



# Linee guida per la diagnosi e la terapia dello scompenso cardiaco cronico negli adulti

Fondazione GIMBE\*

La prevalenza dello scompenso cardiaco cronico (SCC) è in continuo aumento per l'invecchiamento della popolazione e l'aumento della sopravvivenza nei pazienti con patologie croniche causa di SCC. Lo SCC comprende una forma a frazione di eiezione ridotta (<40%) ed una a frazione di eiezione preservata (>50%). Le linee guida (LG) sullo SCC del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) sono state aggiornate nel 2010. Da allora sono emerse ulteriori evidenze su terapie nuove e già disponibili, come ad esempio sugli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi – *mineralocorticoid receptor antagonists* (MRA). Sono stati inoltre pubblicati nuovi studi su diagnosi e approcci terapeutici dello SCC, compresi il monitoraggio, la riabilitazione e la composizione del team multidisciplinare (TMD).

Questo articolo sintetizza l'ultimo aggiornamento delle LG NICE sullo SCC nell'adulto<sup>1</sup>. Include le raccomandazioni aggiornate più rilevanti per i medici di medicina generale su diagnosi e terapia dello SCC nell'adulto. Le raccomandazioni del NICE sono basate su revisioni sistematiche delle migliori evidenze disponibili e su una esplicita considerazione del rapporto costo-efficacia. Quando le evidenze disponibili sono limitate, le raccomandazioni sono basate sull'esperienza del gruppo che ha prodotto la linea guida – *Guideline Development Group's* (GDG) – e sulle norme di buona pratica clinica. I livelli di evidenza delle raccomandazioni cliniche sono indicati in corsivo tra parentesi quadre.

## 1. Diagnosi

La figura 1 illustra un percorso per la valutazione e la diagnosi dello SCC.

- Misurare il frammento N-terminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) nelle persone con sospetto SCC:

- se NT-proBNP >2000 ng/L (236 pmol/L) richiedere una valutazione specialistica e un'ecocardiografia transtoracica entro 2 settimane

- se NT-proBNP 400-2000 ng/L (47-236 pmol/L) richiedere una valutazione specialistica e un'ecocardiografia transtoracica entro 6 settimane

*[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa ad alta da studi di accuratezza diagnostica, su un modello economico originale e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Il box 1 riporta maggiori informazioni sui peptidi natriuretici.

- Eseguire un elettrocardiogramma (ECG) a tutte le persone con sospetto SCC e considerare, se necessario, una radiografia del torace, esami ematochimici, test delle urine e picco di flusso espiratorio o spirometria come parte della valutazione diagnostica.

- Offrire alle persone con nuova diagnosi di SCC una prima approfondita visita con il TMD specializzato in SCC, seguita se possibile da un secondo incontro entro 2 settimane.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da bassa a molto alta da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Il box 2 riporta una sintesi degli argomenti da discutere in occasione di questi consulti.

## 2. Terapia

### 2.1. Approccio multidisciplinare

Considerato che lo SCC è una condizione complessa, il GDG ha tentato di definire le competenze principali del TMD e chiarire il ruolo dell'assistenza primaria e specialistica.

- Il TMD specializzato in SCC dovrebbe collaborare con il team di cure primarie e dovrebbe includere:

- cardiologo esperto in SCC responsabile della formulazione della diagnosi clinica
- infermiere esperto di SCC
- medico con esperienza nella prescrizione di interventi specialistici per lo SCC.

- Il TMD, se necessario, dovrebbe coinvolgere direttamente o indirizzare i pazienti verso altri servizi quali riabilitazione, servizi socio-assistenziali per anziani e cure palliative.

**Citazione.** Fondazione GIMBE. Linee guida per la diagnosi e la terapia dello scompenso cardiaco cronico negli adulti. Evidence 2019;11(4): e1000196.

**Publicato** 12 aprile 2019

**Copyright.** © 2019 Fondazione GIMBE. Questo è un articolo open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

**Fonti di finanziamento.** Nessuna.

**Conflitti d'interesse.** Nessuno dichiarato.

**Provenienza.** Non commissionato, non sottoposto a peer-review.

\* E-mail: nino.cartabellotta@gimbe.org

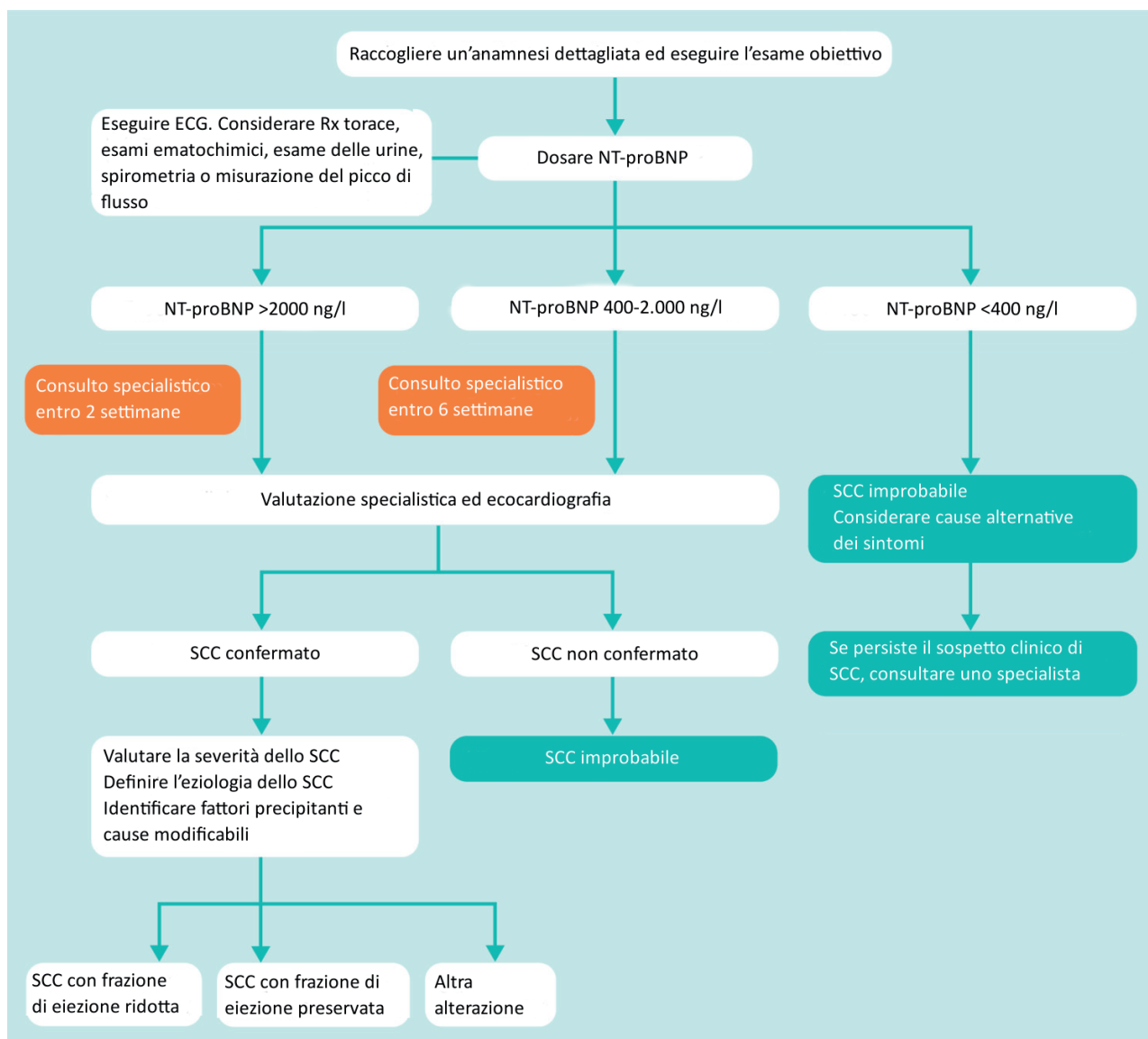


Figura 1. Approccio diagnostico allo scompenso cardiaco cronico

• Il team di cure primarie dovrebbe essere responsabile della gestione ordinaria dello SCC, appena il paziente è stabile e il trattamento è stato ottimizzato.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa ad alta da trial randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

Il box 3 sintetizza i ruoli del TMD e del team di cure primarie.

## 2.2. Piano assistenziale

Lo SCC è una condizione cronica degenerativa: i pazienti possono essere ospedalizzati oppure assistiti in un setting specialistico in occasione di riaccerbazioni, per essere reindirizzati alle cure primarie una volta stabilizzati. Spesso sono presenti comorbidità che possono essere rilevanti nel trattamento dello SCC (es. insufficienza

renale cronica, broncopneumopatia cronica ostruttiva) e la gestione di tutte le informazioni correlate è un processo complesso con ruoli e responsabilità non sempre chiari. Il GDG ha riesaminato le evidenze disponibili al fine di definire le principali informazioni necessarie e migliorare i processi di trasferimento delle cure e il collegamento tra assistenza primaria e secondaria.

• Il TMD specializzato nello SCC dovrebbe redigere una breve relazione per ogni paziente.

• Tale relazione dovrebbe essere la base per un piano assistenziale personalizzato.

• Fornire una copia del piano assistenziale al paziente, ai familiari e caregiver se opportuno, e a tutti i professionisti sanitari e socio-sanitari coinvolti nell'assistenza.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi qualitativi e sull'esperienza e*



### Box 1. Peptidi natriuretici

Essere consapevoli che:

- I livelli sierici dei peptidi natriuretici possono essere ridotti da obesità, origini africane o afro-caraibiche, terapia con diuretici, ACE-inibitori, beta-bloccanti, bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (ARB) o MRA.
- Elevati valori sierici di peptidi natriuretici possono essere dovuti a cause diverse dallo SCC: es. età >70 anni, ipertrofia ventricolare sinistra, ischemia, tachicardia, sovraccarico ventricolare destro, ipossiemia (inclusa l'embolia polmonare), insufficienza renale [(tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), sepsi, broncopneumopatia cronica ostruttiva, diabete, cirrosi epatica.

### Box 2. Informazioni da fornire ai pazienti con scompenso cardiaco cronico alla prima visita

- Discutere con il paziente diagnosi e prognosi
- Spiegare la terminologia dello SCC
- Discutere le opzioni terapeutiche
- Affrontare il tema del rischio di morte improvvisa, compresa qualsiasi idea distorta su questo rischio
- Incoraggiare il paziente, i familiari o caregiver a porre qualsiasi domanda ritengano opportuna
- Discutere la prognosi con sensibilità, in maniera aperta ed onesta. Essere chiari sulle incertezze del decorso della patologia. Rivedere la discussione in caso di evoluzione delle condizioni
- Fornire informazioni ogni qualvolta necessario per l'assistenza del paziente
- Considerare una formazione su skill avanzate di comunicazione per tutti i professionisti sanitari che lavorano con pazienti con SCC (cfr. LG NICE sull'esperienza del paziente<sup>2</sup>).

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da bassa ad alta da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### *l'opinione del GDG]*

Il box 4 riporta gli elementi da includere nella relazione e nel piano assistenziale. Redigere il piano assistenziale al momento della diagnosi di SCC (effettuata da medico responsabile) e aggiornarlo quando necessario (es. su richiesta del paziente o del medico di medicina generale).

### 2.3. Terapia farmacologica

Il trattamento dei sintomi dello SCC spesso comprende l'uso dei diuretici dell'ansa (es. furosemide). Il trattamento a lungo termine, finalizzato a migliorare la prognosi, è basato sull'uso di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina-aldosterone e altri sistemi neuro-ormonali (figura 2). Il GDG ha valutato le più recenti evidenze sugli antagonisti del recettore dei mineralcor-

### Box 3. Ruoli del team multidisciplinare e del team di cure primarie

#### Team multidisciplinare

- Formulare la diagnosi di SCC
- Fornire informazioni ai pazienti con nuova diagnosi di SCC
- Ottimizzare il trattamento, compresa la titolazione dei farmaci e il monitoraggio dei test ematochimici
- Iniziare nuove terapie specialistiche
- Gestire lo SCC di nuova insorgenza, le forme recentemente scompenstate e le forme avanzate (NYHA III-IV)
- Continuare a gestire lo SCC dopo procedure interventistiche (es. defibrillatori impiantabili o dispositivi di resincronizzazione cardiaca)
- Gestire lo SCC non responsivo al trattamento

#### Team di cure primarie

- Garantire una comunicazione efficace tra i differenti setting assistenziali e i servizi clinici coinvolti nell'assistenza del paziente
- Condurre una rivalutazione completa dell'assistenza individuale per SCC, anche nell'ambito di una revisione a lungo termine delle condizioni del paziente
- Contattare il paziente almeno ogni 6 mesi e aggiornarne la cartella clinica
- Organizzare l'accesso a servizi specialistici per lo SCC se necessario

Il TMD e il team di cure primarie devono collaborare strettamente per la titolazione dei farmaci e il monitoraggio dei pazienti con SCC.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da bassa ad alta da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

ticoidi (antialdosteronici) – *mineralocorticoid receptor antagonists* (MRA) – in particolare sull'aggiunta di un MRA al trattamento di prima linea nei pazienti con SCC. Spironolattone ed eplerenone sono MRA approvati per l'uso nello SCC.

- Prescrivere un MRA in aggiunta all'ACE inibitore (o ARB) e al beta-bloccante ai pazienti con SCC a frazione di eiezione ridotta se la sintomatologia persiste. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da trial randomizzati]*

Il GDG non ha formulato raccomandazioni sull'uso dei MRA nello SCC a frazione di eiezione preservata a causa della sostanziale incertezza delle evidenze per questa indicazione.

Il box 5 riporta ulteriori raccomandazioni su consigli e interventi sullo stile di vita.

### 3. Monitoraggio

Tutti i pazienti con SCC devono essere sottoposti a controlli clinici e monitoraggio (box 6) che deve essere più intenso in caso di comorbidità rilevanti o di peggiora-



#### Box 4. Informazioni da includere nella relazione e nel piano assistenziale

##### Relazione: breve sintesi dei principali problemi clinici per le cartelle cliniche elettroniche

- Diagnosi ed eziologia
- Farmaci prescritti, monitoraggio dei farmaci, timing di rivalutazione della terapia e eventuale supporto necessario alla sua assunzione
- Capacità funzionali e eventuali necessità di assistenza sociale
- Circostanze sociali, comprese le esigenze dei caregiver

##### Piano assistenziale: documento multidisciplinare, condiviso con il paziente, che include i fattori clinici e sociali che influenzano lo stato di salute del paziente

- Piani per la gestione dello SCC, inclusi il follow-up, la riabilitazione e l'accesso ai servizi sociali
- Sintomi a cui prestare attenzione in caso di peggioramento
- Se necessario, un processo per ogni successivo accesso al TMD specializzato in SCC
- I contatti di
  - case manager assegnato (generalmente un infermiere esperto in SCC)
  - altri specialisti locali per lo SCC, per emergenze assistenziali o rivalutazione
- Fonti aggiuntive di informazioni per pazienti con SCC

mento delle condizioni cliniche. Gli intervalli tra i controlli dovrebbero essere brevi (da giorni a 2 settimane) in caso di modifica delle condizioni cliniche o della terapia, e fino a 6 mesi nei pazienti stabili. Offrire adeguata formazione e supporto ai pazienti che desiderano essere coinvolti nel monitoraggio dello SCC, fornendo indicazioni chiare su come comportarsi in caso di peggioramento.

Quando si inizia il trattamento con ACE inibitori, bloccanti dell'angiotensina II e MRA:

- Iniziare la terapia a basse dosi e titolarla progressivamente a brevi intervalli (es. ogni 2 settimane) fino al raggiungimento del target o della massima dose tollerata.
- Dosare sodio e potassio plasmatici e funzionalità renale prima di iniziare il trattamento e 1-2 settimane dopo, nonché dopo ogni aumento del dosaggio.
- Misurare la pressione arteriosa prima e dopo ogni aumento del dosaggio. Seguire le raccomandazioni sulla misurazione della pressione arteriosa, comprese quelle per le persone con sintomi di ipotensione posturale, delle LG NICE sull'ipertensione arteriosa negli adulti<sup>3</sup>.

*[Raccomandazioni basate sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

#### 3.1. Pazienti con insufficienza renale cronica

- Nei pazienti con frazione di eiezione ridotta e insufficienza renale cronica con un eGFR  $\geq 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>:

#### Box 5. Consigli sullo stile di vita e programmi di riabilitazione

##### Riduzione del consumo di sale e liquidi

- Non consigliare di routine ai pazienti con SCC di ridurre il consumo di sodio o liquidi. Chiedere al paziente le sue abitudini e, se necessario, consigliare:
    - ai pazienti con iponatriemia da diluizione di limitare l'assunzione di liquidi
    - ai pazienti che consumano elevati livelli di sale e/o di liquidi di ridurre l'assunzione.
  - Rivalutare continuamente la necessità di una riduzione del consumo di sale o di liquidi.
  - Sconsigliare ai pazienti con SCC l'assunzione di surrogati del sale che contengano potassio
- [Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da trial randomizzati controllati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

##### Riabilitazione cardiaca

I programmi riabilitativi devono sempre essere strutturati, avere obiettivi chiari e prevedere un monitoraggio.

- Prescrivere ai pazienti con SCC un programma personalizzato di riabilitazione cardiaca basato sull'esercizio fisico, a meno che le loro condizioni non siano stabili. Tale programma dovrebbe:

- essere preceduto da una valutazione per assicurarsi che sia adatto alla persona
- essere erogato in un formato e in un contesto facilmente accessibile al paziente (es. domicilio, territorio, ospedale)
- includere una componente psicologica ed educativa
- essere incorporato all'interno di programmi di riabilitazione cardiologica esistenti
- essere accompagnato da informazioni sul supporto da parte di professionisti sanitari durante lo svolgimento del programma

*[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da trial randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG].*

- prescrivere lo stesso trattamento indicato per i pazienti affetti da SCC a frazione di eiezione ridotta
- se l'eGFR è  $\leq 45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, considerare dosaggi inferiori e/o una più lenta titolazione del dosaggio degli ACE-inibitori o degli ARB, MRA e della digossina
- Nei pazienti con eGFR  $< 30$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, il TMD specializzato nello SCC dovrebbe considerare il coinvolgimento di un nefrologo.
- Monitorare strettamente la risposta alla titolazione dei farmaci, tenendo in considerazione l'aumentato rischio di iperpotassiemia. *[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da trial randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

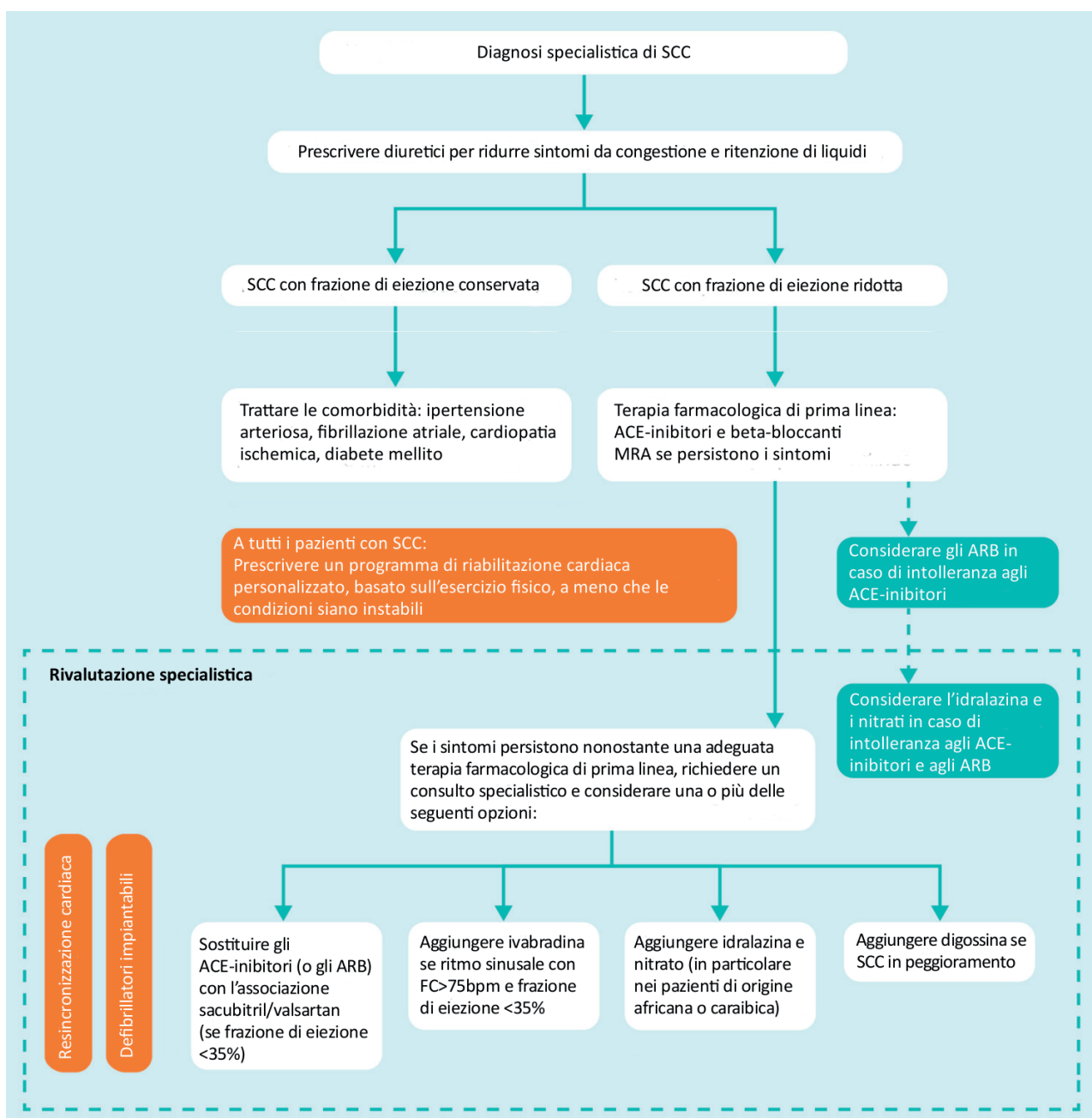


Figura 2. Approccio terapeutico allo scompenso cardiaco cronico

#### 4. Cure palliative per i pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata

Lo SCC è una patologia cronica degenerativa che talora può richiedere la necessità di cure palliative. La progressione della malattia è difficile da predire: periodi di stabilità vengono interrotti da episodi di riascerbazione acuta, nell'ambito di un graduale complessivo declino. Questo crea apprensione sia nei pazienti che nei medici e può ostacolare la pianificazione ottimale delle cure. Di conseguenza, è cresciuto l'interesse per gli strumenti prognostici in grado di identificare i pazienti con aspetta-

tiva di vita <1 anno. Nonostante l'ampia disponibilità di strumenti predittivi, la loro reale utilità è ancora incerta.

- Non utilizzare strumenti per la valutazione del rischio prognostico per decidere se inviare il paziente con SCC ai servizi di cure palliative. [Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa ad alta da studi prognostici e sull'esperienza e l'opinione del GDG]
- Se i sintomi peggiorano nonostante il trattamento specialistico ottimale, discutere la necessità di cure palliative con il TMD e considerare la necessità di una valutazione da parte di uno specialista in cure palliative. [Raccoman-



## Box 6: Monitoraggio clinico dello scompenso cardiaco cronico

- Valutazione clinica di:
  - Capacità funzionale
  - Bilancio idrico
  - Ritmo cardiaco (almeno con l'esame del polso)
  - Status cognitivo e nutrizionale

*[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

- Rivalutazione della terapia farmacologica, inclusa la necessità di modificarla e l'insorgenza di possibili effetti collaterali. *[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*
- Considerare il dosaggio del NT-proBNP come parte di un protocollo di ottimizzazione della terapia, esclusivamente in un setting specialistico per persone di età <75 anni con SCC con frazione di eiezione ridotta e eGFR >60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. *[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da trial randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

*dazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

La dispnea è un sintomo comune nello SCC in fase avanzata, nonostante i trattamenti farmacologici e non farmacologici ottimali e l'assenza clinica di congestione polmonare. Dal momento che in questi casi viene talvolta utilizzata l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine, il GDG ha ritenuto rilevante valutare l'efficacia di questo intervento per migliorare la dispnea e la qualità di vita del paziente.

- Non prescrivere ossigeno-terapia domiciliare a lungo termine nei pazienti con SCC. Essere consapevoli che l'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine può essere prescritta per il trattamento di comorbidità quali broncopneumopatia cronica ostruttiva e ipossia: cfr. LG NICE sulla broncopneumopatia cronica ostruttiva nei pazienti di età >16 anni (GC101)<sup>4</sup>.

*[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità molto bassa da un trial randomizzato e sull'esperienza e l'opinione del GDG]*

### 5. Potenziali ostacoli all'implementazione

Le raccomandazioni di questa LG si basano su quelle pubblicate precedentemente. L'inclusione dei MRA come trattamento di prima scelta richiederà un ulteriore monitoraggio dei pazienti: occorrerà stabilire processi per creare, aggiornare e condividere relazioni e piani assistenziali individuali tra cure primarie e TMD. Sono necessarie misure per consentire ai pazienti con SCC di accedere ai servizi di riabilitazione, potenzialmente anche all'interno di servizi già esistenti per altre patologie cardiache.

### 6. Raccomandazioni per la ricerca futura

Per formulare le raccomandazioni cliniche di questo ag-

giornamento della LG erano disponibili sufficienti evidenze di adeguata qualità per la maggior parte dei quesiti. Tuttavia per molte aree attualmente non vi sono sufficienti evidenze.

Nonostante il frequente uso dei diuretici nelle cure primarie, non sono state identificate evidenze che comparino l'efficacia di una somministrazione endovenosa vs orale nello SCC. Analogamente non sono state identificate evidenze su efficacia e costo-efficacia della risonanza magnetica cardiaca: pertanto su questi argomenti sono necessari ulteriori studi.

Il GDG ha considerato molto incerte le evidenze sull'uso dei beta-bloccanti nei pazienti con SCC e fibrillazione atriale. Secondo il GDG questo è probabilmente dovuto al fatto che si trattava di un'analisi retrospettiva per sottogruppi: il GDG ha pertanto concluso che sarebbe necessario un trial prospettico randomizzato.

Il GDG ha inoltre considerato che non ci sono sufficienti evidenze per raccomandare la supplementazione endovenosa di ferro: tuttavia vari trial randomizzati controllati in corso potrebbero fornire una risposta a questo quesito. Il GDG non ha inoltre potuto formulare raccomandazioni sull'uso dei MRA nello SCC con frazione di eiezione conservata, area dove attualmente sono in corso vari studi.

Il GDG ha inoltre preso in considerazione le evidenze su diversi strumenti di stratificazione del rischio prognostico che potrebbero aiutare ad identificare i pazienti con un alto rischio di mortalità a breve termine, ma ha concluso che le evidenze disponibili non sono sufficienti a supportarne l'uso e che sono necessarie ulteriori ricerche e analisi.

In altre aree, come la soglia di NT-proBNP richiesto per la valutazione specialistica ed ecocardiografia nel sospetto SCC, si è accettato che il marcatore biologico è uno strumento utile e vi è stato accordo sulla necessità di una soglia per la richiesta di consulto. Allo stesso tempo è stato riconosciuto sulla base delle evidenze attuali che la soglia ideale è ancora incerta, in particolare in alcuni sottogruppi (es. soggetti con fibrillazione atriale o con insufficienza renale cronica di stadio 3-5), nei quali l'applicabilità della attuale soglia non è stata ancora validata. Su questo argomento sono state quindi formulate raccomandazioni pur riconoscendo la necessità di ulteriori studi.

Il GDG ha formulato i seguenti quesiti di ricerca:

- Quale è la tecnica di imaging più accurata per la diagnosi di SCC?
- In caso di sospetto clinico di SCC, qual è la soglia ottimale di NT-proBNP per confermare la diagnosi: 400 ng/L o 125 ng/L?
- Tale soglia è differente nei pazienti con fibrillazione atriale e in quelli con insufficienza renale cronica di stadio 3-5?
- Quali sono gli effetti dei beta-bloccanti nei pazienti con SCC con frazione di eiezione ridotta e fibrillazione atriale?
- Qual è l'efficacia della terapia diuretica orale,



sottocutanea ed endovenosa nelle cure primarie per i pazienti con SCC avanzato e importanti edemi periferici?

- Quale è lo strumento di stratificazione del rischio prognostico più accurato nel predire la mortalità per SCC a un anno a specifiche soglie clinicamente rilevanti (es. soglia del 50% di rischio a 1 anno)?

## RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia Matteo Casula (Medico, Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università degli Studi di Pavia) per la traduzione in lingua italiana.

## BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. September 2018. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ng106](http://www.nice.org.uk/guidance/ng106). Ultimo accesso: 12 aprile 2019.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Patient experience in adult NHS services: improving the experience of care for people using adult NHS services. February 2012. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/cg138](http://www.nice.org.uk/guidance/cg138). Ultimo accesso: 12 aprile 2019.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in adults: diagnosis and management August 2019. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/ng136](http://www.nice.org.uk/guidance/ng136). Ultimo accesso: 12 aprile 2019.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. Disponibile a: [www.nice.org.uk/guidance/NG115](http://www.nice.org.uk/guidance/NG115). December 2018 (last update July 2019). Ultimo accesso: 12 aprile 2019.