

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**ACC 2020****MANUELA CASULA**

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

Nello scorso mese di marzo si è tenuto, in modalità completamente a distanza, il meeting annuale dell'American College of Cardiology (ACC). Tra gli argomenti discussi durante il congresso ricordiamo le più recenti evidenze relative alla gestione dei pazienti con scompenso cardiaco, alla prevenzione cardiovascolare dopo intervento coronarico e al controllo lipidico di soggetti ad alto rischio.

Verso una forma di prevenzione cardiovascolare "primordiale", più precoce della primaria?

Una forte predisposizione genetica alle malattie cardiovascolari (CV) può essere controbilanciata dalla bassa esposizione *lifetime* al colesterolo LDL (C-LDL) e alla pressione arteriosa sistolica (SBP). Questa nuova scoperta, emersa in uno studio naturalistico condotto su quasi mezzo milione di persone, apre potenzialmente la porta alla "prevenzione cardiovascolare primordiale", la prima forma di prevenzione pri-

maria in cui i fattori di rischio cardiovascolare vengono controllati prima che possano stabilirsi.

Va sottolineato che le traiettorie del rischio *lifetime* per le malattie CV previste da un score di rischio poligenico (PRS) non sono fisse. A parità di PRS, i partecipanti con un'esposizione *lifetime* inferiore a C-LDL e pressione avevano una traiettoria di rischio più bassa. Ciò implica che quanto previsto dal PRS può essere minimizzato abbassando LDL e pressione.

Queste osservazioni derivano da un'analisi di oltre 445.000 soggetti partecipanti alla UK Biobank. A qualsiasi livello di rischio di eventi CV maggiori (MCE) per tutta la vita, come definito dal PRS, il tasso di eventi effettivo variava di 10 volte a seconda dell'esposizione *lifetime* al C-LDL e alla SBP. Ad esempio, gli uomini nel quintile superiore di PRS con alta esposizione a

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

SBP e C-LDL avevano un rischio MCE del 93%, ma quel rischio MCE precipitava all'8% in soggetti nel quintile superiore ma con bassa esposizione a C-LDL e SBP. Ciò implica che LDL e pressione, che sono modificabili, possono essere determinanti più potenti del rischio CV *lifetime* rispetto alla predisposizione genetica.

Studio SPARCL: atorvastatina nel ridurre gli eventi vascolari totali dopo un ictus

Una nuova analisi dello studio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*) ha dimostrato che nei pazienti con ictus o attacco ischemico transitorio (TIA) recente, il numero totale di eventi vascolari prevenuti con atorvastatina era più del doppio del numero di primi eventi prevenuti.

Lo studio ha confrontato atorvastatina con placebo in 4731 pazienti. I risultati primari dello studio, pubblicati nel 2006, avevano mostrato che atorvastatina riduceva la prima occorrenza di ictus e la prima occorrenza di un *end point* composto di eventi vascolari.

L'attuale analisi ha valutato tutti gli eventi vascolari (primi e successivi) e l'effetto di atorvastatina in base all'area vascolare (cerebrovascolare, coronarica o periferica). I risultati hanno mostrato che il gruppo placebo aveva circa 41,2 primi eventi e 62,7 eventi vascolari totali per 100 partecipanti nell'arco di 6 anni. Nel gruppo atorvastatina si sono registrati rispettivamente 164 e 390 eventi in meno (*hazard ratio* per gli eventi totali [HR] 0,68; intervallo di confidenza al 95% 0,60-0,77). La riduzione totale degli eventi includeva 177 eventi cerebrovascolari in meno, 170 eventi coronarici in meno e 43 eventi periferici in meno. Nell'arco di 6 anni, sono stati evitati 20 eventi vascolari per 100

partecipanti con il trattamento con atorvastatina.

La riduzione relativa degli eventi cerebrovascolari è stata del 24%, rispetto al 46% per gli eventi coronarici e al 44% per gli eventi periferici. I risultati mostrano un beneficio maggiore per gli eventi coronarici/periferici rispetto agli eventi cerebrovascolari, anche se i pazienti avevano sperimentato un evento cerebrovascolare e non un evento coronarico per entrare nello studio. Ciò dimostra che i pazienti che hanno avuto un ictus o TIA sono ad alto rischio di eventi coronarici e la riduzione del C-LDL è utile per la prevenzione degli eventi coronarici e periferici, nonché per la futura prevenzione degli eventi cerebrovascolari.

Evinacumab riduce C-LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote

Evinacumab, il primo agente di una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti, ha mostrato una riduzione senza precedenti del colesterolo LDL in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Evinacumab è un anticorpo monoclonale umano inibitore angiopoietina-like 3, una proteina del fegato che aumenta i livelli di colesterolo LDL e trigliceridi (TG). Le infusioni endovenose mensili di questo composto hanno ridotto i livelli di C-LDL in media di 135 mg/dL dal basale (riduzione media del 47%) dopo 24 settimane di trattamento in 43 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).

Altro dato di rilievo, il nuovo agente si è dimostrato ugualmente efficace anche in circa un terzo dei pazienti con un livello residuo minimo di attività del recettore LDL, condizione nota come mutazione "null/null". Oltre alla riduzione del cole-

sterolo LDL, un altro notevole effetto di evinacumab è stato il dimezzamento dei livelli basali di TG, coerentemente con i dati precedentemente raccolti, anche se i livelli medi di TG nei pazienti arruolati rientravano nell'intervallo normale prima del trattamento. Il farmaco è stato generalmente molto ben tollerato e non ha causato eventi avversi gravi durante il breve periodo di trattamento di 24 settimane.

Studio ODYSSEY HoFH: efficacia di alirocumab nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote

Alirocumab ha portato a una riduzione media di 63 mg/dL di colesterolo LDL nello studio ODYSSEY HoFH, il più grande studio randomizzato controllato sull'abbassamento dei lipidi negli adulti con HoFH. Ciò si è tradotto in una riduzione del 35,6% del C-LDL rispetto al placebo. Lo studio di 12 settimane, in doppio cieco, ha incluso 69 adulti con HoFH randomizzati 2:1 all'inibitore PCSK9 dosato a 150 mg ogni 2 settimane o placebo, in concomitanza a una terapia ipolipemizzante intensiva. I pazienti avevano un C-LDL basale così alto (in media, vicino a 300 mg/dL) che il livello residuo dopo l'aggiunta dell'inibitore PCSK9 li confermava ben al di sopra degli obiettivi terapeutici. Tuttavia, la riduzione di 63 mg/dL di C-LDL è clinicamente significativa in pazienti con questa condizione grave e molto difficile da trattare. Dei pazienti trattati con alirocumab, il 57% ha avuto almeno una riduzione del 30% di C-LDL a 12 settimane e il 27% ha avuto una riduzione del 50% o più.

Alirocumab ha mostrato effetti benefici anche su altri fattori aterogeni: una riduzione del 20% circa rispetto al basale della lipoproteina(a), una riduzione del 23% del-

l'apolipoproteina B e una riduzione del 25% del colesterolo non HDL.

Studio ISCHEMIA: sola terapia medica ottimale o approccio invasivo?

Nel trial ISCHEMIA, una strategia iniziale di gestione invasiva nei pazienti con cardiopatia ischemica da moderata a grave non ha prodotto esiti clinici migliori rispetto alle cure conservative con farmaci su una mediana di circa 3 anni, a patto che vi sia una stretta aderenza alla terapia medica basata sulle linee guida.

I pazienti con cardiopatia ischemica stabile come quelli arruolati in ISCHEMIA e che non hanno angina grave possono essere trattati con una strategia conservativa iniziale. Tuttavia, la strategia invasiva, che allevia in modo più efficace i sintomi dell'angina (specialmente nei pazienti con episodi frequenti), è un approccio ragionevole in qualsiasi momento per il controllo dei sintomi. I pazienti con cardiopatia ischemica stabile e malattia renale cronica avanzata (CKD) hanno un rischio di evento clinico più che triplo rispetto a pazienti senza CKD, ma una strategia invasiva iniziale non sembra ridurre i tassi di evento o alleviare i sintomi di angina.

Tale valutazione è supportata da un'analisi aggregata dei pazienti ISCHEMIA e ISCHEMIA-CKD in base allo stadio della funzione renale al basale. Né la strategia invasiva iniziale né l'approccio di cura conservativa erano significativamente più efficaci in qualsiasi sottogruppo di funzione renale. Tuttavia, la probabilità che i pazienti non sviluppassero angina era maggiore con l'approccio invasivo. Ciò dipendeva fortemente dalla frequenza basale dell'angina, poiché il beneficio era maggiore in quelli con angina giornaliera o settimanale e trascurabile in quelli senza angina. Inol-

tre, la probabilità di essere liberi dall'angina con la strategia invasiva era ridotta nei soggetti con peggiore funzione renale.

Riduzione del rischio di tromboembolia venosa con gli inibitori di PCSK9

Analisi post hoc degli eventi di tromboembolia venosa (TEV) nello studio FOURIER con evolocumab, con oltre 27.500 pazienti randomizzati, e nello studio ODYSSEY OUTCOMES con alirocumab, con quasi 19.000 pazienti randomizzati, hanno mostrato che l'incidenza di eventi TEV è diminuita rispettivamente del 29% e del 33%, anche se quest'ultima differenza non raggiungeva la significatività statistica; l'analisi combinata ha stimato una riduzione significativa del 31%.

L'effetto sulla TEV ha impiegato circa un anno per manifestarsi. Durante i primi 12 mesi di FOURIER, il tasso di eventi TEV nei due bracci di trattamento era praticamente identico. A partire dai mesi 13-18, le curve degli eventi nei due bracci hanno iniziato a divergere: dal mese 13 al termine dello studio il trattamento con evolocumab si è associato a una riduzione statisticamente significativa del 46% di eventi TEV rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo.

L'ipotesi che questa associazione possa essere collegata all'impatto degli inibitori del PCSK9 su Lp(a) è venuta da un'ulteriore analisi, che ha esaminato la relazione tra l'assunzione di evolocumab e la variazione dei tassi di eventi TEV rispetto al placebo, a seconda dei livelli basali delle lipoproteine.

Il trattamento con evolocumab era associato a una riduzione simile, modesta e statisticamente non significativa degli eventi TEV rispetto al placebo, indipendente dai livelli basali di C-LDL al di sotto o al di sopra della mediana.

Al contrario, quando l'analisi divideva i

pazienti in base ai livelli basali di Lp(a), inferiori o superiori alla mediana, i risultati non mostravano effetti riconoscibili sugli eventi TEV nel primo gruppo, mentre nei soggetti con livelli di Lp(a) superiori alla mediana il trattamento con evolocumab si associava a una riduzione significativa del 48% degli eventi TEV rispetto al placebo.

Studio REDUCE-IT: benefici cardiovascolari guidati dai livelli sierici dell'acido eicosapentaenoico

Una nuova analisi mostra che la riduzione degli eventi CV osservati nello studio REDUCE-IT con acido eicosapentaenoico (EPA) altamente purificato, stabile e concentrato nella forma dell'estere etilico, erano direttamente correlati ai livelli sierici di EPA durante il trattamento e non a una diminuzione dei livelli di trigliceridi, come era stato inizialmente previsto.

Lo studio REDUCE-IT su 8.179 pazienti con elevato rischio cardiovascolare, già in trattamento con statine, aveva mostrato che una dose elevata di icosapent etile (4 g al giorno) riduceva il tasso di eventi cardiovascolari del 25% su una media di 4,9 anni di follow-up. Il trattamento, approvato per pazienti con TG superiori a 500 mg/dL, si prevedeva che avrebbe portato benefici ad un'ampia popolazione a rischio principalmente abbassando i TG. Tuttavia, l'attuale analisi ha evidenziato che il principale determinante del beneficio cardiovascolare del farmaco è dovuto ai livelli di EPA raggiunti e non alla riduzione dei TG, che contribuisce per soli 2 punti percentuali.

Studio TAILOR-PCI: genotipizzazione per guidare la terapia antiplastrinica con clopidogrel

Il più grande studio condotto finora sull'utilità clinica dei test genetici per rile-

vare il genotipo di *poor metabolizer* di clopidogrel al fine di guidare la terapia antiplastrinica in pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) non ha raggiunto il suo *end point* primario di una riduzione del 50% degli eventi cardiovascolari a 1 anno. Tuttavia, lo studio TAILOR-PCI ha mostrato una riduzione del 34% di tali eventi a 1 anno, nonché una riduzione statisticamente significativa del 40% del numero totale di eventi nei pazienti in trattamento geneticamente guidato rispetto a quelli in trattamento standard. Inoltre, un'analisi post hoc ha riscontrato una significativa riduzione del 79% di eventi avversi nei primi 3 mesi di trattamento tra i pazienti che hanno ricevuto una terapia geneticamente guidata; tuttavia, non essendo un'analisi pianificata, non è possibile trarne conclusioni certe, e sono necessari ulteriori studi.

Insieme a studi precedenti che hanno mostrato che il trattamento con clopidogrel guidato dal genotipo non era inferiore al trattamento con ticagrelor/prasugrel nei pazienti STEMI (infarto miocardico con elevazione del segmento ST), questi dati supportano l'appropriatezza biologica delle terapie basate sulla valutazione genetica.

Studio VICTORIA: risultati convincenti di vericiguat nel trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco cronico ad alto rischio

Un nuovo agente farmacologico, con un meccanismo diverso da quello di qualsiasi altro farmaco approvato per l'insufficienza cardiaca, ha dato risultati positivi in un ampio studio randomizzato, controllato con placebo. Vericiguat agisce stimolando la via ossido nitrico (NO)-guanilato ciclasti solubile (sGC)-guanosina monofosfato ciclico (cGMP), che è alterata nello scompenso

cardiaco. Il farmaco è stato testato in una popolazione ad alto rischio, con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione (HFrEF); tutti coloro che hanno partecipato al trial VICTORIA avevano avuto una precedente esacerbazione dell'insufficienza cardiaca, solitamente recente. L'aggiunta di vericiguat alla terapia standard (con farmaci e dispositivi) ha portato a un rischio relativo moderatamente ma significativamente inferiore per l'*end point* clinico primario a 11 mesi circa: riduzione del 10% del rischio aggiustato ($p=0,019$) per morte cardiovascolare o primo ricovero per insufficienza cardiaca rispetto a placebo. Va ricordato che si tratta di pazienti con elevato grado di morbilità e mortalità: il tasso di eventi dell'*end point* primario del gruppo di controllo era 37,8 per 100 anni-paziente, 4,2 punti in più rispetto al tasso registrato in coloro che hanno ricevuto vericiguat, con un NNT di 24 per prevenire un evento.

Studio COMPASS: beneficio assoluto maggiore per rivaroxaban nel diabete

Nello studio COMPASS su pazienti con malattia coronarica o arteriosa periferica (PAD) stabile, la combinazione di aspirina più rivaroxaban a bassa dose ha fornito un beneficio assoluto maggiore sugli *end point* cardiovascolari - inclusa la riduzione di mortalità per tutte le cause - nei pazienti con diabete rispetto alla popolazione complessiva.

I primi risultati dello studio COMPASS nel 2017 avevano mostrato che una dose bassa di rivaroxaban (2,5 mg due volte al giorno) più aspirina, 100 mg una volta al giorno, era associata a una riduzione degli eventi ischemici e della mortalità con beneficio clinico netto superiore alla sola aspirina, bilanciando il rischio di sanguinamento grave, nella prevenzione secondaria

nei pazienti con malattia vascolare aterosclerotica stabile. Tuttavia, i medici hanno mostrato una certa inerzia nell'introdurre rivaroxaban in questa ampia popolazione.

Lo studio ha randomizzato in totale 18.278 pazienti, di cui 6.922 diabetici. I risultati dell'analisi corrente mostrano una riduzione del rischio relativo coerente e simile in pazienti con e senza diabete dell'*end point* primario di efficacia (composto di morte cardiovascolare, infarto del miocardio (IM) e ictus) con un HR di 0,74 nei pazienti con diabete e 0,77 in quelli senza diabete. A causa del rischio basale più elevato nel sottogruppo del diabete, questi pazienti presentavano una riduzione del rischio assoluto numericamente maggiore per l'*end point* primario di efficacia a 3 anni (2,3% vs 1,4%) e per la mortalità per tutte le cause (1,9% vs 0,6%). Questi risultati si traducono in un *number needed to treat* (NNT) con rivaroxaban a 3 anni di 44 nei diabetici in confronto a 73 nei non diabetici; l'NNT per prevenire una morte per qualsiasi causa era di 54 nel gruppo diabete rispetto a 167 nei non diabetici. Poiché il rischio di sanguinamento era simile nei 2 gruppi, il beneficio clinico netto assoluto per rivaroxaban è risultato "particolarmente favorevole" nel gruppo con diabete.

**Studio VOYAGER PAD:
rivascolarizzazione per arteriopatia
periferica, prevenzione migliore
di eventi ischemici se all'aspirina
si associa rivaroxaban**

Un regime antitrombotico combinato di rivaroxaban più aspirina si è dimostrato sicuro ed efficace per ridurre gli eventi ischemici in pazienti con arteriopatia periferica sintomatica che avevano appena subito una rivascolarizzazione dell'arteria periferica nel trial VOYAGER PAD, uno studio multicentrico randomizzato con circa 6.600

pazienti. Tra i pazienti trattati, in coloro che hanno ricevuto una combinazione di 2,5 mg di rivaroxaban due volte al giorno più 100 mg di aspirina al giorno, gli eventi emorragici sono stati più comuni rispetto ai pazienti di controllo che hanno ricevuto solo aspirina. Ma i pazienti che hanno ricevuto entrambi i farmaci non hanno mostrato eccesso di sanguinamenti fatali o emorragie intracraniche e il tasso di eventi ischemici prevenuti da rivaroxaban più aspirina ha superato il tasso di eccesso di sanguinamenti da tre a sei volte, a seconda della definizione di sanguinamento.

Il trattamento ha dimostrato un beneficio in un'ampia gamma di gravità dei sintomi, dalla *claudicatio* all'ischemia critica degli arti, e i risultati estendono la tipologia di pazienti che hanno dimostrato beneficio dalla combinazione rivaroxaban più aspirina rispetto ai pazienti con arteriopatia periferica (PAD) arruolati nel trial COMPASS. L'*end point* primario dello studio - un composto di ischemia acuta degli arti, amputazione maggiore per cause vascolari, infarto del miocardio, ictus ischemico o morte per cause CV - è stato ridotto in un follow-up mediano di 28 mesi dal 19,9% con aspirina da sola a 17,3% col regime combinato, una differenza assoluta del 2,6% e una riduzione relativa del 15%, statisticamente significativa; l'*end point* era principalmente guidato dalla riduzione dell'ischemia acuta degli arti.

**Studio TWILIGHT-COMPLEX:
meno eventi clinici avversi
post-intervento coronarico
percutaneo con solo ticagrelor
vs trattamento standard**

I pazienti sottoposti a PCI complesso per sindrome coronarica acuta seguito da doppia terapia antiplastrinica (DAPT) con ticagrelor più aspirina hanno ottenuto ri-

sultati significativamente migliori interrompendo a 3 mesi l'aspirina e proseguendo la monoterapia a lungo termine con ticagrelor rispetto alla continuazione del doppio regime antiplastrinico. Il tasso di sanguinamento clinicamente rilevante era significativamente più basso a 12 mesi di follow-up nel gruppo in monoterapia con ticagrelor rispetto a quello nei pazienti randomizzati a DAPT. Inoltre, questo importante vantaggio non ha avuto costi in termini di eventi ischemici, che erano in realtà numericamente meno frequenti nel gruppo in ticagrelor più placebo. Lo studio TWILIGHT-COMPLEX è un'analisi post hoc secondaria degli *outcome* in 2.342 partecipanti allo studio randomizzato TWILIGHT. Questo trial ha incluso 7119 pazienti, in 11 paesi, sottoposti a PCI per sindrome coronarica acuta, che hanno completato con successo 3 mesi di DAPT con ticagrelor più aspirina senza eventi, e sono stati quindi randomizzati in doppio cieco a 12 mesi di ticagrelor più placebo o altri 12 mesi di ticagrelor e aspirina. Nello studio TWILIGHT, il solo ticagrelor ha comportato un tasso di sanguinamento clinicamente rilevante significativamente inferiore rispetto a ticagrelor a lungo termine più aspirina, senza aumento del rischio di morte, infarto miocardico o ictus. Tuttavia, i risultati hanno lasciato in dubbio molti cardiologi interventisti

circa la possibilità che una strategia di monoterapia con ticagrelor fosse davvero applicabile ai pazienti sottoposti a PCI complesso, dato che il rischio di eventi ischemici aumenta con la complessità dell'intervento.

Per essere idonei a TWILIGHT-COMPLEX, i pazienti dovevano soddisfare uno o più criteri angiografici o procedurali prespecificati per PCI complesso, come una lunghezza totale dello *stent* superiore a 60 mm, tre o più lesioni trattate, l'uso di un dispositivo aterectomico oppure PCI di una lesione principale sinistra, per un'occlusione totale cronica o per una lesione della biforcazione con due *stent*. Questi pazienti rappresentavano un terzo della popolazione totale dello studio in TWILIGHT. Nei 12 mesi successivi alla randomizzazione, i pazienti che hanno ricevuto ticagrelor più placebo hanno avuto un'incidenza del 4,2% di sanguinamento clinicamente rilevante, significativamente inferiore alla percentuale del 7,7% nel gruppo con DAPT a lungo termine, con una riduzione del rischio relativo del 46%. L'*end point* composito comprendente morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus ischemico si è verificato nel 3,6% del gruppo in monoterapia con ticagrelor e nel 4,8% dei pazienti con DAPT a lungo termine, una differenza che non ha raggiunto la significatività statistica.