

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**ACC 2023****MANUELA CASULA**

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

Nel mese di marzo 2023, si è tenuto a New Orleans (Louisiana) il meeting annuale dell'American College of Cardiology (ACC).

Trattamento ipolipemizzante, considerare il goal o utilizzare una statina ad alta intensità per tutti i pazienti con CAD clinica: lo studio LODESTAR

Secondo uno studio randomizzato, il modo in cui vengono somministrate le statine per la prevenzione secondaria per abbassare i livelli di colesterolo LDL (LDL-C), sia con un regime statinico ad alta intensità che con una titolazione del dosaggio per raggiungere gli obiettivi LDL, può fare poca differenza per gli esiti clinici.

Quest'ultima strategia "treat-to-target" non è risultata inferiore all'approccio con statine ad alta intensità per tutti, in termini di mortalità o eventi cardiovascolari a 3 anni nei pazienti con malattia coronarica nello studio LODESTAR, condotto in 12 centri della Corea del Sud, che ha coinvol-

to 4400 pazienti. Ciò significa che il trattamento per obiettivi può essere un'alternativa efficace a un approccio generalizzato con statine ad alta intensità che, sebbene coerente con le linee guida statunitensi, può conferire un carico farmacologico superiore a quello necessario in alcuni pazienti.

Il trattamento con statine in base all'obiettivo di LDL-C potrebbe consentire un approccio personalizzato, facilitare la comunicazione paziente-medico, con un miglioramento della aderenza alla terapia, e rendere potenzialmente "meno necessarie" le statine ad alta intensità. In effetti, nel LODESTAR solo il 54% dei pazienti trattati in base all'obiettivo ha ricevuto statine ad alta intensità, rispetto al 92% di quelli nel braccio con statine ad alta intensità.

Il beneficio di dapagliflozin nell'HFpEF è legato a una minore pressione di riempimento ventricolare

Il trattamento di pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF) con l'inibitore SGLT2 dapagli-

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

flozin per 24 settimane ha prodotto riduzioni significative e benefiche della pressione di riempimento del cuore sinistro in uno studio clinico meccanicistico e randomizzato.

I risultati forniscono nuove informazioni sui meccanismi alla base degli effetti clinici favorevoli di dapagliflozin nei pazienti con HfpEF, dopo che studi precedenti avevano documentato il beneficio di dapagliflozin per il miglioramento degli esiti clinici nei pazienti con HFpEF nello studio DELIVER e di empagliflozin nello studio EMPEROR-Preserved.

Lo studio ha arruolato pazienti con HFpEF e una frazione di eiezione ventricolare sinistra di almeno il 50%, una classe funzionale della New York Heart Association di 2 o 3 e una pressione di incuneamento capillare polmonare (PCWP) durante l'esercizio di almeno 25 mm Hg. Di 37 pazienti, circa due terzi erano donne, più di due terzi erano in classe funzionale 3, circa il 70% erano obesi e la loro frazione di eiezione media era di circa il 62%. Lo studio ha escluso i pazienti con HFpEF che presentavano anche diabete di tipo 1, cardiomiopatia, malattia del pericardio o altre cause di dispnea o insufficienza cardiaca.

I risultati dello studio monocentrico hanno dimostrato che 24 settimane di trattamento con dapagliflozin hanno portato a una riduzione significativa della PCWP durante l'esercizio. Il trattamento ha prodotto una riduzione media di 6,1 mm Hg dal basale rispetto ai pazienti di controllo che hanno ricevuto il placebo. Un risultato simile si è verificato nei pazienti a riposo.

L'inibitore orale di PCSK9 mostra un'incoraggiante riduzione delle LDL

Una nuova formulazione orale di un inibitore della PCSK9, attualmente in fase di sviluppo, ha mostrato risultati incoraggianti in uno studio di fase 2.

MK-0616 è un peptide macrociclico in grado di legare la PCSK9 con un'affinità simile a quella di un anticorpo monoclonale a 1/100 del peso molecolare.

L'attuale studio di fase 2 ha incluso 381 pazienti adulti (49% donne; età media 62 anni) con un'ampia gamma di rischio di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD). Il livello medio di LDL-C era di 119,5 mg/dL al basale. Circa il 40% dei pazienti non assumeva statine, il 35% era in terapia con statine a bassa o moderata intensità e il 26% era in terapia con statine ad alta intensità. I soggetti arruolati sono stati assegnati in modo casuale a quattro diverse dosi di MK-0616 (6, 12, 18 o 30 mg una volta al giorno) o a placebo. I risultati hanno mostrato che tutte le dosi di MK-0616 hanno portato a differenze statisticamente significative nella variazione percentuale di LDL-C dal basale alla settimana 8 rispetto al placebo: -41,2% (6 mg), -55,7% (12 mg), -59,1% (18 mg) e -60,9% (30 mg). La percentuale di partecipanti che hanno raggiunto gli obiettivi definiti dal protocollo per la riduzione delle LDL è stata dell'80,5%, 85,5%, 90,8% e 90,8% e dosi crescenti di MK-0616, rispetto al 9,3% con placebo.

L'IA causale quantifica il rischio CV, fornendo obiettivi specifici per il paziente

L'intelligenza artificiale (AI) causale è in grado di tradurre i punteggi poligenici (PGS) e altre informazioni genetiche in strategie di riduzione del rischio di malattia coronarica (CAD) personalizzate per ogni singolo paziente.

Testato per il LDL-C e la pressione arteriosa sistolica (SBP), l'IA causale ha spiegato quanto ciascuno di questi fattori di rischio debba migliorare a livello di ogni singolo paziente per superare il rischio complessivo ereditato.

Questo studio ha utilizzato una piattaforma di IA causale addestrata su circa 1,3 milioni di partecipanti a studi di randomizzazione mendeliana e su oltre 500.000 partecipanti a studi clinici randomizzati. La stima PGS del rischio ereditario è stata costruita a partire da quasi 4,1 milioni di varianti provenienti da studi di associazione genomica.

Per testare la capacità dell'IA causale di rivelare di quanto si debba ridurre l'LDL-C o la SBP per superare il rischio ereditario di CAD basato sui PGS, è stata applicata a 445.765 partecipanti di discendenza europea della UK Biobank. L'obiettivo era quello di determinare di quanto i soggetti con un rischio superiore alla media avrebbero dovuto ridurre il loro LDL-C o SBP per ottenere un rischio medio di CAD. Rispetto ai tassi di eventi osservati, l'IA causale ha caratterizzato accuratamente il rischio, oltre a stimare quali riduzioni dell'LDL-C, dell'SBP o di entrambi avrebbero attenuato tale rischio.

L'acido bempedoico riduce gli eventi CV nei pazienti intolleranti alle statine: il trial CLEAR Outcome

L'approccio di abbassamento del colesterolo con l'uso di acido bempedoico ha portato a una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti intolleranti alle statine nell'ampio studio di fase 3 CLEAR Outcomes, controllato con placebo. Il farmaco ha abbassato il LDL-C del 21% nello studio e ha ridotto l'endpoint primario composito, comprendente morte cardiovascolare, infarto miocardico (IM), ictus o rivascolarizzazione coronarica, del 13%.

I ricercatori hanno sottolineato che, mentre nel trial attuale l'acido bempedoico è stato studiato come monoterapia, il farmaco verrà probabilmente utilizzato nella pratica clinica principalmente con ezetimibe, una combinazione che ha dimostrato di ridurre le LDL del 38%. In questo modo si

può ottenere una riduzione delle LDL di quasi il 40%, pari a quella ottenuta con 40 mg di simvastatina o 20 mg di atorvastatina, senza somministrare una statina.

L'acido bempedoico, un inibitore dell'adenosina trifosfato citrato liasi, inibisce la sintesi epatica del colesterolo a monte dell'idrossimetilglutaril coenzima A reduttasi, l'enzima inibito dalle statine. L'acido bempedoico è un pro-farmaco attivato nel fegato, ma non nei tessuti periferici, con conseguente bassa incidenza di eventi avversi correlati ai muscoli. Sebbene l'acido bempedoico sia approvato per la riduzione del LDL-C, questo è il primo studio che ne valuta gli effetti sugli esiti cardiovascolari.

Lo studio CLEAR Outcomes ha incluso 13.970 pazienti (48% donne) che non potevano o non volevano assumere statine a causa di effetti avversi inaccettabili e che avevano o erano ad alto rischio di malattie cardiovascolari. Sono stati assegnati in modo casuale all'acido bempedoico orale, 180 mg al giorno, o al placebo.

Il livello medio di LDL-C al basale era di 139 mg/dL in entrambi i gruppi e, dopo 6 mesi, la riduzione era maggiore con l'acido bempedoico rispetto al placebo di 29,2 mg/dL (una riduzione del 21,1%). Dopo una durata mediana del follow-up di 40,6 mesi, l'incidenza di un end point primario (morte cardiovascolare, MI, ictus o rivascolarizzazione coronarica) è risultata significativamente inferiore (del 13%) con l'acido bempedoico rispetto al placebo (11,7% vs 13,3%; hazard ratio, 0,87; P = .004). La riduzione del rischio assoluto è stata di 1,6 punti percentuali e il numero necessario di pazienti da trattare per 40 mesi per prevenire un evento è stato pari a 63.

Gli eventi avversi sono stati segnalati dal 25% dei pazienti di entrambi i gruppi, con eventi avversi che hanno portato all'interruzione del trattamento segnalati dal 10,8% del gruppo acido bempedoico e dal 10,4%

del gruppo placebo. Disturbi muscolari sono stati segnalati nel 15,0% del gruppo acido bempedoico contro il 15,4% del gruppo placebo. Inoltre, non vi è stata alcuna differenza nei nuovi casi di diabete (16,1% vs 17,1%). L'acido bempedoico è stato associato a piccoli aumenti dell'incidenza di gotta (3,1% vs 2,1%) e colelitiasi (2,2% vs 1,2%), nonché a piccoli aumenti dei livelli di creatinina sierica, acido urico ed enzimi epatici.

Aumento della terapia ottimale nei pazienti con T2D e ASCVD: lo studio COORDINATE

Venti cliniche cardiologiche hanno intensificato con successo l'assistenza medica ai pazienti con diabete di tipo 2 (T2D) e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) dopo aver ricevuto un intervento sperimentale semplice che ha fornito al personale delle cliniche indicazioni sulle migliori pratiche di prescrizione, oltre a feedback per il miglioramento della qualità.

L'esito primario dello studio COORDINATE-Diabetes è stata la variazione del numero di pazienti con T2D e ASCVD che hanno ricevuto prescrizioni di agenti appartenenti a tre classi di farmaci raccomandati e ai dosaggi raccomandati: una statina ad alta intensità, un inibitore del sistema renina-angiotensina (RASi) e almeno un agente appartenente a una delle due classi che hanno effetti cardioprotettivi e antiiperglicemici: gli inibitori del cotrasportatore 2 del sodio-glucosio (SGLT2) o gli agonisti del recettore del peptide 1 del glucagone (GLP-1).

Tra i 457 pazienti trattati presso le 20 cliniche cardiologiche che hanno ricevuto l'intervento di miglioramento della qualità, dopo 12 mesi il 37,9% stava assumendo la triplice terapia, rispetto al 14,5% dei 588 pazienti trattati presso le 23 cliniche che hanno continuato con il loro approccio di cura abituale.

Tra gli aspetti più utili dell'intervento

c'è stato il coinvolgimento dell'intero staff della clinica, compresi farmacisti, infermieri e operatori sanitari avanzati, e l'aumento della familiarità con i farmaci in questione e il loro uso appropriato.

I promemoria ai medici possono aumentare la prescrizione di statine: lo studio PCDS Statin

I medici di base che hanno ricevuto promemoria specifici per la prescrizione di statine ad alta intensità per i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica hanno aumentato la loro prescrizione rispetto agli altri medici. I risultati provengono dallo studio Cluster Randomized Trial of a Personalized Clinical Decision Support Intervention to Improve Statin Prescribing in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (PCDS Statin).

I ricercatori hanno randomizzato 27 cliniche di assistenza primaria (36.641 pazienti) come segue: 14 cliniche (117 medici, 18.427 pazienti) al braccio di intervento e 13 cliniche (128 medici, 18.214 pazienti) al braccio di assistenza abituale. I pazienti di entrambi i gruppi avevano un'età media di 71 anni e il 97% erano uomini. La maggior parte di loro soffriva di malattie cardiache (78%), il 28% di malattie cerebrovascolari e il 22% di malattie arteriose periferiche. Le notifiche sono state elaborate da una postazione centrale, individualizzate per ogni paziente e inviate settimanalmente al medico del paziente. Dal basale a 15 mesi, l'uso di statine ad alta intensità è passato dal 53,6% al 55,2% nei siti di intervento e dal 55,9% al 53,7% nei siti di cura abituale, per una differenza tra i gruppi del 3,8% (odds ratio, 1,06; 95% CI, 1,02-1,11).

Tuttavia, il 31,6% dei medici di base che hanno ricevuto i promemoria ha abbandonato lo studio, probabilmente infastiditi dai continui messaggi di alert.