

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**ACC 2019**

Nello scorso mese di marzo si è tenuto a New Orleans il meeting annuale dell'American College of Cardiology (ACC). Tra gli argomenti discussi durante il congresso ricordiamo l'aggiornamento delle raccomandazioni in termini di prevenzione cardiovascolare e le recenti evidenze dagli studi clinici.

TAVI in alternativa all'intervento chirurgico in pazienti a basso rischio

Grande rilievo ha avuto la presentazione dei risultati positivi di due trial clinici che hanno testato la sostituzione transcateretere della valvola aortica (TAVI) in pazienti con stenosi aortica a basso rischio rispetto alla chirurgia. Finora, la TAVI era riservata a pazienti con stenosi grave e rischio intermedio/alto, ma questi risultati aprono la possibilità del suo utilizzo a una popolazione molto più ampia di pazienti a basso rischio. I risultati dei trial PARTNER 3 ed EVOLUT hanno testato due sistemi diversi, che hanno portato a risultati simili. Il primo, utilizzando il sistema Sapien 3 su 1000 pazienti, ha mostrato un tasso significativamente inferiore dell'*end point* primario, un composito di morte, ictus e riospedalizzazione a 1 anno rispetto a pazienti trattati con chirurgia (8,5 vs 15,1%; $p < 0,001$ per non inferiorità; $p = 0,001$ per superiorità). Il tempo di ricovero era più breve (3 vs 7 giorni) e i soggetti trattati mostravano un più rapido miglioramento in termini di progressione dell'insufficienza

cardiaca, cardiomiopatia e ripresa della deambulazione. Il secondo, condotto su oltre 1400 pazienti utilizzando una valvola autoespandente (CoreValve/Evolut R/Evolut PRO, Medtronic), ha mostrato non inferiorità rispetto alla chirurgia in un'analisi bayesiana intermedia dell'*end point* primario (morte per qualsiasi causa o ictus invalidante a 24 mesi), che è risultato pari a 5,3% nel braccio TAVI e 6,7% nel braccio con chirurgia, così come tassi significativamente più bassi di ictus invalidante e ospedalizzazione per insufficienza cardiaca a 1 anno. Un'analisi di registro su dati raccolti in *real life* ha confermato il profilo favorevole in termini di sicurezza della TAVI, a sostegno del fatto che quest'ultima è un'alternativa ragionevole alla chirurgia per i pazienti con stenosi della bicuspidale, mostrando risultati simili a quanto ottenuto dalla TAVI nella stenosi tricuspide. Lo studio ha esaminato quasi 2700 pazienti con valvulopatia bicuspidale o tricuspide (appaiati per *propensity score*), sottoposti a TAVI con la valvola Sapien 3 nell'ambito del Registro TVT della *Society of Thoracic Surgeons* e dell'*American College of Cardiology* tra giugno 2015 e novembre 2018. Un

numero maggiore di pazienti nel braccio bicuspidale ha richiesto la conversione in chirurgia (0,9% vs 0,4%; $p=0,03$) e ha avuto più rotture anulari (0,3% vs 0%; $p=0,02$). A 30 giorni, non vi era differenza tra i gruppi di studio in termini di mortalità per tutte le cause, emorragia grave, complicanze vascolari maggiori e necessità di un nuovo intervento sulla valvola aortica. Nelle analisi corrispondenti a 1 anno non ci sono state differenze in termini di mortalità tra le coorti bicuspidale e tricuspide.

Doppia terapia con apixaban in pazienti con fibrillazione atriale dopo sindrome coronarica acuta: i risultati dello studio AUGUSTUS

Il problematico rapporto rischio-beneficio della terapia antitrombotica in pazienti con fibrillazione atriale (FA) e l'indicazione per la terapia con doppio antiaggregante (DAPT) può diventare meno scoraggiante in base ai risultati dello studio randomizzato AUGUSTUS. Nel trial, in persone con FA e sindromi coronariche acute recenti (ACS) o intervento coronarico percutaneo (PCI), tutti in trattamento con un inibitore del recettore P2Y12 (come clopidogrel), i rischi di sanguinamento maggiore e di morte o ospedalizzazione sono stati entrambi inferiori nel braccio trattato con il nuovo anticoagulante orale apixaban rispetto a un antagonista della vitamina K (VKA), come warfarin. Lo studio, con disegno fattoriale 2 x 2, è stato condotto su oltre 4000 pazienti tutti trattati con clopidogrel, randomizzati in aperto ad apixaban o a warfarin e, in una diversa randomizzazione in doppio cieco, ad aspirina (81 mg/die) o placebo. Un'altra analisi dello studio ha evidenziato come la DAPT potesse risultare non necessaria e persino più rischiosa in termini di sanguinamento maggiore rispetto a un inibitore P2Y12 da

solo nella maggior parte dei pazienti. L'integrazione dei due risultati indipendenti ha mostrato come il trattamento con apixaban in aggiunta a un inibitore P2Y12 riduca il rischio di sanguinamento e di eventi clinici. Tuttavia i risultati del trial suggeriscono come tale doppia terapia possa non essere sempre la migliore opzione per i pazienti con FA e ACS o PCI recenti, suggerendo che alcuni pazienti potrebbero comunque beneficiare dalla terapia tripla.

In conclusione, lo studio fattoriale AUGUSTUS ha, per la prima volta, consentito di testare in modo indipendente il ruolo di due regimi anticoagulanti e dell'aspirina rispetto a placebo in pazienti con FA ricoverati per SCA o PCI. I risultati supportano l'uso generalizzato di apixaban rispetto agli VKA in questa popolazione. Sebbene l'aspirina abbia aumentato in modo quantitativamente significativo i sanguinamenti, il suo utilizzo è stato associato ad una riduzione numerica di eventi ischemici, in particolare trombotosi da stent, che non ne giustifica una sospensione precoce e sistematica, in particolare nei pazienti ad alto rischio trombotico, come quelli con ACS e PCI.

Nuove linee guida AHA/ACC sulla prevenzione cardiovascolare primaria

Durante il meeting, l'*American College of Cardiology* (ACC) e l'*American Heart Association* (AHA) hanno presentato le nuove linee guida sulla prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari, pubblicate il 17 marzo sul *Journal of American College of Cardiology* e su *Circulation*. Come atteso, uno dei principali cambiamenti è una raccomandazione contro l'ampio uso dell'aspirina nella prevenzione primaria, dopo che i risultati recentemente riportati degli studi ARRIVE,

ASCEND e ASPREE ne hanno definito il bilancio rischio-beneficio in diverse popolazioni. Il documento sottolinea come uno stile di vita sano sia il fattore più importante nella prevenzione durante l'intera vita, ma guarda anche alla prevenzione da una nuova prospettiva. In base delle evidenze scientifiche, solo il 10%-20% della salute è in realtà determinato dall'assistenza sanitaria ricevuta, mentre il 70-80% è influenzato da fattori sociali, tanto che il rischio di malattie cardiache e l'aspettativa di vita possono variare notevolmente anche tra persone che vivono a poca distanza. Per questo motivo, oltre alla valutazione routinaria dei fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, gli adulti dovrebbero essere regolarmente valutati anche per fattori di stress psicosociale e supportati con una consulenza appropriata. Per i soggetti a rischio intermedio per CVD, i medici possono utilizzare fattori di "aumento del rischio" per indirizzare le decisioni sugli interventi preventivi. Questi fattori includono storia familiare di CVD, presenza di sindrome metabolica, di malattia renale cronica e ulteriori *marker* come la proteina C-reattiva, la lipoproteina(a) o l'apolipoproteina B.

Nessun vantaggio per l'angiografia coronarica immediata rispetto a quella ritardata dopo arresto cardiaco: il trial COACT

L'angiografia coronarica immediata non offre alcun vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto all'approccio ritardato negli adulti rianimati dopo un arresto cardiaco extra-ospedaliero, senza segni di infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Questo è il messaggio del trial COACT (*Coronary Angiography After Cardiac Arrest Trial*) su oltre 500 pazienti. L'incidenza dell'*end point* pri-

mario, la sopravvivenza a 90 giorni, era simile, pari a circa il 66% in entrambi i gruppi, e non vi era alcuna differenza significativa nell'*end point* secondario, lo stato neurologico alla dimissione della terapia intensiva. Inoltre, i dati suggeriscono un significativo ritardo del 16% nel tempo per raggiungere la temperatura corporea target durante l'ipotermia indotta in caso di angiografia immediata. Lo studio COACT rappresenta un importante passo in avanti nella cura dei pazienti dopo un arresto cardiaco e i risultati suggeriscono che, per la maggior parte dei pazienti in coma che hanno avuto un arresto cardiaco senza evidenza di STEMI, l'angiografia coronarica non deve essere eseguita immediatamente. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti che hanno avuto un arresto cardiaco e sono stati sottoposti ad angiografia non ha avuto lesioni coronariche clinicamente significative, e quindi solo una piccola parte della popolazione in studio sarebbe stata influenzata dalla tempistica o dall'effettuazione dell'angiografia coronarica. Pertanto, i risultati dello studio dovrebbero essere interpretati con cautela.

Dimissioni precoci e trattamento domiciliare con rivaroxaban in pazienti con embolia polmonare a basso rischio: il trial HoT-PE

Lo studio *Home Treatment of Pulmonary Embolism* (HoT-PE) suggerisce che i pazienti a basso rischio con embolia polmonare (EP) acuta possono essere dimessi precocemente, eventualmente dopo una terapia parenterale limitata, e trattati in sicurezza a domicilio con rivaroxaban orale. L'obiettivo principale dello studio HoT-PE era infatti quello di determinare se la dimissione precoce e il trattamento fuori dall'ospedale con rivaroxaban in pazienti con EP acuta a basso rischio - con

particolare attenzione alla selezione dei pazienti - potessero essere efficaci, sicuri e, indirettamente, fattibili. L'*outcome* primario di efficacia, la tromboembolia venosa sintomatica ricorrente (TEV) o l'EP fatale entro 3 mesi, si è verificato in 3 pazienti su 525 (0,6%) nella popolazione *intention-to-treat*. Tutti e 3 i casi erano PE ricorrenti. Il tasso di efficacia era pari a un terzo della soglia dell'1,7%, stabilita dagli sperimentatori sulla base dei tassi di recidiva sintomatica a 3 mesi negli studi precedenti sul trattamento domiciliare e nello studio EINSTEIN PE.

I pazienti negli Stati Uniti sono tipicamente trattati con eparina in acuto più un anticoagulante orale diretto (DOAC), ma rimangono in ospedale per circa 5 giorni. I risultati di HoT-PE supportano la selezione di pazienti con PE per il trattamento ambulatoriale con un DOAC, contribuendo a ridurre le complicanze ospedaliere e razionalizzare l'uso delle risorse sanitarie. La durata mediana dell'ospedalizzazione nello studio era di 34 ore, con il 93,6% dei pazienti dimessi entro 48 ore.

I benefici derivati dalla MitraClip rispetto alle cure standard sono stati confermati in diversi sottogruppi: sottoanalisi dal trial COAPT

Un sottostudio ecocardiografico dello studio COAPT (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation*) non è riuscito a identificare alcuna caratteristica ecografica di base per differenziare i pazienti con insufficienza cardiaca (HF) e rigurgito mitralico secondario (MR) che potrebbero o meno beneficiare di MitraClip. MitraClip ha infatti fornito sostanziali benefici in termini di ospedalizzazione

per insufficienza cardiaca e morte in tutti i sottogruppi, indipendentemente dal grado di disfunzione ventricolare sinistra, dalle dimensioni del ventricolo sinistro, dall'ipertensione polmonare, dalla gravità del rigurgito tricuspидale o da singoli parametri di rigurgito mitralico.

Lo scorso anno, i ricercatori del COAPT avevano riferito che il MitraClip aveva ridotto l'*end point* primario dei ricoveri per insufficienza cardiaca a 2 anni del 47% rispetto alla sola terapia medica orientata alle linee guida e aveva comportato una riduzione della mortalità del 38%. I risultati erano però in contrasto con quelli del trial francese MITRA-FR, che ha utilizzato lo stesso dispositivo ma non ha mostrato alcun beneficio aggiuntivo rispetto alla terapia medica per l'*end point* composito primario di morte per tutte le cause e ospedalizzazione non programmata a 1 anno. I ricercatori del COAPT hanno sottolineato la necessità di seguire i criteri di inclusione dello studio per replicare i risultati nella pratica clinica. Ciò anche alla luce della recente decisione della *Food and Drug Administration* americana di estendere l'indicazione di MitraClip per includere l'MR secondario o funzionale in base ai risultati COAPT.

Non inferiorità nel passaggio da terapia antibiotica endovenosa a orale in pazienti con endocardite rispetto al prolungamento del trattamento endovenoso: analisi esplorativa post hoc del trial POET

Il follow-up a lungo termine di pazienti con endocardite infettiva sinistra stabilizzati non mostra alcun fallimento nel trattamento con il passaggio precoce dalla terapia antibiotica endovenosa a quella orale, diminuendo il numero di settimane in ospedale. L'analisi esplorativa *post hoc* del-

lo studio POET (*Partial Oral Treatment of Endocarditis*) ha mostrato che la terapia endovenosa iniziale (IV), seguita dal passaggio a una terapia antibiotica orale, era non inferiore al trattamento con IV per l'end point composito primario di morte per tutte le cause, chirurgia cardiaca non programmata, eventi embolici o recidiva di batteriemia a 6 mesi. I risultati sono stati coerenti tra sottogruppi.

I farmaci per la terapia intensiva della pressione in pazienti anziani possono contribuire al controllo dell'ipertensione cerebrale: il trial INFINITY

La terapia farmacologica intensiva per abbassare la pressione arteriosa (BP), rispetto al trattamento con un obiettivo meno stringente, sembra rallentare la progressione delle lesioni cerebrali sottocorticali valutati mediante risonanza magnetica in pazienti di età pari o superiore a 75 anni. Tuttavia, ciò non ha comportato nessun miglioramento nei test cognitivi o nella mobilità. I risultati del trial INFINITY (*Intensive Versus Standard Blood Pressure*

Lowering to Prevent Functional Decline in Older People) sono coerenti con i risultati dello studio SPRINT e altre ricerche, che hanno dimostrato che gli obiettivi aggressivi della BP sono sicuri e clinicamente vantaggiosi rispetto agli obiettivi BP più conservativi nei pazienti anziani con ipertensione.

Lo studio, monocentrico e in aperto, ha randomizzato a gestione pressoria intensiva o convenzionale (obiettivi: 130 mmHg e 145 mmHg, rispettivamente) 199 pazienti di età ≥ 75 anni con normali funzioni cognitive e mobilità, ma evidenza di ipertensione e iperintensità periventricolari della materia bianca (*periventricular white-matter hyperintensities*, WMH). I pazienti nel gruppo sottoposto a controllo pressorio intensivo hanno mostrato una progressione del 40% in meno di WMH alla risonanza magnetica durante i tre anni di sperimentazione.

Questo studio si aggiunge ai dati che hanno generato la raccomandazione al trattamento di pazienti di età superiore ai 65 con obiettivi pressori di 130/80, supportando l'evidenza che definisce questo approccio come sicuro ed efficace.