

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

AMERICAN HEART ASSOCIATION 2024

MANUELA CASULA

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

Nel mese di novembre 2024, si è tenuto a Chicago (Illinois) il meeting annuale dell'American Heart Association (AHA)

Un nuovo farmaco efficace nel ridurre i livelli di Lp(a): il trial KRAKEN

Muvalaplin, un nuovo farmaco orale, abbassa in modo sicuro ed efficace i livelli elevati di lipoproteina(a), come dimostrano i risultati dello studio di fase 2 KRAKEN.

Le concentrazioni di colesterolo Lp(a) sono geneticamente determinate e rimangono costanti per tutta la vita. Livelli pari o superiori a 125 nmol/L favoriscono la coagulazione e l'infiammazione, aumentando significativamente il rischio di infarto, ictus, stenosi aortica e malattie delle arterie periferiche. Questa condizione colpisce circa il 20% della popolazione, in particolare le persone di origine nero-africana e sud-asiatica.

Attualmente non esistono terapie approvate che riducano la Lp(a). Diverse terapie iniettabili sono attualmente in fase di sperimentazione clinica, ma la muvalaplin è l'unica opzione orale. Il nuovo farmaco abbassa i livelli di Lp(a) interrompendo il legame tra le due parti della particella Lp(a).

Nello studio KRAKEN, 233 adulti di tutto il mondo con livelli di Lp(a) molto elevati (>175

nmol/L) sono stati randomizzati a una delle tre dosi giornaliere di muvalaplin - 10, 60 o 240 mg - o a placebo per 12 settimane. I ricercatori hanno misurato i livelli di Lp(a) con un esame del sangue standard e con un nuovo test progettato per misurare specificamente i livelli di particelle di Lp(a) intatte nel sangue. Oltre alla Lp(a), il test standard rileva uno dei suoi componenti, le particelle di apolipoproteina A, che sono legate al farmaco, il che può portare a una sottostima delle riduzioni di Lp(a).

I livelli di Lp(a) sono stati ridotti fino al 70,0% nel gruppo muvalaplin rispetto al gruppo placebo quando misurati con l'esame del sangue tradizionale e fino all'85,5% quando misurati con il nuovo test. Circa l'82% dei partecipanti ha raggiunto un livello di Lp(a) inferiore a 125 nmol/L quando è stato misurato con il test ematico tradizionale, e il 97% ha raggiunto tale livello quando è stato utilizzato il nuovo test. I pazienti che hanno ricevuto 60 o 240 mg di muvalaplin hanno registrato riduzioni simili dei livelli di Lp(a), superiori a quelle osservate nel gruppo da 10 mg. Il farmaco è risultato sicuro e generalmente ben tollerato.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula

manuela.casula@unimi.it

Il declino cognitivo nella fibrillazione atriale non è ridotto dall'anticoagulazione: il trial BRAIN-AF

Uno studio randomizzato controllato con placebo che testa un anticoagulante orale diretto per la prevenzione del declino cognitivo nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) è stato interrotto anticipatamente per futilità.

Dopo un follow-up mediano di 3,7 anni, non è stata riscontrata alcuna differenza tra rivaroxaban 15 mg e placebo per un endpoint primario composito che comprendeva il declino cognitivo, l'ictus e l'attacco ischemico transitorio.

Quando lo studio BRAIN-AF è stato interrotto dal Comitato per il monitoraggio dei dati, si erano verificati 256 eventi primari, la maggior parte dei quali riguardava il declino cognitivo. Tuttavia, il tasso di declino cognitivo, definito come una riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale nel test di valutazione cognitiva di Montreal, era sostanzialmente identico nei due bracci di trattamento. Una limitazione dello studio BRAIN-AF è stata quella di aver arruolato pazienti con rischio di ictus che non soddisfacevano i criteri delle linee guida per l'anticoagulazione orale. Ciò è stato necessario per consentire ai partecipanti allo studio di essere randomizzati al placebo. Con questo criterio, un intervallo di età di 30-62 anni e le esclusioni per precedenti ictus, ipertensione, diabete e insufficienza cardiaca congestizia, la popolazione dello studio era a basso rischio, ma non a rischio nullo, di eventi di FA. Oltre ai tassi osservati di perdita cognitiva maturati durante il follow-up, il tasso stimato di ictus in questa popolazione a basso rischio era dello 0,5%-1,0% all'anno. L'incidenza osservata è stata del 2,5%.

L'esito di questo studio può avere diverse spiegazioni, tra le quali il fatto che i pazienti erano troppo giovani e in buona salute. Inoltre, sebbene un criterio di studio fosse una storia di 2 anni di fibrillazione atriale, non è stato descritto il peso della fibrillazione atriale, che potrebbe essere un fattore di rischio indipenden-

te per la perdita cognitiva. Nel complesso, è improbabile che questo risultato escluda la presenza di microemboli nella fisiopatologia del declino cognitivo correlato alla FA, ma sulla base dei risultati dello studio dovrebbero essere esplorati altri meccanismi.

Qualsiasi combinazione di farmaci per l'ipertensione può funzionare nei soggetti con ipertensione non controllata: il trial TOPSPIN

Tre terapie combinate per l'ipertensione sono risultate ugualmente efficaci nel ridurre la pressione arteriosa, secondo un nuovo studio condotto in India, dove questo importante onere sanitario colpisce quasi 300 milioni di persone.

I tassi di controllo nel Paese sono fortemente inadeguati: solo il 10%-20% delle persone con ipertensione ha la pressione sotto controllo. Le attuali linee guida internazionali sull'ipertensione suggeriscono di combinare diversi farmaci per abbassare la pressione sanguigna, ma la maggior parte di queste linee guida si basa su studi condotti su popolazioni occidentali. Non esistono ricerche su quali farmaci funzionino meglio nelle persone di origine sud-asiatica, nonostante queste rappresentino circa un quarto della popolazione mondiale. Per risolvere questo problema, è stato disegnato lo studio TOPSPIN. Lo studio è stato condotto in India, ma i risultati saranno significativi anche per la vasta popolazione dell'Asia meridionale negli Stati Uniti.

Nello studio TOPSPIN, quasi 2.000 adulti sono stati assegnati in modo casuale a uno dei tre gruppi di trattamento. A ciascun gruppo è stata prescritta una singola pillola, da assumere quotidianamente, contenente due dei seguenti tre farmaci: perindopril, un inibitore dell'enzima renina-angiotensina; amlodipina, un calcio-antagonista; e indapamide, un diuretico. L'esito primario era la pressione arteriosa sistolica ambulatoriale delle 24 ore a distanza di 6 mesi.

Tutte e tre le terapie hanno abbassato la pressione sanguigna in egual misura. La ridu-

zione assoluta della pressione arteriosa per i partecipanti di tutti e tre i gruppi è stata di circa 30/14 mm Hg se misurata nell'ambulatorio del medico e di 14/8 mm Hg se misurata con il monitoraggio della pressione arteriosa ambulatoriale delle 24 ore. Circa il 70% dei partecipanti ha raggiunto una pressione sanguigna inferiore a 140/90 mm Hg. Più del 40% ha raggiunto l'obiettivo pressorio più severo di 130/80 mm Hg o inferiore. Tutte e tre le terapie hanno avuto un buon profilo di sicurezza; meno del 3% dei partecipanti allo studio ha interrotto il trattamento a causa di effetti avversi legati ai farmaci.

Il messaggio di questo studio è che i medici possono utilizzare uno qualsiasi di questi farmaci per trattare l'ipertensione arteriosa e possono scegliere quello più appropriato in base alla disponibilità e al costo.

Confermati i benefici di un'intensa riduzione della pressione sanguigna nel diabete: il trial BROAD

Un approccio terapeutico intensivo per abbassare la pressione arteriosa sistolica a un obiettivo di 120 mm Hg nei pazienti con diabete di tipo 2 ha portato a un rischio inferiore di eventi cardiovascolari rispetto a un approccio terapeutico standard nello studio BROAD.

In questo nuovo studio clinico cinese, il rischio relativo di un evento cardiovascolare maggiore è risultato inferiore del 21% con il trattamento intensivo rispetto al trattamento standard durante il periodo di follow-up di 4 anni.

Gli obiettivi pressori per i pazienti con diabete di tipo 2 non sono chiari. L'importante studio americano SPRINT ha dimostrato che il trattamento intensivo con un obiettivo di 120 mm Hg di pressione sistolica ha portato a una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari rispetto all'obiettivo standard di 140 mm Hg, ma questo studio non includeva pazienti con diabete. Il vecchio studio ACCORD non ha mostrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari dopo un analogo abbassamento intensivo della

pressione sanguigna nelle persone con diabete. Tuttavia, secondo i ricercatori, questo studio era sottopotenziato per valutare l'intervento sulla pressione sanguigna e i risultati potrebbero essere stati falsati dal disegno fattoriale dell'intervento sul glucosio utilizzato nello studio.

Lo studio BROAD fornisce evidenze convincenti dei benefici dell'abbassamento della pressione arteriosa sistolica a un valore inferiore a 120 mm Hg nei pazienti con diabete di tipo 2. Questo risultato è coerente con i risultati dello studio SPRINT. Inoltre, lo studio ESPRIT ha recentemente dimostrato una riduzione del 12% del rischio di eventi vascolari maggiori tra i pazienti con e senza diabete che hanno ricevuto un trattamento intensivo di abbassamento della pressione sanguigna.

Questi risultati forniscono un supporto per un controllo più intensivo della pressione arteriosa sistolica nei pazienti con diabete per la prevenzione di eventi di malattia cardiovascolare maggiore. Tuttavia, con obiettivi pressori più intensivi, i pazienti devono essere monitorati per l'ipotensione e l'iperkaliemia.

La Tirzepatide riduce gli eventi di insufficienza cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata caratterizzati da obesità: il trial SUMMIT

Un nuovo studio ha dimostrato per la prima volta che una terapia farmacologica può ridurre i principali esiti clinici dell'insufficienza cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione conservata (HFpEF) e obesità.

Lo studio SUMMIT ha rilevato che tirzepatide, un agonista a lunga durata d'azione dei recettori del peptide glucagone-simile-1 (GLP-1) e del polipeptide insulintropo glucosio-dipendente (GIP), ha ridotto il rischio dell'esito co-primario - un composito di morte per cause cardiovascolari o un evento di peggioramento dell'insufficienza cardiaca - del 38% rispetto al placebo. L'effetto è stato determinato da una

riduzione degli eventi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, definiti come quelli che hanno richiesto l'ospedalizzazione o una terapia farmacologica urgente per via endovenosa. Tirzepatide ha anche avuto effetti significativi sullo stato di salute, sulla tolleranza all'esercizio e sull'infiammazione sistemica.

Per lo studio SUMMIT, 731 pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione di almeno il 50%, che presentavano anche obesità definita come indice di massa corporea di almeno 30 kg/m², sono stati randomizzati a ricevere tirzepatide fino a 15 mg per via sottocutanea una volta alla settimana o placebo per almeno 52 settimane. La durata media del follow-up è stata di 104 settimane. I risultati hanno mostrato che la morte per cause cardiovascolari o un evento di peggioramento dell'insufficienza cardiaca si sono verificati nel 9,9% del gruppo tirzepatide rispetto al 15,3% del gruppo placebo (hazard ratio [HR], 0,62; 95% CI, 0,41 - 0,95; P=.026). Il beneficio è stato determinato da una riduzione degli eventi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, che si sono verificati rispettivamente nell'8,0% e nel 14,2% dei gruppi tirzepatide e placebo (HR, 0,54; 95% CI, 0,34 - 0,85).

Tirzepatide è già approvata negli Stati Uniti per il trattamento del diabete di tipo 2 e per la gestione del peso nelle persone con sovrappeso o obesità, e studi precedenti hanno dimostrato una perdita di peso del 12-21% con questo farmaco. Tuttavia, l'accesso ai farmaci agonisti del GLP-1 presenta notevoli problemi a causa del loro costo, e si spera che i dati che ora mostrano un beneficio sugli esiti dell'insufficienza cardiaca migliorino in qualche modo la situazione.

Lo spironolattone mostra risultati contrastanti nell' infarto acuto del miocardio: il trial CLEAR SYNERGY

La somministrazione di routine di spironolattone ai pazienti dopo un infarto miocardico

(MI) non ha ridotto nessuno degli esiti coprimari nello studio CLEAR SYNERGY (OASIS 9). Tuttavia, è stato suggerito che l'antagonista del recettore dei mineralcorticoidi possa ridurre l'insorgenza o il peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Inoltre, sebbene lo studio avesse un alto tasso di interruzione del farmaco in studio, un'analisi in corso di trattamento ha suggerito un beneficio dello spironolattone su entrambi gli esiti coprimari.

Lo studio aveva un disegno fattoriale 2x2 e studiava anche l'effetto della colchicina, un agente antinfiammatorio, nella stessa popolazione. Nello studio EPHEMUS, per i pazienti con MI acuto con insufficienza cardiaca, l'epirenone, un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi, si è dimostrato vantaggioso, con una riduzione del 15% della mortalità.

Lo studio CLEAR SYNERGY (OASIS 9) ha quindi arruolato 7062 partecipanti affetti da MI acuto e sottoposti a intervento coronarico percutaneo primario, randomizzati a ricevere spironolattone o placebo e colchicina o placebo. Per l'end point composito di morte cardiovascolare e insufficienza cardiaca nuova o in peggioramento, si sono verificati 183 eventi (1,7 per 100 anni-paziente) nel gruppo spironolattone e 220 eventi (2,1 per 100 anni-paziente) nel gruppo placebo in un periodo di follow-up mediano di 3 anni (hazard ratio [HR], 0,91; 95% CI, 0,69-1,21; P=.51). L'analisi on-treatment ha valutato 131 eventi (1,5 per 100 anni-paziente) nel gruppo spironolattone e 179 eventi (2,0 per 100 anni-paziente) nel gruppo placebo (HR, 0,79; 95% CI, 0,63-1,00). Questi dati supportano l'ipotesi che lo spironolattone possa essere utile per ridurre l'insorgenza o il peggioramento dell'insufficienza cardiaca nei pazienti che presentano uno STEMI. Tuttavia, gli autori sottolineano come siano necessari dati più dettagliati per identificare quali pazienti potrebbero trarre i maggiori benefici.