

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

ACC 2025

MANUELA CASULA

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

*Nel mese di marzo 2025, si è tenuto a Chicago il meeting annuale
dell'American College of Cardiology (ACC)*

L'IA mostra promettenti risultati nella diagnosi rapida di NSTEMI

Un nuovo modello di intelligenza artificiale (IA) ha ottenuto prestazioni simili a quelle della troponina ad alta sensibilità nella rilevazione dell'infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) tramite ECG, superando però le capacità dei clinici. In sostanza, il modello ha rivalutato caratteristiche presenti sull'ECG che i clinici già riconoscono come ischemiche, ma è in grado di qualificarle con maggiore precisione e di correlarle in modo più efficace agli esiti clinici.

Per lo studio, l'accuratezza è stata valutata attraverso curve ROC (receiver operating characteristic) su due set di dati separati dopo l'addestramento. Nel gruppo di test composto da 35.995 pazienti del Beth Israel Deaconess Medical Center di Boston, le curve ROC per la previsione della rivascularizzazione durante il rico-

vero sono risultate pari a 0,91 per l'IA, 0,71 per la troponina convenzionale e 0,65 per i clinici. In una validazione esterna, condotta su un campione di 18.673 pazienti presso il centro di Büscher, le curve ROC sono risultate pari a 0,85 per la troponina ad alta sensibilità, 0,81 per l'IA e 0,74 per i clinici.

Se questo modello di IA verrà validato negli studi randomizzati attualmente in programma, risponderà a un importante bisogno clinico insoddisfatto. A differenza della diagnosi di STEMI, la diagnosi di NSTEMI continua a essere un ambito di incertezza. Per supportare il riscontro all'ECG, si ricorre spesso alla troponina e ad altri biomarcatori, che però richiedono tempo per l'analisi e comportano il rischio di risultati falsi positivi. L'IA potrà probabilmente aumentare la sicurezza diagnostica e abbreviare i tempi del processo, consentendo di portare i pazienti con NSTEMI in sala di emodinamica più rapidamente.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
manuela.casula@unimi.it

Clopidogrel è più efficace di aspirina nel lungo periodo dopo PCI: il trial SMART-CHOICE 3

Le persone a rischio di eventi cardiaci dopo un intervento coronarico percutaneo (PCI) con impianto di stent che hanno ricevuto una terapia antiaggregante a lungo termine con clopidogrel avevano un tasso di mortalità inferiore del 29% rispetto a coloro trattati con aspirina, secondo i dati dello studio SMART-CHOICE 3.

Le attuali linee guida cliniche, pubblicate congiuntamente dall'American College of Cardiology, dall'American Heart Association e dalla Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, raccomandano da tempo che i pazienti assumano sia aspirina sia un inibitore del P2Y12 come il clopidogrel – ovvero una doppia terapia antiaggregante – per un periodo da 6 mesi a un anno dopo la PCI, per poi proseguire solo con aspirina. In questo studio, tuttavia, clopidogrel si è dimostrato superiore all'aspirina come monoterapia di mantenimento a lungo termine dopo la durata standard della doppia terapia antiaggregante.

Lo studio SMART-CHOICE 3 ha coinvolto 5500 pazienti sottoposti a PCI in Corea del Sud, tutti ad alto rischio di eventi ischemici futuri a causa di una storia di infarto, diabete trattato farmacologicamente o lesioni coronariche complesse. Dopo aver completato la doppia terapia antiaggregante, metà dei pazienti è stata assegnata in modo casuale a continuare il trattamento con clopidogrel e l'altra metà con aspirina. Dopo un follow-up mediano di 2,3 anni, una percentuale significativamente inferiore di pazienti nel gruppo clopidogrel rispetto al gruppo aspirina è deceduta o ha avuto un infarto o un ictus (4,4% contro 6,6%, rispettivamente). Gran parte della differenza è stata determinata dalla netta riduzione degli infarti nel gruppo clopidogrel (1,0% contro 2,2%). Si è osservata una tendenza favorevole a clopidogrel anche nella riduzione della mortalità, mentre non si è riscontrata una differenza significativa

nel tasso di ictus. Inoltre, non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda gli episodi di sanguinamento maggiore. Questo studio contribuisce al dibattito sui vantaggi relativi dell'aspirina rispetto al clopidogrel come terapia antiaggregante a lungo termine.

Un nuovo PCSK9 porta il colesterolo a goal quando le statine non bastano: il trial PURSUIT

Un farmaco sperimentale, attualmente noto come AZD0780, è in grado di abbassare il colesterolo LDL fino agli obiettivi terapeutici nella maggior parte dei pazienti che, nonostante la terapia con statine, presentano ancora valori troppo alti. Lo dimostrano i risultati dello studio di fase 2b PURSUIT.

AZD0780 inibisce PCSK9. I farmaci attualmente disponibili in questa classe includono due anticorpi monoclonali (alirocumab ed evolocumab) e un *small interfering RNA* (inclisiran). Tuttavia, a differenza di questi, AZD0780 è una terapia orale, mentre gli altri devono essere somministrati tramite iniezione. AZD0780 adotta un meccanismo leggermente diverso rispetto agli altri farmaci della stessa classe: non blocca il legame tra PCSK9 e il recettore LDL, ma impedisce il traffico lisosomiale e la degradazione del recettore LDL, potenziandone la disponibilità.

Lo studio PURSUIT, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, è stato condotto in 55 centri di ricerca in otto paesi. Ha coinvolto 426 pazienti con livelli di colesterolo LDL pari o superiori a 70 mg/dL, nonostante l'assunzione di statine, con o senza ezetimibe. Sono state testate quattro dosi giornaliere (1 mg, 3 mg, 10 mg e 30 mg) e si è osservata una chiara risposta dose-dipendente: la dose più alta (30 mg al giorno) ha portato alla riduzione più marcata del colesterolo LDL, con una riduzione media del 46,6% dopo 12 settimane. Nel gruppo placebo, invece, i livelli di LDL

sono leggermente aumentati. L'84,2% dei pazienti ha raggiunto il target di 70 mg/dL o meno.

Gli eventi avversi sono stati pochi e simili tra i gruppi trattati con il farmaco e con placebo. Solo poco più del 2% dei pazienti ha riportato eventi avversi gravi, ma nessuno è stato attribuito al farmaco.

Essendo un farmaco orale da assumere una volta al giorno, AZD0780 offre un vantaggio pratico importante rispetto agli altri PCSK9, che richiedono iniezioni. Poter fornire direttamente un campione durante la visita e prescrivere un farmaco facile da reperire rende più accessibile il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Un agonista orale del recettore GLP-1 riduce il rischio cardiovascolare: il trial SOUL

Nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica, malattia renale cronica, o entrambe, la formulazione orale di semaglutide, un agonista del recettore del GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*), riduce il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori. Lo dimostra SOUL, uno studio internazionale di fase 3b controllato con placebo. Il risultato è coerente con precedenti studi condotti con la semaglutide iniettabile e con altri agonisti del recettore GLP-1.

Lo studio SOUL, in doppio cieco, ha coinvolto 9650 pazienti di età pari o superiore a 50 anni con diabete di tipo 2 e uno o più dei seguenti: coronaropatia, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica sintomatica o malattia renale cronica (definita come filtrato glomerulare stimato, eGFR, < 60 mL/min/1,73 m²). L'endpoint primario era rappresentato da un composito a tre punti: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. In caso di superiorità, lo studio prevedeva l'analisi di un endpoint secondario composito a cinque punti legato a eventi renali. Se anche questo risultava

positivo, si poteva analizzare come endpoint finale la morte cardiovascolare isolata.

Dopo un follow-up medio di 49,5 mesi, semaglutide orale ha comportato una riduzione relativa del 14% dell'endpoint primario, con un hazard ratio (HR) di 0,86 (p=0,006). Questo risultato è stato robusto e coerente nei diversi sottogruppi analizzati. Tuttavia, la protezione renale non ha raggiunto la significatività statistica per l'endpoint secondario a cinque punti (HR 0,91; p=0,0967). Il beneficio renale era atteso sulla base dello studio FLOW del 2024, in cui semaglutide sottocutanea aveva mostrato una riduzione del 24% in un endpoint composito che includeva eventi renali e morte da cause cardiovascolari o renali (HR 0,76; p=0,0003).

Un'ulteriore analisi ha mostrato che l'efficacia della semaglutide orale non variava in base all'uso concomitante o meno di inibitori SGLT2, aspetto rilevante per i clinici ancora titubanti nel prescrivere entrambi i farmaci insieme.

Semaglutide mostra benefici significativi nella malattia arteriosa periferica: il trial STRIDE

Semaglutide ha anche dimostrato benefici convincenti in un'ulteriore popolazione: i pazienti con malattia arteriosa periferica sintomatica (PAD). Nel trial STRIDE, il farmaco ha migliorato in modo significativo la distanza di cammino, i sintomi (come il dolore) e la qualità di vita in pazienti con PAD sintomatica e diabete di tipo 2. Inoltre, è stata associata a una riduzione della progressione della malattia, minore necessità di terapie di salvataggio, miglioramento dell'indice caviglia-braccio.

Sebbene gli SGLT2-inibitori e gli agonisti del GLP-1 siano raccomandati nelle linee guida per la PAD nei pazienti diabetici, finora nessuna delle due classi aveva dimostrato benefici specifici per la PAD. Gli agonisti del GLP-1 sono noti per i loro ampi benefici nei pazienti diabetici, inclusi effetti antinfiammatori, cardiometabolici, e una riduzione delle complica-

ze cardiovascolari e renali. Un precedente studio aveva anche mostrato una riduzione delle amputazioni da ulcera diabetica, suggerendo un possibile beneficio nella PAD. Il trial STRIDE è stato condotto in 20 Paesi tra Nord America, Europa e Asia, su 792 pazienti con diabete di tipo 2 e PAD con claudicatio intermittente. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere semaglutide sottocutanea (1 mg/settimana) per 52 settimane o placebo.

L'endpoint primario era il rapporto rispetto al basale della distanza massima percorsa alla settimana 52 (misurata su tapis roulant a carico costante e 12% di pendenza), che è risultato significativamente migliore nel gruppo semaglutide rispetto al placebo (1,21 vs 1,08; $p=0,0004$).

Quanto alla sicurezza, eventi avversi gravi sono comparsi nel 20% circa dei pazienti in entrambi i gruppi, come previsto. Effetti indesiderati gastrointestinali e riduzione dell'appetito erano più frequenti nel gruppo semaglutide, ma non ci sono stati squilibri impreveduti o eventi gravi inattesi, come pancreatite. Il profilo di sicurezza è stato coerente con quanto già noto per semaglutide.

Benefici di lorundrostat nell'ipertensione resistente: il trial ADVANCE-HTN

L'aggiunta di lorundrostat, un farmaco sperimentale, al trattamento di persone con ipertensione resistente e non controllata nonostante una terapia ben gestita, potrebbe essere vantaggiosa, secondo nuovi dati.

Lorundrostat è un inibitore della sintesi dell'aldosterone, che agisce bloccando l'enzima CYP11B2, responsabile della produzione dell'ormone. Il trial ADVANCE-HTN è uno studio di fase 2b progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza del lorundrostat come terapia aggiuntiva a un trattamento standardizzato con due o tre farmaci antipertensivi, in pazienti con ipertensione non controllata o resistente. In totale, 285 pazienti sono stati arruolati negli Stati

Uniti, tutti con pressione arteriosa non controllata nonostante l'assunzione di 2-5 farmaci diversi. I partecipanti sono stati passati a uno schema terapeutico standard composto da indapamide, olmesartan e amlodipina, e poi randomizzati a ricevere lorundrostat 50 mg al giorno, lorundrostat 50 mg con possibilità di aumentare fino a 100 mg al giorno, oppure placebo.

Dopo 12 settimane, i pazienti nel gruppo lorundrostat 50 mg hanno avuto una riduzione media della pressione arteriosa ambulatoriale 24 ore (corretta per placebo) di 7,9 mm Hg, mentre quelli nel gruppo a dose crescente hanno avuto una riduzione di 6,5 mm Hg.

Complessivamente, il farmaco è stato ben tollerato, e gli effetti avversi sono stati in linea con quelli di altri farmaci con meccanismo d'azione simile. Alcuni pazienti hanno sperimentato un aumento del potassio nel sangue, altri una riduzione della filtrazione glomerulare stimata. Il gruppo a dose crescente ha avuto più effetti avversi rispetto al gruppo da 50 mg, senza però un beneficio maggiore nella riduzione pressoria.

Un precedente studio di fase 3, Launch-HTN, aveva mostrato che i pazienti che assumevano lorundrostat 50 mg al giorno in aggiunta alla terapia esistente avevano avuto una riduzione della pressione arteriosa misurata in ambulatorio di 9,1 mm Hg dopo 6 settimane, rispetto al placebo. Il farmaco rappresenta un'ulteriore alternativa nell'armamentario terapeutico per il controllo della pressione.

Nuovo farmaco in fase avanzata per la Lp(a)

Le riduzioni sostenute della lipoproteina(a) [Lp(a)] ottenute con lepodisiran, una nuova molecola di *small interfering RNA*, in uno studio di fase 2, potrebbero rappresentare un enorme passo avanti nella gestione del rischio cardiovascolare residuo, se i benefici terapeutici attesi saranno confermati negli studi in corso.

Lepodisiran è in grado di ridurre la Lp(a) di quasi il 90% a 360 giorni dopo una singola dose, e di mantenere una soppressione simile ancora più a lungo con una seconda dose somministrata al giorno 180. Sulla base di questi risultati, il completamento degli studi di fase 3 sugli esiti cardiovascolari in corso è ora una priorità di ricerca fondamentale per determinare se queste terapie possano ridurre morbilità e mortalità.

Lo studio di fase 2 ha arruolato 320 pazienti di età ≥ 40 anni (età media ~63 anni), con valori di Lp(a) ≥ 175 nmol/L. I pazienti sono stati randomizzati a lepodisiran 16 mg, 96 mg o 400 mg al giorno 0 e al giorno 180, lepodisiran 400 mg al giorno 0 e placebo al giorno 180, placebo a entrambi i tempi. Nei gruppi con 400 mg, la riduzione media della Lp(a) tra il giorno 60 e il 180 è stata del 93,9%. Una caduta rapida si è verificata già entro 30 giorni, mantenendosi stabile fino a 180 giorni. L'effetto era dose-dipendente. Nel gruppo con doppia dose da 400 mg, al giorno 240 (60 giorni dopo la seconda dose), la riduzione è stata del 96,8%, e ancora del 91,0% al giorno 360. A 540 giorni (360 giorni dopo la seconda dose), la riduzione era del 74,2%. Apolipoproteina B (endpoint secondario) è risultata ridotta del 12% nei gruppi da 400 mg al giorno 180.

Solo un paziente (nel gruppo placebo) si è ritirato dallo studio. Le reazioni nel sito d'iniezione (11,6%) erano l'evento avverso più comune. Sono stati osservati aumenti delle transaminasi epatiche (3–5%), ma tutti gli eventi erano lievi e transitori. I risultati della fase 2 hanno portato all'avvio dello studio di fase 3 ACCLAIM-Lp(a), che valuterà la capacità del farmaco di prevenire eventi cardiovascolari maggiori e ictus. È uno dei tre studi di fase 3 attualmente in corso su terapie mirate alla Lp(a).

Gli inibitori SGLT2 verso il nuovo standard dopo TAVI: il trial DapaTAVI

Per i pazienti anziani ad alto rischio di insufficienza cardiaca che devono sottoporsi a impianto transcateretere della valvola aortica

(TAVI), dapagliflozin – un inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) – riduce del quasi 30% il rischio di morte e di eventi di scompenso cardiaco, secondo quanto emerso dal trial randomizzato DapaTAVI.

L'età media dei partecipanti era 82 anni, un dato in linea con altri studi su TAVI, ma significativamente più elevata rispetto ai trial che hanno originariamente portato all'introduzione degli SGLT2 inibitori nelle linee guida per il trattamento dello scompenso cardiaco.

L'endpoint primario era un composito di mortalità per tutte le cause e peggioramento dello scompenso cardiaco. A 1 anno, 91 pazienti (15,0%) randomizzati a dapagliflozin 10 mg una volta al giorno hanno sperimentato un evento primario, così come 124 pazienti (20,1%) randomizzati alla cura abituale. Gli inibitori SGLT2 sono stati associati a una significativa riduzione del rischio del 28% (hazard ratio 0,72; $p=0,018$).

Quando gli eventi dell'endpoint primario composito sono stati valutati separatamente, il tasso di mortalità a 1 anno nel gruppo dapagliflozin è stato inferiore rispetto al gruppo di cura abituale (7,8% contro 9,1%), ma non ha raggiunto la significatività statistica. Tuttavia, il tasso più basso di peggioramento dell'insufficienza cardiaca nel gruppo dapagliflozin (9,4% contro 14,4%) è stato significativo.

Sebbene dapagliflozin sia stato generalmente ben tollerato in questo studio e in studi precedenti, è stato associato a un maggior numero di episodi di ipotensione sintomatica per 100 pazienti-anno (6,6 contro 3,6; $p=0,01$) e a un maggior numero di infezioni genitali (1,8 contro 0,5; $p=0,03$). Tuttavia, nessuno di questi eventi avversi ha causato conseguenze significative.

Pressione arteriosa sotto i 130 mm Hg associata a riduzione della mortalità cardiovascolare negli adulti oltre gli 80 anni

Tra gli adulti di età pari o superiore a 80 anni che assumono farmaci antipertensivi, il con-

trollo intensivo della pressione sistolica (SBP) al di sotto di 130 mm Hg è stato associato a un rischio significativamente più basso di mortalità cardiovascolare rispetto a valori di SBP compresi tra 130 e 160 mm Hg.

Le linee guida attuali raccomandano un controllo più intensivo della pressione, ma queste raccomandazioni rimangono inconsistenti e mancano di solide evidenze specifiche per la popolazione sopra gli 80 anni. Per approfondire questo tema, i ricercatori hanno analizzato i dati di 1593 adulti (di cui 949 donne) di età pari o superiore a 80 anni che assumevano farmaci antipertensivi, raccolti nell'ambito del National Health and Nutrition Examination Survey tra il 1988 e il 2014. Lo scopo era valutare l'associazione tra la pressione sistolica e la mortalità cardiovascolare.

Durante un follow-up medio di 6,7 anni, il 46% dei decessi è stato attribuito a malattie cardiovascolari. I partecipanti con SBP trattata al di sotto di 130 mm Hg hanno mostrato un rischio ridotto

di mortalità cardiovascolare rispetto a quelli con valori di SBP tra 130 e 160 mm Hg, con un hazard ratio aggiustato di 0,74 (intervallo di confidenza 95%, 0,57-0,96). Le analisi di sensibilità, escludendo i decessi avvenuti entro 1 o 5 anni o considerando la fragilità dei pazienti, hanno confermato la solidità di questi risultati. Al contrario, non è stata osservata una differenza significativa nel rischio di mortalità cardiovascolare tra i partecipanti con SBP superiore a 160 mm Hg e quelli con SBP tra 130 e 160 mm Hg.

In pratica, questi dati suggeriscono che una pressione sistolica più bassa è associata a una minore mortalità cardiovascolare negli adulti statunitensi di età superiore a 80 anni che assumono farmaci antipertensivi, sostenendo così le linee guida che promuovono un controllo intensivo della pressione. Tuttavia, gli autori sottolineano la necessità di ulteriori studi clinici randomizzati per chiarire i benefici e i rischi di tale strategia, soprattutto per i livelli estremi di pressione sistolica.