



Dall'ospedale alla ricerca clinica

Aldo Pietro Maggioni, laureato in Medicina e chirurgia presso l'università degli Studi di Milano nel 1974, si è specializzato in Malattie dell'apparato cardiovascolare presso l'università di Padova nel 1978. Ha lavorato per circa 20 anni come cardiologo clinico, presso la divisione di Cardiologia dell'Ospedale di Magenta-Milano e la divisione di Cardiologia dell'Ospedale Fatebenefratelli di Milano. Dal 1983 fa parte del gruppo di coordinamento degli studi Gissi. Dal 1994 è direttore del Centro studi dell'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri (Anmco). Dal 2008 è membro del board della HF Association della Società europea di cardiologia.

Aldo Maggioni è autore di oltre 250 pubblicazioni su riviste *peer-reviewed* ed è stato membro di oltre 40 comitati direttivi di studi clinici in ambito cardiovascolare.

Fa parte dell'*Editorial Board* di *Journal of Cardiovascular Medicine, Cardiovascular Drugs and Therapeutics, Evidence Based Cardiovascular Medicine, European Heart Journal, European Journal of Heart Failure, Circulation Quality and Outcomes, BMJcases*.

Ha il grande dono della chiarezza, Aldo Maggioni, è un divulgatore nato e staresti ad ascoltarlo per ore. Sarà la grande passione per il suo lavoro - è il direttore del Centro studi dell'Associazione nazionale cardiologi ospedalieri (Anmco) - che lo ha portato una ventina di anni fa a lasciare l'ospedale per dedicarsi alla ricerca, prima all'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri e poi all'Anmco. Di recente il prestigioso giornale dell'*American Heart Association, Circulation*, gli ha dedicato quello che lui definisce "un cocodrillo da vivo", ben sei pagine sulla sua vita e la sua attività. Lo incontriamo dopo una conferenza stampa, è in partenza per Dubai: le riunioni dei board si svolgono spesso negli aeroporti e la sua vita è una perenne toccata e fuga in giro per il mondo. L'Associazione dei cardiologi ospedalieri gestisce una ventina di studi clinici all'anno: alcuni sono pensati e organizza-

ti dall'Anmco, altri sono la parte italiana di grandi ricerche internazionali. Il fiore all'occhiello è rappresentato dai Gissi, sei studi memorabili nati dalla collaborazione tra Anmco e Istituto Mario Negri. Rappresentano un esempio di ricerca indipendente nel nostro Paese, e coloro che li hanno condotti - tra i quali Maggioni - hanno recentemente ricevuto l'encomio del Capo dello Stato Napolitano.

Esiste dunque la possibilità di continuare a fare ricerca indipendente in Italia?

Senza l'industria è difficile fare passi in avanti, perché in generale ci sono pochi investimenti pubblici in questo settore e molto limitati nel nostro Paese. Negli studi promossi dall'industria c'è una competitività sempre più forte e un dispendio di risorse molto elevato, perché il monitoraggio dei dati, accurato al limite dell'ossessione, è sempre più costoso. Per quel che riguarda la ricerca indipen-

dente, in Italia, nell'ultimo decennio, ci sono stati segnali incoraggianti da parte dell'Aifa. Nel 2004 è stato emanato un decreto specifico per la ricerca no profit che ha facilitato alcuni aspetti economico-burocratici, e dal 2005 fino al 2008 sono stati stanziati, tramite bandi Aifa, finanziamenti specifici per la ricerca indipendente. Un altro segnale incoraggiante viene dalla vivacità della rete cardiologica Anmco: nell'ultimo studio Gissi hanno partecipato alla ricerca oltre 350 centri clinici che si occupano di scompenso.

I Gissi (Gruppo italiano per lo studio della sopravvivenza nell'infarto miocardio) sono stati esempi di eccellenza di una ricerca italiana indipendente dall'industria.

Il Gissi è stato innovativo perché l'oggetto della ricerca è sempre stato il bisogno ineso-

Farmacisti, fate counselling

Dagli studi Gissi alla scoperta dei fattori che determinano decorsi positivi imprevisi dopo un grave evento cardiovascolare: una vita dedicata alla ricerca, quella del direttore del Centro studi dei cardiologi ospedalieri, Aldo Maggioni. Che sottolinea il ruolo fondamentale della farmacia nell'assicurare la continuità terapeutica

DI LAURA BENFENATI

bisogno. Tutti gli studi sono stati disegnati dai ricercatori e non dall'industria: sono stati condotti, analizzati e pubblicati in assoluta indipendenza, senza alcuna interferenza. Certo poi se lo studio era favorevole, aiutava l'industria ad approvare il farmaco per determinate indicazioni. Questo tipo di ricerca costa molto meno e garantisce una trasparenza di risultati: chi ha in mano il *data base* dello studio non ha un interesse diretto nel prodotto e se il risultato non è favorevole, lo scrive.

I Gissi sono stati sei, ce li racconta?

I primi tre studi erano sull'infarto acuto, il quarto sulla prevenzione, il quinto sullo scompenso e il sesto sulla fibrillazione atriale. Il primo, condotto nel 1984, ha valutato la streptochinasi in soggetti con infarto miocardico acuto. Il Gissi 2 ha messo a confronto la streptochinasi con un nuovo trombolitico, il primo biotecnologico, il tPA: i risultati davano i due farmaci sovrapponibili e, mentre a Firenze presentavamo lo studio, a New York chiudevano le azioni dell'industria che lo produceva per eccesso di ribasso. Il Gissi 3 testava Ace inibitori e nitrati nell'infarto acuto: per i nitrati si è avuto un risultato neu-

tro, mentre gli Ace inibitori si sono rivelati molto vantaggiosi e quindi il lisinopril è stato registrato in tutti i Paesi del mondo con indicazione "infarto acuto". Il quarto Gissi è stato quello prevenzione e si sono valutati gli omega 3 e la vitamina E (risultato positivo per i primi e non per la E). Il quinto, il Gissi HF, è stato pubblicato a settembre 2008 su *Lancet* e ha testato gli omega 3 e le statine nello scompenso (i primi hanno ridotto la mortalità del 10 per cento, le statine hanno dato risultato neutro). Nell'ultimo Gissi, quello sulla fibrillazione atriale, si testava un sartano, il valsartan, versus placebo per prevenire le recidive e si è ottenuto un risultato neutro.

Ora vi state dedicando ai decorsi inusuali e agli "angeli custodi": di cosa si tratta?

In Anmco esiste una ricerca tradizionale e una cosiddetta innovativa, ideata da Attilio Maseri. La prima riguarda studi epidemiologici, trial clinici, studi di *outcomes*, la seconda, invece, parte dal presupposto che nella ricerca tradizionale otteniamo risultati favorevoli sulla media dei pazienti. Per scoprire nuove chiavi fisiopatologiche si è cercato di prendere in considerazione le situazioni inusuali, i

cosiddetti *outliers*. Stiamo scrivendo i protocolli di due studi: nel primo ci si focalizza su pazienti che dopo un infarto presentano una disfunzione ventricolare sinistra grave. Nella maggior parte dei casi questi pazienti hanno un decorso complicato - molte ospedalizzazioni, scompenso - ma ci sono persone che dopo vent'anni stanno benissimo. Vogliamo identificare, dai nostri registri, tutti coloro che hanno avuto un infarto miocardico con grave disfunzione contrattile del ventricolo sinistro, ma il cui decorso poi è stato positivo, per cercare di capire quali sono "gli angeli custodi", i fattori protettivi. Un secondo studio ha l'obiettivo di valutare i soggetti che hanno fatto una Tac coronarica: metteremo a confronto coloro che hanno molti fattori di rischio ma ai quali non viene rilevato nulla in Tac e quelli in cui in Tac si rileva aterosclerosi coronarica molto grave ma non hanno fattori di rischio. L'obiettivo è capire quali sono "gli angeli custodi". Poi abbiamo in programma altri tre studi sugli *outliers*, uno su pazienti con sindrome coronarica acuta che in un breve periodo manifestano recidiva su un vaso diverso, un altro sullo scompenso cardiaco acuto e un terzo su soggetti con valvola aortica bicuspidale - che si ammala in genere più frequentemente della tricuspide - che non dà problemi, sempre per comprendere quali possono essere i fattori protettivi.

Ci aggiorni un po' sull'epidemiologia delle malattie cardiovascolari.

L'ipertensione, che colpisce più del 10 per cento della popolazione adulta, è sicuramente una patologia molto diffusa e lo diventa ancora di più quanto più le linee guida abbassano la soglia. Oggi è 140-80 per chi non ha complicazioni e





Aldo Maggioni con i suoi collaboratori del Centro studi dell'Anmco

130-80 per chi ha altre comorbilità come il diabete, l'insufficienza renale, un pregresso infarto o un pregresso ictus. Questi dati allargano il numero degli indicati, così come accade per l'ipercolesterolemia - altra frequente causa di patologie cardiovascolari - che diventa sempre più fattore di rischio più si abbassa il target del trattamento.

Quali sono state, negli ultimi anni, le scoperte più significative in cardiologia?

Sicuramente il trattamento delle sindromi coronariche acute, con la ricanalizzazione dell'arteria tributaria della zona infartuale. L'angioplastica e il trattamento acuto dell'infarto miocardico comportano oggi una sopravvivenza che prima non c'era. Per infarto negli anni Settanta, se si riusciva ad arrivare in ospedale, si moriva nel 30 per cento dei casi. Poi sono nate le prime unità coronariche e con la prevenzione della morte aritmica quella percentuale è scesa al 15 per cento. Nella seconda metà degli anni Ottanta è cominciata la terapia attiva per l'infarto: non soltanto osservazione e trattamento delle complicazioni ma terapia attiva diretta al trombo, prima con la trombolisi e qualche anno dopo con l'angioplastica. Di fatto oggi la mortalità in unità coronarica, per chi riesce ad arrivarci, è ridotta al 5-6 per cento. Quei 25 pazienti che, rispetto un tempo, non muoiono più sono soggetti alla prevenzione secondaria, se non ci sono complicazioni gravi. Se invece c'è disfunzione

ventricolare sinistra, c'è scompenso, l'altra grave patologia cronica, che provoca oggi più ospedalizzazioni dell'infarto. Sopra i 65 anni lo scompenso è la prima causa di ricoveri in Italia e in assoluto è responsabile del maggior numero di giornate di degenza: nove-dieci giorni contro i due-tre giorni per l'infarto. Quando lo scompenso è sintomatico, la mortalità è ancora alta - il 9-10 per cento l'anno - e la metà dei decessi di questi pazienti è dovuta a morte improvvisa.

Nonostante la prevenzione, le patologie cardiovascolari sono ancora oggi la principale cause di morte.

In generale a partire dalla metà degli anni Settanta, sia in Italia sia in tutto il mondo Occidentale, c'è stata una riduzione della morte per patologie cardiovascolari aggiustata per età. Un cinquantenne di oggi ha il 20-30 per cento in meno di probabilità di morire per una malattia cardio-

vascolare, ma poiché c'è un aumento dell'età media, il numero assoluto delle persone colpite non è diminuito. Gli eventi cardiovascolari si sono spostati in avanti (da 50-60 anni a 65-80), ed è un grande successo. Quella che è paurosamente in crescita è la morte per queste patologie nei Paesi in via di sviluppo: nel 2020, secondo l'Oms, anche lì saranno la prima causa di morte e in età più giovanile rispetto a quello che accade da noi. Ci sono studi epidemiologici molto interessanti in cui si è valutata l'incidenza di fattori di rischio, per esempio in Bangladesh, in persone che vivono in luoghi diversi e sono state rilevate differenze enormi per quel che riguarda obesità e ipertensione: chi vive in città sta diventando come noi, in campagna l'incidenza di quei fattori di rischio è invece ancora irrisoria. Lo stile di vita ha portato all'espansione di queste patologie e il decremento della mortalità cardiovascolare aggiustata per età rischia di essere vanificato.

Si sta facendo abbastanza per la prevenzione dei fattori di rischio in Italia?

Per quel che riguarda il fumo, la legge Sirchia è stata fondamentale e oggi c'è grande sensibilità su questo argomento. Per l'ipercolesterolemia si è diffusa una grande attenzione alla dieta e soprattutto sono a disposizione farmaci molto efficaci, così come per l'ipertensione, per la quale c'è oggi una grande cultura del controllo. Per quel che riguarda questi tre fattori di rischio, si sono sicuramente ottenuti risultati positivi rispetto a trent'anni fa. Diabete e obesità invece stanno aumentando in maniera progressiva, per lo stile di vita e l'alimentazione. Oggi in Italia nella fascia di età tra i 12 e i 18 anni il numero di



La presentazione dei risultati del Gissi 3. Da sinistra Roberto Latini, Aldo Maggioni, Fausto Rovelli e Silvio Garattini

obesi è uguale a quello degli Stati Uniti: tra trent'anni in Italia i cinquantenni saranno grassi come lo sono ora in America. L'obesità spesso è associata a diabete, a ipertensione e si rischia di rendere vani tutti gli interventi virtuosi che ci sono stati negli ultimi anni per ridurre i fattori di rischio. Il grande pericolo è rappresentato dal fatto che oggi il cibo che costa meno è quello che fa più male. Il *junk food* - il cosiddetto cibo spazzatura - ha prezzi ridotti del 20-30 per cento rispetto a dieci anni fa mentre i cibi buoni - frutta, verdura, pesce - sono aumentati del 30 per cento. L'obesità e il diabete, che nell'Ottocento e nei primi settant'anni del 1900 erano patologie dei ricchi, oggi sono malattie dei poveri, che assumono calorie a basso costo.

In altri Paesi si sta correndo ai ripari?

Ci sono provvedimenti di tipo preventivo,

per esempio, in Danimarca: c'è una sperimentazione del governo che abbassa l'Iva sui cibi buoni e la alza su quelli cattivi. È una strada per cercare di intervenire sui macroindicatori.

Quale può essere il ruolo dei farmacisti nella prevenzione delle malattie cardiovascolari?

Il farmacista ha un ruolo fondamentale sicuramente nella prevenzione - penso all'obesità, in particolare, e allo stile di vita in generale - ma a mio parere soprattutto nel *counselling*, che il medico sul territorio ha sempre meno tempo di fare e in ospedale è compito ormai degli infermieri. Meno i pazienti sono sintomatici, più è importante la continuità terapeutica e in questo il farmacista può essere di grande aiuto. Un paziente su tre, sei mesi dopo una sindrome coronarica acuta, sospende la terapia, non va più

dal medico e quindi non riceve più alcuna prescrizione. Dopo l'anno, soltanto uno su due continua la terapia raccomandata alla dimissione. E non si tratta di un problema legato a un farmaco specifico, accade sia con gli antiaggreganti sia con le statine. Se un paziente ha l'angina prende un medicinale e i sintomi migliorano; statine e antiaggreganti non sono invece utili nell'immediato. Chi ha una patologia cronica si reca molto spesso in farmacia ed è quindi importante che il farmacista dialoghi con i suoi pazienti - e lo fa senza dubbio nella maggior parte dei casi - perché la continuità della cura riduce la possibilità di ricadute. Il vantaggio relativo che si ottiene con un nuovo farmaco è nulla rispetto al vantaggio che si otterrebbe se il 50 per cento di aderenza diventasse l'80 per cento o più. Il farmacista in questo può avere un ruolo molto importante.