

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

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

Nei giorni dal 29 agosto all'1 settembre 2020 si è tenuto il meeting annuale dell'European Society of Cardiology (ESC), completamente online. Tra gli argomenti discussi durante il Congresso, alcuni aggiornamenti delle recenti linee guida dalla Società e gli ultimi risultati dei trial clinici.

Evolocumab sicuro ed efficace nei soggetti pediatrici con FH: il trial HAUSER

L'anticorpo monoclonale PCSK9 evolocumab (Repatha, Amgen) è risultato ben tollerato e ha ridotto efficacemente il colesterolo LDL del 38% rispetto al placebo in uno studio controllato randomizzato in pazienti pediatrici con ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH), che già assumevano statine, con o senza ezetimibe.

Lo studio di 24 settimane, randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, ha coinvolto 157 pazienti di età compresa tra 10 e 17 anni con FH eterozigote che già assumevano statine, con o senza ezetimibe, e che avevano un livello di colesterolo LDL di 130 mg/dL o più e un livello di trigliceridi di 400 mg/dL o inferiore. I pazienti

sono stati assegnati in modo casuale, in un rapporto 2: 1, a ricevere iniezioni sottocutanee mensili di evolocumab (420 mg) o placebo. I risultati hanno mostrato che alla settimana 24 la variazione percentuale media dal basale del livello di colesterolo LDL era -44,5% nel gruppo evolocumab e -6,2% nel gruppo placebo. La variazione assoluta del livello di colesterolo LDL è stata di -77,5 mg/dL nel gruppo evolocumab e -9,0 mg/dL nel gruppo placebo, con una differenza di -68,6 mg/dL. I risultati per tutti gli altri parametri lipidici sono stati significativamente migliori con evolocumab rispetto al placebo. L'incidenza degli eventi avversi che si sono verificati durante il periodo di trattamento è stata simile nei gruppi evolocumab e placebo.

Il beneficio degli SGLT2 inibitori si osserva anche nella nefropatia cronica in assenza di diabete: il trial DAPA-CKD

I pazienti con malattia renale cronica, con o senza diabete, si aggiungono all'elenco crescente di persone che traggono be-

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

neficio dal trattamento con un inibitore SGLT2.

Nello studio DAPA-CKD, il trattamento con l'inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT2) dapagliflozin (Farxiga, AstraZeneca), aggiunto a trattamento standard, ha ridotto l'incidenza di peggioramento della malattia renale cronica (CKD) in media del 39% rispetto al placebo, con un numero necessario da trattare per prevenire un esito primario di 19 dopo una media di 2,4 anni.

Il livello di beneficio era simile sia in un terzo dei pazienti arruolati senza diabete che nei due terzi con diabete, mostrando una riduzione statisticamente significativa del 50% dell'*end point* primario. Questa evidenza inaugura un'era completamente nuova nella gestione della malattia renale cronica. I risultati hanno mostrato che dapagliflozin è un farmaco "rivoluzionario" per CKD, dopo l'introduzione degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) e dei bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB).

Coerentemente con i risultati di diversi altri studi, che hanno documentato una protezione renale significativa da parte di inibitori SGLT2 diversi, i risultati di questo singolo studio indicano in modo convincente dapagliflozin come farmaco standard di cura da utilizzare nei pazienti con caratteristiche simili a quelli inclusi in questo trial. Lo studio DAPA-CKD ha arruolato 4.304 pazienti con albuminuria, sulla base di un rapporto albuminuria/creatininuria di almeno 200 mg/g e una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) da 25 a 75 ml/min per 1,73 m² (il 90% dei pazienti presentava eGFR <60 mL/min per 1,73 m²); il 97% stava ricevendo un trattamento con un farmaco bloccante il sistema renina-angiotensina. L'*end point* primario era la percentuale combinata di riduzione dell'eGFR di almeno il 50% ri-

spetto al basale, la progressione alla malattia renale allo stadio terminale o la morte renale o cardiovascolare. I risultati di questo trial dovrebbero costituire un valido argomento nel convincere i medici dell'opportunità di usare dapagliflozin o altri farmaci inclusi nella classe degli inibitori SGLT2 in pazienti con funzione renale sostanzialmente depressa.

Benefici del trattamento antipertensivo anche nei soggetti con livelli pressori normali o moderatamente elevati

L'abbassamento della pressione arteriosa con farmaci antipertensivi riduce gli eventi cardiovascolari futuri anche in individui con pressione normale o solo leggermente elevata. Una meta-analisi dalla Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC) sui dati di singoli pazienti ricavati da 48 studi sul trattamento antipertensivo, per un totale di 348.854 partecipanti, ha infatti mostrato che l'abbassamento della pressione arteriosa è associato a riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari futuri nell'intero spettro delle pressioni basali fino a una sistolica di 115 mm Hg, indipendentemente dal fatto che gli individui abbiano o meno malattie cardiache preesistenti. In una media di 4 anni di follow-up, ogni riduzione di 5 mm Hg della pressione arteriosa sistolica ha ridotto il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori di circa il 10%. Il rischio di ictus, cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca e morte per CVD è stato ridotto rispettivamente del 13%, 7%, 14% e 5%.

Come sottolineato dagli autori, l'ipertensione è forse meno rilevante come diagnosi, ma il trattamento della pressione arteriosa sta diventando sempre più importante come modificatore del rischio cardiovascolare basale anche in presenza di pressioni iniziali relativamente basse.

Possibile ruolo della colchicina a supporto delle terapie standard in prevenzione secondaria: il trial LoDoCo2

Il farmaco antinfiammatorio colchicina è stato confermato come possibile supporto nella prevenzione secondaria nella malattia coronarica cronica, riducendo il rischio di eventi cardiovascolari di un terzo quando aggiunto alle terapie di prevenzione standard. Nello studio in doppio cieco LoDoCo2, con un follow-up medio di 29 mesi e su più di 5.000 pazienti, la randomizzazione a colchicina ha portato a un rischio di morte cardiovascolare (CV), infarto miocardico (IM), ictus ischemico o rivascolarizzazione coronarica inferiore del 31% rispetto al placebo. L'effetto benefico della colchicina a basso dosaggio (0,5 mg al giorno) è stato osservato precocemente e si è accumulato nel tempo, estendendosi a 5 degli 8 *end point* secondari, inclusa una riduzione di quasi il 30% nel composito di eventi cardiaci avversi maggiori, nonché riduzioni degli *end point* individuali di IM e di rivascolarizzazione guidata dall'ischemia. L'effetto era coerente in 13 sottogruppi, inclusi soggetti con e senza ipertensione, diabete o precedente sindrome coronarica acuta (ACS).

La colchicina ha dimostrato benefici simili nel più piccolo studio in aperto LoDoCo, in cui però 1 paziente su 10 non poteva tollerare il farmaco, per lo più a causa di problemi gastrointestinali. I ricercatori di LoCoDo2 hanno optato molto saggiamente per un periodo di *run-in* di 30 giorni per la tolleranza: il 90% dei pazienti in ciascun braccio ha continuato il trattamento in studio mentre il 3,4% si è fermato a causa degli effetti collaterali. I medici dovrebbero tenere presente i potenziali effetti avversi e le interazioni con altri farmaci, in particolare le statine, per questo è indicato il monitoraggio degli esami ematochimici,

in particolare la conta delle cellule del sangue, le transaminasi e la creatinichinasi. Inoltre, la colchicina può essere pericolosa nei pazienti con malattia renale cronica, poiché viene escreta per via renale, in particolare se i pazienti assumono anche alcuni antibiotici comuni come la claritromicina. Per questi motivi, nonostante questi dati confermino l'importanza dell'inibizione dell'infiammazione nella malattia coronarica stabile, la colchicina non è indicata in tutti i pazienti.

Primo studio randomizzato rassicura su ACE-inibitori e sartani in pazienti con COVID-19: il trial BRACE CORONA

Il primo studio randomizzato disegnato per confrontare l'uso continuativo con l'interruzione della terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) o i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) nei pazienti con COVID-19 non ha mostrato alcuna differenza negli *end point* primari tra i due approcci.

Lo studio BRACE CORONA - condotto su pazienti che stavano assumendo un ACE-I o un ARB a lungo termine e che sono stati successivamente ricoverati in ospedale con COVID-19 - non ha mostrato differenze nell'*end point* primario del numero di giorni di vita e fuori dall'ospedale tra quelli in cui il farmaco è stato sospeso per 30 giorni e quelli che hanno continuato il trattamento con questi agenti.

Ci sono due ipotesi contrastanti sul ruolo degli ACE-I e degli ARB in COVID-19. Un'ipotesi suggerisce che l'uso di questi farmaci potrebbe essere dannoso, poiché aumenterebbe l'espressione dei recettori ACE2 (che il virus SARS-CoV-2 utilizza per l'ingresso nelle cellule), favorendo così l'azione virale. L'altra suggerisce che gli ACE-I e gli ARB potrebbero essere pro-

tettivi, riducendo la produzione di angiotensina II e aumentando la sintesi di angiotensina 1-7, che attenua l'infiammazione e la fibrosi e di conseguenza il danno polmonare.

Lo studio BRACE CORONA ha arruolato 659 pazienti da 29 siti in Brasile. L'età media dei pazienti era di 56 anni, il 40% erano donne, il 52% obesi. Gli ACE-I venivano assunti dal 15% dei partecipanti allo studio, gli ARB dall'85%. La durata mediana del trattamento con ACE-I/ARB è stata di 5 anni. I pazienti erano arruolati a una mediana di 6 giorni dall'insorgenza dei sintomi COVID. Per il 30% dei pazienti, la saturazione di ossigeno all'ingresso era inferiore al 94%. In termini di sintomi COVID, il 57% è stato classificato come lieve e il 43% come moderato. I risultati hanno mostrato che, a 30 giorni, il numero medio di giorni in cui i pazienti sono risultati in vita e fuori dall'ospedale era di 21,9 giorni in quelli che hanno interrotto l'assunzione di ACE-I/ARB e di 22,9 giorni in quelli che ne hanno continuato l'assunzione. La differenza media tra i gruppi è stata di -1,1 giorni, per un rapporto di 0,95 (95% CI, 0,90 - 1,01; P=0,09). La percentuale di pazienti in vita e fuori dall'ospedale entro 30 giorni nel gruppo che ha sospeso i farmaci era del 91,8%, contro il 95% nel gruppo che li ha continuati. Nei due gruppi è stato osservato un tasso di mortalità a 30 giorni simile, rispettivamente del 2,8% e del 2,7% (rischio relativo 0,97).

Nuove linee guida sugli infarti NSTEMI

La prima revisione dal 2015 alle linee guida della Società Europea di Cardiologia per la Diagnosi e la Gestione della Sindrome Coronarica Acuta senza Sopraslivellamento del Tratto ST ha posto un maggiore affidamento sul test della troponina cardiaca ad alta sensibilità (hs-cTn) per la diagnosi e ha adottato la TC coronarica per escludere

pazienti a basso rischio. Ha inoltre evidenziato la necessità di regimi antiplastrinici personalizzati, sistemi di cura e miglioramento della qualità.

Tra le nuove raccomandazioni relativamente ai trattamenti medici per ridurre al minimo l'ischemia, è riportato l'avvertimento di non utilizzare il pretrattamento di routine con un inibitore del recettore P2Y12 (come il clopidogrel) prima che il test determini l'anatomia coronarica. Un approccio antiaggregante piastrinico più selezionato e differito sarebbe migliore qualora l'angiografia mostri la necessità di un intervento chirurgico di bypass coronarico. I risultati di studi recenti non hanno mostrato alcun beneficio aggiuntivo dal pretrattamento e il suo utilizzo può essere particolarmente problematico nei pazienti destinati a una strategia invasiva pianificata.

Le nuove linee guida forniscono anche indicazioni su come applicare una strategia invasiva, con un'enfasi sull'intervento immediato entro 2 ore per i pazienti ad altissimo rischio e un intervento precoce entro 24 ore per i pazienti ad alto rischio.

Una nuova sezione delle nuove linee guida è dedicata a misure di qualità che possono aiutare i sistemi sanitari e i centri medici a monitorare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, a valutare le loro prestazioni rispetto alle istituzioni di pari livello e a seguire i cambiamenti nelle prestazioni che rispondono a miglioramento della qualità. È una sorta di passo "futuristico" per una linea guida, con l'obiettivo di persuadere gli amministratori a implementare il monitoraggio di queste misure e migliorare i risultati per i pazienti.

Acido Icosapentil Etilico, i risultati finali del trial EVAPORATE

I risultati finali a 18 mesi dello studio EVAPORATE suggeriscono che l'acido Icosapentil Etilico (Vascepa) rallenta ulte-

riormente la progressione della placca coronarica quando aggiunto alle statine nei pazienti con alti livelli di trigliceridi.

Lo studio è stato progettato per esplorare un potenziale meccanismo alla base della riduzione degli eventi cardiovascolari in REDUCE-IT. I risultati intermedi riportati in precedenza hanno mostrato che, dopo 9 mesi, il composto ha rallentato significativamente la progressione di diversi tipi di placca, ma non l'*end point* primario della riduzione di volume della placca a bassa attenuazione alla TC multidetector.

Dal basale al follow-up di 18 mesi, tuttavia, l'*end point* primario è stato significativamente ridotto del 17% nel gruppo in trattamento, mentre i volumi di placca a bassa attenuazione sono aumentati del 109% nel gruppo placebo ($p=0,0061$). I risultati coincidono con quelli recenti di REDUCE-IT REVASC, in cui l'acido Icosapentil Etilico a 4 g/die ha fornito un beneficio molto precoce sui primi eventi di rivascularizzazione, che hanno raggiunto una significatività statistica dopo soli 11 mesi (hazard ratio 0,66),

La somministrazione precoce di evolocumab abbassa rapidamente le LDL dopo PCI

La somministrazione precoce di evolocumab ha ridotto significativamente i livelli di colesterolo LDL nei pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI), secondo i dati di uno studio randomizzato in aperto su 102 adulti in Giappone.

I dati di studi precedenti hanno dimostrato che gli inibitori di PCSK9 possono ridurre il colesterolo LDL nei pazienti con sindrome coronarica acuta. In particolare, lo studio EVOPACS ha riportato che la terapia con evolocumab iniziata in una fase precoce di ACS ha portato a una riduzione del livello di colesterolo LDL a 4-8 settimane. Tuttavia, l'efficacia entro 4 settimane non

è nota. I ricercatori hanno randomizzato 52 pazienti a ricevere 140 mg di evolocumab per via sottocutanea entro 24 ore dall'intervento coronarico percutaneo e dopo 2 settimane. Un gruppo di 50 controlli ha ricevuto evolocumab solo dopo PCI, ma nessuna dose aggiuntiva dopo 2 settimane. I livelli basali di colesterolo LCL erano 120,8 mg/dL e 124,7 mg/dL rispettivamente nel gruppo evolocumab e nel gruppo di controllo. Le variazioni rispetto al basale sono risultate significativamente maggiori nel gruppo evolocumab rispetto ai controlli, rispettivamente -76% e -33%. Tutti i pazienti nel gruppo evolocumab e il 27% dei pazienti nei gruppi di controllo hanno raggiunto livelli di colesterolo LDL inferiori a 70 mg/dL a 4 settimane. Inoltre, il 92% e il 96% dei pazienti con evolocumab ha raggiunto livelli di colesterolo LDL inferiori a 55 mg/dL rispettivamente a 2 e 4 settimane.

Le variazioni complessive del colesterolo non HDL, del colesterolo HDL e delle LDL piccole e dense nel gruppo in evolocumab e nel gruppo di controllo sono state -66,2% e -26,0%; 2,8% e -0,7%; -67% e -13,8%, rispettivamente. Di questi, i cambiamenti del colesterolo non HDL e delle LDL piccole e dense erano significativamente differenti tra i gruppi. Inoltre, i pazienti nel gruppo evolocumab hanno mostrato una diminuzione del 3% della lipoproteina(a), rispetto a un aumento dell'82% nel gruppo di controllo. Questo suggerisce l'ulteriore vantaggio di evolocumab per la gestione del rischio residuo in pazienti con livelli elevati di lipoproteina(a) dopo infarto acuto del miocardio. Gli eventi avversi totali e quelli gravi erano simili tra i gruppi.

Somministrazione precoce di colchicina nei soggetti post-infartuati: il trial COLCOT

Secondo una nuova analisi dello studio COLCOT il beneficio è tanto maggiore

quanto prima viene iniziato il farmaco antinfiammatorio colchicina dopo un infarto del miocardio (IM).

Lo studio COLCOT è stato condotto in pazienti con recente infarto del miocardio, aggiungendo 0,5 mg di colchicina alla cura standard. Come riportato in precedenza, la colchicina ha ridotto significativamente il rischio dell'*end point* primario - un composto di morte cardiovascolare (CV), arresto cardiaco rianimato, IM, ictus o ricovero urgente per angina che richiede rivascolarizzazione - del 23% rispetto al placebo. Questa nuova analisi mostra che il rischio è stato ridotto del 48% nei pazienti che ricevevano colchicina entro 3 giorni dall'infarto (4,3% vs 8,3%; hazard ratio aggiustato [HR] 0,52; IC 95%, 0,32-0,84, p=0,007). Il rischio dell'*end point* secondario di efficacia - morte CV, arresto cardiaco rianimato, IM o ictus - è stato ridotto del 45% su un follow-up medio di 22,7 mesi (3,3% vs 6,1%; HR aggiustato 0,55; IC 95%, 0,32-0,95, p=0,031). I risultati supportano l'inizio precoce in ospedale della colchicina per la prevenzione post-IM. Sono stati accumulati dati positivi per la colchicina dagli studi COLCOT, LoDoCo e, più recentemente, LoDoCo2, anche se un altro farmaco antinfiammatorio, il metotrexato, non si è dimostrato efficace in prevenzione secondaria cardiovascolare nello studio CIRT. Il nuovo sotto-studio del trial COLCOT ha incluso 4661 dei 4.745 pazienti originali ed ha esaminato l'inizio del trattamento utilizzando tre strati: entro 0-3 giorni (n=1193), 4-7 giorni (n=720) e 8-30 giorni (n=2748). I pazienti che hanno ricevuto il trattamento entro 3 giorni erano leggermente più giovani, avevano più probabilità di essere fumatori e di avere un tempo più breve dall'infarto miocardico alla randomizzazione (rispettivamente 2,1 giorni contro 5,1 giorni contro 20,8 giorni).

Nel sottogruppo che ha ricevuto il trattamento entro 3 giorni, quelli in colchicina hanno avuto lo stesso numero di decessi cardiaci di quelli trattati con placebo (2 vs 2), ma meno arresti cardiaci rianimati (1 vs 3), IM (17 vs 29), ictus (1 vs 5) e ricoveri urgenti per angina richiedenti rivascolarizzazione (6 vs 17). Gli autori sottolineano però che 1 paziente su 10 non era in grado di tollerare il farmaco, soprattutto a causa degli effetti gastrointestinali.

Un secondo sotto-studio del trial COLCOT mirava a identificare i marcatori genetici predittivi della risposta alla colchicina e ad acquisire informazioni sui meccanismi. Ha compreso 767 pazienti trattati con colchicina e 755 con placebo, ovvero circa un terzo dei pazienti dello studio originale. I risultati, sebbene preliminari, supportano la potenziale necessità di un approccio personalizzato alla riduzione dell'infiammazione per la prevenzione cardiovascolare.

Riduzioni lipidiche con acido bempedoico in aggiunta alle statine: il trial CLEAR Harmony

L'estensione a 78 settimane in aperto del trial CLEAR Harmony ha mostrato che l'acido bempedoico mantiene una tollerabilità costante e una buona efficacia in oltre 2,5 anni di trattamento.

Il trial CLEAR Harmony, della durata di 52 settimane, aveva già dimostrato che l'acido bempedoico, per l'intero periodo dello studio, era stato generalmente ben tollerato e riduceva significativamente il colesterolo LDL rispetto al placebo a 12 settimane, se aggiunto a statine o ad altri ipolipemizzanti orali. I risultati dello studio di estensione hanno mostrato che il trattamento ha ridotto significativamente il colesterolo LDL del 14,4%, coerentemente con quanto osservato nello studio originale.