

NOTIZIE DAI CONGRESSI**NOTIZIE DALL'AHA 2019****MANUELA CASULA**

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Nello scorso mese di novembre si è tenuto a Filadelfia (Pennsylvania, USA) il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA). Tra gli argomenti discussi durante il congresso ricordiamo il ruolo dell'intervento percutaneo coronarico (PCI) nella cardiopatia ischemica e i risultati dell'International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches-Chronic Kidney Disease trial (ISCHEMIA-CKD) e di altri recenti studi clinici.

ISCHEMIA trial: intervento chirurgico o farmaci?

Considerato da molti come l'ultima possibilità di determinare il valore della rivascolarizzazione nella malattia coronarica stabile, il trial ISCHEMIA non è riuscito a mostrare un numero minore di eventi cardiovascolari (CV) con una strategia invasiva rispetto alla terapia farmacologica ottimale. Durante il follow-up (mediana 3,3 anni), le curve di Kaplan-Mayer per l'*end point* primario (composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile,

ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e risuscitazione dopo arresto cardiaco) erano simili nei due bracci; la strategia conservativa ha avuto meno eventi CV nei primi 2 anni, mentre la strategia invasiva mostrava esiti migliori tra il 3° e il 5° anno. Gli autori hanno calcolato che, per ogni paziente asintomatico in cui viene evitata l'angioplastica, si risparmierebbero \$ 500 milioni ogni anno.

ISCHEMIA-CKD: nessun guadagno con la strategia invasiva

La maggior parte dei pazienti con CKD in fase avanzata e ischemia da moderata a grave non avrebbe benefici in termini di sopravvivenza o di prevenzione dell'infarto in caso di intervento immediato di rivascolarizzazione, secondo il trial ISCHEMIA-CKD, uno dei pochi studi clinici focalizzato su questo sottogruppo di

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: manuela.casula@unimi.it

pazienti. Tuttavia, gli autori invitano alla cautela nell'estensione di questi risultati a pazienti nefropatici diversi da quelli inclusi nello studio.

COLCOT: colchicina promettente nella riduzione degli eventi nel post-infarto

L'aggiunta dell'anti-infiammatorio colchicina allo *standard of care* entro 30 giorni dall'infarto miocardico (IM) ha mostrato di ridurre significativamente l'*end point* composito di eventi CV. Nel trial COLCOT, 4745 soggetti dopo IM sono stati randomizzati a colchicina a bassa dose (0,5 mg) o a placebo; il trattamento attivo ha portato a una riduzione significativa dell'*end point* primario del 23% e di evento cardiovascolare ischemico (primo o ricorrente) del 34%. La ricollocazione di un farmaco ben noto come la colchicina potrebbe costituire uno strumento a basso costo per gestire il rischio di eventi CV ricorrenti nel post-infarto.

Programma ORION: notevole riduzione delle LDL con inclisiran

Il trial ORION-10 di fase 3 sul nuovo agente ipolipemizzante inclisiran, che viene somministrato due volte all'anno tramite iniezione sottocutanea, ha mostrato una riduzione del 58% dei livelli di colesterolo LDL (c-LDL) in un periodo di 18 mesi in soggetti con malattia aterosclerotica conclamata e già in trattamento con statine, con un profilo di *safety* paragonabile a quello del placebo. I risultati confermano quelli di un precedente trial di fase 3 con la stessa molecola, l'ORION-11. L'efficacia di inclisiran nei pazienti con ipercolesterolemia familiare è stata testata dal trial ORION-9: in questi soggetti il farmaco ha portato a una riduzione del 50% del c-LDL

in pazienti già trattati con la massima dose tollerata di statine, di cui metà in terapia combinata con ezetimibe.

Silenziamento genico: altri approcci per la riduzione lipidica

Altre due nuove terapie basate sul silenziamento di geni coinvolti nel metabolismo lipidico hanno mostrato risultati preliminari promettenti nei trial clinici: si tratta dei siRNA ARO-APOC3, diretto contro il gene dell'apolipoproteina C-III, e ARO-ANG3, contro il gene codificante per angiopoietin-like 3. Il primo è stato sviluppato per l'ipertrigliceridemia severa e la sindrome chilomicronemica familiare, il secondo per l'ipercolesterolemia familiare e altre malattie metaboliche. I siRNA hanno un'azione catalitica, e la stessa molecola è in grado di agire sull'RNA tramite diversi meccanismi, assicurando una durata sostanziale all'effetto farmacologico.

DAPA-HF: nuova opzione terapeutica per l'insufficienza cardiaca

Nel trial DAPA-HF, il trattamento con il inibitore del co-trasportatore 2 sodio/glucosio (SGLT2) dapagliflozin, *on top* ai trattamenti standard in soggetti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione, ha mostrato di ridurre significativamente il rischio non solo dell'*end point* primario composito, ma anche di mortalità e di diversi esiti secondari. I benefici non erano mediati dal ben noto effetto ipoglicemizzante di dapagliflozin, poiché il farmaco sembra essere efficace indipendentemente dalla presenza di diabete di tipo 2; inoltre, il risultato sull'*end point* primario era lo stesso in pazienti con livelli basali differenti di emoglobina glicata.

TWILIGHT-ACS: monoterapia con ticagrelor nei pazienti gravi con sindrome coronarica acuta

I pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) sembrano avere gli stessi benefici di altri pazienti ad alto rischio dalla monoterapia con ticagrelor dopo PCI, secondo i risultati del trial TWILIGHT-ACS. Le linee guida correnti raccomandano esplicitamente la doppia terapia antiplastrinica (DAPT) per un anno in presenza di ACS. Il trial TWILIGHT, tuttavia, aveva mostrato che l'interruzione di aspirina dopo 3 mesi e la prosecuzione di ticagrelor in monoterapia riduce il rischio di sanguinamento senza aumentare il rischio di eventi ischemici in soggetti con PCI e almeno due fattori di rischio, uno clinico e uno angiografico. Nel sottostudio su pazienti con angina instabile o infarto del miocardio, a un anno, l'*end point* primario di sanguinamento si è verificato meno frequentemente nel braccio con ticagrelor in monoterapia che in quello con ticagrelor più aspirina, con un beneficio indipendente dal livello di rischio del paziente.

Benefici di Sacubitril/Valsartan nei pazienti con insufficienza cardiaca (HF) e frazione di eiezione moderatamente ridotta

Ulteriori analisi dei trial PARADIGM e PARAGON su sacubitril/valsartan in pazienti con HF sembrano mostrare che i benefici della combinazione, osservati in pazienti con bassa frazione di eiezione (EF), si estendono a pazienti con EF moderatamente ridotta, e a *range* di EF maggiori nelle donne che negli uomini. PARA-

DIGM, riportato nel 2014, aveva mostrato chiari benefici di sacubitril/valsartan in pazienti con HF e ridotta EF rispetto a enalapril. Tuttavia, nel più recente PARAGON in pazienti con HF sintomatica ma EF preservata, la combinazione era associata a una modesta riduzione degli eventi, che non ha raggiunto significatività statistica rispetto al trattamento con solo valsartan.

EVAPORATE: prime evidenze sui meccanismi alla base dei benefici di Vascepa

I risultati *ad interim* di uno studio disegnato per spiegare i risultati del trial REDUCE-IT mostrano che un acido etileicosapentaenoico EPA sintetico (Vascepa) ad alte dosi è in grado di ridurre, ma non invertire, la progressione delle placche coronariche. In 67 soggetti ipertrigliceridici trattati con statine, non si è osservata una significativa differenza (variazione delle placche a bassa attenuazione) tra trattamento e placebo, anche se nel braccio attivo si è osservata una significativa minor progressione delle placche totali, non calcifiche, fibrose e calcifiche.

TST: portare le LDL sotto i 70 mg/dL riduce gli ictus ricorrenti

Il trattamento dei pazienti con livelli di c-LDL inferiori ai 70 mg/dL dopo un ictus ischemico di origine aterosclerotica comporta una riduzione del 22% nell'incidenza di ictus ricorrenti o di eventi CV maggiori rispetto al raggiungimento di livelli compresi tra 90 e 110 mg/dL, nonostante il trial sia stato sospeso precocemente per assenza di finanziamenti.