

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA)**

Nello scorso mese di novembre si è tenuto a Chicago il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA). Tra gli argomenti discussi durante il congresso, le nuove linee guida americane sulla gestione del colesterolo e i risultati di alcuni trial di particolare interesse in ambito cardiovascolare.

Nuove Linee Guida AHA/ACC sul colesterolo, importanza degli obiettivi lipidici

Le linee guida AHA/ACC 2018 per la gestione dei livelli di colesterolo, presentate durante il congresso, mantengono l'impostazione e pongono una rinnovata attenzione ai principi cardine del documento precedente. Conservano, infatti, una delle innovazioni più controverse delle linee guida del 2013: un sistema di punteggio per il calcolo del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica a 10 anni (ASCVD), ma modificandolo per includere un numero maggiore di dati basati sulla popolazione. Tuttavia, sembrano ridurre il peso di tale punteggio nel determinare l'indicazione alla terapia con statine. Ciò è essenzialmente dovuto al ripristino degli obiettivi di trattamento per il colesterolo LDL (LDL-C), special-

mente nei gruppi a rischio più elevato, e a una rinnovata attenzione alla comunicazione medico-paziente in un processo decisionale condiviso, specialmente per i pazienti in prevenzione primaria a rischio intermedio.

Le nuove linee guida forniscono inoltre indicazioni pratiche sull'uso degli inibitori di PCSK9 (evolocumab e alirocumab), sulla base di evidenze emerse per lo più dopo il 2013, principalmente nei pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) e in quelli con rischio ASCVD molto elevato associato a livelli elevati di LDL-C, nonostante la massima dose tollerata di statine ed ezetimibe.

In quest'ultimo gruppo, l'inizio di una terapia ipolipemizzante in aggiunta o in alternativa alle statine dovrebbe essere presa in considerazione per tutti coloro che non hanno raggiunto i livelli di LDL-C di 70 mg/dL.

REDUCE-IT: nuove evidenze sulla prevenzione cardiovascolare con EPA

La somministrazione di alte dosi (4 g al giorno) di una forma modificata dell'acido omega-3 EPA (eicosapenta-etil), nei pazienti con trigliceridi elevati, e che presentavano malattia cardiovascolare (CV) o diabete e un fattore di rischio aggiuntivo, ha portato benefici significativi, come mostrato dai risultati finali del trial REDUCE-IT. I dati evidenziano un netto beneficio, statisticamente significativo, con una riduzione relativa del 25% dell'*endpoint* primario composito (morte cardiovascolare, infarto al miocardio non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile).

VITAL: nessun beneficio in termini cardiovascolari o tumorali dal trattamento con vitamina D o omega-3

Le più recenti evidenze non mostrano alcun beneficio significativo ottenuto dall'integrazione di vitamina D (2000 UI/giorno) per la prevenzione delle malattie cardiovascolari (CVD) o del cancro, e poco beneficio dagli integratori di omega-3 (1 g al giorno), poiché entrambe le terapie non hanno raggiunto i loro *endpoint* primari.

Il Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL) è uno dei più grandi studi randomizzati, controllati con placebo, condotto per esaminare queste associazioni in una popolazione diversificata. Lo studio comprendeva quasi 26.000 partecipanti, di cui 5100 soggetti di colore.

I due *endpoint* primari erano il cancro invasivo di qualsiasi tipo e gli eventi CV maggiori (un composto di ictus, infarto miocardico e morte per cause CV). Né i partecipanti che hanno ricevuto vitamina

D3, né quelli che hanno ricevuto acidi grassi omega-3 hanno mostrato un'incidenza significativamente più bassa di entrambi gli *endpoint* nei 5 anni di follow-up rispetto a quelli trattati placebo. Unico risultato positivo per alcuni *endpoint* secondari, come una riduzione del 28% del rischio di infarto del miocardio in tutto il gruppo che riceveva omega-3 e una riduzione del 77% di tale rischio nel sottogruppo dei soggetti di colore.

Antidiabetici e insufficienza cardiaca: un update

Nello studio DECLARE-TIMI 58, in pazienti con diabete di tipo 2, dapagliflozin ha mostrato una tendenza non significativa verso una riduzione degli eventi avversi cardiaci maggiori (MACE), ma ha ridotto significativamente l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al gruppo placebo. Queste evidenze sono simili a quanto osservato in altri importanti studi sugli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2), cioè una significativa riduzione dei tassi di ricovero per insufficienza cardiaca e degli eventi renali. DECLARE-TIMI 58, tuttavia, differisce dagli altri studi sugli esiti cardiovascolari in quanto ha arruolato una popolazione molto più ampia e più sana, inclusi 10.000 pazienti senza malattie cardiovascolari preesistenti ma con più fattori di rischio, oltre a 7000 pazienti con malattia cardiovascolare in atto. Il beneficio di dapagliflozin sull'insufficienza cardiaca era simile nei pazienti con e senza patologia cardiovascolare preesistente, mentre l'effetto su MACE differiva tra queste popolazioni, senza alcun effetto nel gruppo in prevenzione primaria e una tendenza verso una riduzione nei soggetti in prevenzione secondaria.

Sempre durante il congresso, sono stati presentati i risultati del trial con un

altro SGLT2 inibitore: empagliflozin. Lo studio EMPA-Heart Cardiolink-6 ha mostrato effetti favorevoli su struttura e funzione del ventricolo sinistro in pazienti con malattia cardiovascolare stabile e diabete di tipo 2. Ciò potrebbe fornire alcune informazioni sul motivo per cui altri studi hanno osservato un'associazione positiva tra inibizione di SGLT2 e *outcome* di insufficienza cardiaca.

Linagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4), non ha mostrato un'aumentata incidenza di esiti correlati allo scompenso cardiaco in pazienti ad alto rischio CV, secondo un'analisi secondaria pre-pianificata del trial CARMELINA, sulla base di quanto osservato nello studio SAVOR-TIMI 53, che nel 2013 aveva mostrato come un altro inibitore di DPP-4, saxagliptin, aumentava il rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto al placebo, quando aggiunto alla normale terapia per diabete di tipo 2. Questa osservazione, del tutto inaspettata, aveva sollevato preoccupazioni sull'uso degli inibitori della DPP-4 in pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio.

CIRT: metotrexate non mostra benefici cardiovascolari in prevenzione secondaria

Lo studio CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), concepito per validare l'ipotesi che modulare l'infiammazione fosse associato alla riduzione della malattia cardiovascolare, è stato interrotto precocemente per futilità. Gli studi osservazionali avevano inizialmente mostrato un minor numero di eventi CV in pazienti con artrite reumatoide trattati con metotrexate, suggerendo la possibilità che questa molecola, disponibile come generico, potesse produrre effetti simili a quelli di canakinumab, anticorpo

monoclonale, più costoso. Nello studio CANTOS, canakinumab aveva modulato la risposta infiammatoria inibendo l'azione di interleuchina (IL)-1 β e questo si era tradotto in una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) e del cancro ai polmoni. Nello studio CIRT, tuttavia, metotrexate a basso dosaggio non è risultato migliore del placebo nel ridurre i *marker* infiammatori o gli eventi CV in pazienti ad alto rischio, in terapia con statine e con aterosclerosi stabile. Tra i 4000 pazienti arruolati nello studio, 170 pazienti trattati con metotrexato a basso dosaggio e 167 pazienti trattati con placebo hanno sviluppato infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o sono andati incontro in misura eguale a morte per cause cardiovascolari ($p=0,91$). Inoltre, i pazienti in trattamento attivo hanno anche mostrato un aumento imprevisto dei tumori, in primo luogo il carcinoma cutaneo a cellule non basali (31 vs 10 eventi; $p=0,002$).

L'evidenza che metotrexate a basse dosi non ha avuto effetti su quello che si ritiene essere un percorso critico nell'aterosclerosi, quello da IL-1 a IL-6, e non ha abbassato i tassi di eventi cardiovascolari deve essere considerato con attenzione per suggerire le prossime strategie di ricerca in ambito infiammazione ed aterosclerosi.

ODYSSEY OUTCOMES: alirocumab risulterebbe costo-efficace a \$ 6000/anno

Il trattamento con alirocumab, anticorpo monoclonale contro PCSK9, si è dimostrato costo-efficace, con un rapporto di costo-efficacia incrementale di \$ 6.319 l'anno e una soglia di disponibilità a pagare generalmente accettata a \$ 100.000 per anno di vita aggiustato per la qualità

(QALY), come mostrano studi recenti che hanno aggiornato le evidenze ottenute dai dati modellizzati con i risultati del trial ODYSSEY OUTCOMES.

Un nuovo farmaco per la riduzione della Lp(a) raggiunge gli end point nel trial di fase 2

Una molecola antisenso si è dimostrata estremamente efficace e sicura nell'abbassare i livelli di Lp(a) in pazienti con Lp(a) elevata e malattia cardiovascolare. Lo studio di fase 2b di *dose finding* ha esaminato cinque differenti regimi di trattamento in più di 200 pazienti con livelli di Lp(a) >60 mg/dL. AKCEA-APO(a)-LRX somministrata per via sottocutanea era associata ad una riduzione dei livelli cir-

colanti di Lp(a) dose-dipendente dopo 25 settimane di trattamento.

I pazienti che hanno ricevuto la dose attiva più elevata (20 mg/settimana) hanno mostrato una riduzione media dei livelli di Lp(a) di circa l'80% rispetto al basale. Una riduzione consistente se si confronta con le altre terapie attualmente disponibili: gli inibitori di PCSK-9 abbassano Lp(a) di circa il 15-25% e niacina può abbassarlo dal 20% al 30%. I risultati hanno anche mostrato che il 98% dei partecipanti ha raggiunto l'obiettivo (Lp(a) <50 mg/dL).

Inoltre, la dose di 20 mg/settimana ha raggiunto anche tutti gli obiettivi secondari, compreso il cambiamento medio rispetto al basale di LDL-C, apoB e fosfolipidi ossidati su particelle di apoB.