

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

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

Nel mese di agosto 2022, si è tenuto il meeting annuale dell'European Society of Cardiology (ESC), in modalità mista.

**Le nuove linee guida ESC
sull'ipertensione polmonare
sollecitano una diagnosi più precoce**

Le nuove linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC)/Società Europea di Respirazione (ERS) per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione polmonare hanno abbassato il *cutoff* per definire l'ipertensione polmonare e hanno modificato l'algoritmo diagnostico in modo che la diagnosi venga fatta precocemente.

L'ipertensione polmonare non è una condizione rara, dal momento che colpisce circa l'1% della popolazione globale e circa il 10% di quella anziana.

Il valore di *cutoff* per definire l'ipertensione polmonare è stato abbassato da 25 mm Hg a 20 mm Hg perché c'erano evidenze che i valori anomali erano più bassi di quanto si pensasse inizialmente. Ogni aumento della pressione arteriosa polmonare rappresenta un aumento del postcari-

co per il cuore destro ed è associato a una mortalità più precoce. Tuttavia, questo *cutoff* più basso non si traduce ancora in nuove raccomandazioni terapeutiche, poiché l'efficacia della terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare nei pazienti con pressione arteriosa polmonare media (mPAP) di 21-24 mm Hg è sconosciuta.

Il nuovo algoritmo diagnostico per i pazienti con sospetta ipertensione polmonare o dispnea inspiegabile è stato completamente rivisto.

La diagnosi viene effettuata nelle tre fasi seguenti:

- Fase 1: contatto con il medico di base. Il medico di base deve essere consapevole che esistono alcune forme rare di respiro affannoso e può pensare già all'ipertensione polmonare per un paziente che presenta segni clinici negativi in presenza di insufficienza cardiaca e che potrebbe essere inviato direttamente a un centro per l'ipertensione polmonare.
- Fase 2: rilevamento mediante ecocardiografia. Il medico di base invia il paziente con respiro affannoso a un cardiologo o a uno pneumologo, dove riceve una valutazione polmonare o cardiaca più completa.
- Fase 3: conferma con cateterismo car-

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

diaco destro in un centro per l'ipertensione polmonare.

L'ESC aggiorna le linee guida per l'aritmia ventricolare e la morte improvvisa

Le nuove linee guida ESC per la gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa contengono una serie di aggiornamenti rispetto all'edizione del 2015.

Le linee guida contengono tre raccomandazioni di classe I per migliorare la sopravvivenza in caso di arresto cardiaco extraospedaliero. I defibrillatori automatici esterni (DAE) dovrebbero essere collocati in aree pubbliche, come le stazioni ferroviarie, dove possono verificarsi arresti cardiaci; la rianimazione cardiopolmonare (RCP) dovrebbe essere avviata dai presenti e si dovrebbe promuovere la formazione nella comunità per aumentare la RCP e l'uso dei DAE da parte degli astanti. Le linee guida indicano anche che dovrebbe essere presa in considerazione una App per chiamare i volontari nelle vicinanze a eseguire la rianimazione prima dell'arrivo dei paramedici (Classe IIa), un'applicazione già utilizzata con successo in Danimarca.

Le linee guida forniscono approfondimenti sui test genetici, includendo esempi per diverse malattie, come la cardiomiopatia dilatativa (DCM). Se un paziente con DCM si presenta in giovane età (< 50 anni) con blocco atrioventricolare o se il paziente ha una storia familiare di DCM o di morte cardiaca improvvisa in giovane età, il test genetico è una raccomandazione di Classe I. Se la frazione di eiezione ventricolare sinistra è pari o inferiore al 35% dopo almeno 3 mesi di terapia medica ottimale, si dovrebbe prendere in considerazione l'impianto di un defibrillatore cardioverter im-

piantabile (ICD) nei pazienti con DCM e insufficienza cardiaca sintomatica (classe NYHA II-III). Si tratta ora di una raccomandazione di classe IIa, declassata rispetto alla raccomandazione di classe I delle linee guida del 2015 a causa dello studio DANISH e del fatto che i farmaci stanno riducendo il tasso di morte cardiaca improvvisa in questa popolazione.

I beta-bloccanti, idealmente quelli non selettivi (nadololo o propranololo), sono raccomandati nei pazienti con sindrome del QT lungo (LQTS) con documentato prolungamento dell'intervallo QT, per ridurre il rischio di eventi aritmici (Classe I) e in tutti i pazienti con diagnosi clinica di tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica (CPVT) (Classe I). Nei pazienti con LQTS e CPVT clinicamente diagnosticate, si raccomandano test genetici e consulenza genetica.

Nuove linee guida ESC per ridurre il rischio CV nella chirurgia non cardiaca

Le linee guida ESC sulla valutazione e la gestione cardiovascolare dei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca sono state oggetto di un'ampia revisione rispetto alla versione del 2014.

Il loro obiettivo è sempre lo stesso: prevenire le complicanze emorragiche legate all'intervento, l'infarto/lesione miocardica perioperatoria, la trombosi dello stent, l'insufficienza cardiaca acuta, le aritmie, l'embolia polmonare, l'ictus ischemico e la morte cardiovascolare (CV).

Il documento classifica gli interventi chirurgici non cardiaci in tre livelli di rischio a 30 giorni di morte CV, infarto acuto del miocardio (IMA) o ictus. Il rischio basso (<1%) comprende la chirurgia dell'occhio o della tiroide; il rischio intermedio (1%-5%) comprende la sostituzione del gi-

nocchio o dell'anca o il trapianto renale; e il rischio alto (> 5%) comprende l'aneurisma dell'aorta, il trapianto di polmone o la chirurgia del cancro del pancreas o della vescica.

Le linee guida riportano che prima di un intervento chirurgico non cardiaco a rischio alto o intermedio nei pazienti con CVD nota, fattori di rischio CV (compresa l'età di 65 anni o più) o sintomi suggestivi di CVD:

- Si raccomanda di ottenere un ECG preoperatorio a 12 derivazioni (Classe I).
- Si raccomanda di misurare la troponina cardiaca T ad alta sensibilità (hs-cTn T) o la troponina cardiaca I ad alta sensibilità (hs-cTn I). Si raccomanda inoltre di misurare questi biomarcatori a 24 ore e 48 ore dall'intervento (Classe I).
- Si dovrebbe prendere in considerazione la misurazione del peptide natriuretico di tipo B (BNP) o del N-terminale-proBNP (NT-proBNP).

Tuttavia, per i pazienti a basso rischio sottoposti a chirurgia non cardiaca a rischio basso e intermedio non è raccomandato eseguire di routine un ECG preoperatorio, hs-cTn T/I o la concentrazione di BNP/NT-proBNP (Classe III).

FANS associati al rischio di insufficienza cardiaca nei soggetti diabetici

Le persone con diabete che assumono farmaci antinfiammatori non steroidei anche a breve termine possono avere un rischio maggiore del 50% di sviluppare un'insufficienza cardiaca, secondo i risultati di uno studio di registro nazionale su oltre 330.000 pazienti. Inoltre, sembra che siano particolarmente suscettibili i pazienti di età superiore a 79 anni o con livelli elevati di emoglobina A1c. Si tratta di un'osservazione rilevante, dato che i FANS continuano a

essere prescritti con una certa facilità alle persone con diabete e che l'uso di questi agenti presenta dei rischi.

Lo studio ha identificato 331.189 pazienti con diabete di tipo 2 in registri nazionali danesi dal 1998 al 2018. L'età media era di 62 anni, 23.308 (7%) sono stati ricoverati in ospedale con insufficienza cardiaca durante il *follow-up*. Di questi, il 16% ha dichiarato di aver avuto almeno una prescrizione di FANS nell'arco di 2 anni e il 3% ha dichiarato di averne avute almeno tre. Il *follow-up* dello studio è iniziato 120 giorni dopo la prima diagnosi di diabete di tipo 2 e si è concentrato su pazienti che non avevano precedenti diagnosi di insufficienza cardiaca o malattia reumatica. Lo studio ha utilizzato un disegno *case-crossover*, in cui ogni individuo funge da proprio controllo, così da minimizzare il confondimento ed essere adatto a studiare l'effetto dell'esposizione a breve termine su eventi immediati.

L'uso a breve termine (fino a 28 giorni) di FANS è stato collegato a un aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (odds ratio [OR] 1,43; IC 95% 1,27-1,63). I ricercatori hanno identificato rischi ancora maggiori in tre sottogruppi: età di almeno 80 anni (OR 1,78; IC 95% 1,39-2,28), livelli elevati di A1c trattati con uno o meno farmaci antidiabetici (OR 1,68; IC 95% 1-2,88) e pazienti senza precedente uso di FANS (OR 2,71; IC 95% 1,78-4,23).

Nella coorte, celecoxib e naprossene erano usati raramente (0,4 e 0,9%, rispettivamente), mentre il 3,3% dei pazienti aveva assunto diclofenac e il 12,2% ibuprofene. Questi ultimi due FANS avevano OR di 1,48 e 1,46, rispettivamente, per l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca di nuova insorgenza (IC 95% 1,1-2,0 e 1,26-1,69, rispettivamente). Non è emerso alcun aumento del rischio per celecoxib o naprossene.

Il beneficio della prevenzione CV secondaria della polipillola promette benefici per la salute globale: il trial SECURE

Secondo i risultati di uno studio multinazionale in pazienti con un precedente infarto miocardico (MI), una singola pillola contenente aspirina, un farmaco ipolipemizzante e un ACE-inibitore ha fornito una protezione progressivamente maggiore da un secondo evento cardiovascolare (CV) nel corso di diversi anni di follow-up.

Le curve hanno iniziato a separarsi già all'inizio dello studio, con una riduzione del 24% dell'*hazard ratio* di eventi CV avversi maggiori (MACE), e continuano a separarsi, per cui si può prevedere che i risultati sarebbero ancora più sorprendenti per un *follow-up* ancora più lungo.

Anche studi precedenti sulle polipillole hanno dato risultati positivi, ma l'ultimo studio, chiamato SECURE, è il più grande studio prospettico randomizzato ad aver valutato una singola pillola che combina più terapie per la prevenzione secondaria. Lo studio ha randomizzato 2.499 pazienti di età superiore ai 65 anni che avevano avuto un MI nei 6 mesi precedenti e almeno un altro fattore di rischio, come diabete mellito, disfunzione renale o una precedente rivascolarizzazione coronarica. I pazienti sono stati arruolati in 113 centri di studio in sette Paesi europei.

La polipillola consisteva in aspirina a dose fissa di 100 mg, nell'inibitore della HMG CoA reduttasi atorvastatina e nell'ACE inibitore ramipril. Per atorvastatina e ramipril, le dosi erano rispettivamente 40 mg e 10 mg, ma erano disponibili diverse versioni della polipillola per consentire la titolazione a una dose tollerata. L'età media degli arruolati era di 76 anni. Quasi un terzo (31%) erano donne. Al basale, la maggior parte dei pazienti aveva l'ipertensione

(77,9%) e la maggior parte aveva il diabete (57,4%). Quando gli eventi dell'*endpoint* primario sono stati valutati singolarmente, la polipillola era associata a una riduzione relativa del 33% del rischio di morte CV (*hazard ratio* [HR] 0,67; P=0,03). Le riduzioni del rischio di MI non fatale (HR 0,71) e di ictus (HR 0,70) erano della stessa entità generale, anche se non hanno raggiunto la significatività statistica. Non c'è stata una riduzione significativa della rivascolarizzazione urgente (HR 0,96). Inoltre, la riduzione della mortalità per tutte le cause (HR 0,97) non era significativa. L'aderenza, monitorata a 6 e 24 mesi con la *Morisky Medication Adherence Scale*, è stata caratterizzata come bassa, media o alta. Un numero maggiore di pazienti nel gruppo in polipillola ha raggiunto un'aderenza elevata a 6 mesi (70,6% contro 62,7%) e a 24 mesi (74,1% contro 63,2%).

Lo studio DANCAVAS non raggiunge l'endpoint primario, ma indica i benefici di uno screening CV completo

In un nuovo studio danese, lo *screening* cardiovascolare completo basato sull'*imaging* negli uomini di età compresa tra 65 e 74 anni non ha ridotto in modo significativo la mortalità per tutte le cause, sebbene vi siano forti indicazioni di un beneficio in alcuni *endpoint* cardiovascolari nell'intero gruppo e anche nella mortalità dei soggetti di età inferiore a 70 anni.

Lo studio DANCAVAS ha assegnato in modo casuale 46.611 uomini danesi di età compresa tra 65 e 74 anni, in un rapporto 1:2, a sottoporsi allo *screening* (gruppo invitato) o a non sottoporsi allo *screening* (gruppo di controllo) per le malattie cardiovascolari subcliniche. Lo *screening* comprendeva una TAC con elettrocardiografia senza contrasto per determinare il punteggio del cal-

cio coronarico e rilevare aneurismi e fibrillazione atriale; misurazioni della pressione arteriosa alla caviglia per rilevare malattie delle arterie, periferiche e ipertensione e prelievo di un campione di sangue per rilevare diabete e ipercolesterolemia. Dei 16.736 uomini invitati, 10.471 (62,6%) hanno effettivamente partecipato allo *screening*.

Nelle analisi per *intention-to-treat*, dopo un *follow-up* mediano di 5,6 anni, l'*endpoint* primario (morte per tutte le cause) si è verificato in 2106 uomini (12,6%) nel gruppo invitato e in 3915 uomini (13,1%) nel gruppo di controllo (HR 0,95; IC 95% 0,90-1,00). L'*hazard ratio* per l'ictus nel gruppo invitato, rispetto al gruppo di controllo, è stato di 0,93 (IC 95% 0,86-0,99); per l'IMA 0,91 (IC 95% 0,81-1,03); per la dissezione aortica 0,95 (IC 95% 0,61-1,49) e per la rottura aortica 0,81 (IC 95% 0,49-1,35). L'*endpoint* composito post-hoc di mortalità per tutte le cause/ictus/MI era ridotto del 7%, con un *hazard ratio* di 0,93 (IC 95% 0,89-0,97).

L'analisi di sottogruppo ha mostrato che l'esito primario della mortalità per tutte le cause era significativamente ridotto negli uomini invitati allo *screening* di età compresa tra 65 e 69 anni (HR 0,89; IC 95% 0,83-0,96), senza alcun effetto negli uomini di età compresa tra 70 e 74 anni. In termini di costo-efficacia, i costi sanitari aggiuntivi totali sono stati di 207 euro per persona nel gruppo invitato, che comprendeva lo *screening*, i farmaci e tutte le visite mediche e ospedaliere. L'anno di vita aggiustato per la qualità (QALY) guadagnato per persona è stato di 0,023, con un rapporto incrementale di costo-efficacia di 9075 euro per QALY nell'intera coorte e di 3860 euro negli uomini di età compresa tra 65 e 69 anni, cifre che si confrontano favorevolmente con lo *screening* del cancro, caratterizzato da un rapporto costo-efficacia di 22.000 euro per QALY.

I dati potrebbero supportare questo tipo di *screening* cardiovascolare negli uo-

mini di età inferiore ai 70 anni. In Danimarca, dove lo studio è stato condotto, la popolazione gode di un buon livello di assistenza sanitaria. In altri Paesi dove può essere più difficile accedere alle cure o dove la salute cardiovascolare non è così buona, un programma di *screening* di questo tipo avrebbe probabilmente un effetto maggiore.

I benefici di Dapagliflozin nell'HFpEF gettano nuove basi per il trattamento dell'insufficienza cardiaca: il trial DELIVER

L'inibitore SGLT2 dapagliflozin è diventato il terzo agente della classe a mostrare prove di efficacia nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF) grazie ai risultati di oltre 6.200 pazienti randomizzati nello studio DELIVER.

Questi risultati hanno dimostrato che il trattamento con dapagliflozin apporta benefici ai pazienti con insufficienza cardiaca indipendentemente dalla loro funzione ventricolare sinistra, se considerati insieme ai risultati precedentemente riportati nello studio DAPA-HF, che ha testato lo stesso farmaco in pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF). L'analisi combinata prespecificata che includeva un totale di 11.007 pazienti con insufficienza cardiaca in tutto lo spettro dei valori di frazione di eiezione (con singoli pazienti che avevano valori inferiori al 20% o superiori al 70%) ha mostrato un beneficio consistente del trattamento con dapagliflozin nel ridurre significativamente l'*endpoint* combinato di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca di circa il 22%, rispetto al placebo, in tutto l'intervallo di questa frazione di eiezione.

I risultati di DELIVER per dapagliflozin hanno anche evidenziato un apparen-

te effetto di classe per l'insufficienza cardiaca da parte degli SGLT2, a causa di risultati simili precedenti per altri due farmaci della classe: empagliflozin e sotagliflozin.

Una seconda analisi combinata prespecificata ha associato i risultati di DELIVER a quelli di un precedente studio che ha valutato empagliflozin in pazienti con HFpEF, EMPEROR-Preserved, su un totale di 12.251 pazienti, e ha mostrato risultati simili ma con un'apparente diminuzione dell'efficacia nei pazienti che si trovavano nella fascia più alta di funzione ventricolare sinistra conservata, con frazioni di eiezione superiori a circa il 65%. Nel solo EMPEROR-Preserved, i pazienti con frazioni di eiezione pari o superiori al 60% non hanno mostrato un beneficio significativo dal trattamento con empagliflozin, sebbene i dati abbiano mostrato una tendenza numerica alla riduzione degli eventi avversi.

Una terza analisi combinata, ha aggiunto a questi 12.000 pazienti i dati del DAPA-HF, dello studio con empagliflozin in pazienti con HFrEF (EMPEROR-Reduced) e di uno studio su un terzo inibitore SGLT2, sotagliflozin (SOLOIST-WHF). Anche in questo caso, i risultati hanno mostrato una coerenza trasversale tra gli studi e una riduzione significativa e complessiva del 23%, rispetto al placebo, del tasso di morte cardiovascolare o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

Secondo gli esperti, i risultati di DELIVER hanno ulteriormente consolidato un nuovo paradigma per il trattamento dei pazienti con insufficienza cardiaca, che sottolinea la necessità di iniziare rapidamente il trattamento con inibitori SGLT2 nei pazienti non appena ricevono una diagnosi di insufficienza cardiaca, senza la necessità di misurare e considerare prima la frazione di eiezione ventricolare sinistra del paziente.

ALL-HEART: nessun beneficio dell'allopurinolo nella cardiopatia ischemica

L'allopurinolo, un farmaco comunemente utilizzato per il trattamento della gotta, è un inibitore della xantina ossidasi e agisce riducendo i livelli di acido urico nel siero e lo stress ossidativo. Gli studi osservazionali hanno mostrato risultati variabili, mentre gli studi di intervento, la maggior parte dei quali con meno di 100 partecipanti, hanno suggerito potenziali miglioramenti in fattori quali la pressione sanguigna, la funzione endoteliale, l'ipertrofia ventricolare sinistra o lo spessore dell'intima media carotidea.

I risultati di un nuovo studio randomizzato dimostrano però che l'allopurinolo non ha fornito alcun beneficio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari (CV) nei pazienti con cardiopatia ischemica. Il trattamento di questi pazienti senza gotta con 600 mg di allopurinolo al giorno non ha prodotto alcun effetto sugli *endpoint* primari compositi, tra cui l'infarto miocardico non fatale (MI), l'ictus non fatale o la morte CV.

ALL-HEART è stato uno studio prospettico, randomizzato, in aperto, multicentrico. I pazienti con cardiopatia ischemica ma senza storia di gotta sono stati reclutati in 424 ambulatori generali del Regno Unito, a partire dal febbraio 2014 e con un *follow-up* che si è concluso nel settembre 2021. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale 1:1 a ricevere 600 mg di allopurinolo al giorno o l'assistenza abituale. Si trattava di uno studio decentralizzato, quindi il *follow-up* era in gran parte a distanza dopo le prime 6 settimane, e comprendeva l'utilizzo di dati di *record linkage* raccolti da *database* centralizzati dell'NHS (*National Health Service*) per i ricoveri e i decessi in Scozia e in Inghilterra. Il *follow-up* medio è stato di 4,8 anni.

In totale, nell'analisi finale per *intention-to-treat*, i pazienti sono stati 5721, e 639 hanno avuto un primo evento primario. Per quanto riguarda l'esito primario di MI non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare, i ricercatori non hanno riscontrato differenze tra i gruppi, con un *hazard ratio* di 1,04 (IC 95% 0,89-1,21).

I risultati suggeriscono che l'allopurinolo non dovrebbe essere raccomandato per la prevenzione secondaria degli eventi in questo gruppo, sebbene rimanga un trattamento importante per la gotta.

Gli studi sugli antiossidanti finora condotti sono stati deludenti. Esistono prove chiare e convincenti che lo stress ossidativo è coinvolto nella patogenesi dell'aterosclerosi, eppure gli studi hanno dato risultati negativi. Per il successo futuro saranno necessari tre fattori: selezionare il paziente giusto, individuare un biomarcatore affidabile per la misura dello stress ossidativo e per la valutazione della terapia, e disporre di terapie mirate che agiscano sui principali fattori scatenanti dello stress ossidativo.

Il vaccino COVID-19 è sicuro nei pazienti con insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca HF sono a maggior rischio di ospedalizzazione, necessità di ventilazione meccanica e morte a causa del COVID-19 e la vaccinazione riduce il rischio di malattie gravi dovute al COVID-19.

In uno studio caso-controllo condotto in Danimarca, i pazienti affetti da insufficienza cardiaca che hanno ricevuto due dosi di vaccino COVID mRNA non hanno avuto maggiori probabilità di peggioramento della malattia, tromboembolismo venoso o miocardite entro 90 giorni rispetto a pazienti simili non vaccinati. Inoltre, nei 90 giorni successivi alla seconda iniezione, i

pazienti vaccinati avevano meno probabilità di morire per qualsiasi causa rispetto a pazienti non vaccinati.

I ricercatori hanno identificato 50.893 pazienti con HF sottoposti a doppio vaccino nel 2021 e li hanno appaiati a 50.893 pazienti non vaccinati con HF nel 2019 (pre-pandemia), della stessa età, sesso, durata dell'HF, uso di farmaci per HF, cardiopatia ischemica, cancro, diabete, fibrillazione atriale e ricovero con HF entro 90 giorni. Quasi tutti i pazienti del gruppo vaccinato hanno ricevuto il vaccino a mRNA di Pfizer/BioNTech (92%) e il resto ha ricevuto il vaccino a mRNA di Moderna (8%) nel 2021. I pazienti avevano un'età media di 74 anni e il 64% erano uomini. Erano affetti da HF da una media di 4,1 anni.

Durante i 90 giorni di *follow-up*, il rischio di morte per tutte le cause è stato significativamente inferiore nella coorte vaccinata rispetto a quella non vaccinata (-0,33 punti percentuali; IC 95% da -0,52 a -0,15 punti percentuali). Il rischio di peggioramento dell'insufficienza cardiaca era dell'1,1% in ciascun gruppo; la miocardite e il tromboembolismo venoso erano estremamente rari e i rischi per queste condizioni non erano significativamente diversi nei due gruppi.

L'albuminuria è legata a un maggior rischio di CVD nei pazienti diabetici

Meno della metà degli adulti danesi con diabete di tipo 2 nel 2015 è stata sottoposta a una recente valutazione dell'albuminuria: in coloro che si sono sottoposti al test, l'albuminuria si associava a un tasso maggiore del 50% di insufficienza cardiaca, infarto, ictus o morte per tutte le cause durante il *follow-up* di 4 anni, in uno studio condotto su oltre 74.000 residenti in Danimarca.

Anche i soggetti di questo studio con diabete di tipo 2 ma senza albuminuria presentavano un tasso del 19% di questi esiti

avversi, evidenziando il rischio “sostanziale” di malattie cardiovascolari a cui vanno incontro le persone con diabete di tipo 2, anche senza una chiara indicazione di nefropatia. Questo suggerisce che la soglia di rapporto albumina-creatinina urinaria (UACR) di almeno 30 mg/g per definire l'albuminuria potrebbe essere troppo alta.

Il profilo dell'albuminuria come marcatore di rischio per le persone con diabete di tipo 2 ha riscosso un crescente interesse dopo l'approvazione negli Stati Uniti nel 2021, poi in Europa nel 2022, del finerenone come agente specifico per gli adulti con diabete di tipo 2 e albuminuria.

Anche i pazienti con un rapporto di 10-29 mg/g presentano un rischio e dovrebbero essere presi in considerazione per il trattamento con finerenone. Anche in questi soggetti si osserva una progressione della malattia renale, ma più lenta, rispetto a coloro che soddisfano l'attuale soglia standard di albuminuria.

Nei due trial su finerenone, FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD, sebbene il disegno di entrambi gli studi prevedesse l'arruolamento di persone con diabete di tipo 2 e un UACR di almeno 30 mg/g, alcune centinaia degli oltre 13.000 pazienti arruolati avevano valori di UACR inferiori a questo livello e l'analisi di questo sottogruppo potrebbe fornire importanti indicazioni sul valore del finerenone per le persone con albuminuria nei *range* attualmente ritenuti normali.

L'intelligenza artificiale è pronta a cambiare il paradigma della prevenzione del rischio CV

In genere, l'intelligenza artificiale (AI) viene applicata per analizzare un insieme complesso di variabili e stabilire correlazioni che non si possono ottenere facilmente con l'osservazione non assistita. Tuttavia, una derivazione dell'AI, talvolta definita

AI causale, incorpora la causalità e non solo l'associazione, e sembra in grado di cambiare il paradigma della prevenzione degli eventi cardiovascolari (CV).

In uno studio innovativo, chiamato CAUSAL AI, questo approccio è stato esplorato con due fattori di rischio principali: l'aumento del colesterolo LDL (LDLc) e l'aumento della pressione sistolica (SBP). Sulla base di un algoritmo di *deep learning*, sono stati valutati gli effetti causali di questi fattori di rischio, che sono stati poi incorporati nella stima del rischio. Gli algoritmi di *deep learning* sono stati basati su studi di randomizzazione mendeliana che hanno valutato 140 varianti geniche associate all'LDLc e 202 varianti associate alla SBP.

Lo studio ha dimostrato che l'accuratezza della previsione del rischio può essere notevolmente migliorata con l'AI causale, ma soprattutto suggerisce che l'AI causale può prevedere l'impatto di azioni specifiche per ridurre questo rischio nel contesto della traiettoria del paziente verso gli eventi CV. L'integrazione degli effetti causali negli algoritmi di stima del rischio consente di stimare con precisione il rischio cardiovascolare basale causato dalle LDL e dalla SBP e il beneficio derivante dalla riduzione delle LDL, della SBP o di entrambe a partire da qualsiasi età e per qualsiasi durata.

In un test dell'impatto predittivo dell'AI causale, la previsione del rischio è stata condotta su 445.771 partecipanti alla UK Biobank. Rispetto agli eventi reali in questa popolazione, lo *score* di rischio CV ha costantemente sottostimato l'aumento del rischio causato dall'aumento delle LDL, della pressione o di entrambi nel corso della vita del paziente. Inoltre, ha sistematicamente sovrastimato il rischio di eventi cardiovascolari tra i partecipanti con LDLc, SBP o entrambi più bassi. Tuttavia, dopo aver incorporato l'effetto causale delle LDL e della pressione arteriosa, lo stesso *score*

è stato in grado di prevedere con precisione il rischio di eventi cardiovascolari.

I benefici di Evolocumab aumentano con un follow up più lungo: il trial FOURIER OLE

L'abbassamento dei lipidi a lungo termine con evolocumab riduce ulteriormente gli eventi cardiovascolari, compresa la morte per cause CV, senza segnali preoccupanti di sicurezza, secondo i risultati dello studio FOURIER con estensione in aperto (OLE).

Nello studio principale FOURIER, il trattamento con l'inibitore di PCSK9 per una mediana di 2,2 anni ha ridotto l'*endpoint* primario di efficacia del 15%, ma non ha mostrato alcun segnale sulla mortalità CV rispetto al placebo in pazienti con malattia aterosclerotica in terapia con statine.

Ora, con un *follow-up* di 8,4 anni - il più lungo fino ad oggi in qualsiasi studio su PCSK9 - la mortalità cardiovascolare è stata ridotta del 23% nei pazienti che sono rimasti in terapia con evolocumab rispetto a quelli originariamente assegnati al placebo (3,32% vs 4,45%; HR 0,77; IC 95% 0,60-0,99). Le curve di Kaplan-Meier durante FOURIER erano essenzialmente sovrapposte e solo dopo l'inizio del periodo di estensione in aperto con un *follow-up* a più lungo termine il beneficio in termini di riduzione della mortalità cardiovascolare è diventato evidente.

FOURIER-OLE ha arruolato 6635 pazienti (3355 randomizzati a evolocumab e 3280 a placebo), che hanno completato lo studio principale e hanno assunto evolocumab per via sottocutanea scegliendo tra 140 mg ogni 2 settimane o 420 mg mensili. Le visite previste dallo studio sono state effettuate alla settimana 12 e poi ogni 24 settimane. Il *follow-up* mediano è stato di 5 anni. Alla settimana 12, l'LDLc mediano era di 30 mg/dL e questo valore è stato

mantenuto per tutto il *follow-up*. La maggior parte dei pazienti ha raggiunto livelli molto bassi di LDLc, con il 63,2% che ha raggiunto livelli inferiori a 40 mg/dL e il 26,6% inferiori a 20 mg/dL.

I pazienti assegnati in modo casuale a evolocumab rispetto al placebo nello studio principale presentavano un rischio inferiore del 15% per l'esito primario di morte CV, MI, ictus, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica. Il rischio di morte CV, MI o ictus era inferiore del 20% e, come già detto, del 23% per la morte CV.

Quando i dati sugli eventi cardiovascolari avversi maggiori sono stati analizzati per anno, la maggiore riduzione delle LDL si è verificata negli anni 1 e 2 dello studio principale (Δ 62 mg/dL tra i bracci di trattamento), evidenziando il ritardo del beneficio che ha continuato ad accumularsi nel tempo. C'è stato poi un effetto di trascinalamento nel periodo di estensione: il beneficio è stato più evidente all'inizio durante l'estensione in aperto e poi, come ci si potrebbe aspettare quando tutti i pazienti sono stati trattati con la stessa terapia, ha cominciato ad attenuarsi con il tempo.

I tassi di incidenza annualizzati per i pazienti inizialmente randomizzati a evolocumab non hanno superato quelli dei pazienti trattati con placebo per nessuno degli eventi di interesse analizzati (eventi gravi di sicurezza, ictus emorragico, diabete di nuova insorgenza, eventi muscolari, reazioni al sito di iniezione e reazioni allergiche correlate al farmaco)

Due vecchi farmaci e un DOAC hanno mostrato risultati fallimentari in tutta la gamma di gravità del COVID-19: gli studi ACT

La scoperta che alcuni dei migliori farmaci per il trattamento dei pazienti affetti

da COVID-19 sono anche poco costosi, abbastanza sicuri e facilmente disponibili sarebbe una fortuna notevole. Ma se tali farmaci esistono, è improbabile che includano la colchicina o l'aspirina, come suggeriscono un paio di studi randomizzati che hanno arruolato pazienti con COVID ricoverati o trattati ambulatorialmente.

La colchicina non ha mostrato alcuna differenza in termini di ricovero, ventilazione meccanica o morte nell'arco di 6 settimane, né negli studi ospedalieri né in quelli ambulatoriali che costituiscono il programma di sperimentazione della terapia anticoronavirus (ACT). L'effetto dell'aspirina sulla trombosi maggiore, sull'ospedalizzazione o sulla mortalità nello studio ambulatoriale è stato analogamente neutro.

Nei pazienti COVID ricoverati, inoltre, l'aspirina associata a rivaroxaban, un anticoagulante orale diretto (DOAC) a basso dosaggio, non ha migliorato il rischio composto di eventi gravi come tromboembolismo venoso (TEV), necessità di supporto ventilatorio o morte. Il trattamento combinato sembrava aumentare il rischio di emorragie complessive, ma non aveva alcun effetto sulle emorragie clinicamente gravi.

Il risultato di questi due studi, soprattutto alla luce di studi precedenti sugli stessi temi, è che l'aspirina con rivaroxaban a basso dosaggio non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti ricoverati con COVID, l'aspirina giornaliera da sola non apporta benefici ai pazienti ambulatoriali con COVID e la colchicina non ha alcun effetto sugli esiti clinicamente importanti in entrambi i contesti.

PANTHER: il clopidogrel dovrebbe diventare la "nuova aspirina" nella malattia coronarica?

I risultati di una nuova meta-analisi suggeriscono che un inibitore P2Y12, come

clopidogrel o ticagrelor, potrebbe essere una scelta migliore dell'aspirina per la monoterapia antiaggregante nei pazienti con malattia coronarica. La meta-analisi PANTHER ha dimostrato che il trattamento con inibitori P2Y12 riduce il rischio di eventi ischemici successivi, in particolare di infarto miocardico (MI), rispetto all'aspirina, senza aumentare il rischio di sanguinamento.

Il rischio relativo per l'*endpoint* primario composto – morte cardiovascolare, IMA e ictus – è stato ridotto del 12% nei pazienti che hanno ricevuto un inibitore P2Y12, rispetto all'aspirina, soprattutto grazie a una riduzione relativa del 23% dell'IMA. Anche l'ictus è risultato numericamente ma non significativamente inferiore con la terapia con inibitori P2Y12.

Il rischio complessivo di emorragie maggiori non è risultato significativamente diverso, mentre le emorragie gastrointestinali e l'ictus emorragico si sono verificati meno frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto un inibitore P2Y12 piuttosto che la monoterapia con aspirina.

L'attuale metanalisi ha coinvolto studi randomizzati che hanno confrontato la monoterapia con un inibitore orale di P2Y12 o con l'aspirina per la prevenzione secondaria di eventi ischemici in pazienti con cardiopatia conclamata, ma senza indicazione all'anticoagulazione orale. I sette studi inclusi sono stati CAPRIE, HOST-EXAM, GLASSY, TICAB, DACAB, ASCET e CADET. La popolazione dello studio era costituita da 24.325 pazienti provenienti da questi sette studi, di cui 12.178 assegnati alla monoterapia con inibitori P2Y12 (clopidogrel 62,0%, ticagrelor 38,0%) e 12.147 alla monoterapia con aspirina. La durata mediana del trattamento è stata di 557 giorni.

Il rischio per l'esito primario di efficacia - un composto di morte cardiovascolare, MI e ictus - è risultato inferiore con la mo-

noterapia con inibitori P2Y12 rispetto alla monoterapia con aspirina (5,5% vs 6,3%; HR 0,88; IC 95% 0,79-0,97). Il rischio di emorragia maggiore era numericamente ma non significativamente più basso con l'inibizione del P2Y12 rispetto all'aspirina (1,2% vs 1,4%; HR 0,87; IC 95% 0,70-1,09), ma vi era una chiara e significativa riduzione dell'ictus emorragico (HR 0,32) e dell'emorragia gastrointestinale (HR 0,75). Il rischio di eventi clinici avversi netti - definito come il composito dell'*endpoint* primario di efficacia e del sanguinamento maggiore - è risultato inferiore con la monoterapia con inibitori P2Y12 rispetto alla monoterapia con aspirina (6,4% vs 7,2%; HR 0,89; IC 95% 0,81-0,98).

Non sono state osservate differenze nell'effetto in nessuno dei sottogruppi esaminati, tra cui età, sesso, stato di fumatore, diabete, malattia arteriosa periferica (PAD), precedenti ictus o MI, storia di malattia renale, presentazione clinica e tipo di inibitore P2Y12 utilizzato. Tuttavia, i pazienti sottoposti a PCI hanno mostrato una riduzione del 30% dell'*endpoint* composito con un inibitore P2Y12. Questo è in linea con l'osservazione di una riduzione notevolmente elevata della trombosi dello stent con gli inibitori P2Y12 rispetto all'aspirina.

L'analisi ha rivisto un dogma presente in molte linee guida, che raccomandano la monoterapia con aspirina come prima linea per la prevenzione secondaria nei pazienti con malattia coronarica stabile, mentre un inibitore P2Y12 viene preso in considerazione solo nei pazienti con PAD o malattia cerebrovascolare. Questi risultati sono molto importanti e influenzeranno la pratica clinica, ma l'aspirina resta uno standard valido, in quanto è associata a una migliore compliance e a minori effetti avversi *off-target* (rispetto a ticagrelor), a una minore variazione nella risposta al trattamento (rispetto a clopidogrel) e molto probabilmente

te è più costo-efficace. Tuttavia PANTHER, e in particolare lo studio HOST-EXAM, fornisce buoni argomenti per utilizzare gli inibitori P2Y12 invece della monoterapia con aspirina, in particolare nei pazienti più giovani con una storia di rivascularizzazione.

Segnale precoce di beneficio per Empagliflozin nel MI acuto: il trial EMMY

L'uso precoce dell'inibitore SGLT2 empagliflozin dopo un infarto miocardico acuto (MI) migliora i livelli di peptidi natriuretici e i marcatori della funzione e della struttura cardiaca, secondo i risultati di un nuovo studio randomizzato.

Gli inibitori SGLT2 hanno mostrato benefici nei pazienti con insufficienza cardiaca (HF) in tutto lo spettro della funzione ventricolare sinistra, riducendo il rischio di ospedalizzazione per HF e di morte cardiovascolare in caso di bassa frazione di eiezione (EF) nello studio EMPEROR-Preserved dello scorso anno e nello studio DELIVER recentemente riportato. Gli inibitori SGLT2 riducono anche il rischio di HF incidente in gruppi ad alto rischio come quelli con diabete di tipo 2 o malattia renale cronica.

Tenendo presente che i benefici emergono nel giro di poche settimane, indipendentemente dallo studio, e che l'infarto miocardico è una delle principali cause di insufficienza cardiaca, viene da chiedersi se il trattamento con un inibitore SGLT2 possa avere effetti benefici se iniziato subito dopo un infarto miocardico acuto.

A questa domanda ha voluto rispondere lo studio in doppio cieco EMMY, condotto in 11 centri austriaci da maggio 2017 a maggio 2022, che ha randomizzato 476 pazienti, entro 72 ore dall'intervento coronarico percutaneo per un infarto acuto, a empagliflozin 10 mg una volta al giorno o un

placebo, in aggiunta alla terapia post-MI indicata dalle linee guida, che comprendeva farmaci antiaggreganti (100%), statine (97%) e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti del recettore dell'angiotensina (96%).

L'età media era di 57 anni, il 13% aveva il diabete di tipo 2, l'11% aveva una storia di malattia coronarica e il 4,8% di MI. Il peptide natriuretico N-terminale pro b-tipo (NT-proBNP) mediano era di 1294 pg/mL. I livelli di NT-proBNP sono diminuiti rispetto al basale in entrambi i gruppi, ma l'esito primario di variazione media alla settimana 26 è stato inferiore del 15% nel gruppo empagliflozin, dopo l'aggiustamento per la concentrazione di NT-proBNP al basale, il sesso e lo stato del diabete ($P=0,026$). L'EF del ventricolo sinistro è migliorata in entrambi i gruppi, mentre i marcatori strutturali del volume sistolico finale del ventricolo sinistro e del volume diastolico finale del ventricolo sinistro sono migliorati e si sono ridotti nel gruppo empagliflozin.

L'antitrombotico a dose piena aiuta i pazienti selezionati dell'unità di terapia intensiva COVID-19

I pazienti ospedalizzati in terapia intensiva a causa di un'infezione acuta da COVID-19 hanno avuto un numero significativamente inferiore di eventi trombotici e di complicanze quando sono stati trattati con anticoagulanti a dose piena rispetto ai pazienti che hanno ricevuto una profilassi anticoagulante a dose standard, ma l'anticoagulazione a dose piena ha anche innescato un eccesso di eventi emorragici moderati e gravi, secondo i risultati di uno studio randomizzato.

I nuovi risultati dello studio COVID-PACT, condotto su una coorte esclusivamente statunitense di 382 pazienti in terapia intensiva con infezione da COVID-19,

potrebbero portare a una modifica delle linee guida esistenti, che attualmente raccomandano la profilassi a dose standard sulla base dei risultati di studi precedenti. I nuovi risultati suggeriscono che l'anticoagulazione a dosi piene dovrebbe essere presa in considerazione per prevenire le complicanze trombotiche in pazienti critici selezionati con COVID-19, dopo aver valutato il rischio di eventi trombotici ed emorragie del singolo paziente. Tuttavia, sono stati evidenziati limiti metodologici dello studio, e queste evidenze devono essere ancora confermate.

Infarto miocardico nelle donne sotto i 50 anni

Le giovani donne (sotto i 50 anni) sono sempre più spesso colpite da infarto senza che i medici ne conoscano il motivo.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nelle donne, con un numero di decessi sette volte superiore a quello del cancro al seno. Il tasso di mortalità ospedaliera è significativamente più alto e, nonostante sia in calo, è nettamente superiore a quello degli uomini (più del doppio), in particolare nelle donne sotto i 50 anni. Inoltre, oltre ai fattori di rischio tipici, le donne presentano fattori di rischio specifici legati a cambiamenti ormonali, profili infiammatori ad alto rischio e trombofilia.

Lo studio Young Women Presenting Acute Myocardial Infarction in France (WAMIF) è stato progettato per determinare le caratteristiche cliniche, biologiche e morfologiche legate alla mortalità ospedaliera a 12 mesi da un infarto miocardico nelle donne sotto i 50 anni. Lo studio prospettico e osservazionale ha incluso tutte le donne di questa fascia d'età provenienti da 30 siti in Francia tra maggio 2017 e giugno 2019. L'età media delle 314 donne arruolate era di 44,9 anni. Quasi due terzi

presentavano un infarto miocardico con sopraslivellamento del segmento ST.

Il profilo di rischio ha rivelato che il 75,5% era fumatore, il 35% aveva una storia familiare di malattie cardiache, il 33% aveva avuto complicazioni in gravidanza e il 55% aveva recentemente vissuto una situazione di stress. L'analisi ha anche mostrato che l'uso di cannabis e la contraccezione orale erano fattori di rischio primari nelle donne con meno di 35 anni. Infatti, nonostante gli autori si aspettassero che molte di queste giovani donne avessero condizioni autoimmuni ampiamente atipiche, con alti livelli

di infiammazione, hanno riscontrato che molte donne presentavano fattori di rischio classici, per lo più modificabili. Contrariamente a quanto atteso, inoltre, la maggior parte presentava un ateroma, spesso lesioni ostruttive, o addirittura una malattia a tre vasi, in quasi un terzo della coorte.

Dopo 1 anno dall'evento, il 90,4% non aveva sperimentato alcun tipo di evento CV e il 72% non aveva nemmeno un sintomo, diversamente da quanto suggerito da studi precedenti che avevano mostrato un eccesso di ospedalizzazione nelle donne post-infartuate.