

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**AHA 2021****MANUELA CASULA**

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

Nel mese di novembre 2021, si è tenuto il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA), in edizione virtuale.

L'uso degli inibitori SGLT2 è legato a un minor numero di aritmie atriali

I pazienti con dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIED) che hanno ricevuto un trattamento con un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio 2 hanno avuto un numero significativamente inferiore di eventi di aritmia atriale rispetto a quelli che non hanno mai ricevuto tale farmaco.

In un'analisi propensity score-matched che ha incluso più di 5.000 pazienti arruolati con un CIED, il trattamento con un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT2) era associato a una significativa riduzione del 23% di aritmia atriale e a un calo relativo del 44% della mortalità per tutte le cause.

I risultati suggeriscono che l'uso di un agente della classe degli inibitori SGLT2 è associato a una marcata riduzione del carico di aritmia atriale e della mortalità per tutte le cause nei pazienti con CIED in un

contesto reale. Questi dati indicano possibili proprietà antiaritmiche degli inibitori SGLT2 che sono incrementali rispetto agli effetti benefici del farmaco sugli esiti dell'insufficienza cardiaca.

Canagliflozin migliora i sintomi dell'HF in uno studio completamente da remoto

Una nuova ricerca dimostra che i benefici degli inibitori SGLT2 sui sintomi e sulla qualità di vita dei pazienti con insufficienza cardiaca si estendono a canagliflozin (Invokana, Invokamet, Janssen).

Canagliflozin 100 mg al giorno ha infatti superato il placebo di una media di 4,3 punti per l'esito primario ovvero la variazione a 12 settimane del punteggio totale dei sintomi del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) (P = .016). Le curve si sono separate già a 2 settimane e il beneficio si è mantenuto fino a 3 mesi. Inoltre, l'entità dell'effetto era paragonabile a prescindere dalla frazione di eiezione o dallo stato del diabete del paziente.

Lo studio Canagliflozin Impact on Health Status, Quality of Life, and Functional Status in Heart Failure (CHIEF-HF) è stato avviato la settimana in cui gli Stati

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

Uniti hanno messo in atto un lock down a causa di COVID-19 ed è stato completato durante la pandemia. I siti di studio hanno identificato i potenziali pazienti con HF sulla base della revisione delle cartelle cliniche elettroniche e li hanno invitati a visitare un sito web per informarsi sullo studio. Se interessati, i pazienti potevano scegliere di essere sottoposti allo *screening*. I criteri di inclusione erano una diagnosi confermata di scompenso cardiaco (HF), l'accesso esclusivo a un telefono cellulare, la disponibilità a indossare un Fitbit e un punteggio complessivo KCCQ allo *screening* pari o inferiore a 80.

Tra il 26 marzo 2020 e il 12 febbraio 2021, un totale di 1333 pazienti è stato sottoposto a *screening* e il 50% ha acconsentito a partecipare allo studio. L'analisi completa ha riguardato 226 pazienti trattati con placebo e 222 con canagliflozin. In un'analisi dei responder, il numero necessario da trattare (NNT) per evitare un ampio peggioramento (almeno 20 punti) del punteggio totale dei sintomi KCCQ in 12 settimane è stato di 15 e l'NNT per un miglioramento da moderato a ampio (da 10 a 19 punti) è stato di 27. Nelle analisi di sottogruppo, il beneficio di canagliflozin sull'*endpoint* primario era coerente tra i pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (HfpEF) o ridotta (HfrEF), così come tra pazienti con diabete di tipo 2 o non diabetici.

Gli anticoagulanti possono attenuare il declino cognitivo nei pazienti affetti da FA

La fibrillazione atriale è il più comune disturbo del ritmo cardiaco osservato nella pratica clinica. Numerosi studi hanno dimostrato che questa condizione, più diffusa tra gli anziani, aumenta la possibilità di eventi cardio- e cerebrovascolari.

Queste conoscenze sono ben consolidate, così come l'uso di anticoagulanti per prevenire le tromboembolie nei soggetti con punteggi di rischio rilevanti. Tuttavia, sebbene precedenti ricerche abbiano esaminato l'associazione tra fibrillazione atriale e declino cognitivo, finora nessuno studio ha esplorato gli effetti degli anticoagulanti orali sugli aspetti cognitivi e funzionali dei pazienti.

Lo studio brasiliano Cognitive Impairment Related to Atrial Fibrillation (GIRAF) ha valutato gli effetti degli anticoagulanti warfarin e dabigatran sul deterioramento cognitivo e funzionale, sulla comparsa di emorragie e sulle complicanze cerebrovascolari. Lo studio randomizzato, multicentrico e prospettico ha valutato 200 pazienti (62% maschi) di età superiore ai 70 anni con fibrillazione atriale confermata. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale a un ciclo di 2 anni di dabigatran 110 mg o 150 mg due volte al giorno, oppure a warfarin una volta al giorno a una dose sufficiente per scoagulare il sangue. Tutti i partecipanti hanno completato una serie di valutazioni cognitive e funzionali di 90 minuti al basale e durante le visite di *follow-up*. I pazienti sono stati inoltre sottoposti a una risonanza magnetica cerebrale al basale e dopo 2 anni per identificare un eventuale ictus. A 2 anni non sono state riscontrate differenze tra i farmaci, in base ai dati ottenuti da scale che hanno misurato la memoria, la funzione esecutiva, il linguaggio e l'attenzione.

ASCEND: possibile protezione dalla demenza con aspirina nel diabete tipo 2 (T2D)

Un regime di aspirina giornaliera a basso dosaggio non ha prodotto una riduzione significativa dell'incidenza di demenza o di deterioramento cognitivo nello studio

ASCEND, uno studio multicentrico randomizzato con più di 15.000 persone con diabete seguite in media per più di 9 anni, ma i risultati hanno lasciato intendere un beneficio sufficiente a giustificare ulteriori studi.

ASCEND aveva l'obiettivo primario di valutare la sicurezza e l'efficacia di una dose giornaliera di aspirina da 100 mg per la prevenzione di eventi vascolari come infarto miocardico (IM) e ictus ischemico in 15.480 persone con diabete che avevano almeno 40 anni al momento dell'arruolamento e non avevano una storia di malattie cardiovascolari. I risultati principali sono stati pubblicati nel 2018 e hanno mostrato che, sebbene l'aspirina abbia prodotto un beneficio significativo riducendo gli eventi trombotici, ha anche comportato un numero significativamente maggiore di eventi emorragici maggiori rispetto al placebo. Questi risultati, insieme a quelli analoghi di altri due studi sull'aspirina pubblicati più o meno nello stesso periodo (ASPREE e ARRIVE), hanno portato a mettere in guardia dall'uso diffuso e di routine dell'aspirina per la prevenzione primaria degli eventi di malattia cardiovascolare aterosclerotica nella maggior parte degli adulti.

I nuovi risultati provengono da analisi aggiuntive della demenza e del deterioramento cognitivo sovrapposte alle analisi principali dei risultati di ASCEND. Lo studio ha calcolato gli esiti della demenza in tre modi diversi. Ha applicato una definizione ristretta che si basava su una diagnosi specifica di demenza nella cartella clinica elettronica o nel registro di morte. Una seconda metrica ha utilizzato una definizione di esito più ampia, che ha tenuto traccia delle voci relative non solo alla demenza, ma anche alle diagnosi di deterioramento cognitivo, delirio, confusione, prescrizione di farmaci per la demenza

e rinvio a una clinica della memoria o a una psichiatria geriatrica. La terza valutazione era un test di funzionalità cognitiva somministrato ai partecipanti alla fine del follow-up, ma solo il 58% dei partecipanti arruolati ha completato questa parte dello studio, ed è anche possibile che alcuni soggetti abbiano saltato questa valutazione a causa dell'insorgenza della demenza. Queste limitazioni ostacolano una chiara interpretazione di questa terza metrica.

I risultati principali per le altre due misure più affidabili di demenza o deterioramento cognitivo hanno mostrato una riduzione non significativa del rischio relativo del 9% legato all'uso dell'aspirina rispetto al placebo per l'*endpoint* più ampio e una riduzione non significativa del rischio relativo dell'11% con l'uso dell'aspirina utilizzando la definizione ristretta solo per la demenza. Anche il terzo metodo ha mostrato un piccolo effetto non significativo dell'uso quotidiano di aspirina rispetto al placebo. I risultati non escludono completamente un beneficio dall'aspirina. Forse alcune persone a rischio trarrebbero beneficio dalla protezione dalla demenza.

I risultati di EMPEROR-Preserved sono stati confermati nei pazienti con HfpEF

I principali risultati dello studio EMPEROR-Preserved, riportati in agosto, hanno stabilito per la prima volta che il trattamento con l'inibitore SGLT2 empagliflozin può apportare chiari benefici ai pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF).

L'unica avvertenza è che EMPEROR-Preserved ha arruolato pazienti con una frazione di eiezione ventricolare sinistra di almeno il 41%, mentre per HFpEF "vera" si intendono pazienti con insufficienza cardiaca e una LVEF di almeno il 50%, se-

condo le recenti definizioni. Circa un terzo dei 5.988 pazienti arruolati in EMPEROR-Preserved aveva una LVEF del 41%-49%, ovvero insufficienza cardiaca con frazione di eiezione lievemente ridotta. L'analisi secondaria dello studio EMPEROR-Preserved ha ora risolto questa ambiguità dimostrando che, tra i 4.005 pazienti (67%) arruolati nello studio con una LVEF di almeno il 50%, il trattamento con empagliflozin (Jardiance) ha ridotto l'*endpoint* primario dello studio – morte cardiovascolare o primo ricovero per insufficienza cardiaca – di un significativo 17%, rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo, sciogliendo ogni dubbio sulla rilevanza dei risultati complessivi per il sottogruppo di pazienti con HFpEF non attenuata.

L'agente invertitore di ticagrelor raggiunge una rapida emostasi: REVERSE-IT

L'anticorpo monoclonale sperimentale bentracimab, che inverte gli effetti antiaggreganti del ticagrelor, sembra avviarsi verso l'approvazione normativa, sulla base di un'analisi ad interim dello studio di fase 3 REVERSE-IT.

L'analisi ad interim di questo studio non randomizzato, a braccio singolo, è stata richiesta dalla Food and Drug Administration, che sta valutando un'approvazione accelerata condizionale di bentracimab (ex PB2452) se ne vengono stabilite l'efficacia e la sicurezza. Al momento della somministrazione, bentracimab si lega al ticagrelor libero in modo che quest'ultimo non possa legarsi al recettore piastrinico P2Y12. In questo modo si interrompe uno dei passaggi chiave del percorso di aggregazione piastrinica.

REVERSE-IT sta ancora arruolando pazienti. Questa analisi ad interim è stata condotta sui primi 150 pazienti che hanno

soddisfatto i criteri di eleggibilità e sono stati trattati. Per quanto riguarda l'*endpoint* primario di inversione, è stato raggiunto un rapido ripristino della funzionalità piastrinica sia nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico che in quelli con emorragia maggiore. La reattività piastrinica è risalita a livelli quasi normali entro 10 minuti dalla somministrazione e gli effetti di picco sono stati mantenuti per le prime 24 ore dopo la somministrazione. L'emostasi accertata è stata raggiunta nel 100% dei 113 pazienti chirurgici urgenti valutati.

Un inibitore orale giornaliero di PCSK9 mostra risultati incoraggianti negli studi di fase I

L'inibitore sperimentale di PCSK9 MK-0616, formulato come compressa a somministrazione giornaliera, in due studi di fase 1 con un totale di 100 partecipanti, ha mostrato una riduzione dei livelli plasmatici di PCSK9 di oltre il 90%, e dei livelli di colesterolo LDL-C di circa il 65%. Inoltre, MK-0616 è stato generalmente ben tollerato fino a dosi singole di 300 mg.

I risultati collettivi della prima esperienza sull'uomo dell'agente orale sono decisamente incoraggianti e supportano MK-0616 come potenziale farmaco per la riduzione delle LDL che sarebbe più conveniente e probabilmente più accessibile ai pazienti rispetto agli attuali inibitori PCSK9 iniettabili.

Obicetrapib: l'inibitore della CETP convince nella riduzione delle LDL

Obicetrapib è un membro della classe degli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri colesterilico (CETP). Questi agenti sono stati inizialmente sviluppati per la loro capacità di aumentare il colesterolo HDL, ma questo approccio è

stato abbandonato dopo che diversi studi non hanno dimostrato un legame tra l'aumento delle HDL e la riduzione dei successivi eventi cardiovascolari.

Tuttavia, obicetrapib, che sembra essere il più potente inibitore della CETP fino ad oggi, ha anche dimostrato di produrre riduzioni impressionanti delle LDL, ed è questo dato importante che ha spinto diversi esperti di lipidi a continuare il suo sviluppo.

Lo studio ROSE ha incluso 120 pazienti che erano stati trattati con una dose stabile di statine ad alta intensità per almeno 8 settimane. Tutti i pazienti dovevano avere livelli di LDL a digiuno di almeno 70 mg/dL. I risultati hanno mostrato una robusta riduzione del 51% delle LDL con la dose di 10 mg di obicetrapib e una riduzione del 42% con la dose di 5 mg, effetti comparabili a prescindere dall'LDL basale. Entrambe le dosi di obicetrapib sono state ben tollerate, senza alcun aumento del tasso di eventi avversi.

Relativamente alle differenze rispetto altri agenti della classe degli inibitori della CETP, obicetrapib è molto più potente, come dimostrano i grandi cambiamenti lipidici osservati con quantità molto piccole di questo farmaco, 5 mg o 10 mg, mentre i precedenti inibitori della CETP mostravano cambiamenti minori con dosi molto più elevate.

L'altro aspetto importante di questa classe di agenti è che il primo farmaco, il torcetrapib, presentava una tossicità che si traduceva in un aumento degli eventi cardiovascolari. Ma ora è stato stabilito che torcetrapib aveva una serie di effetti fuori bersaglio che non sono stati osservati con i successivi agenti di questa classe. Gli studi condotti finora dimostrano che obicetrapib non ha effetti simili a quelli di torcetrapib.

L'assistenza remota non medica aiuta il controllo della pressione e del colesterolo

Un programma di assistenza digitale a distanza per la gestione dell'ipertensione e dell'ipercolesterolemia da parte di personale non medico può essere efficace.

I pazienti inclusi in questo studio sono stati identificati tramite uno screening con la cartella clinica elettronica o con il referente di un medico di base. Sono stati dotati di bracciali per la pressione sanguigna a domicilio e hanno ricevuto telefonate da operatori senza specifica competenza sanitaria che hanno fornito informazioni educative e raccomandato esami di laboratorio; i farmacisti hanno iniziato e titolato i farmaci, il tutto senza visite di persona.

Nello studio attuale, a 3 mesi, il 40% dei pazienti nel programma di gestione dei lipidi e il 44% dei pazienti nel programma di gestione dell'ipertensione avevano raggiunto i livelli di mantenimento del colesterolo LDL-C e della pressione arteriosa; il 92% di questi pazienti aveva raggiunto i livelli prefissati.

I risultati ribadiscono anche le difficoltà nel mantenere i pazienti in un programma a lungo termine, anche se gratuito. Allo stesso tempo, questo programma a distanza è stato ugualmente efficace nei pazienti che non erano esperti di tecnologia o che non parlavano inglese.

Lo studio ha dimostrato che l'uso della tecnologia informatica può essere un mezzo vantaggioso per controllare i fattori di rischio, soprattutto nei pazienti con accesso limitato all'assistenza medica continua. Il principale ostacolo sarà garantire che dispositivi come i *monitor* della pressione sanguigna siano economicamente vantaggiosi per le persone con minori possibilità di spesa.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**ACC 2022****MANUELA CASULA**

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

Nel mese di aprile 2022, si è tenuto il meeting annuale dell'American College of Cardiology (ACC), in modalità mista.

Empagliflozin migliora rapidamente i sintomi dell'insufficienza cardiaca acuta nei pazienti ospedalizzati

Il trattamento con l'inibitore SGLT2 empagliflozin di pazienti ricoverati d'urgenza per insufficienza cardiaca ha portato a un rapido aumento incrementale del benessere rispetto ai controlli che hanno ricevuto placebo; il miglioramento si è manifestato dopo 2 settimane in un'analisi secondaria di 530 pazienti randomizzati nello studio EMPULSE. Il miglioramento molto precoce del punteggio del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) - un noto predittore di morte cardiovascolare e di riammissioni per insufficienza cardiaca - che è stato osservato con empagliflozin a 15 giorni, è la prima osservazione di questo tipo e, se confermata da studi futuri, suggerirebbe che l'assunzione di inibitori SGLT2 durante l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca acuta può essere uno strumento per migliorare la qualità della

transizione ospedale-casa. Questi dati supportano l'inizio di empagliflozin o di un altro inibitore SGLT2 in ospedale, in assenza di controindicazioni. L'inizio del trattamento in ospedale è importante anche come momento educativo nella relazione medico-paziente, promuovendo anche l'aderenza alla terapia dopo la dimissione.

Il calcium score predice il rischio di morte improvvisa nella CAD preclinica

Il rischio di morte cardiaca improvvisa (Sudden Cardiac Death, SCD) aumenta costantemente all'aumentare del calcio coronarico (CAC), indipendentemente dai fattori di rischio convenzionali, nei pazienti in prevenzione primaria considerati a rischio basso o intermedio. I risultati, basati su un ampio studio di coorte, rafforzano l'idea che la valutazione del CAC possa supportare ulteriori test in questi pazienti che presentano per lo più una malattia cardiovascolare aterosclerotica subclinica (ASCVD). Un CAC score compreso tra 100 e 399 in questa coorte principalmente asintomatica, prevalentemente bianca e di sesso maschile, era associato a un aumento del rischio di SCD di 2,8 volte rispetto a un punteggio pari a 0. Il

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

rischio aumentava di 4 volte con CAC score compresi tra 400 e 999, e di quasi 5 volte con score superiori a 1000. L'associazione era indipendente dall'età e dal sesso, ma anche da diabete, fumo, ipertensione, dislipidemia e storia familiare di malattie cardiache. L'entità dell'associazione del punteggio CAC con il rischio di SCD nello studio era maggiore rispetto a predittori più noti, come il prolungamento dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) o la durata del complesso QRS.

Studio SCORED: sotagliflozin mostra robusti benefici in termini di MACE

I risultati di nuove analisi hanno ulteriormente chiarito il potente effetto dell'inibitore sperimentale di SGLT1 e SGLT2 sotagliflozin sugli eventi avversi cardiovascolari maggiori nei pazienti con diabete di tipo 2, malattia renale cronica e ad alto rischio di malattia cardiovascolare. Nelle analisi secondarie prespecificate dei risultati dello SCORED tra i 5.144 pazienti randomizzati che sono entrati nello studio con una storia di malattia cardiovascolare (CVD), il trattamento con sotagliflozin rispetto al placebo per una mediana di 16 mesi era associato a una riduzione significativa del rischio del 21% di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE), mentre tra i 5.440 pazienti dello studio che non avevano una storia di CVD (sebbene avessero almeno un fattore di rischio maggiore o almeno due fattori di rischio minori), il trattamento con sotagliflozin era associato a una riduzione significativa del rischio del 26%. Parte di questi benefici complessivi in termini di MACE derivavano da miglioramenti simili del trattamento con sotagliflozin sui singoli esiti di infarto miocardico (IM) non fatale e ictus non fatale. Questo beneficio in termini di ictus non è stato osservato chiaramente

con nessun altro agente della classe degli inibitori SGLT2, e la rapidità dell'effetto, entro 3 mesi dall'inizio del trattamento, potrebbe essere dovuto all'inibizione del recettore SGLT1.

Delusione per un nuovo farmaco per il colesterolo: TRADUCI-TIMI 70

Un farmaco sperimentale che ha come bersaglio una nuova via del metabolismo lipidico ha mostrato risultati deludenti nello studio TRANSLATE-TIMI 70 di fase 2b. Vupanorsen è un oligonucleotide antisense che ha come bersaglio la *angiopoietin-like protein 3* epatica (ANGPTL3), la cui inibizione è stata suggerita come modalità per ridurre i trigliceridi e il colesterolo non-HDL. Secondo i risultati dello studio TRANSLATE-TIMI 70 su 286 adulti con colesterolo non-HDL di almeno 100 mg/dL e trigliceridi compresi tra 150 e 500 mg/dL, sebbene vupanorsen abbia portato a una riduzione significativa del colesterolo non-HDL compresa tra il 22% e il 27%, essa non è risultata significativa dal punto di vista clinico per la riduzione del rischio cardiovascolare; inoltre, sono emerse problematiche di sicurezza legate essenzialmente all'innalzamento degli enzimi epatici. Pfizer ha quindi annunciato l'interruzione dello sviluppo di vupanorsen.

L'inibizione precoce di PCSK9 nell'IMA produce la regressione della placca

Quando l'inibitore di PCSK9 alirocunab viene aggiunto alle statine ad alta intensità subito dopo un infarto miocardico acuto (IMA), la riduzione del volume dell'ateroma a 12 mesi raddoppia rispetto al placebo, e risultano migliorati anche altri segni chiave della stabilizzazione della placca, come lo spessore del cappuccio

fibroso, secondo i risultati dello studio PACMAN-AMI.

Nel PACMAN-AMI, 300 pazienti affetti da AMI sono stati randomizzati a 150 mg di alirocumab o placebo, somministrati tramite iniezione sottocutanea entro 24 ore da un intervento percutaneo urgente (PCI) e dal posizionamento di uno stent. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia assegnata in aggiunta a una statina ad alta intensità (20 mg di rosuvastatina al giorno). Per quanto riguarda l'esito primario del volume dell'ateroma, la riduzione media del 2,1% tra i pazienti randomizzati ad alirocumab era più che doppia rispetto alla riduzione dello 0,9% nel gruppo placebo ($P = 0,001$). I dati suggeriscono che l'obiettivo della riduzione del colesterolo LCL sotto ai 50 mg/dL potrebbe essere ulteriormente diminuito, poichè i miglioramenti nelle caratteristiche di rimodellamento diventano molto più evidenti e rapidi man mano che i livelli scendono sotto la soglia di 50 mg/dL.

Dati incoraggianti sull'agente invertitore di Ticagrelor

Nello studio di fase 2b condotto su volontari anziani senza malattia coronarica nota, l'agente invertitore dell'antiaggregante ticagrelor, bentracimab, ha ripristinato in modo significativo la funzione piastrinica, rispetto al placebo. Sulla base di questi dati, bentracimab sembra essere un'opzione molto promettente per l'inversione di ticagrelor. Questo nuovo approccio può essere utile nei pazienti che assumono ticagrelor e che presentano emorragie importanti o devono sottoporsi a un intervento chirurgico d'emergenza.

Ticagrelor è un antagonista reversibile del recettore P2Y12 e in questo senso è diverso da clopidogrel e prasugrel, che sono inibitori piastrinici irreversibili. Ciò ha consentito lo sviluppo di bentracimab,

un frammento di anticorpo monoclonale umano ricombinante che si lega al ticagrelor libero con elevata affinità e specificità, permettendo l'attivazione piastrinica, mentre il complesso bentracimab/ticagrelor viene eliminato dal flusso sanguigno.

Un precedente studio di fase 1 su giovani volontari sani aveva dimostrato l'inversione immediata e sostenuta di ticagrelor con bentracimab e aveva contribuito a stabilire il regime di dosaggio del farmaco. Ora è in corso uno studio di fase 3, REVERSE-IT. Si tratta di uno studio a gruppo singolo su pazienti in terapia con ticagrelor che presentano emorragie importanti non controllate o pericolose per la vita o che richiedono interventi chirurgici urgenti o procedure invasive. Un'analisi ad interim prespecificata su 122 pazienti, a supporto dell'approvazione condizionata accelerata, ha dimostrato un rapido ripristino della funzione piastrinica con bentracimab sia nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico che in quelli con emorragie maggiori, e un'emostasi efficace in oltre il 90% dei casi.

Gli alert migliorano la prescrizione della terapia quadrupla per l'insufficienza cardiaca: PROMPT-HF

I medici che trattano pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) avevano maggiori probabilità di prescrivere una classe di farmaci aggiuntiva, tra le quattro classi raccomandate dalle linee guida, quando venivano sollecitati da un *alert* nella cartella clinica elettronica (EHR) del paziente.

Nello studio PROMPT-HF (Cluster-Randomized Pragmatic Trial Aimed at Improving Use of Guideline-Directed Medical Therapy in Outpatients With Heart Failure), i medici di più di 1.000 pazienti ambulatoriali con HFrEF sono stati randomizzati a ricevere suggerimenti nel-

la EHR o a non riceverne. A 30 giorni, a un numero maggiore di pazienti con un avviso nell'EHR rispetto a quelli senza (26% contro 19%) è stata prescritta un'ulteriore classe terapeutica: un betabloccante, un inibitore del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), tra cui un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI), un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB) o un inibitore del recettore dell'angiotensina-neprilisina (ARNI), un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) o un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio-2 (SGLT2i). I risultati del PROMPT-HF suggeriscono che questo strumento a basso costo può essere rapidamente integrato nell'EHR di sistemi sanitari integrati e portare a miglioramenti diffusi nella cura dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Un'iniziativa dell'ACC migliora l'assistenza internazionale per lo STEMI

I risultati della Global Heart Attack Treatment Initiative (GHATI) dell'American College of Cardiology (ACC), fina-

lizzata a migliorare le cure basate sulle linee guida e la sopravvivenza dei pazienti soprattutto nei Paesi a basso e medio reddito, sono incoraggianti.

Questo registro globale ha arruolato con successo pazienti affetti da infarto miocardico con innalzamento del segmento ST in Paesi che generalmente non hanno familiarità con le metriche di miglioramento della qualità. L'assistenza e la sopravvivenza sono migliorate in misura modesta da gennaio 2020 a dicembre 2021 in oltre 4.000 pazienti con infarto miocardico con STEMI, visitati in 39 siti di 18 Paesi.

Dal primo trimestre del 2020 all'ultimo trimestre del 2021, complessivamente, l'*endpoint* combinato delle proporzioni di pazienti con shock cardiogeno all'arrivo, arresto cardiaco prima dell'intervento, arresto cardiaco dopo l'intervento, frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) <40% e sopravvivenza fino alla dimissione ospedaliera è migliorato del 3,1%. Il 90% dei pazienti ha ricevuto una terapia di ri-perfusione (intervento coronarico percutaneo), l'85% ha effettuato una valutazione della LVEF e l'85% ha ricevuto una terapia medica basata sulle linee guida.

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**EAS 2022****MANUELA CASULA**

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

Nel mese di maggio 2022, si è tenuto il 90esimo meeting annuale dell'European Atherosclerosis Society (EAS), tornato in presenza, nella città di Milano, dopo due anni di edizione virtuale.

Guida EAS sui lipidi: iniziare a somministrare ai pazienti ad alto rischio un farmaco combinato

I pazienti con dislipidemia ad altissimo rischio, che difficilmente raggiungeranno l'obiettivo con una statina, dovrebbero essere sottoposti a una terapia combinata statina-ezetimibe nella fase iniziale, piuttosto che disperdere tempo e risorse nella sperimentazione di una statina in monoterapia.

Queste raccomandazioni sono incluse in un documento che mira a offrire un modo pratico per attuare le linee guida 2019 della Società Europea di Cardiologia/EAS per la gestione delle dislipidemie, rimarcando concetti già presentati nella pubblicazione del 2019 ma non sufficientemente entrati a far parte della pratica comune.

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

Le linee guida stabiliscono la riduzione media dei livelli di colesterolo LDL che si può ottenere iniziando una terapia ad alta intensità e/o iniziando una terapia combinata. È perciò possibile, già all'avvio del trattamento, valutando la distanza dall'obiettivo, intuire se una statina da sola può aiutare a raggiungerlo.

Un'analisi post hoc del trial TRANSLATE-TIMI 70 suggerisce una nuova possibile terapia per il controllo del colesterolo

Una sottoanalisi di TRANSLATE-TIMI 70 ha mostrato che l'oligonucleotide antisense vupanorsen riduce sostanzialmente i livelli di lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e di colesterolo *remnant* nei pazienti con lipidi elevati nonostante la terapia con statine.

Vupanorsen ha come bersaglio biologico la proteina epatica *angiopoietin-like protein 3* (ANGPTL3), che inibisce gli enzimi coinvolti nel metabolismo dei trigliceridi e del colesterolo.

TRANSLATE-TIMI 70 ha arruolato 286

adulti in terapia stabile con statine, che avevano un livello di trigliceridi compreso tra 150 mg/dL e 500 mg/dL e un livello di colesterolo non-HDL \geq 100 mg/dL.

All'inizio dell'anno, i risultati dell'analisi principale del trial TRANSLATE-TIMI 70 hanno mostrato una riduzione dei livelli di ANGPTL3 compresa tra il 70% e il 95%, con conseguente riduzione dei livelli di trigliceridi e del colesterolo HDL in misura significativa ma non clinicamente rilevante per la riduzione del rischio cardiovascolare. Inoltre, sono emersi problemi di sicurezza sia per l'aumento degli enzimi epatici nei pazienti che assumevano il farmaco, che per un aumento del grasso epatico correlato alla dose. Di conseguenza, Pfizer ha annunciato l'interruzione del programma di sviluppo clinico.

Nel contesto del congresso, è stata però presentata un'analisi post-hoc dello studio di fase 2b, che dimostra come il farmaco riduca i livelli di colesterolo VLDL e *remnant* fino al 60%. Questi risultati sono strettamente legati all'abbassamento dei livelli di ANGPTL3, anche se sono stati ottenuti riduzioni sostanziali dei livelli di colesterolo anche con decrementi di ANGPTL3 inferiori a quelle massime, con migliori esiti in termini di sicurezza.

Risultati promettenti dall'uso di un anticorpo monoclonale nella dislipidemia mista

Una singola dose di un anticorpo monoclonale contro un inibitore di un enzima coinvolto nella degradazione dei trigliceridi sembra abbassare sostanzialmente i livelli di trigliceridi e colesterolo.

LY3475766 è un anticorpo monoclonale contro il complesso (ANGPTL)3/8, un potente inibitore della lipoproteina lipasi, ed è stato testato in 48 soggetti con dislipidemia mista in uno studio di fase I a dose

crescente. L'anticorpo ha ridotto i livelli di trigliceridi fino al 70%, oltre a ridurre il colesterolo LDL fino al 37% e l'apolipoproteina B fino al 31%, e ad aumentare il colesterolo HDL fino al 26%. Inoltre, ha mostrato una buona tollerabilità e un profilo di sicurezza favorevole.

I ricercatori hanno affermato che LY3475766 può avere il potenziale di ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, in aggiunta alle cure standard ottimali. Destinatari di questa terapia potrebbero essere i soggetti con dislipidemia mista in quanto è probabile che traggano beneficio da questo agente, mirato sia alle LDL che ai trigliceridi, che è in grado di controllare le lipoproteine aterogene aumentando al contempo il colesterolo HDL.

Elevati livelli di Lp(a) non sono associati a un effetto protrombotico

Contrariamente a quanto indicato da studi precedenti, un nuovo studio sembra suggerire l'assenza di un'associazione tra l'aumento delle concentrazioni di lipoproteina(a) e il rischio di successivi eventi trombotici a carico di vene o arterie.

Lo studio, un'analisi di randomizzazione mendeliana, ha correlato i livelli di Lp(a) e uno *score* di rischio genetico per Lp(a), valutati in quasi 500.000 partecipanti arruolati nell'UK Biobank, con gli eventi coronarici e tromboembolici venosi maggiori. I risultati hanno mostrato una forte associazione tra l'incidenza di eventi coronarici maggiori, tra cui infarto miocardico (MI), fatale o non fatale, o rivascolarizzazione coronarica, e l'aumento dei livelli di Lp(a) (aumento del rischio del 35% per ogni aumento di Lp(a) di 100 nmol/L) o dello score di rischio geneti-

co per Lp(a) (con un aumento del rischio del 47% e dell'89% per punteggi dello *score* di 1 o 2 rispetto allo 0). Tuttavia, non è stata trovata alcuna associazione tra i determinanti biochimici o genetici delle concentrazioni di Lp(a) e gli esiti di tromboembolismo venoso (TEV), siano questi trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare. Inoltre, il rischio associato alla Lp(a) non sembrava diminuire tra i soggetti con punteggi crescenti per due *score* genetici che sono stati implementati per mimare rispettivamente una terapia antiplastrinica e una terapia anti-trombina.

I risultati dimostrano che Lp(a) non ha un effetto protrombotico venoso o arterioso clinicamente significativo e che l'aumento del rischio di eventi coronarici difficilmente può essere ridotto da una terapia antiaggregante o antitrombotica. C'è quindi un urgente bisogno di terapie specificamente mirate a ridurre la Lp(a); per questo, si attendono i dati di farmaci mirati alla produzione di apolipoproteina(a) attualmente in fase di sviluppo.

Una riduzione aggiuntiva del colesterolo LDL può contrastare gli alti livelli di Lp(a)

L'aumento del rischio di eventi cardiovascolari aterosclerotici causato da elevati livelli di lipoproteina(a) può potenzialmente essere compensato abbassando ulteriormente il colesterolo LDL a livelli specifici, con riduzioni tanto più marcate quanto più tempo si attende per iniziare il trattamento.

I risultati, derivati da un'analisi dei dati sui livelli di Lp(a) e colesterolo LDL e dello *score* di rischio genetico per Lp(a) in quasi 500.000 individui arruolati nell'UK Biobank, sono stati utilizzati per sviluppare una serie di obiettivi di trattamento per

la riduzione aggiuntiva dei livelli di colesterolo LDL sulla base dell'età dei soggetti, al fine di contrastare il rischio associato all'esposizione ad elevati livelli di Lp(a) nel corso della vita.

Un aumento dei livelli di Lp(a) è associato a un aumento log-lineare della malattia cardiovascolare aterosclerotica che è proporzionale all'entità assoluta, piuttosto che relativa, dell'aumento di Lp(a). La misurazione dei livelli di Lp(a) può affinare in modo sostanziale le stime individuali del rischio assoluto di malattia cardiovascolare aterosclerotica, e ciò può informare direttamente le decisioni terapeutiche sull'intensità della riduzione delle LDL o di altre modifiche dei fattori di rischio necessarie per superare l'aumento del rischio causato da Lp(a), in attesa di terapie specificamente mirate a ridurre i livelli di Lp(a), che diventano essenziali soprattutto quando la riduzione di LDL richiesta è troppo ampia da poter essere ottenuta con i farmaci a disposizione. Inoltre, i ricercatori hanno scoperto che l'entità dell'intensificazione della riduzione del colesterolo LDL necessaria per superare il rischio causato da livelli elevati di Lp(a) variava in base all'età in cui si inizia la terapia.

Oltre a produrre una versione tabellare dell'intensificazione della riduzione del colesterolo LDL necessaria per superare l'aumento del rischio cardiovascolare a diversi livelli di Lp(a), stratificati in base all'età, gli autori stanno sviluppando un'applicazione che consenta di realizzare ulteriormente la prevenzione personalizzata. L'applicazione visualizzerà il rischio di infarto miocardico o ictus nell'arco della vita di un individuo, con e senza l'inclusione dei livelli di Lp(a), e determinerà non solo la percentuale di aumento del rischio causato dalla Lp(a), ma anche la quantità di colesterolo LDL da ridurre per contrastare tale rischio.

Potenziale ruolo terapeutico per i CETP inibitori con obicetrapib

L'aggiunta dell'inibitore della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) alle statine ad alta intensità abbassa significativamente i livelli di colesterolo e aumenta sostanzialmente il numero di pazienti che raggiungono gli obiettivi di colesterolo, secondo i dati dello studio ROSE.

Questi ultimi risultati rappresentano una sorta di inversione di tendenza per l'inibizione della CETP, dopo che una serie di risultati deludenti aveva portato molti ad escludere questa strategia. Ora, uno studio che ha confrontato due dosi di obicetrapib con placebo in 120 pazienti già in terapia con statine ad alta intensità ha dimostrato che il farmaco riduce significativamente il colesterolo LDL fino al 51% rispetto al basale e migliora molti altri parametri lipidici. Il farmaco è stato inoltre associato al raggiungimento di un obiettivo di colesterolo LDL tra 55 e 70 mg/dL da parte dell'82,5% dei pazienti, con buone evidenze di tollerabilità. Di conseguenza, questo farmaco potrebbe ovviamente essere una valida aggiunta per i pazienti ad alto rischio di malattie cardiovascolari aterosclerotiche che non raggiungono i livelli attuali delle raccomandazioni delle linee guida, nonostante l'uso di statine ad alta intensità.

Obicetrapib aveva precedentemente dimostrato una riduzione del colesterolo LDL del 45% rispetto a una terapia con o senza statine; lo studio ROSE si è proposto di esaminare il farmaco in aggiunta alla terapia con statine ad alta intensità. Tutti i pazienti dovevano assumere una dose stabile di statine 8 settimane prima dello screening, avere livelli di colesterolo LDL a digiuno superiori a 32,4 mg/dL, e dovevano essere privi di malattie cardiovascolari si-

gnificative, diabete mellito o ipertensione non controllata.

Rispetto al basale, l'aggiunta di obicetrapib 5 mg alla terapia con statine ad alta intensità ha ridotto i livelli di colesterolo LDL del 42%, mentre l'aggiunta di obicetrapib 10 mg è stata associata a riduzioni mediane del 51%. Entrambe le riduzioni erano significativamente maggiori rispetto alla riduzione del 7% con il placebo ($p < 0,0001$ per entrambe). I pazienti che hanno assunto la dose più bassa di obicetrapib hanno anche registrato una riduzione dei livelli di apolipoproteina B, rispetto al basale, del 24%, che è aumentata al 30% con la dose più alta, rispetto al 3% del placebo. Le riduzioni dei livelli di colesterolo HDL sono state rispettivamente del 39%, 44% e 4%. I livelli di lipoproteina(a) sono diminuiti di una mediana del 33,8%, rispetto al basale, nei pazienti del gruppo obicetrapib 5 mg e del 56,5% in quelli del gruppo 10 mg; nel gruppo placebo, i livelli sono rimasti invariati. Anche i trigliceridi si sono ridotti di una mediana dell'11%, rispetto al basale, con obicetrapib 5 mg e dell'8% con obicetrapib 10 mg, mentre sono aumentati del 2% con il placebo. I livelli di colesterolo HDL sono invece aumentati di una media del 135%, rispetto al basale, con obicetrapib 5 mg e del 165% con obicetrapib 10 mg; i livelli sono invece diminuiti del 5% con il placebo.

Anche dal punto di vista della sicurezza, i risultati sono promettenti. Obicetrapib era associato a un tasso di eventi avversi complessivamente inferiore rispetto al placebo, pari rispettivamente al 32,5% con la dose di 5 mg, al 20,0% con la dose di 10 mg e al 47,5% con il placebo. In totale, si sono verificati solo due eventi avversi gravi, entrambi nel gruppo placebo, e un solo evento avverso che ha portato all'interruzione del trattamento, sempre nel gruppo placebo.

I dati sugli inibitori di PCSK9 nel mondo reale e il problema dei rimborsi

I pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH), in particolare quelli con FH eterozigote, ottengono riduzioni consistenti e prolungate dei livelli di colesterolo LDL con evolocumab (Repatha), come suggerito dai dati dell'analisi *real-world* HEYMANS. Tuttavia, i risultati ottenuti su oltre 800 pazienti con FH hanno mostrato che circa la metà di essi non era in terapia con statine al momento dell'assunzione del farmaco, pur avendo elevati livelli basali di colesterolo LDL (superiori a 160 mg/dL).

HEYMANS è uno studio di coorte osservazionale e multicentrico, condotto in 12 Paesi europei, che includeva gli adulti che avevano iniziato evolocumab come parte della gestione clinica dopo il 1° agosto 2015. Dei 1952 pazienti inclusi nell'attuale analisi ad interim, 801 erano affetti da FH: 766 con FH omozigote e 35 con FH eterozigote.

I ricercatori hanno evidenziato come il basso uso di statine nel loro studio e il rimborso siano strettamente legati. Essendo gli alti livelli di colesterolo LDL un requisito per il rimborso della terapia con anti-PCSK9, è più probabile che pazienti con questo requisito siano soggetti intolleranti alle statine o comunque non già in trattamento.

In pratica, questo implica che molti dei pazienti che ricevono questi farmaci stanno effettivamente ricevendo una monoterapia. E se si considera una riduzione del colesterolo LDL di quasi il 60%, non per tutti è possibile raggiungere gli obiettivi, il che rafforza il punto che è necessaria una terapia combinata, idealmente statine, acido bempedoico e terapie dirette al PCSK9, in modo da ottenere una riduzione del 75%-80%.

Il colesterolo *remnant* elevato è legato a un aumento di cinque volte della PAD

Livelli elevati di colesterolo *remnant* sono associati a un rischio sostanzialmente maggiore di sviluppare arteriopatia periferica (PAD), come suggerisce l'analisi di un'ampia coorte di popolazione sui dati di oltre 120.000 individui del Copenhagen General Population Study e del Copenhagen City Heart Study.

Il colesterolo residuo può essere calcolato semplicemente prendendo i livelli di colesterolo totale e sottraendo i livelli di colesterolo HDL e LDL. Dividendo gli individui in quartili di livelli di colesterolo residuo, quelli con i livelli più alti - almeno 60 mg/dL - non solo avevano un'incidenza significativamente maggiore di PAD rispetto a quelli con livelli inferiori a 20 mg/dL, con un *hazard ratio* da 2,0 (95% CI 1,5 - 2,7) per livelli tra 20 e 40 mg/dL a 3,1 (95% CI 2,1 - 4,4) per livelli tra 30 e 60 mg/dL, ma l'aumento del rischio con l'aumento dell'età era anche più marcato. Gli *hazard ratio* per l'arteriopatia periferica erano costantemente più alti di quelli per l'infarto miocardico e per l'ictus ischemico: per l'infarto miocardico, i risultati corrispondenti variavano da un *hazard ratio* di 1,8 (95% CI, 1,4 - 2,3) a 4,0 (95% CI, 2,7 - 5,8), mentre quelli per l'ictus ischemico variavano da 1,3 (95% CI, 1,1 - 1,6) a 2,0 (95% CI, 1,4 - 2,7).

Predizione degli outcome cardiovascolari tramite la conta dei neutrofili

L'aumento del numero di neutrofili sembra essere associato in modo causale alla malattia coronarica (CAD) e all'infarto miocardico (MI), come suggerisce una nuova analisi che ha combinato dati osservazionali e genetici.

Lo studio ha inizialmente confermato l'associazione tra l'aumento del numero di neutrofili e la malattia coronarica, la malattia cerebrovascolare ischemica, l'ictus ischemico e la demenza vascolare in uno studio osservazionale di oltre 100.000 individui seguiti per oltre 9 anni. I ricercatori hanno quindi utilizzato una serie di *database* per condurre uno studio di randomizzazione mendeliana, da cui è emerso che ogni aumento unitario della conta dei neutrofili era associato a un aumento del 14% del rischio di CAD e del 22% del rischio di MI. Inoltre, è emerso che, mentre gli

agenti che riducono i lipidi non hanno un effetto significativo sul rapporto neutrofili/linfociti, il rapporto si riduce significativamente in terapia antinfiammatoria con canakinumab.

I neutrofili sono cellule mieloidi più comuni dei linfociti periferici e la loro misurazione è minimamente invasiva, poco costosa e molto affidabile. Questo li rende un biomarcatore ideale e semplice per diverse condizioni infiammatorie, tra cui l'aterosclerosi e altre forme di malattia cardiovascolare, sebbene non vi siano evidenze di un'associazione causale.