

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

AMERICAN HEART ASSOCIATION 2022

MANUELA CASULA

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

Nel mese di novembre 2022, si è tenuto a Chicago (Illinois) il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA).

Una combinazione di quattro farmaci abbassa la pressione in un solo passaggio: QUARTET-USA

Un nuovo studio suggerisce che l'uso di un prodotto antipertensivo combinato contenente quattro dosi di quattro farmaci diversi potrebbe essere una strategia efficace per portare i pazienti con ipertensione lieve o moderata a valori pressori target in un unico step. Lo studio, QUARTET-USA, si basa su uno studio precedente, QUARTET, condotto in Australia su quasi 600 pazienti, che per primo ha mostrato i benefici di questo approccio. Nel nuovo studio statunitense, più piccolo di quello australiano (62 pazienti), la combinazione di candesartan, amlodipina, indapamide e bisoprololo ha portato a un'ulteriore riduzione della pressione arteriosa di -4,8/-4,9 mm Hg dal

basale a 12 settimane rispetto alla monoterapia con candesartan a dose standard. Le differenze nella pressione arteriosa sistolica non erano statisticamente significative, probabilmente a causa della potenza limitata legata alla dimensione del campione. Gli eventi avversi sono stati più comuni nel gruppo di intervento con quattro farmaci, ma il tasso di interruzione è stato più alto nel gruppo di confronto. Nessun evento avverso grave è stato ritenuto correlato al farmaco in studio.

Olpasiran consente di raggiungere un'ampia riduzione della Lp(a) con una somministrazione ogni 12 settimane: il trial DOSE OCEAN(a)

Il trattamento con olpasiran, un piccolo RNA interferente (siRNA) che ha come bersaglio la sintesi della lipoproteina (a), ha portato a una riduzione profonda e sostenuta della concentrazione di Lp(a) quando somministrato ogni 12 settimane in un nuovo studio di fase 2. Lo studio OCEAN(a)-DOSE ha dimostrato che dosi di 75 mg o più di olpasiran ogni 12 settimane portano a riduzioni superiori al 95% dei

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

livelli di Lp(a) in 281 soggetti con elevati livelli sierici di Lp(a) al basale (70 mg/dL o più) e una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

In termini di sicurezza, l'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata simile a quella del placebo; gli eventi avversi più comuni correlati a oltasiran sono stati le reazioni al sito di iniezione, soprattutto il dolore, che però sono state descritte come di gravità lieve e si sono risolte senza trattamento.

Questi risultati gettano le basi per la sperimentazione di fase 3.

C'è grande entusiasmo per gli approcci che considerano Lp(a) come bersaglio terapeutico. Numerose prove dimostrano che la Lp(a) svolge un ruolo causale nella malattia coronarica, ma non esiste ad oggi una terapia approvata per ridurre questa lipoproteina. Per gli individui con livelli elevati, è urgente sviluppare terapie che possano essere di beneficio.

Un altro farmaco mirato alla Lp(a), pelacarsen, ha recentemente iniziato la fase 3 di sperimentazione. Pelacarsen, un oligonucleoside antisense, viene somministrato una volta ogni 4 settimane. I dati dello studio di fase 2 suggeriscono che è in grado di ottenere riduzioni della Lp(a) di circa il 70%-80%.

Nonostante i risultati incoraggianti, tuttavia, non è ancora noto se la riduzione dei livelli di Lp(a) ridurrà il rischio cardiovascolare, né quanto sarà necessario ridurre la Lp(a). Le analisi genetiche suggeriscono che sia necessaria una riduzione sostanziale, forse superiore a 100 mg/dL, ma è possibile che l'approccio di randomizzazione mendeliana sovrastimi questo valore e sarà importante valutare questo aspetto nei trial di intervento. Resta anche da capire se sarà più importante ridurre la Lp(a) nei pazienti con malattia cardiovascolare conclamata o nel contesto della prevenzio-

ne primaria, e se la presenza di altri fattori come l'infiammazione influisca sulla potenziale efficacia della riduzione della Lp(a). Un'ultima questione sarà quella delle conseguenze a lungo termine del silenziamento della Lp(a) o della riduzione dei suoi livelli di oltre il 90%.

Le statine aumentano leggermente la glicemia, ma prevalgono i benefici per le malattie cardiovascolari

Una nuova, ampia e aggiornata meta-analisi ha confermato l'effetto noto da tempo che il trattamento con statine ha sull'aumento dei livelli di glucosio nel sangue e sulla comparsa di diabete, ma ha anche documentato che questi effetti sono modesti e che qualsiasi rischio che essi comportano per chi usa le statine è controbilanciato dall'effetto ipocolesterolemizzante delle statine e dalla loro capacità di ridurre il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD).

Questa meta-analisi di 23 studi, con un totale di oltre 150.000 partecipanti, ha dimostrato che la terapia con statine aumenta significativamente il rischio di diabete di nuova insorgenza e di peggioramento della glicemia, con un effetto maggiore da parte di regimi statinici ad alta intensità e un effetto simile, ma un po' più attenuato, da parte del trattamento con statine a bassa e moderata intensità. Nonostante ciò, i benefici cardiovascolari della terapia con statine rimangono sostanziali nelle persone indipendentemente dal fatto che siano diabetiche, pre-diabetiche o normoglicemiche quando iniziano il trattamento con statine.

I dati hanno dimostrato che il trattamento con statine ad alta intensità ha portato a un aumento medio dei livelli di emoglobina glicata (A1c) di 0,08 punti percentuali tra le persone senza diabete all'inizio del tratta-

mento e di 0,24 punti percentuali tra le persone con diagnosi di diabete. I livelli di glucosio nel sangue sono aumentati in media di meno di 1 mg/d nei soggetti senza diabete e di circa 4 mg/dL in quelli con diabete. Si tratta probabilmente del passaggio di un numero molto piccolo di persone da pre-diabete a diabete conclamato. Inoltre, questo aumento del rischio va valutato considerando i benefici del trattamento statinico. Il trattamento di 10.000 persone per 5 anni con un regime di statine ad alta intensità in soggetti con ASCVD conclamata (prevenzione secondaria) comporterebbe un incremento di 150 persone in più che sviluppano il diabete a causa dell'effetto iperglicemizzante delle statine, a fronte di una prevenzione attesa di 1000 eventi ASCVD. Tra 10.000 persone ad alto rischio di ASCVD che assumono un regime di statine ad alta intensità per la prevenzione primaria, 5 anni di trattamento porterebbero a circa 130 casi in più di diabete incidente, prevenendo circa 500 eventi di ASCVD.

L'abbassamento dei trigliceridi non mostra benefici CV in un ampio studio sul fibrato

Nonostante una riduzione del 25% dei trigliceridi (TG) e riduzioni simili delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e del colesterolo remnant, il trattamento con un fibrato non è riuscito a fornire alcuna protezione nel trial PROMINENT, uno studio multinazionale contro l'endpoint composto di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) in pazienti con diabete di tipo 2.

In PROMINENT, 10.497 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati randomizzati a pemafibrato, un agonista del recettore attivato dal perossisoma proliferatore a (PPAR- α), o a placebo. Il pemafibrato non è attualmente disponibile in Nord America o in

Europa, ma è autorizzato in Giappone per il trattamento dell'ipertrigliceridemia. I pazienti erano arruolabili se avevano livelli di TG compresi tra 200 e 400 mg/dL e livelli di colesterolo HDL pari o inferiori a 40 mg/dL. Pemafibrato alla dose di 0,2 mg o il placebo sono stati somministrati due volte al giorno. Circa due terzi dei pazienti avevano una storia precedente di malattia coronarica. Dopo un follow-up mediano di 3,4 anni, quando lo studio è stato interrotto per futilità, pemafibrato era associato a riduzioni mediane del 26,2% dei TG, del 25,8% delle VLDL e del 25,6% del colesterolo remnant. Tuttavia, la percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'endpoint primario era solo leggermente superiore nel braccio sperimentale (3,60 contro 3,51 eventi per 100 anni-paziente). L'hazard ratio, sebbene non significativo, era nominalmente a favore del placebo (HR 1,03; $p = 0,67$).

I decessi per malattie cardiache sono aumentati durante il COVID dopo un calo di 10 anni

I decessi annuali per malattie cardiache negli Stati Uniti sono aumentati nel 2020 durante la pandemia COVID, dopo un calo costante nel decennio precedente. Il tasso di mortalità per malattie cardiache nella popolazione complessiva è tornato nel 2020 a quello del 2015, annullando sostanzialmente 5 anni di progressi.

L'inversione di tendenza nel primo anno di pandemia è probabilmente dovuta a molti fattori. Ad esempio, la pandemia ha interrotto l'accesso all'assistenza sanitaria per molte persone, il che può aver comportato ritardi nell'individuazione e nel trattamento delle malattie cardiache. Inoltre, le evidenze emergenti suggeriscono che le persone che hanno avuto COVID-19 sono a maggior rischio di nuove malattie cardiovascolari o di un loro peggioramento.