

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**ACC 2021****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 la conferma di efficacia di inclisiran nel ridurre drasticamente le LDL, oltre ai dati promettenti di evinacumab nel contrasto all'ipertrigliceridemia grave e di ziltivekimab, inibitore dell'interleuchina 6 in grado di ridurre i marker di flogosi e trombosi.

RESCUE trial: ziltivekimab riduce la PCR nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare

I risultati dello studio RESCUE di fase 2 mostrano che l'inibizione dell'interleuchina (IL)-6 con ziltivekimab riduce i biomarcatori di infiammazione e trombosi in 264 pazienti ad alto rischio aterosclerotico con malattia renale cronica (CKD) da moderata a grave e proteina C-reattiva elevata. A 12 settimane, i livelli mediani di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) sono stati ridotti del 77%, 88% e 92% con dosi di ziltive-

kimab rispettivamente di 7,5 mg, 15 mg e 30 mg, ogni 4 settimane, rispetto alla riduzione del 4% con placebo (tutti i $p < 0,0001$).

ORION programme: confermata l'efficacia di inclisiran nel ridurre il colesterolo LDL

L'inclisiran, un piccolo RNA interferente a doppio filamento che sopprime la traduzione della proprotein convertasi subtilisina-kexina di tipo 9 (PCSK9) nel fegato, ha confermato la sua efficacia ipolipemizzante nell'analisi aggregata degli studi ORION-9 (Trial to Evaluate the Effect of Inclisiran Treatment on LDL-C in Subjects With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia [HeFH]), ORION-10 (Inclisiran for Participants with Atherosclerotic Cardiovascular Disease [ASCVD] and Elevated LDL-C) e ORION-11 (Inclisiran for

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

Subjects with ASCVD or ASCVD-Risk Equivalents and Elevated LDL-C). Complessivamente, sono stati valutati 3660 adulti. La variazione di C-LDL con inclisiran rispetto a placebo al giorno 510 è stata di -50,7% (95% CI da -52,9% a -48,4%; $p < 0,0001$). La sicurezza era simile in entrambi i gruppi. I risultati mostrano che inclisiran somministrato due volte all'anno in aggiunta alla terapia con statine, alla massima dose tollerata, con o senza altri agenti che abbassano il colesterolo LDL (C-LDL), è un trattamento efficace, sicuro e ben tollerato.

Il profilo genetico dei pazienti influenza fortemente la dimensione dell'effetto di evinacumab nei pazienti con grave ipertrigliceridemia

Soggetti con livelli estremamente elevati di trigliceridi e un profilo genetico specifico hanno ottenuto una sostanziale riduzione dei trigliceridi dopo aver assunto evinacumab rispetto a quelli che assumevano un placebo.

Evinacumab è un anticorpo monoclonale che agisce legandosi alla proteina 3 simile all'angiopoietina (ANGPTL3), attualmente approvato per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare (FH). Precedenti studi clinici hanno mostrato che evinacumab riduceva i trigliceridi, oltre al C-LDL, nelle persone con FH.

Per studiare gli effetti di evinacumab sui trigliceridi, il nuovo studio di fase 2 ha arruolato 51 pazienti non FH con ipertrigliceridemia e precedente ricovero per pancreatite acuta. Al momento dello *screening*, i livelli di trigliceridi dei pazienti erano pari o superiori a 500 mg/dL nonostante il mantenimento di una dieta rigorosa.

Alla fine del periodo in doppio cieco controllato con placebo di 12 settimane, il livello mediano di trigliceridi era diminui-

to di oltre 800 mg/dL (- 57%) nei pazienti che assumevano evinacumab, rispetto a un aumento complessivo di 50 mg/dL (1,8%) nei partecipanti che assumevano un placebo. L'entità della riduzione dei trigliceridi con evinacumab era fortemente dipendente dal profilo genetico dei partecipanti. Quelli omozigoti per mutazioni dei geni coinvolti nella via metabolica della lipasi lipoproteica non hanno avuto alcun beneficio da evinacumab, mentre i pazienti con una singola mutazione o nessuna mutazione di questi geni hanno visto riduzioni dei trigliceridi di circa l'80%.

INSPIRATION-S: atorvastatina come potenziale trattamento nel COVID-19?

Per i pazienti con COVID-19 ricoverati in terapia intensiva, la somministrazione di atorvastatina 20 mg/die non ha comportato una riduzione significativa del rischio di trombosi venosa o arteriosa, di trattamento con ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO) o di mortalità per tutte le cause rispetto a placebo nello studio INSPIRATION-S. Tuttavia, sembrava esserci un beneficio nel sottogruppo di pazienti che sono stati trattati entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19.

COVID-19 è caratterizzato da una risposta immunitaria eccessiva, con un potenziale per eventi trombotici a causa dell'attivazione endoteliale potenziata e di uno stato protrombotico. In questo contesto, le statine possono essere indagate come potenziali agenti per i loro effetti antinfiammatori e antitrombotici.

Lo studio INSPIRATION, condotto in 11 ospedali in Iran, ha avuto un disegno fattoriale 2x2 per studiare diverse strategie anticoagulanti e l'uso di atorvastatina nei pazienti COVID-19 ricoverati in unità di terapia intensiva (ICU).

Nella parte anticoagulante dello studio, non c'era alcuna differenza nell'*endpoint* primario di una dose intermedia e una dose standard di enoxaparina. Per la parte relativa alle statine, 605 pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere atorvastatina 20 mg al giorno o placebo. Sono stati esclusi i pazienti che avevano precedentemente assunto statine. I risultati hanno mostrato che l'atorvastatina non era associata a una riduzione significativa dell'*endpoint* primario - un composito di trombosi venosa o arteriosa accertata, trattamento con ECMO o mortalità entro 30 giorni - che si è verificata nel 32,7% nel gruppo in statina rispetto al 36,3% nel gruppo placebo (OR 0,84; $p=0,35$). L'atorvastatina non è stata associata ad alcuna differenza significativa in nessuno dei singoli componenti dell'*endpoint* composito primario.

Le analisi dei sottogruppi erano per lo più coerenti con i risultati principali, con un'eccezione: nel sottogruppo di pazienti che si sono presentati entro i primi 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19, c'era un potenziale effetto protettivo dell'atorvastatina. In questo gruppo di 171 pazienti, l'*endpoint* primario si è verificato nel 30,9% di quelli che assumevano atorvastatina, contro il 40,3% di quelli che assumevano placebo (OR 0,60; $p=0,055$). Gli autori hanno anche suggerito che i pazienti in terapia intensiva potrebbero non essere stati la popolazione giusta in cui testare una statina in quanto, in pazienti in cui la malattia è già sufficientemente grave da richiedere l'ospedalizzazione, cercare di frenare la tempesta di citochine infiammatorie e l'interazione con la trombosi è molto difficile. Potrebbe essere appropriato provare le statine in una fase precedente della malattia, per prevenire il processo infiammatorio, piuttosto che cercare di fermarlo dopo che è già iniziato. In questo contesto, potrebbe essere anche opportu-

no testare dosaggi più alti, comparabili a quelli utilizzati in prevenzione cardiovascolare secondaria.

GALACTIC-HF trial: omecamtiv mecarbil più efficace nei pazienti con HFrEF più gravi

Il più grande beneficio relativo di omecamtiv mecarbil, un membro della nuova classe di farmaci miotropi che migliora le prestazioni cardiache, è prodotto nei pazienti con insufficienza cardiaca con bassa frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), come mostrato da una nuova analisi del GALACTIC-HF di fase 3. I risultati rafforzano la potenziale utilità di questo farmaco nella gestione degli stadi più avanzati di insufficienza cardiaca con maggiore riduzione della frazione di eiezione (HFrEF).

Lo studio multinazionale di fase 3 GALACTIC-HF, pubblicato all'inizio di quest'anno, ha collegato omecamtiv mecarbil a una riduzione dell'8% del rischio di eventi correlati a insufficienza cardiaca o morte cardiovascolare, rispetto al placebo.

Nel quartile più basso di LVEF, definito da una LVEF del 22% o inferiore, la riduzione del rischio di eventi ha raggiunto il 17% (HR 0,83; 95% CI 0,73-0,95) per omecamtiv mecarbil rispetto al placebo. Nel quartile più alto, definito da una LVEF del 33% o superiore, il beneficio non è stato significativo (HR 0,99; 95% CI, 0,84-1,16). Attraverso i quartili, LVEF era il modificatore più forte dell'effetto del trattamento, emergendo in questa analisi come una variabile continua statisticamente significativa ($p=0,004$).

PARADISE-MI: sacubitril/valsartan non superiore a ramipril nei pazienti con infarto miocardico acuto

Il trattamento con sacubitril/valsartan, un pilastro della terapia nei pazienti con

insufficienza cardiaca cronica con frazione di eiezione ridotta, non è riuscito a mostrarsi efficace nel prevenire la morte cardiovascolare o l'insufficienza cardiaca in pazienti che hanno appena avuto un infarto miocardico, ma senza una storia di insufficienza cardiaca. Tuttavia, il trattamento ha mostrato una buona sicurezza, simile al trattamento di confronto dello studio, ramipril, un agente della classe degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

Lo studio PARADISE-MI (Prospective ARNI vs. ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI) ha arruolato 5.669 pazienti senza storia di insufficienza cardiaca entro una media di 4 giorni dopo un infarto miocardico acuto. I pazienti avevano in media 64 anni, circa tre quarti erano uomini, circa il 43% aveva una storia di diabete. L'*endpoint* primario dello studio era il tasso combinato di morte cardiovascolare al primo evento, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca o visita ambulatoriale per insufficienza cardiaca. Durante un *follow-up* mediano di 23 mesi, ciò si è verificato con una frequenza di 7,4/100 anni paziente nel braccio ramipril e 6,7/100 anni paziente nel braccio sacubitril/valsartan, una riduzione del rischio relativo del 10% con sacubitril/valsartan che non è risultata significativa.

Diverse analisi secondarie, pure esplorative, di efficacia hanno mostrato benefici significativi da sacubitril/valsartan, rispetto a ramipril, incluso il numero totale di eventi che comprendeva l'*end point* primario, con una riduzione del rischio relativo del 21% associato a sacubitril/valsartan. Il beneficio dell'*endpoint* primario di sacubitril/valsartan è stato significativo anche in due analisi di sottogruppi: pazienti di età pari o superiore a 65 anni (circa la metà della coorte dello studio), che hanno avuto

una riduzione del rischio relativo del 24% con sacubitril/valsartan rispetto a ramipril, e pazienti che hanno ricevuto un trattamento con angioplastica coronarica per infarto miocardico acuto, che hanno avuto una riduzione del rischio relativo del 19% con sacubitril/valsartan, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto ramipril.

Beneficio di sotagliflozin nei pazienti con HFpEF confermato da nuove analisi

Il cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT) inibitore 1 e 2 sperimentale sotagliflozin è il primo agente a mostrare chiaramente, in un'analisi prespecificata di studi randomizzati, di migliorare gli esiti clinici in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFpEF).

I ricercatori che hanno condotto i trial SCORED e SOLOIST-WHF hanno integrato i dati mostrati per la prima volta nel novembre 2020 durante le sessioni scientifiche annuali dell'American Heart Association con il rapporto di follow-up. Questa metanalisi includeva 4.500 pazienti con diabete di tipo 2 e insufficienza cardiaca diagnosticata all'ingresso; l'*endpoint* primario, lo stesso in entrambi gli studi, era l'incidenza combinata di morte cardiovascolare e il numero totale di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca o visite ambulatoriali urgenti per insufficienza cardiaca.

Rispetto al placebo, il trattamento con sotagliflozin per una mediana di circa 15 mesi ha ridotto l'*endpoint* composito del 33% tra i 1.931 che hanno iniziato lo studio con una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) di almeno il 50% (HFpEF), del 22% nei 1.758 pazienti entrati con una FEVS inferiore al 40% (pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta) e del 43% tra gli 811 pazienti che

hanno iniziato lo studio con una FEVS del 40%-49% (pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione di media entità), rispetto al controllo. I benefici clinici osservati con il trattamento di pazienti con diabete di tipo 2 con sotagliflozin erano coerenti, indipendentemente dalla frazione di eiezione che avevano all'ingresso.

ADATTABILE trial: aspirina a basso o ad alto dosaggio nella malattia coronarica?

Nello studio ADAPTABLE, trial pragmatico e in aperto, su 15.076 pazienti non è stata osservata alcuna differenza significativa negli eventi cardiovascolari o sanguinamento maggiore tra i pazienti con malattia coronarica accertata (CHD) assegnati a una dose giornaliera di aspirina di 81 mg e quelli che ricevevano una dose di 325 mg.

Dopo un follow-up medio di 26 mesi, l'*endpoint* primario di efficacia - un composto di morte per tutte le cause, infarto miocardico (IM) o ictus - si è verificato nel 7,28% del gruppo con 81 mg e nel 7,51% del gruppo con 325 mg (HR 1,02; 95% CI 0,91-1,14).

Il principale *endpoint* di sicurezza, l'ospedalizzazione per sanguinamento maggiore con associata trasfusione di sangue, si è verificato nello 0,63% del gruppo con 81 mg e nello 0,60% del gruppo con 325 mg (HR 1,18; 95% CI 0,79-1,77).

HOST-EXAM trial: clopidogrel meglio di aspirina come monoterapia dopo stent

Per i pazienti con uno *stent* a rilascio di farmaco che completano i primi 6-18 mesi di doppia terapia antiaggregante, proseguire la monoterapia con clopidogrel a lungo termine porta a un rischio significativamente ridotto sia di eventi ischemici

che di sanguinamento maggiore rispetto alla monoterapia con aspirina.

Il trial HOST-EXAM ha assegnato in modo casuale 5530 pazienti che avevano ricevuto una doppia terapia antiplastrinica senza eventi clinici da 6 a 18 mesi dopo lo *stent* a rilascio di farmaco a ricevere o la monoterapia con clopidogrel 75 mg una volta al giorno o aspirina 100 mg una volta al giorno per 24 mesi. L'*endpoint* primario, un composto di morte per tutte le cause, IM non fatale, ictus, riammissione per sindrome coronarica acuta (ACS) e sanguinamento di tipo ≥ 3 , si è verificato nel 5,7% dei pazienti nel gruppo clopidogrel e 7,7% nel gruppo aspirina (HR 0,73; $p=0,0035$). I risultati hanno anche mostrato che clopidogrel ha ridotto sia gli *endpoint* ischemici che quelli emorragici rispetto all'aspirina.

Prediabete collegato a tassi più elevati di CVD e CKD

Le persone con prediabete, definito da un'emoglobina A1c del 5,7%-6,4%, hanno un tasso significativamente aumentato di eventi di malattia cardiovascolare aterosclerotica e malattia renale cronica incidente, come mostrato da uno studio su quasi 337.000 persone incluse nella UK Biobank. I risultati suggeriscono che il prediabete conferisce un rischio aumentato anche senza progressione verso il diabete di tipo 2.

L'*endpoint* primario esaminato nella nuova analisi era l'incidenza combinata durante un *follow-up* mediano di poco più di 11 anni di eventi ASCVD (malattia coronarica, ictus ischemico o malattia arteriosa periferica), CKD o insufficienza cardiaca tra adulti che al basale non avevano nessuna di queste condizioni, né diabete di tipo 1.

L'*endpoint* primario era del 24% tra quelli con diabete di tipo 2, del 14% in quelli con prediabete e dell'8% in quelli che erano normoglicemici all'ingresso. In un'ana-

lisi aggiustata per più di una dozzina di fattori demografici e clinici, la presenza di prediabete era correlata ad aumenti significativi del tasso di incidenza di tutti e tre gli esiti rispetto alle persone normoglicemiche al basale. L'analisi ha anche identificato un livello di A1c del 5,0% come collegato alla più bassa incidenza di ciascuno dei tre esiti avversi. I risultati evidenziano l'importanza di identificare e gestire in modo completo il rischio cardiometabolico nelle persone con prediabete, compresa la modifica della dieta, l'esercizio fisico, la perdita di peso e la gestione dell'obesità, la cessazione del fumo e l'attenzione all'ipertensione e all'ipercolesterolemia.

**HOLIDAY Monitors:
anche un drink raddoppia il rischio
di fibrillazione atriale entro 4 ore**

Bere alcol aumenta la probabilità che si verifichi un episodio di fibrillazione atriale (FA) entro poche ore, e più alcol si consuma, maggiore è il rischio.

Per lo studio HOLIDAY (How Alcohol Induces Atrial Tachyarrhythmias) Monitors, 100 pazienti (età media 64 anni; 79% maschi) con FA parossistica che hanno consumato almeno una bevanda alcolica al mese hanno indossato un monitor ECG continuo e un monitor transdermico dell'alcol alla caviglia (SCRAM) per 4 settime-

ne. Le registrazioni hanno rivelato che i pazienti hanno consumato una mediana di 19 drink (IQR 10-38) e 56 pazienti hanno avuto almeno un episodio di FA. Ogni aumento dello 0,1% della concentrazione massima di alcol nel sangue dedotta nelle 12 ore precedenti era associato a un aumento del 38% di probabilità di un episodio di FA (HR 1,38; IC 95% 1,04-1,83).

**Ipertensione peggiorata
dalla prescrizione di farmaci
comunemente usati**

Quasi un adulto americano su cinque con ipertensione assume un farmaco prescritto, noto per aumentare la pressione sanguigna, sulla base dell'analisi di oltre 27.000 persone incluse nei recenti rapporti del ricorrente National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

La classe di agenti con questo effetto più utilizzata era quella degli antidepressivi, seguito da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), steroidi ed estrogeni.

I ricercatori hanno stimato che questo potrebbe essere ciò che impedisce a circa 560.000-2,2 milioni di americani di ottenere il controllo pressorio, presumendo che la metà di coloro che assumono agenti per aumentare la pressione sanguigna potrebbero interromperli e sostituirli con farmaci alternativi.