

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**ESC 2019**

Nei giorni dal 31 agosto al 4 settembre 2019 si è tenuto a Parigi il meeting annuale dell'European Society of Cardiology (ESC). Tra gli argomenti discussi durante il congresso, i più recenti risultati dai trial clinici sugli inibitori SGLT2 e sugli anticoagulanti.

Nuove linee guida EAS/ESC per la gestione delle dislipidemie

Le nuove linee guida per la gestione delle dislipidemie, prodotte congiuntamente dall'European Society of Cardiology (ESC) e dall'European Atherosclerosis Society (EAS), sono state pubblicate il 31 agosto scorso e presentate durante il Congresso ESC. Esse forniscono nuove importanti raccomandazioni sulla gestione dei pazienti, che dovrebbero consentire ai clinici di ridurre in modo efficiente e sicuro il rischio CV attraverso la modifica dei lipidi. Le nuove linee guida ribadiscono il concetto "the lower, the better" relativamente all'approccio ipocolesterolemizzante, e il ruolo della riduzione assoluta del colesterolo LDL nel determinare il beneficio clinico. Le evidenze dagli studi di randomizzazione mendeliana sono state fondamentali nel guidare un cambio di prospettiva a favore di un trattamento precoce, che può significare una terapia meno intensiva a lungo termine.

Con i nuovi obiettivi di LDL-C, più stringenti, si sottolinea l'importanza della terapia di combinazione in pazienti ad alto e altissimo rischio, prima con ezetimibe e poi con un inibitore del PCSK9. I prossimi passi fon-

damentali sono l'implementazione appropriata di queste raccomandazioni da parte dei clinici nella loro pratica quotidiana, insieme all'attenzione per garantire l'aderenza al trattamento da parte dei pazienti.

Nuove linee guida ESC/EASD per la gestione e la prevenzione delle malattie CV nei pazienti con diabete o prediabete

Dalla pubblicazione delle precedente versione delle linee guida nel 2013, sono stati completati e pubblicati trial clinici fondamentali in ambito di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria dei pazienti con diabete. Le linee guida incorporano i risultati emersi dagli studi appositamente disegnati per rilevare gli eventi cardiovascolari con gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT-2) - studio EMPA-REG OUTCOME con empagliflozin, CANVAS con canagliflozin e DECLARATI 58 con dapagliflozin - e sugli agonisti del recettore del glucagon-like peptide 1 (GLP-1) - in particolare lo studio LEADER su liraglutide, SUSTAIN-6 con semaglutide, Harmony Outcomes con albiglutide, REWIND con dulaglutide, PIONEER 6 con semaglutide e CREDENCE con

canagliflozin. Un punto cruciale è la riclassificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete in base alle comorbidità e alla durata della malattia. Le evidenze cliniche suggeriscono con forza che SGLT-2 inibitori e GLP-1 agonisti dovrebbero essere raccomandati come trattamento di prima linea nei pazienti con diabete di tipo 2 e CVD prevalente o rischio CV elevato/molto elevato, come quelli con danno d'organo o diversi fattori di rischio CV, sia che siano naïve al trattamento o che stiano già assumendo metformina.

I risultati del trial ASCEND con aspirina nei diabetici con rischio cardiovascolare moderato hanno portato alla raccomandazione di usare il farmaco (75-100 mg/die) per la prevenzione primaria solo nei soggetti a rischio alto/molto alto, ma non in quelli con rischio moderato. Lo studio COMPASS sull'anticoagulante orale rivaroxaban più aspirina in pazienti con malattia coronarica stabile ha portato a raccomandare l'impiego della duplice terapia antiplastrinica per la prevenzione a lungo termine della malattia cardiovascolare.

Il documento raccomanda inoltre obiettivi di colesterolo LDL inferiori a 2,5 mmol/l, 1,8 mmol/l e 1,4 mmol/l nei soggetti con diabete di tipo 2 rispettivamente a rischio cardiovascolare medio, alto e molto alto. E' inoltre raccomandato l'automonitoraggio della glicemia e della pressione sanguigna per ottenere un migliore controllo glicemico.

Dapagliflozin, terapia promettente per l'insufficienza cardiaca anche in soggetti non diabetici: il trial DAPA-HF

DAPA-HF è il primo studio clinico sugli esiti dello scompenso cardiaco nel quale si è utilizzato un inibitore di SGLT2, dapagliflozin, in pazienti con ridotta frazione di eiezione (HFrEF), con e senza diabete di

tipo 2 (DMT2). Dapagliflozin è attualmente approvato, da solo o in associazione, per il controllo glicemico in pazienti adulti affetti da DMT2. Il razionale del trial si basa su due diversi dati di fatto. Il primo è che gli inibitori di SGLT2 prevengono lo sviluppo dello scompenso cardiaco nei pazienti con DMT2, il secondo che i benefici del trattamento con questi farmaci possono essere indipendenti dal controllo glicemico.

L'analisi dei dati ha evidenziato che dapagliflozin, in aggiunta allo standard di cura, ha ridotto in modo significativo, del 26% (HR 0,74; $p < 0,0001$), il rischio di andare incontro a uno degli eventi inseriti nell'*end point* primario (combinazione dei decessi per cause cardiovascolari e dei casi di peggioramento dello scompenso cardiaco) rispetto al placebo. I dati hanno mostrato un beneficio del trattamento anche per ognuno dei singoli componenti dell'*end point* combinato, con una riduzione significativa, pari al 30% ($p < 0,00003$), del rischio di peggioramento dello scompenso cardiaco e una riduzione del 18% ($p < 0,029$) del rischio di decesso per cause cardiovascolari.

Ticagrelor più aspirina riducono gli eventi ischemici in pazienti coronarici stabili con diabete: il trial THEMIS

Lo studio THEMIS ha esaminato se l'aggiunta del farmaco antiaggregante piastrinico all'aspirina riduce il rischio di eventi trombotici in pazienti con arteriopatía coronarica stabile e diabete. Ha arruolato 19.220 pazienti in 1315 siti in 42 Paesi. L'*outcome* primario di efficacia era un composito di morte cardiovascolare, infarto o ictus, quello di sicurezza il sanguinamento maggiore da trombolisi nell'infarto miocardico (TIMI). L'incidenza dell'*outcome* primario di efficacia è risultato inferiore nel gruppo ticagrelor rispetto al gruppo place-

bo (7,7% contro 8,5%; hazard ratio [HR] 0,90; IC 95% 0,81-0,99; $p = 0,038$). L'incidenza di sanguinamento maggiore da TIMI era più elevata nel gruppo ticagrelor rispetto al gruppo placebo (2,2% contro 1,0%; FC 2,32; IC 95% 1,82-2,94; $p < 0,001$).

I pazienti che maggiormente potrebbero trarre beneficio da ticagrelor e aspirina sono i pazienti ad alto rischio ischemico, ma a basso rischio di sanguinamento. In particolare, coloro che hanno precedentemente tollerato la doppia terapia antiplastrinica senza complicanze emorragiche sembrano essere i migliori candidati per una terapia prolungata con ticagrelor e aspirina.

Prasugrel meglio di Ticagrelor in pazienti dopo sindrome coronarica acuta

Secondo le attuali linee guida di pratica clinica, prasugrel e ticagrelor hanno pari raccomandazioni di Classe I per l'uso dopo l'intervento coronarico percutaneo (PCI) nelle sindromi coronariche acute (ACS), con e senza elevazione del segmento ST.

In uno studio di confronto diretto multicentrico in aperto, che ha arruolato pazienti ammessi per ACS e ha pianificato una strategia invasiva da 23 centri in Germania e Italia, i pazienti randomizzati a ticagrelor hanno ricevuto una dose di carico il più presto possibile dopo la randomizzazione e prima dell'angiografia coronarica. L'*endpoint* primario era un composto di morte, infarto del miocardio (IM) o ictus entro 12 mesi dalla randomizzazione. Gli *end point* secondari includevano i singoli componenti del composto, sanguinamento e trombosi dello stent. Il composto di morte, infarto miocardico o ictus a 12 mesi era più alto con ticagrelor rispetto a prasugrel (9,3% vs 6,9%; HR 1,36; IC 95% 1,09-1,70; $p = 0,006$). La differenza tra gli effetti dei due trattamenti sull'*endpoint* primario è stata princi-

palmente determinata dai tassi di IM, che erano del 4,8% con ticagrelor e del 3,0% con prasugrel (HR 1,63; IC 95% 1,18-2,25). Non vi erano differenze significative tra ticagrelor e prasugrel nei tassi di mortalità complessiva e ictus.

Utilità della misurazione della troponina cardiaca T ad alta sensibilità

HiSTORIC (High-Sensitivity Cardiac Troponin On Presentation to Rule Out Myocardial Infarction) è il primo studio randomizzato controllato per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'implementazione della misurazione della troponina cardiaca T ad alta sensibilità nei pazienti infartuati. In breve, i pazienti con un valore di troponina alla presentazione inferiore a 5 ng/L (che ha un valore predittivo negativo del 99,5% per escludere un IM) potevano essere rimandati a casa, ad eccezione di chi si presentava in fase precoce e che veniva ritestato dopo 3 ore. I pazienti con un valore superiore al 99° percentile specifico per genere alla presentazione erano ammessi per ulteriori valutazioni. I pazienti "intermedi" con valori compresi tra 5 ng/L e il 99° percentile venivano ritestati dopo 3 ore e, a quel punto, quelli con una piccola variazione della troponina potevano essere rimandati a casa, mentre i soggetti con una variazione di almeno 3 ng/L erano ammessi per ulteriori approfondimenti. Nel complesso, lo studio ha incluso 14.700 pazienti, dimostrando che l'approccio ha ridotto il tempo nel pronto soccorso e ha determinato l'invio a casa di più pazienti, senza aumentare l'occorrenza di infarto del miocardio o morte cardiaca a un anno.

Nel trial RAPID-TNT, studio di non inferiorità rispetto al metodo tradizionale di 0/3 ore, che ha incluso 3378 soggetti con sospetta sindrome coronarica acuta (ACS), il ricorso a un protocollo di 0/1 ore (0/1-hour

protocol) usando la troponina cardiaca T ad alta sensibilità (hs-cTnT) nei pazienti con dolore toracico che si presentano al pronto soccorso non ha aumentato il rischio di morte o infarto miocardico (IM) a 30 giorni rispetto ai test standard. Un numero maggiore di pazienti trattati con lo 0/1 hour protocol sono stati dimessi dal pronto soccorso, mentre la durata mediana della permanenza nel dipartimento di emergenza è stata ridotta di 1,0 ore nei bracci da 0/1 ora. Inoltre, un numero inferiore di pazienti è stato indirizzato a ecocardiogrammi da stress o test funzionali nel gruppo 0/1 ore.

Il cancro supera le CVD come causa di morte in alcuni Paesi ad alto reddito

Le malattie cardiovascolari (CV) rimangono la principale causa di morte in tutto il mondo, ma il cancro ha ormai superato le malattie cardiache in Canada, Svezia, Arabia Saudita ed Emirati Arabi Uniti, i quattro paesi ad alto reddito inclusi come parte dello studio PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology). Lo studio ha mostrato che a livello globale, il 40% e il 26% di tutti i decessi erano attribuibili rispettivamente a malattie CV e cancro. Malattie respiratorie, lesioni e infezioni erano le altre principali cause di morte. Nei paesi ad alto reddito, tuttavia, il 23% dei decessi era dovuto a malattie CV rispetto al 55% dei decessi per cancro. Nei paesi a medio e basso reddito, le malattie CV erano la principale causa di mortalità, responsabile rispettivamente del 42% e del 43% di tutti i decessi. Le morti per cancro sono diventate relativamente più frequenti, non perché sia aumentato il tasso di mortalità per tumore, ma perché è stato ridotto il tasso di mortalità per malattie CV. Lo studio ha inoltre posto l'attenzione su alcuni fattori di rischio CV emergenti, come la dieta, l'inquinamento ambientale e l'accesso ai servizi sanitari.

PARAGON-HF: la combinazione sacubitril/valsartan non raggiunge l'end point primario ma sembra efficace in alcuni sottogruppi

L'associazione sacubitril/valsartan non ha centrato l'end point primario dello studio PARAGON-HF, ovvero la riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco e della mortalità per cause cardiovascolari nei pazienti con scompenso cardiaco, con frazione di eiezione conservata. I dati tuttavia suggeriscono che il trattamento potrebbe migliorare gli *outcome* in alcuni sottogruppi di pazienti. Lo studio PARAGON-HF è un trial multicentrico internazionale che ha coinvolto in totale 4.822 pazienti di almeno 50 anni, randomizzati al trattamento con sacubitril/valsartan o con il solo valsartan. La combinazione sacubitril/valsartan, inibisce simultaneamente il sistema renina-angiotensina e blocca la scissione dei peptidi natriuretici prodotti nell'organismo. In quasi 3 anni di follow-up mediano, l'incidenza dell'end point primario è risultata pari a 12,8 per 100 anni-paziente con l'associazione, rispetto a 14,6 per 100 anni-paziente con il solo sartano (rate ratio 0,87; IC 95% 0,75-1,01; $p = 0,059$).

I risultati relativi agli *end point* secondari suggeriscono che i pazienti trattati con sacubitril/valsartan hanno maggiori probabilità di ottenere un miglioramento della classe NYHA (15% contro 12,6%) e della qualità della vita e minori probabilità di avere un peggioramento della funzione renale (1,4% contro 2,7%) rispetto ai controlli. In particolare, si è osservato un vantaggio dell'associazione rispetto alla monoterapia nei pazienti con frazione di eiezione inferiore alla mediana del 57%, con una riduzione dell'end point primario del 22% (rate ratio 0,78; IC 95% 0,64-0,95) e nelle donne, con una riduzione del 28% (ratio rate 0,73; IC 95% 0,59-0,90).