione per angina instabile, 36.4% sottoposti a rivascolarizzazione coronarica, 20.1% affetti da scompenso cardiaco, 14.% stroke, 13.3% arteriopatia periferica) (8). Queste differenze potrebbero, almeno in linea di principio, aver condizionato in qualche misura la risposta al trattamento con un potente inibitore della XO quale febuxostat. Il livello di attività della XO, infatti, può variare considerevolmente da individuo ad individuo in relazione a fattori genetici e alla disponibilità di substrato o anche a condizioni cliniche concomitanti. Nei pazienti con scompenso cardiaco, ad esempio, i livelli di attività della XO variano in funzione dello stadio clinico della patologia (12). Nei pazienti in classe NYHA II una iperattività della XO si osserva in circa il 20% dei casi mentre nel 10% dei casi si osserva un basso livello di attività di questo enzima. Nei pazienti con scompenso cardiaco in classe III/IV queste percentuali salgono a circa il 35% e a circa il 18%, rispettivamente (12) (Figura 4).

È interessante notare come sia l'aumentata attività che la ridotta attività della XO siano associate ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e ad una aumentata mortalità (12). Sulla base di queste evidenze è lecito ipotizzare che i soggetti che maggiormente

Associazione tra attività della xantina ossidasi e classe funzionale NYHA in pazienti con scompenso cardiaco

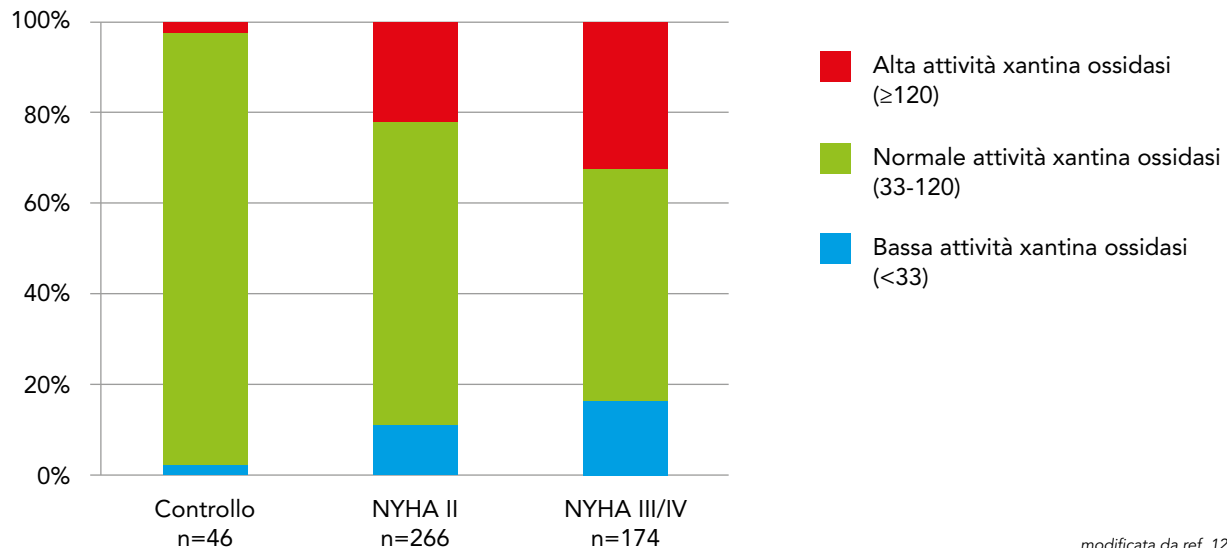


Figura 4

possano trarre il maggior beneficio dell'inibizione della XO siano quelli nei quali i livelli di attività sono aumentati (o quantomeno normali) ma non quelli con bassi livelli di attività della XO. In questa ottica si potrebbe arrivare ad ipotizzare, ovviamente in un contesto squisitamente speculativo, che l'inefficacia dell'inibizione della XO con allopurinolo alla dose di 600 mg/die nel ridurre l'outcome primario nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione arruolati nello studio EXACT-HF possa, nella realtà dei fatti, nascondere la reciproca elisione del possibile vantaggio nei pazienti scompensati con alti livelli di attività della XO e del possibile svantaggio nei pazienti con bassi livelli di attività della XO (7) (Figura 5).

Invero, una elegante meta-analisi di studi randomizzati controllati realizzata da Brendemier et al (13) ha evidenziato come il trattamento con allopurinolo possa tradursi in una riduzione degli eventi cardiovascolari solo per dosaggi ≤300 mg/die (Figura 6). Analogamente, è possibile che nei pazienti dello studio CARES, tutti con un profilo di rischio cardiovascolare estremamente elevato in ragione delle numerose ed importanti comorbilità cardiovascolari, il livello di attività della XO potesse essere non uniforme in tutta la popolazione

studiata. Ipotizzando una distribuzione normale dei livelli di attività della XO in questa popolazione, appare plausibile che a fronte di una quota di pazienti con livelli elevati di attività della XO nei quali il blocco potente dell'enzima avrebbe potuto tradursi in una efficace azione protettiva, esistesse una popolazione dei pazienti di simile proporzione nei quali il basso livello di attività della XO potrebbe avere reso inutile, se non svantaggiosa, l'ulteriore inibizione dell'attività enzimatica. In linea con questa ipotesi interpretativa, nello studio FEATHER l'efficacia del trattamento con febuxostat nel rallentare la progressione del danno renale nei pazienti iperuricemici è risultata soprattutto evidente nei soggetti con un minor grado di compromissione renale nei quali gli aumentati livelli circolanti di acido urico potevano essere soprattutto espressione di una aumentata attività della xantina ossidasi (11).

A questo riguardo, non appare inutile sottolineare come nello studio CARES il 39% dei pazienti sia stato trattato con febuxostat alla dose di 80 mg/die mentre nello studio FREED il 67.4% dei pazienti sia stato trattato con febuxostat alla dose di 40 mg/die. Il minor grado di comorbilità cardiovascolari nei pazienti arruolati negli studi FREED e FEATHER, unitamente

ai più bassi dosaggi di febuxostat utilizzati, possono quindi contribuire a spiegare le differenze osservate in questi studi rispetto al CARES.

Conclusioni

Le evidenze della letteratura trialistica sembrano suggerire la possibilità che il blocco della XO possa configurarsi come un prezioso strumento di protezione cardiovascolare in molti ma non in tutti i pazienti ad aumentato rischio cardiovascolare. Il presupposto fisiopatologico di un trattamento efficace è rappresentato dalla definizione del relativo bersaglio terapeutico. Nel caso della XO ossidasi, la sua potente inibizione farmacologica ha un senso nella misura in cui il livello di attività dell'enzima è aumentato, o quantomeno "normale". All'opposto, in presenza di livelli ridotti dell'attività di questo enzima, quali paiono potersi osservare in una certa quota di pazienti con patologia cardiovascolare in fase avanzata, non solo è probabilmente inutile dal punto di vista farmacologico, ma potrebbe essere addirittura sfavorevole. Ognuno dei processi biologici nel nostro organismo, infatti, risponde ad un delicato equilibrio funzionale: né troppo, né troppo poco. La XO parrebbe, quindi, rappresentare un importante bersaglio terapeutico in prevenzione cardiovascolare in quelle condizioni, assai frequenti, nella quali la sua attività viene esageratamente aumentata per effetto di uno stimolo ipossico/ischemico o infiammatorio cronico, quale quello rappresentato dalla flogosi vascolare aterogena. Il naturale derivato di questa ipotesi interpretativa è rappresentato dalla necessità di poter disporre di misure affidabili e riproducibili del grado di attività della XO per individuare al meglio quegli individui, probabilmente molti, che possono maggiormente beneficiare di un blocco potente e selettivo della XO.

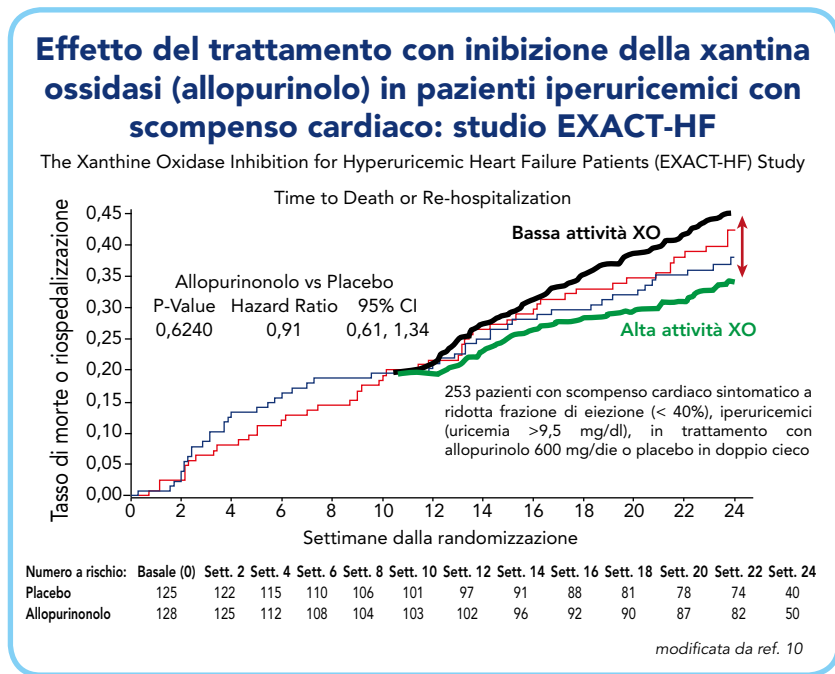


Figura 5

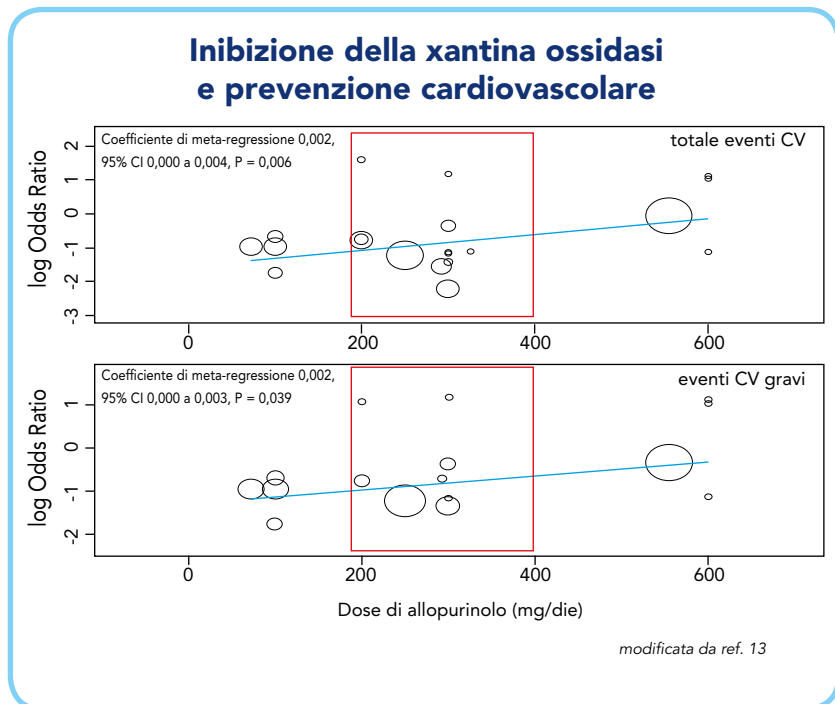


Figura 6

Bibliografia

1. Battelli MG, Bolognesi A, Polito L. Pathophysiology of circulating xanthine oxidoreductase: new emerging roles for a multi-tasking enzyme. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(9):1502-17.
2. Berry CE, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol* 2004;555(3): 589-606.
3. Schröder K, Vecchione C, Jung O, et al. Xan-

- thine oxidase inhibitor tungsten prevents the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice fed a Western-type diet. *Free Radic Biol Med.* 2006;41(9):1353-60
4. Nomura J, Busso N, Ives A, et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. *Sci Rep.* 2014 Apr 1;4:4554. doi:10.1038/srep04554
 5. Higgins P, Dawson J, Lees KR, McArthur K, Quinn TJ, Walters MR. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2012 Aug;30(4):217-26
 6. Hare JM, Mangal B, Brown J. Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure Results of the OPT-CHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309.
 7. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation.* 2015;131(20):1763-71.
 8. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1200-1210.
 9. Katsiki N, Borghi C. The future of febuxostat after the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities (CARES) trial: who CARES? *Expert Opin Pharmacother.* 2018 Oct 4:1-4. doi: 10.1080/14656566.2018.1532503
 10. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDY (FREED) investigators. Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDY. *Eur Heart J.* 2019 Mar 7. pii: ehz119. doi: 10.1093/eurheartj/ehz119.
 11. Kimura K, Hosoya T, Uchida S et al. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 72(6): 798-810.
 12. Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, et al. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:151-157.
 13. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, et al. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Feb 7;18(1):24. doi: 10.1186/s12872-018-0757-9.

Il ruolo dell'automisurazione pressoria nel paziente cronico. Uno strumento per l'aderenza e la persistenza

Giovambattista Desideri

Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

Pur rappresentando la prima causa di mortalità nei paesi industrializzati, il peso delle malattie cardiovascolari negli ultimi decenni è mediamente diminuito in tutte le fasce di età e in misura maggiore per le donne. Questa riduzione è da ricondurre a trattamenti specifici, principalmente per lo scompenso cardiaco e per la prevenzione secondaria dopo un infarto del miocardio o una rivascolarizzazione e al miglior controllo dei fattori di rischio (ipertensione arteriosa e ipercolesterolemia in primis).

Le malattie cardiovascolari rappresentano attualmente la prima causa di mortalità nei paesi industrializzati e si prevede che lo diventino anche nei paesi in via di sviluppo entro il 2020 (1). Il nostro Paese non fa eccezione a questa diffusione epidemica delle malattie cardiovascolari che ancora oggi costituiscono uno dei più importanti problemi di salute pubblica per il loro rilevante impatto in termini di morbidità, mortalità e disabilità (2). Invero, il peso delle malattie cardiovascolari dal 1971 al 2000 è mediamente diminuito in tutte le fasce di età, in misura maggiore per le donne, anche se queste patologie restano comunque la principale causa di decesso per entrambi i sessi dopo i 65 anni (2). Il più importante contributo al sostanziale dimezzamento della mortalità totale che si è osservato nel corso degli ultimi 40 anni (riduzione del 53% tra il 1970 e il 2008) è derivato proprio dalla riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari stimato nella misura del 63%. Circa il 40% di questa riduzione è da ricondurre a trattamenti specifici,

principalmente alle terapie per lo scompenso cardiaco (14%) e per la prevenzione secondaria dopo un infarto del miocardio o una rivascolarizzazione (6%) (Figura 1) (2). Circa il 55% è invece attribuibile al miglior controllo dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare nella nostra popolazione, ipertensione arteriosa (25%) ed ipercolesterolemia in primis (23%) (2). Invero, nonostante la disponibilità di farmaci di documentata efficacia in prevenzione cardiovascolare, un'elevata percentuale di pazienti continua ad avere un profilo di rischio inaccettabilmente elevato. Uno dei più importanti determinanti di questo incompleto successo terapeutico è rappresentato dalla scarsa aderenza ai diversi trattamenti di volta in volta prescritti. Dalle analisi contenute nel Rapporto OsMed 2015, meno della metà dei pazienti (42%) affetti da ipertensione arteriosa assume il trattamento antipertensivo con continuità (3). Invero, l'effettiva aderenza dei pazienti alle terapie ha ricevuto negli anni un'attenzione decisamente inferiore da

L'effettiva aderenza dei pazienti alle terapie rappresenta un'area di intervento di importanza strategica poiché - lapalissianamente parlando - nessun farmaco può funzionare se non viene assunto regolarmente.

parte della comunità scientifica rispetto alla definizione delle strategie terapeutiche di volta in volta più opportune, ma è indubbio che questa tematica oggi rappresenta un'area di intervento di importanza strategica perché - lapalissianamente parlando - nessun farmaco può funzionare se non viene assunto regolarmente. "Aumentare l'efficacia di adesione alla terapia - si legge nella relazione del 2003 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - potrebbe avere un impatto molto maggiore sulla salute della popolazione di qualsiasi miglioramento medico specifico" (4). Peraltro, la frequente coesistenza di polipatologie, con i conseguenti politrattamenti, certamente non favorisce l'aderenza terapeutica in quanto gli schemi di trattamento variamente articolati da un lato espongono il paziente ad un aumentato rischio di errori nell'assunzione dei farmaci e dall'altro rendono non poco complicata l'osservanza piena delle prescrizioni terapeutiche, anche e soprattutto in ragione del fatto che non di rado si tratta di soggetti anziani (5). Quanto sopra esposto suggerisce

Il JAMA, negli ultimi tempi, ha dedicato ai pazienti delle campagne di lotta all'ipertensione che enfatizzano l'importanza del controllo della pressione arteriosa al di fuori dello studio medico attraverso il monitoraggio in ambulatorio e, soprattutto, l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa.

l'opportunità di prevedere sempre la centralità del paziente e la sua fattiva partecipazione nell'ambito del progetto terapeutico (5), di gerarchizzare gli interventi terapeutici privilegiando, in primis, quelli che garantiscono la massima resa in termini di protezione/prevenzione, e di stabilire una rete di alleanze gestionali che possano favorire il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. La misurazione domiciliare della pressione arteriosa e il coinvolgimento attivo del farmacista rappresentano due aree di intervento che senza dubbio hanno tutte le potenzialità per implementare il controllo di quello che ancora oggi, inaccettabilmente, rappresenta il più importante fattore di rischio cardiovascolare.

Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa
"L'ipertensione arteriosa è un problema di salute pubblica di proporzioni globali". Il titolo dell'editoriale di Naomi D. L. Fisher e Gregory Curfman,

recentemente pubblicato su JAMA (6), non lascia dubbi sull'impatto enorme dell'ipertensione arteriosa sulla salute del singolo individuo e della collettività. Non sorprende, quindi, che una delle più prestigiose riviste di medicina interna - JAMA per l'appunto - negli ultimi tempi abbia dedicato una crescente attenzione alla rilevanza della "pandemia ipertensione" proponendo una "call to action" globale che coinvolga non solo i clinici e, più in generale, i professionisti di area sanitaria ma anche i governi e le organizzazioni non governative per contrastare la persistenza e la diffusione di questo "killer silenzioso" (7). Opportunamente, il messaggio di salute pubblica promosso da JAMA viene rivolto anche agli utenti finali delle campagne di lotta all'ipertensione arteriosa, i pazienti, a cui la rivista ha dedicato due "patient

Spiegazione della diminuzione dei decessi per cardiopatia coronarica in Italia tra il 1980 ed il 2000

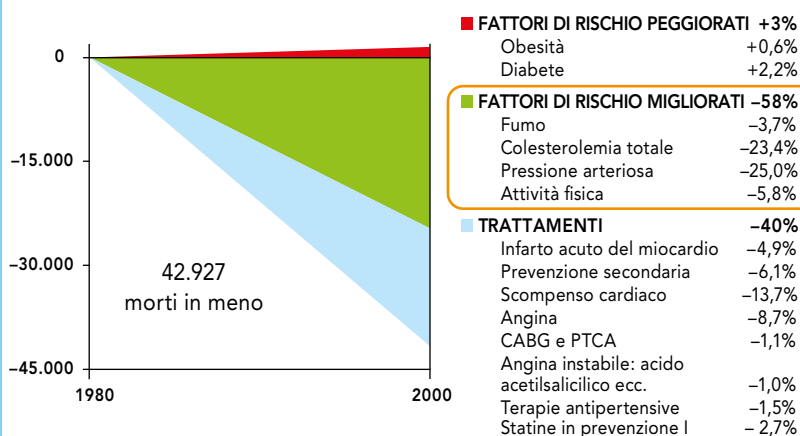


Figura 1

page” che enfatizzano l’importanza del controllo della pressione arteriosa al di fuori dello studio medico attraverso il monitoraggio ambulatorio e, soprattutto, l’automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: *“controlla la tua pressione a casa; se sei iperteso, sapere come controllare la tua pressione è utile ed importante”* (8,9). L’automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta, invero, un prezioso strumento per il coinvolgimento del paziente e la sua fidelizzazione nei riguardi del progetto terapeutico. Il diretto riscontro da parte del paziente di valori pressori non adeguatamente controllati rappresenta un momento di sensibilizzazione e di responsabilizzazione nei confronti della propria condizione di iperteso mentre la verifica di una adeguata risposta al trattamento antipertensivo, farmacologico o non farmacologico che sia, rappresenta un elemento di incoraggiamento a seguire le indicazioni terapeutiche ricevute. La disponibilità di misurazioni pressorie ripetute rappresenta un elemento di condivisione/concordanza medico-paziente senza dubbio utile per ridurre una eventuale inerzia terapeutica da parte del medico e per implementare l’aderenza da parte del paziente, a tutto vantaggio del controllo della pressione arteriosa (10). Opportunamente le linee guida per l’ipertensione arteriosa raccomandano l’uso dell’automisurazione della pressione arteriosa sia ai fini diagnostici – definizione della presenza di ipertensione arteriosa, di “ipertensione da camice bianco” o di “ipertensione mascherata” - che per monitorizzare la risposta al trattamento (11,12). La soglia di normalità per la pressione domiciliare indicata dalle linee guida europee è rimasta quella dell’edizione 2013, ossia <135/85 mmHg (11), mentre le linee guida americane

Numerose evidenze scientifiche dimostrano in modo convincente come la compartecipazione del farmacista alla gestione dell’ipertensione arteriosa si traduca in concreti vantaggi in termini di controllo pressorio.

rimandano ad una tabella di corrispondenza tra valori di pressione office e valori di pressione domiciliare (Tabella 1) (12).

Il farmacista alleato del paziente iperteso

Le oltre 18.500 farmacie italiane rappresentano un vero e proprio “front office” del Sistema Sanitario Nazionale. È evidente, quindi, come il farmacista rappresenti un prezioso alleato di ogni campagna di implementazione del controllo della pressione arteriosa perché la farmacia è, e lo sarà sempre di più, un punto di incontro sanitario sul territorio. In ragione di questa posizione strategica e delle sue specifiche competenze, il farmacista ha un ruolo fondamentale nell’offrire agli utenti preziosi consigli sui corretti stili di vita e sull’importanza di una osservanza scrupolosa delle prescrizioni terapeutiche nelle patologie croniche ricordando al paziente, soprattutto se anziano, di assumere i farmaci prescritti nei tempi e nei modi indicati dalla terapia, suggerendogli di annotare queste indicazioni e invitandolo a utilizzare i tanti strumenti che favoriscono l’aderenza. Numerose evidenze scientifiche dimostrano in modo convincente come la compartecipazione del farmacista alla gestione dell’ipertensione arteriosa si traduca in concreti vantaggi in termini di controllo pressorio (13,14).

L’intervento giusto al momento giusto

Il controllo ottimale dei fattori di rischio cardiovascolare rappresenta il cardine su cui deve poggiare ogni strategia di prevenzione. Generalmente l’attenzione delle diverse strategie di prevenzione è rivolta alle persone ad alto rischio, perchè in questo gruppo di individui la proporzione di eventi è molto elevata. Tuttavia, va sottolineato che il maggior numero di eventi cardiovascolari si registra nelle classi di rischio dove la popolazione è più ampia, anche se il rischio è più basso. Questo fenomeno è ben conosciuto in campo epidemiologico come “paradosso della prevenzione”: molte persone esposte ad un rischio cardiovascolare modesto possono produrre più casi di malattia di quanti ne produco-

Corrispondenza tra valori di pressione clinica e automisurata a livello domiciliare: linee guida AHA

CLINICA	AUTOMISURAZIONE DOMICILIARE
120/80	120/80
130/80	130/80
140/90	135/85
160/100	145/90

modificata da ref. 12

Tabella 1

Nel corso dell'edizione 2019 del congresso "Attualità in Terapia Cardiovascolare" esperti di prevenzione cardiovascolare si confronteranno per tracciare le coordinate di una collaborazione multispecialistica e multidisciplinare per implementare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, ipertensione in primis.

no poche persone esposte a un rischio elevato (15,16). Appare evidente, quindi, l'opportunità di interventi di prevenzione indirizzati anche a queste ampie fasce di popolazione che nelle generalità dei casi sfuggono agli interventi preventivi.

Anche in questo ambito la figura del farmacista riveste un ruolo di rilievo in quanto egli rappresenta, insieme al medico di medicina generale, il primo interlocutore del paziente che in un contesto "friendly" può ricevere preziose informazioni in tema di prevenzione ed indicazioni su strategie di intervento non farmacologico, nutraceutici in primis, tanto più efficaci quanto più precoce è la loro applicazione.

L'unione fa la forza

Quando un gruppo è compatto si ottengono grandi risultati, quante più persone sono unite nel raggiungere un obiettivo, tanto più facile è raggiungerlo. L'isolazionismo culturale e l'individualismo gestionale non sono funzionali ad un trattamento ottimale delle problematiche assistenziali croniche, che necessariamente richiedono un gioco di squadra per essere efficacemente contrastate. Anche nella gestione dell'ipertensione arteriosa, quindi, la multidisciplinarietà è l'approccio vincente (Figura 2).

Se ne parlerà in occasione dell'edizione 2019 del congresso Attualità in Terapia Cardiovascolare, che si svolgerà a Bologna nei giorni 7-8 giugno sotto la presidenza del Prof. Claudio Borghi, nel corso del quale esperti di prevenzione cardiovascolare si confronteranno per cercare di tracciare le coordinate di una collaborazione multispecialistica e multidisciplinare per implementare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, ipertensione in primis, sfruttando le sinergie tra tutte figure professionali che ruotano intorno al paziente con problematiche cliniche croniche perché quante più persone sono unite nel raggiungere un obiettivo, tanto più facile è raggiungerlo.



Figura 2

Bibliografia

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990- 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
2. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, et al. S. Explaining the Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009;99:1-9.
3. Rapporto OSMED 2015 - "L'uso dei farmaci in Italia". <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/lu-so-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>
4. Sabaté E (ed). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization, 2003.
5. Tinetti ME, Naik AD, Dodson JA. Moving From Disease-Centered to Patient Goals-Directed Care for Patients With Multiple Chronic Conditions: Patient Value-Based Care. *JAMA Cardiol.* 2016 Apr 1;1(1):9-10.
6. Fisher NDL, Curfman G. Hypertension-A Public Health Challenge of Global Proportions. *JAMA.* 2018 Nov 6;320(17):1757-1759.
7. Qamar A, Braunwald E. Treatment of Hypertension: Addressing a Global Health Problem. *JAMA.* 2018 Nov 6;320(17):1751-1752
8. Jill J. Checking Blood Pressure at Home. *JAMA* July 18, 2017 Volume 318, Number 3.
9. Melville S, Burd JB. Monitoring Blood Pressure Outside of the Doctor's Office. *JAMA.* 2018;320(17):1830. doi:10.1001/jama.2018.11644.

10. Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015 Aug 22;386(9995):801-12.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):1269-1324.
13. Margolis KL, Asche SE, Dehmer SP, et al. Long-term Outcomes of the Effects of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Among Adults With Uncontrolled Hypertension: Follow-up of a Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2018 Sep 7;1(5):e181617. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.1617. PubMed PMID: 30646139; PubMed Central PMCID: PMC6324502.
14. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *JAMA*. 2013 Jul 3;310(1):46-56. doi: 10.1001/jama.2013.6549. PubMed PMID: 23821088; PubMed Central PMCID: PMC4311883.
15. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6279):1847-51.
16. Giampaoli S, Riccio C, Vannuzzo D. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008;9(1): 60-67.

La carenza di ferro nello scompenso cardiaco: se la cerchi... la trovi

Giovambattista Desideri¹, Raffaella Bocale²

¹ Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

² Chirurgia Endocrina, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma

La presenza di un variabile grado di deficit di ferro, assai frequente nello scompenso cardiaco, può influenzare in modo rilevante la prognosi oltre che la qualità di vita dei pazienti. Il problema della carenza marziale resta spesso misconosciuto, soprattutto nel paziente anziano con polipatologie.

Lo scompenso cardiaco rappresenta sempre di più un problema di sanità pubblica in ragione della sua elevata prevalenza, peraltro in continua ascesa, e del suo enorme impatto prognostico *quoad vitam* e *quoad valetudinem*. Nonostante i progressi terapeutici degli ultimi anni, la mortalità e la morbilità legate a questa patologia continuano ad essere rilevanti, anche in ragione delle frequenti comorbilità cardiovascolari e non cardiovascolari che condizionano in varia misura l'evoluzione clinica dello scompenso cardiaco. Il problema è soprattutto rilevante nella popolazione geriatrica dove la prevalenza dello scompenso cardiaco è particolarmente elevata e le comorbilità sono assai frequenti. Tra queste ultime la carenza marziale sta ricevendo un crescente interesse da parte dei ricercatori in quanto la presenza di un variabile grado di deficit di ferro, assai frequente nello scompenso cardiaco, finisce per influenzare in modo rilevante la prognosi oltre che la qualità di vita dei pazienti. Invero il problema della carenza marziale resta spesso misconosciuto, soprattutto nel paziente anziano con polipatologie nel quale altre condizioni morbose finiscono per attirare l'attenzione

del medico. Invero, lo screening sistematico della carenza marziale nel soggetto anziano con scompenso cardiaco appare quantomai opportuno in ragione della sua elevatissima prevalenza. Uno studio osservazionale, recentemente pubblicato, condotto in 141 pazienti con ospedalizzati in una struttura geriatrica (età media di 88 anni, con un range di età compreso tra 75 e 101 anni) per scompenso cardiaco (36,9% a ridotta frazione di eiezione, 26,2% mid-range e 36,9% a frazione di eiezione conservata) ha dimostrato come, indipendentemente dal tipo di scompenso cardiaco, il 73,8% dei pazienti presentasse una carenza di ferro (95% CI: 65,7%–80,8%), con una frequenza del 57,7% (95% CI: 43,2%–71,3%) nei pazienti con ridotta frazione di eiezione, del 78,4% (95% CI: 61,8%–90,2%) nei pazienti con scompenso cardiaco mid-range e dell'86,5% (95% CI: 74,2%–94,4%) nei pazienti con frazione di eiezione conservata (P=0,003). Questi risultati dimostrano l'elevatissima prevalenza della carenza di ferro nei pazienti geriatrici con scompenso cardiaco richiamando l'attenzione sullo screening sistematico di questa condizione e sulla sua adeguata correzione secondo quanto racco-

mandato dalle linee guida. La carenza marziale, invero, è una delle comorbidità di più frequente riscontro nello scompenso cardiaco, con una prevalenza prossima al 50% tra i pazienti ambulatoriali. Considerando il ruolo fondamentale del ferro nel metabolismo energetico cellulare, oltre che nella sintesi di emoglobina, non sorprende che il deficit marziale si associ ad una ridotta resistenza all'esercizio fisico, ad una riduzione del benessere fisico e ad un peggioramento della qualità di vita nei pazienti con scompenso cardiaco. Invero, l'interesse della letteratura nei riguardi di questa condizione clinica si era inizialmente concentrato sulla anemia secondaria alla carenza di ferro sulla base delle "pionieristiche" evidenze di efficacia del trattamento concomitante con eritropoietina per via sottocutanea e ferro saccarosio per via endovenosa nel migliorare la concentrazione emoglobinica e, al tempo stesso, la frazione di eiezione e la classe funzionale NYHA nei pazienti con scompenso cardiaco.

Questi risultati, decisamente incoraggianti, hanno rappresentato la base per un ampio programma di ricerca finalizzato a valutare l'efficacia terapeutica della darbepoetina alfa – una eritropoietina a lunga durata d'azione – nei pazienti con scompenso cardiaco. Questo approccio terapeutico basato sulla correzione dell'anemia è stato abbandonato dopo la pubblicazione dei risultati dello studio *Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure (RED-HF)*, che descrivevano in corso di trattamento con darbepoetina alfa in pazienti con scompenso cardiaco un aumento dell'incidenza di eventi tromboembolici e di stroke ischemico in assenza di evidente beneficio sull'outcome primario composito di mortalità per tutte le cause e di ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso cardiaco. Questi risultati, rivisitati con il senno di poi, orientavano l'attenzione dei ricercatori sull'opportunità di correggere il deficit marziale più che l'anemia.

Metabolismo del ferro

Il ferro è per sé è potenzialmente tossico per l'organismo in quanto può favorire la formazione di specie reattive dell'ossigeno. Questa sua potenzialità tossicità viene limitata grazie alla sua incorporazione nella ferritina all'interno delle cellule e al legame con la transferrina nel torrente circolatorio. Per lo stesso motivo il ferro che viene somministrato per via endovenosa deve essere racchiuso in un "involucro" simile alla ferritina (Figura 1).

Nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione la diagnosi di carenza di ferro è definita dal riscontro di una ferritina <100 µg/l o di una saturazione della transferrina <20% in presenza di una ferritina compresa tra 100 e 300 µg/l.

Le reazioni avverse al ferro somministrato per via endovenosa dipendono, quindi, dall'involucro più che dal ferro. All'opposto, il ferro per via orale spesso determina effetti indesiderati gastrointestinali proprio in ragione di un suo effetto lesivo diretto sulla mucosa intestinale. Il pool totale di ferro nell'organismo è di 3-5 grammi, due terzi dei quali sono contenuti nell'emoglobina. La quota di ferro "storata" come ferritina è pari a circa 800-1000 mg nell'uomo e 300-550 mg nella donna. Il pool totale di ferro viene regolato sulla base del suo assorbimento a livello del duodeno e del digiuno superiore mentre non esiste una modulazione dell'escrezione. Gli alimenti contengono soprattutto ferro non-eme in una quantità pari a circa 5-6 mg ogni 1000 kcal. L'assunzione giornaliera di ferro ammonta a circa 12-15 mg di cui soltanto 1-2 mg vengono effettivamente assorbiti.

Riconoscere la carenza di ferro

La formula di Ganzoni, pubblicata nel 1970, rappresenta ancora oggi il riferimento per individuare la carenza marziale nelle patologie croniche. L'equazione assume un valore ideale di emoglobina di 15,0 g/dl per un peso corporeo >35 kg o di 13,0 g/dl per i soggetti con un peso minore.

Questa equazione non stima l'entità dei depositi di ferro e conseguentemente prevede una quota extra di ferro di deposito di 500 mg secondo la formula:

$$\text{carenza complessiva di ferro [mg]} = \text{PC [kg]} \\ \times (\text{Hb target} - \text{Hb attuale}) \text{ [g/dl]} \\ \times 2,4 + \text{ferro di deposito [mg]}.$$

Nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione la diagnosi di carenza di ferro è definita da riscontro di una ferritina <100 µg/l o di una saturazione della transferrina <20% in presenza di una ferritina compresa tra 100 e 300 µg/l.

Il ferro per via orale (generalmente alla dose di 100-200 mg/die) deve essere assunto 30-60 minuti prima dei pasti perché l'assorbimento è maggiore a digiuno. In genere sono necessari 2-6 mesi per ripristinare le riserve di ferro.

nale, diarrea, stipsi e colorazione scura delle feci che può simulare un sanguinamento gastrointestinale alto). Il ferro per via orale (generalmente alla dose di 100-200 mg/die) deve essere assunto 30-60 minuti prima dei pasti perché l'assorbimento è maggiore a digiuno. In genere sono necessari 2-6 mesi per ripristinare le riserve di ferro.

Due studi clinici hanno valutato l'efficacia del ferro per via orale nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione. Lo studio *Short Term Oral Iron Supplementation in Systolic Heart Failure Patients Suffering From Iron Deficiency Anemia (IRON-5)* non ha portato a risultati convincenti per l'esiguo numero di pazienti arruolati. Il secondo studio, denominato *Oral Iron Repletion Effects On Oxygen Uptake in Heart Failure (IRON OUT)*, non ha dimostrato alcun vantaggio della terapia marziale per via orale sull'outcome fun-

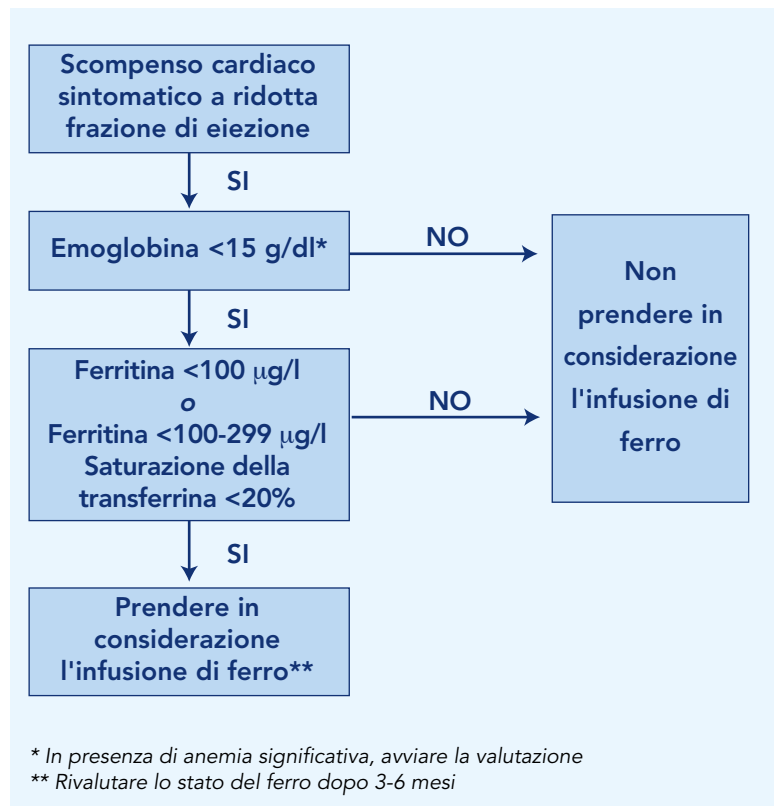
La correzione del deficit marziale

Le preparazioni di ferro per via orale contengono nelle generalità di casi ferro ferroso. I problemi di più frequente riscontro in corso di somministrazione di ferro per via orale sono rappresentati dallo scarso assorbimento a livello intestinale, dal sapore metallico delle diverse preparazioni e dagli effetti indesiderati che si riscontrano in circa il 40% dei trattati (soprattutto a livello intestinale con nausea, flatulenza, dolore addomi-

Nel ferro carbossimaltoso il ferro è legato strettamente al guscio di carboidrati che ne permette un rilascio graduale. Ciò consente la somministrazione di alte dosi di farmaco con una singola infusione, con conseguente miglioramento del comfort del paziente e riduzione del numero di visite.



Algoritmo diagnostico-terapeutico della carenza di ferro nei pazienti con scompenso cardiaco. Linee guida ESC



Modificato da: Ludwig et al, - Wien Klin Wochenschr (2015) 127:907-919

Modificato da: Ponikowski P et al. European Heart Journal (2016) 37, 2129-2200

Figura 1

zionale al punto che gli stessi autori dello studio concludevano che i "risultati del loro studio non supportano la supplementazione marziale per via orale nei pazienti con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione". Invero, da un punto di vista fisiopatologico l'inefficacia della supplementazione marziale per via orale nei pazienti con scompenso cardiaco non sorprende più di tanto se si considera da un lato lo scarso assorbimento intestinale del ferro dovuto ad un ispessimento della mucosa da stasi ematica e dall'altro lo stato infiammatorio cronico che riduce la biodisponibilità di ferro.

La terapia marziale nello scompenso cardiaco prevede la somministrazione per via endovenosa. Tra le diverse formulazioni disponibili il carbosimaltoso ferrico è stato estensivamente studiato nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione e carenza marziale, con robuste evidenze di efficacia.

Nello studio *Ferinject Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF)* il trattamento con carbosimaltoso ferrico ha determinato nel corso di 6 mesi un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti e della loro sintomatologia (miglioramento della classe NYHA) indipendentemente dalla presenza o meno di anemia. Nello studio *ferric CarboxymaltOse evaluatiON on perFORMANCE in patients with IRon deficiency in coMbinatiON with chronic Heart Failure (CONFIRMS-HF)* il trattamento con carbosimaltoso ferrico ha determinato un significativo miglioramento della capacità di esercizio (outcome primario) ed una riduzione delle ospedalizzazioni (outcome secondario) rispetto al placebo.

In linea con queste evidenze, nello studio *Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (EFFECT-HF)* il trattamento con carbosimaltoso ferrico è risultato associato ad un significativo miglioramento della capacità funzionale dei pazienti indipendentemente dalla concomitante presenza di anemia. Il carbosimaltoso ferrico è prescrivibile da scheda tecnica a pazienti con carenza di ferro e concentrazioni di emoglobina ≤ 15 g/dl. Il farmaco può essere somministrato in bolo o in infusione della durata di 15 minuti, avendo cura di non superare la dose di 1000 mg a settimana.

La tipica risposta alla somministrazione di carbosimaltoso ferrico è rappresentata da un rapido aumento della ferritina che può raggiungere anche concentra-

zioni di 500 $\mu\text{g/l}$ per poi declinare gradualmente nel corso di varie settimane o mesi. Per questo motivo è consigliabile monitorizzare l'assetto marziale approssimativamente dopo 3-6 mesi dalla somministrazione di carbosimaltoso ferrico.

La posizione delle linee guida

Le linee guida europee 2016 per la gestione dello scompenso cardiaco raccomandano l'uso del carbosimaltoso ferrico nei pazienti con scompenso cardiaco e carenza marziale (classe della raccomandazione IIa, livello di evidenza A) (Figura 1). Posizione sostanzialmente analoga anche per le linee guida realizzate congiuntamente dall'American Heart Association e dall'American College of Cardiology che considerano ragionevole l'uso della terapia marziale nei pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III e IV e carenza di ferro per migliorare lo stato funzionale e la qualità di vita dei pazienti.

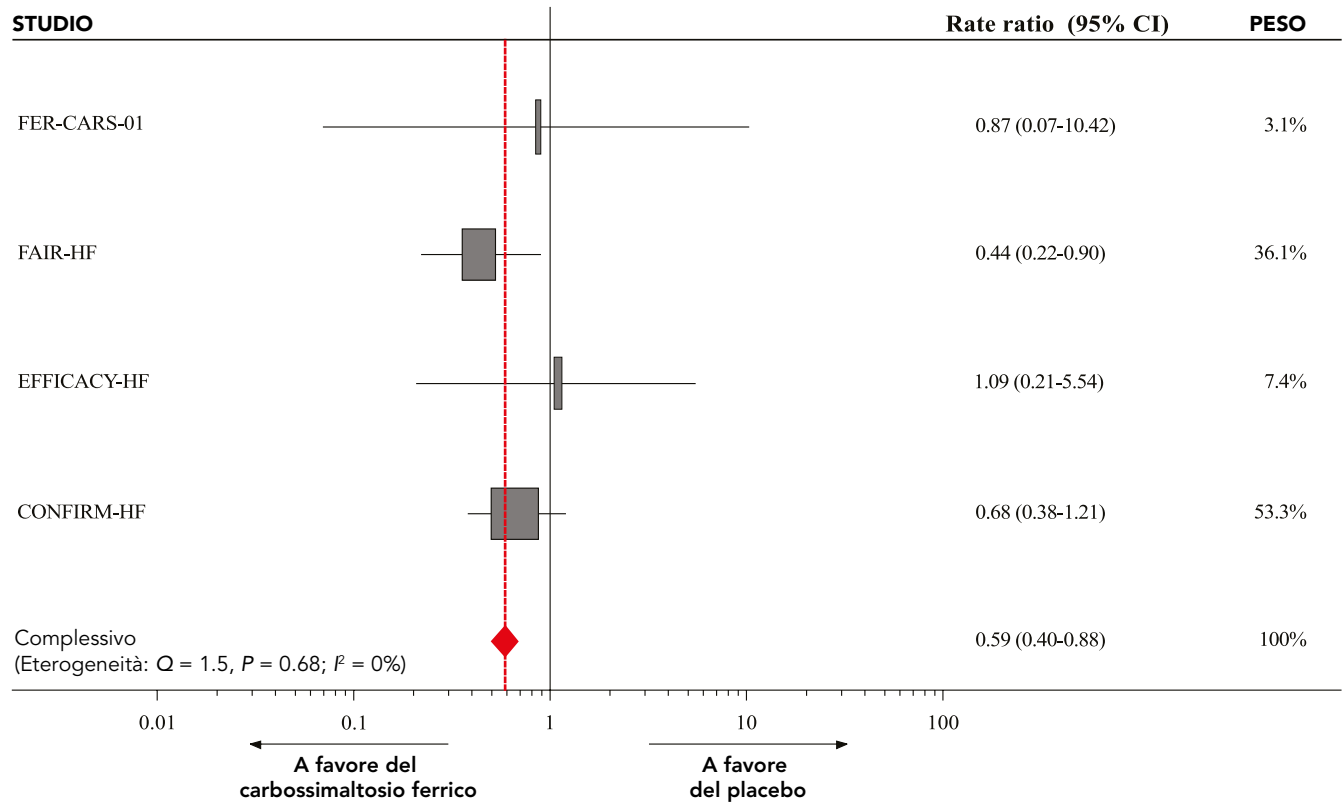
Conclusioni

Le evidenze attualmente disponibili forniscono la convincente dimostrazione che la correzione per via endovenosa della carenza marziale nei pazienti con scompenso cardiaco migliora la qualità di vita, il benessere fisico e la resistenza all'esercizio fisico.

Molti studi, soprattutto quelli di ampie dimensioni, sono stati condotti con il carbosimaltoso ferrico che ha mostrato un ottimo profilo di tollerabilità. I risultati di meta-analisi suggeriscono un effetto favorevole della terapia marziale per via endovenosa anche sulle reospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei pazienti con deficit di ferro (Figura 2). Ulteriori informazioni su questa interessante tematica deriveranno dallo *Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency (AFFIRM-AHF)*, disegnato per valutare gli effetti della terapia con carbosimaltoso ferrico sulla frequenza delle reospedalizzazioni e sulla mortalità in pazienti con carenza di ferro ospedalizzati per scompenso cardiaco acuto.

Nelle more che siano disponibili i risultati di questi studi, le evidenze disponibili supportano in modo convincente lo screening dell'assetto marziale in tutti i pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione. Laddove venga riscontrata una carenza marziale, è opportuno prevedere la sua correzione con la somministrazione di carbosimaltoso ferrico.

Riduzione della ricorrenza di ospedalizzazioni e della mortalità per tutte le cause in corso di trattamento con carbossimaltoso ferrico



Modificato da: Anker SD et al. *European Journal of Heart Failure* (2018) 20, 125–133

Figura 2

Bibliografia di riferimento

- Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview. *JACC Heart Fail*. 2019 Jan;7(1):36-46.
- Mini P, Marc B, Fabien S, Chuzeville M. Prevalence of iron deficiency in patients aged 75 years or older with heart failure. *J Geriatr Cardiol*. 2018 Nov;15(11):682-686
- Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:400–23.
- Stoltzfus RJ. Defining iron-deficiency anemia in public health terms: time for reflection. *J Nutr* 2001;131:565S–7S.
- Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737–44.
- Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al., for the RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368: 1210–9.
- Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, et al. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225–7.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al., for the Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction

of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1775–80.

- Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *J Am Coll Cardiol* 2003;91:888–91.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al., for the NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317: 1958–66.
- Von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: The PrEP registry. *Clin Res Cardiol* 2017;106:436–43.
- Von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:659–69.
- Ganz T, Nemeth E. Iron imports. IV. Hepcidin and regulation of body iron metabolism. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G199–203.
- Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, Macdougall IC, Ponikowski PP. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *Eur Heart J* 2013;34:816–26.
- Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970;100:301–3.
- Beck-da-Silva L, Piardi D, Soder S, et al. IRONHF study: a randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. *Int J Cardiol* 2013;168:3439–42.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al., for the FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009b;361:2436–48.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al., for the CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657–68.
- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, et al. Effects of intravenous iron therapy in irondeficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016;18:786–95.
- Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data metaanalysis. *Eur J Heart Fail* 2018;20:125–33.
- Doehner W, Blankenberg S, Erdmann E, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: diagnostic algorithm and present-day therapeutic options. *Dtsch Med Wochenschr* 2017;142: 752–7.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al., for the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/ AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147–239.
- Ludwig H, Evstatiev R, Kornek G, et al. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr*. 2015 Dec;127(23-24):907-19. doi: 10.1007/s00508-015-0842-3. Epub 2015 Sep 15. Review.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.