

**NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**

# AMERICAN HEART ASSOCIATION 2023

**MANUELA CASULA**

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

*Nel mese di novembre 2023, si è tenuto a Philadelphia (Pennsylvania)  
il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA)*

## **Primi risultati promettenti con la modifica del DNA per abbassare le LDL: il trial HEART-1**

Il primo studio sull'uomo di una terapia genica progettata per ridurre il colesterolo LDL (LDL-C) ha dimostrato che il trattamento funziona in un piccolo gruppo di pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH). Sebbene uno dei quattro pazienti del gruppo a più alto dosaggio abbia avuto un infarto miocardico il giorno successivo alla somministrazione del trattamento, gli sperimentatori hanno sufficiente fiducia per procedere con la fase successiva dello studio.

Lo studio HEART-1 era una sperimentazione di fase 1b di VERVE-101, un meccanismo di editing genico basato su CRISPR progettato per inattivare il gene epatico PCSK9. VERVE-101 è stato progettato per essere un trattamento a ciclo unico per trattare specificamente l'HeFH. Si tratta di una nanoparticella lipidica che incapsu-

la due nanoparticelle di RNA che vengono assorbite dagli epatociti nel fegato dal sangue tramite il recettore LDL. Poi la proteina editor basata su A-G e la proteina mRNA guida trovano insieme il gene PCSK9 nel fegato. La modifica di una singola base di DNA in una posizione del gene PCSK9 è in grado di disattivare la produzione di PCSK9 nelle cellule epatiche.

Sono stati presentati i risultati intermedi dei primi 10 pazienti trattati nello studio in aperto, a dose singola ascendente. I pazienti erano maschi e femmine, di età compresa tra i 18 e i 75 anni, con HeFH, malattia cardiovascolare aterosclerotica conclamata e ipercolesterolemia incontrollata nonostante la terapia lipidica massimamente tollerata. Hanno ricevuto quattro dosi diverse: tre pazienti hanno ricevuto ciascuno 0,1, 0,3 e 0,45 mg/kg; un paziente ha ricevuto 0,6 mg/kg. Le riduzioni dei livelli di PCSK9 nel sangue sono state misurate in tutti i gruppi di dosaggio a 4 settimane, ma sono state più pronunciate nei due gruppi a dosaggi più alti.

---

*Indirizzo per la corrispondenza*

Manuela Casula

[manuela.casula@unimi.it](mailto:manuela.casula@unimi.it)

Due pazienti nel gruppo da 0,45 mg/kg hanno registrato riduzioni del 59% e dell'84%. L'unico paziente nel braccio da 0,6 mg/kg ha avuto una riduzione del 47%. I benefici si sono estesi anche al colesterolo LDL, con i pazienti con le dosi più elevate che hanno registrato riduzioni del 39%, 48% e 55%.

Due pazienti hanno avuto gravi eventi cardiovascolari. Uno nel braccio da 0,3 mg/kg è morto per arresto cardiaco 5 settimane dopo aver ricevuto l'infusione. Un paziente nel braccio da 0,45 mg/kg ha avuto un infarto del miocardio un giorno dopo aver ricevuto l'infusione e poi una tachicardia ventricolare non sostenuta (NSVT) 4 settimane dopo. Un gruppo di revisione indipendente ha stabilito che gli eventi CV erano in linea con i risultati dei pazienti ad alto rischio e non erano direttamente correlati al trattamento.

Il passo successivo prevede di continuare solo con le dosi di 0,45 e 0,6 mg/kg e di arruolare una coorte di espansione nel 2024, con l'intenzione di avviare uno studio di fase 2 randomizzato e controllato con placebo nel 2025.

### **Il nuovo inibitore della PCSK9 consente intervalli di trattamento di 3 mesi: il trial REMAIN-2**

Uno studio clinico su un inibitore della PCSK9 che può essere iniettato ogni 1-3 mesi come terapia aggiuntiva per i pazienti con LDL-C elevato ha dimostrato di ridurre il colesterolo fino a un anno. I risultati provengono dallo studio di fase 3 REMAIN-2.

Recaticimab ha dimostrato un'emivita compresa tra 18,6 e 27,4 giorni rispetto agli 11-17 giorni di alirocumab ed evolocumab, e quindi ogni trattamento può essere prolungato.

REMAIN-2 ha randomizzato 692 pazienti a uno dei tre bracci di dosaggio di recaticimab rispetto al placebo: 150 mg/kg ogni 4 settimane, 300 mg/kg ogni 8 settimane e 450 mg/kg ogni 12 settimane. Lo studio è stato condotto da giugno 2021 a marzo 2023. L'età media dei par-

tecipanti era di 56 anni e il 64% erano uomini. Un'alta percentuale di pazienti, dall'87% al 93,5%, ha completato lo studio in tutti i gruppi. Tutti i partecipanti avevano livelli elevati di LDL-C nonostante la terapia con statine.

Recaticimab ha portato a una riduzione dell'LDL-C dal 53,4% al 62% rispetto al placebo a 24 settimane, con un effetto simile in tutti i regimi di dosaggio. Questo livello di riduzione è stato mantenuto fino a 48 settimane. Il trattamento ha avuto un impatto positivo anche su altri livelli di lipidi: i livelli di non-HDL-C sono diminuiti dal 55% al 47%, i livelli di apolipoproteina B (ApoB) sono scesi dal 53% al 42% e i valori di lipoproteina(a) sono scesi dal 39,5% al 29%.

### **Riduzioni durature della Lp(a) ottenute con un nuovo farmaco a base di siRNA**

In uno studio clinico multicentrico di fase iniziale, sono state ottenute ampie riduzioni della lipoproteina(a), o Lp(a), con un piccolo RNA interferente (siRNA) ben tollerato, lepodisiran.

La riduzione della Lp(a) sierica nei pazienti che ricevevano lepodisiran era dipendente dalla dose. Gli eventi avversi correlati al farmaco sono stati poco comuni e generalmente simili tra tutte le dosi di lepodisiran e il gruppo placebo.

Lo studio ha arruolato 12 partecipanti nel gruppo placebo e sei in ciascuno dei gruppi di dosaggio di lepodisiran (4 mg, 12 mg, 32 mg, 96 mg, 304 mg e 608 mg). Tutte le dosi e il placebo sono stati somministrati una volta per via sottocutanea con un follow-up previsto fino a 48 settimane.

Il singolo evento avverso più comune, condiviso da coloro che sono stati assegnati in modo casuale al placebo, è stata la reazione al sito di iniezione. Non si sono verificati eventi avversi, comprese le anomalie di laboratorio, persistenti e chiaramente diversi per i soggetti assegnati a qualsiasi dose di lepodisiran rispetto al placebo.

La variazione percentuale mediana massima della Lp(a) sierica fino al 337° giorno di follow-

up è stata del 5% nel gruppo placebo. Nei gruppi di trattamento attivo, le riduzioni sono state del 41% con 4 mg, 59% con 12 mg, 76% con 32 mg, 96% con 304 mg e 97% con 608 mg. Queste riduzioni sono state generalmente mantenute per tutta la durata della terapia.

### **Apixaban riduce l'ictus ma aumenta il sanguinamento nella fibrillazione atriale subclinica: il trial ARTESIA**

Nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) subclinica rilevata da dispositivi impiantati come pacemaker o loop recorder, l'anticoagulazione orale con apixaban ha comportato un rischio minore di ictus o embolia sistemica rispetto all'aspirina, ma un rischio maggiore di emorragia maggiore nello studio ARTESIA. I risultati sembrano essere in contrasto con lo studio NOAH-AFNET 6, recentemente riportato, che non ha mostrato una riduzione dell'ictus con l'anticoagulante edoxaban rispetto al placebo in un gruppo di pazienti simile.

Tuttavia, i ricercatori principali di entrambi gli studi affermano che gli studi mostrano risultati coerenti: entrambi hanno riscontrato un tasso di ictus inferiore a quello atteso in questa popolazione, ma gli intervalli di confidenza per la riduzione dell'ictus con l'anticoagulazione si sovrappongono, suggerendo che probabilmente c'è un effetto, anche se inferiore a quello della FA clinica.

La domanda principale è se la riduzione dell'ictus con l'anticoagulazione sia superiore all'aumento dei sanguinamenti maggiori.

Una nuova meta-analisi dei due studi ha dimostrato che l'anticoagulazione orale con edoxaban o apixaban riduce il rischio di ictus ischemico di circa un terzo e aumenta i sanguinamenti maggiori di circa il doppio. In numeri assoluti, nei due studi combinati si sono verificati tre ictus ischemici in meno ogni 1.000 anni-paziente con anticoagulazione, al costo di sette emorragie maggiori in più. Jeff Healey, Population Health Research Institute, McMaster Uni-

versity, Hamilton, Ontario, Canada, sperimentatore principale dello studio ARTESIA, ritiene che i rischi e i benefici debbano essere valutati nei singoli pazienti, e che ci sono alcuni gruppi di pazienti che beneficeranno del trattamento anticoagulante. Sono però necessarie ulteriori ricerche per comprendere come individuare questi pazienti. Paulus Kirchhof, University Heart and Vascular Center Hamburg, Germania, sperimentatore principale dello studio NOAH-AFNET 6, ha sottolineato come entrambi gli studi abbiano dimostrato che il tasso di ictus è basso in questi pazienti, non ritenendo che gli episodi di fibrillazione atriale rilevati dai dispositivi costituiscano un rischio di ictus sufficiente a giustificare l'anticoagulazione, dato il rischio di sanguinamento.

Per lo studio ARTESIA, 4.012 pazienti con fibrillazione atriale rilevata dal dispositivo e altri fattori di rischio clinico per l'ictus sono stati randomizzati al trattamento con apixaban (5 mg due volte al giorno) o aspirina (81 mg al giorno). Dopo un follow-up medio di 3,5 anni, l'endpoint primario – ictus o embolia sistemica – si è verificato in 55 pazienti del gruppo apixaban (0,78% per anno-paziente) rispetto a 86 pazienti del gruppo aspirina (1,24% per anno-paziente), con un hazard ratio (HR) di 0,63 (0,45-0,88). Nella popolazione "on treatment", il tasso di emorragia maggiore è stato dell'1,71% per anno-paziente nel gruppo apixaban e dello 0,94% per anno-paziente nel gruppo aspirina (HR 1,80; 1,26-2,57). Emorragie fatali si sono verificate in cinque pazienti nel gruppo apixaban e in otto pazienti nel gruppo aspirina. L'emorragia intracranica sintomatica si è verificata in 12 pazienti con apixaban e in 15 pazienti con aspirina.

Lo studio NOAH-AFNET 6, precedentemente riportato, ha randomizzato 2.538 pazienti con FA subclinica e fattori di rischio aggiuntivi per l'ictus all'anticoagulazione con edoxaban o placebo. Lo studio è stato interrotto precocemente, perciò risulta sottopotenziato, ma non ha riscontrato differenze tra i gruppi nell'inci-

denza dell'endpoint composito di ictus, embolia sistemica o morte per cause cardiovascolari o nell'incidenza di ictus, sebbene sia stato riscontrato un rischio maggiore di emorragie maggiori.

Ulteriori analisi dei dati di ARTESIA cercheranno di individuare l'effetto dell'uso concomitante di aspirina, non permessa nel trial NOAH-AFNET 6 nel gruppo di anticoagulazione e assunta da circa la metà dei pazienti del gruppo placebo che avevano un'indicazione per il suo uso. Gli autori della meta-analisi sottolineano che l'omissione dell'aspirina in quasi la metà dei pazienti di controllo nel NOAH-AFNET 6 e l'interruzione anticipata dello studio potrebbero aver portato a una stima leggermente più alta dell'eccesso di sanguinamenti maggiori con l'anticoagulazione.

### **Il potenziale beneficio di Dapagliflozin dopo un IMA non è un obbligo: il trial DAPA-MI**

La somministrazione dell'inibitore SGLT-2 dapagliflozin a pazienti con infarto miocardico acuto (MI) e funzione sistolica ventricolare sinistra compromessa, ma senza diabete o insufficienza cardiaca cronica, ha migliorato in modo significativo un composito di esiti cardiovascolari, come suggerisce lo studio DAPA-MI, randomizzato, basato su un registro europeo.

È stato però sottolineato come DAPA-MI non suggerisca un nuovo mandato per espandere l'inibizione del SGLT-2 a una popolazione isolata di MI senza altre indicazioni per gli inibitori del SGLT-2, ma supporta la sicurezza del suo uso tra i pazienti con sindromi coronariche acute. Tuttavia, questi risultati non indicano una mancanza di beneficio clinico nei pazienti con precedente MI e una qualsiasi delle condizioni precedentemente identificate – una storia di diabete, insufficienza cardiaca coronarica o malattia renale cronica – in cui l'inibizione del SGLT-2 rimane un pilastro della terapia medica indirizzata dalle linee guida.

### **Semaglutide, un nuovo percorso per la riduzione del rischio CVD: il trial SELECT**

I risultati finali dello studio SELECT hanno dimostrato che il farmaco anti-obesità semaglutide ha prodotto una riduzione consistente di circa il 20% rispetto al placebo dei principali endpoint di eventi cardiovascolari nel corso dei circa 3 anni di follow-up in pazienti con sovrappeso o obesità e malattie cardiovascolari ma non diabete.

Lo studio ha coinvolto 17.604 pazienti con una storia di malattie cardiovascolari e un indice di massa corporea (IMC) pari o superiore a 27 (media 33), che sono stati randomizzati all'agonista del peptide glucagone-simile 1 (GLP-1) semaglutide, somministrato per iniezione sottocutanea una volta alla settimana a una dose gradualmente crescente fino a 2,4 mg al giorno alla 16<sup>a</sup> settimana, o al placebo. Il livello medio di emoglobina glicata al basale era del 5,8% e il 66,4% dei pazienti soddisfaceva i criteri per il prediabete.

I pazienti hanno perso in media il 9,4% del peso corporeo nei primi 2 anni con semaglutide rispetto allo 0,88% con placebo. L'endpoint cardiovascolare primario – un composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico (MI) non fatale o ictus non fatale – è stato ridotto in modo significativo, con un hazard ratio di 0,80 (IC 95% CI 0,72-0,90). La morte per cause cardiovascolari, il primo endpoint secondario di conferma, ha mostrato una riduzione del 15%, ma non ha soddisfatto i criteri di significatività statistica e, a causa del disegno gerarchico dello studio, non è stato possibile eseguire il test di superiorità per gli altri endpoint secondari di conferma. Tuttavia, i risultati hanno mostrato riduzioni di circa il 20% per l'endpoint composito dell'insufficienza cardiaca e per la mortalità per tutte le cause, e sono stati osservati effetti direzionalmente coerenti per tutti gli endpoint secondari di supporto.

È stato sottolineato come questi dati dimo-

strino un'ipotesi da molti condivisa: perdere peso può ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Data la portata epidemica della prevalenza di obesità nel mondo, queste evidenze sono destinate a cambiare profondamente la pratica clinica e a impattare con decisione sulle strategie di prevenzione cardiovascolare.

### **L'interpretazione AI della CCTA svela il valore dell'infiammazione come fattore di rischio CV: lo studio ORPHAN**

Con l'aiuto dell'intelligenza artificiale (IA), l'infiammazione arteriosa misurata con l'angiografia a tomografia computerizzata coronarica (CCTA) può prevedere eventi fatali e non fatali nei pazienti con coronaropatia (CAD) non ostruttiva, secondo uno studio che suggerisce come questo approccio cambierebbe il trattamento circa la metà delle volte.

Nei pazienti con CAD non ostruttiva, la misurazione CCTA dell'infiammazione sulla base dell'indice di attenuazione del grasso pericoronarico (FAI), marker del disturbo immuno-infiammatorio coronarico e strettamente correlato alla vulnerabilità della placca, predice eventi cardiaci fatali e non fatali indipendentemente dai punteggi di rischio clinico e dall'interpretazione CCTA di routine.

Questa analisi si è basata sui dati di ORPHAN, uno studio in corso che prevede di raccogliere i dati di 250.000 CCTA. Gli obiettivi erano molteplici. Il primo era quello di valutare la necessità e il ruolo della CCTA per stratificare il rischio dei pazienti senza CAD ostruttiva. Un secondo obiettivo era valutare se il punteggio di infiammazione FAI può quantificare il rischio residuo in questi pazienti. Sulla base delle risposte a queste domande, gli sperimentatori hanno poi proceduto a determinare se un modello di rischio basato sulla IA che combina i dati del punteggio FAI e dei fattori di rischio tradizionali sia ampiamente generalizzabile e, inoltre, se la riclassificazione dei pazienti sia un valido supporto alla loro gestione clinica.

Ad oggi, ORPHAN, che conta diversi siti partecipanti nel Regno Unito, in Europa, negli Stati Uniti, in Sud America, in Asia e in Australia, dispone di dati su oltre 100.000 CCTA. Circa 40.000 sono stati elaborati. Di questi, l'82% presentava CAD non ostruttiva e il restante malattia ostruttiva. Valutando tutti i pazienti, quelli nel quartile FAI più alto avevano un hazard ratio (HR) per MACE più di sei volte superiore (HR 6,76;  $p < 0,001$ ) e un rischio di mortalità cardiaca più di 20 volte superiore (HR 20,20;  $p < 0,001$ ) rispetto a quelli nel primo quartile, indipendentemente dagli altri fattori di rischio. Se valutato nella malattia non ostruttiva, il valore predittivo del FAI era ancora maggiore. Nei pazienti con CAD ostruttiva, l'aumento del rischio di MACE per il quarto quartile rispetto al primo era triplicato (HR 3,15;  $p < 0,001$ ), ma era quasi quintuplicato tra i pazienti con CAD non ostruttiva (HR 4,77;  $p < 0,001$ ). Gli aumenti per la mortalità cardiaca erano rispettivamente cinque volte (HR 5,15;  $p < 0,001$ ) e più di 10 volte (HR 10,49;  $p < 0,001$ ) in questi gruppi.

Quando un modello di rischio basato sull'IA che incorporava la FAI e altri fattori di rischio cardiovascolare è stato applicato retrospettivamente ai dati ORPHAN, le linee grafiche degli eventi previsti e reali erano quasi sovrapponibili per un follow-up di 10 anni. Quando questo modello di IA basato sull'infiammazione è stato valutato rispetto alla previsione del rischio standard nei pazienti con CAD non ostruttiva, il 30% dei pazienti è stato riclassificato in una categoria di rischio superiore e il 10% in una categoria di rischio inferiore. Quando i calcoli del rischio di IA sono stati forniti ai medici di quattro ospedali, hanno portato a cambiamenti di gestione in circa la metà dei pazienti.

### **Una strategia basata sul farmacista mette più pazienti in cura con le statine**

In due studi condotti in parallelo per testare diverse strategie, quella che prevedeva il rinvio

automatico a un farmacista è apparso superiore a quella che utilizzava avvisi diretti al medico per aumentare il numero di pazienti a rischio che ricevevano una prescrizione di statine. Gli studi paralleli facevano parte del programma SUPER LIPID, creato per generare strategie basate sull'evidenza per aumentare la percentuale di pazienti a rischio che assumono statine. I dati attuali mostrano che almeno il 50% dei pazienti indicati per l'assunzione di statine ad alta intensità negli Stati Uniti non le assume.

Per entrambi gli studi, i candidati alla terapia con statine sono stati identificati attraverso un algoritmo applicato ai dati delle cartelle cliniche elettroniche. Entrambi hanno confrontato l'impatto dell'intervento rispetto a un periodo di base di cure abituali.

Nella prima strategia, i referral sono stati generati dai record elettronici e inviati direttamente al farmacista. Una volta ricevuto, il far-

macista verificava che l'ordine fosse appropriato e chiamava direttamente il paziente per discutere l'inizio della terapia. I pazienti che accettavano di iniziare una statina ricevevano una prescrizione e venivano seguiti dal farmacista. Nell'altra strategia, i medici che assistevano candidati identificati dai record elettronici hanno ricevuto avvisi durante gli incontri con i pazienti.

Con l'approccio mediato dal farmacista, il tasso di candidati alle statine che ha ricevuto una prescrizione è passato dal 15,2 pre-intervento al 31,6 post-intervento (OR 2,22; 1,47-3,37). Inoltre, la percentuale di pazienti che ricevevano una dose appropriata di statine è passata dal 7,7% nel periodo di cura abituale al 24,8% nel periodo di intervento (OR 6,79; IC 95% 4,00-11,53). L'approccio che ha previsto alert indirizzati al medico ha portato a una prescrizione solo nel 4,6% dei casi.