

66th Annual Scientific Session & Expo

American College of Cardiology

Washington, 17 - 19 Marzo 2017

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



94 PAGINE
28 ARTICOLI



INDICE

→ IPERCOLESTEROLEMIA - DISLIPIDEMIE	4
→ SCOMPENSO CARDIACO	35
→ INFARTO DEL MIOCARDIO E SCA	41
→ FIBRILLAZIONE ATRIALE	48
→ CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA	59
→ VARIE	76



IPERCOLESTEROLEMIA - DISLIPIDEMIE

- Studio FOURIER: evolocumab centra gli end point e riduce gli eventi cardiovascolari 5
- Studio FOURIER, un commento “a caldo” del prof. Alberto Zambon 12
- Studio EBBINGHAUS: nessun danno cognitivo e di memoria abbassando molto il colesterolo con evolocumab 14
- Risultati contrastanti per l’anti-PCSK9 bococizumab. Benefici solo con alti livelli basali di C-LDL 19
- Alirocumab riduce l’LDL nei pazienti con e senza malattia cv aterosclerotica 22
- Alirocumab sicuro a lungo termine nella real life nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote 25
- Terapie mirate a innalzare le HDL per ridurre la coronarosclosi. Insuccesso anche dal trial CARAT 27
- ORION-1, positivo il nuovo approccio per ridurre la PCSK-9: l’interferenza con l’RNA-messaggero 30
- Nessun danno cognitivo con atorvastatina ad alto dosaggio, ma lievi variazioni alla Rm cerebrale 32



STUDIO FOURIER: EVOLOCUMAB CENTRA GLI END POINT E RIDUCE GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI

Era lo studio più atteso dell'American College of Cardiology e non ha tradito le aspettative. Parliamo dello studio FOURIER i cui dati sono stati presentati a Washington il primo giorno del congresso e pubblicati contemporaneamente sul **New England Journal of Medicine**.

Lo studio FOURIER ha dimostrato che una terapia mediana di 2,2 anni con evolocumab associata a quella di base con statine ha ridotto del 15% l'end point composito primario (morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica) ($P < 0.001$).

Anche il principale end point composito secondario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) è

stato raggiunto, con una riduzione complessiva del 20% di questi eventi ($P < 0.001$).

“Per la prima volta siamo riusciti a dimostrare, in uno studio dedicato agli outcome, che la riduzione del colesterolo LDL attraverso l'inibizione del PCSK9 risulta in un beneficio cardiovascolare clinicamente significativo” afferma il primo autore dello studio **Marc S. Sabatine**, M.D., M.P.H., chairman del TIMI Study Group, the Lewis Dexter, MD, Distinguished Chair in Cardiovascular Medicine at Brigham e Women's Hospital, and Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston. “Questi benefici sono stati possibili portando il colesterolo LDL fino a una mediana di 30 mg/dL, molto al di sotto degli attuali target, e più i pazienti rimanevano in trattamento e maggiore era la riduzione del rischio. Tali risultati supportano la necessità di una riduzione del colesterolo LDL molto consistente e a lungo termine in pazienti con malattia cardiovascolare.”

Disegno dello studio FOURIER

Lo studio FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) è un trial multinazionale di fase 3 in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo che ha arruolato 27.564 pazienti.

Il trial ha arruolato pazienti con anamnesi di infarto miocardico, ictus ischemico o arteriopatia periferica sintomatica e un LDL ≥ 70 mg / dL o un non-HDL-C ≥ 100 mg / dL in terapia ottimizzata con statine.





Prof. Alberto Zambon

Studio FOURIER: evolocumab centra gli end point e riduce gli eventi cardiovascolari

GUARDA IL VIDEO

La terapia con statine ottimizzata è stata definita con l'assunzione di atorvastatina 20 mg al giorno o equivalente con una raccomandazione per atorvastatina 40 mg/die o equivalente.

I pazienti sono stati randomizzati a ricevere evolocumab per via sottocutanea alla dose di 140 mg ogni due settimane o 420 mg al mese o placebo per via sottocutanea ogni due settimane o mensile.

Lo studio è proseguito fino a che almeno 1.630 pazienti non avessero sperimentato l'endpoint secondario principale (evento cardiovascolare maggiore (MACE), morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus).

Evolocumab riduce infarti ictus e rivascolarizzazioni

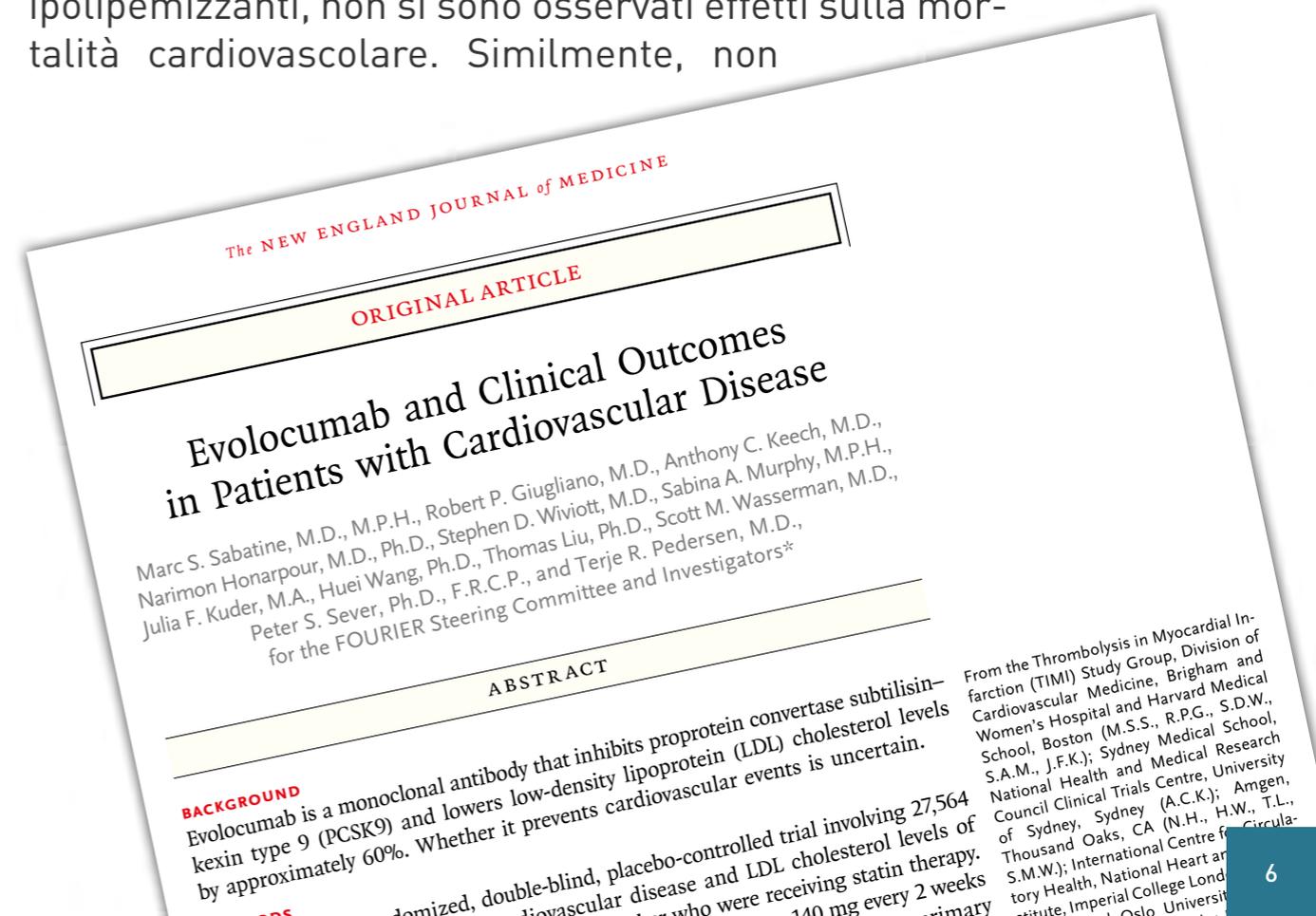
Il beneficio sostanziale è iniziato già a sei mesi di trattamento e ha continuato ad accumularsi lungo il corso di 2,2 anni (mediana dello studio). Infatti, l'ampiezza della riduzione del rischio sull'endpoint composito secondario è cresciuta nel tempo passando dal 16% del primo anno al 25% nel periodo successivo.

L'end point primario si è verificato nel 9,8% dei pazienti che hanno ricevuto evolocumab verso 11,3% dei pazienti del gruppo di controllo ($P < 0.001$). Analogamente, la morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio e lo stroke si sono verificati nel 5,9% dei pazienti in evolocumab verso il 7,4% dei controlli ($P < 0.001$).

In sostanza, lo studio ha stabilito per la prima volta che ridurre al massimo i livelli di C-LDL, oltre quanto già raggiungibile con la migliore terapia attualmente disponibile, conduce ad un'ulteriore riduzione di eventi cardiovascolari maggiori, compresi infarto, ictus e rivascolarizzazione coronarica.

I pazienti in trattamento con evolocumab hanno ottenuto una riduzione nominale del rischio di infarto del 27% ($p < 0.001$), di ictus del 21% ($p = 0.01$) e di rivascolarizzazione coronarica del 22% ($p < 0.001$).

Consistentemente con altri studi clinici con terapie altamente ipolipemizzanti, non si sono osservati effetti sulla mortalità cardiovascolare. Similmente, non



sono stati riportati effetti sulle ospedalizzazioni per angina instabile. In un'analisi esploratoria, la riduzione del rischio relativo di infarti fatali e non fatali o di ictus è stata del 19% nel primo anno ($p=0.003$) e del 33% nel periodo successivo ($p<0.00001$).

Evolocumab riduce drammaticamente le LDL

Aggiunto alla terapia statinica ottimizzata, evolocumab ha ridotto il colesterolo LDL da una mediana di 92 a 30 mg/dL, una riduzione del 59% alla settimana 48 che è stata mantenuta per tutta la durata dello studio. Alla settimana 48, il C-LDL è stato ridotto ad almeno 25 mg/dL nel 42% dei pazienti trattati con evolocumab rispetto a una percentuale inferiore al 0,1% nel gruppo trattato con placebo ($p<0.001$). Inoltre il trattamento con evolocumab ha avuto effetti positivi anche sugli altri parametri lipidici.

La riduzione degli eventi cardiovascolari è risultata in linea con le riduzioni ottenute nei livelli di colesterolo LDL

Nei pazienti del quartile con i livelli più alti di colesterolo si è osservata una riduzione del rischio cardiovascolare (end point secondario) del 17%, passando da 126 mg./dL a 43 mg/dL. Un dato in linea con quello visto per i pazienti del quartile con i livelli di colesterolo più ridotti dello studio IMPROVE-IT

La riduzione è stata invece del 22% nei pazienti dello studio FOURIER appartenenti al quartile con i livelli più bassi, passati da 73 mg/dL a 22 mg dL a seguito del trattamento con l'anti PCSK9.

Buone anche la tollerabilità e la sicurezza

Non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza in questo ampio studio clinico che ha incluso circa 60.000 pazienti-anno di follow up, considerando anche la valutazione dei pazienti che hanno raggiunto livelli molto bassi di C-LDL. In particolare, non sono state evidenziate differenze degne di nota tra gruppi di trattamento nella frequenza totale degli eventi avversi, degli eventi avversi seri o degli eventi avversi che hanno portato alla sospensione del farmaco in studio. Allo stesso modo, sono risultati simili tra i due gruppi di trattamento le frequenze di: diabete di nuova insorgenza (8.1% evolocumab; 7.7% placebo), effetti collaterali muscolari (5.0% evolocumab; 4.8% placebo), cataratta (1.7% evolocumab; 1.8% placebo), eventi avversi neurocognitivi (1.6% evolocumab; 1.5% placebo) e reazioni allergiche (3.1% evolocumab; 2.9% placebo).

In sintesi...

In conclusione, l'inibizione di PCSK9 ottenuta con evolocumab aggiunto a una terapia di fondo con statine ha ridotto i livelli di colesterolo LDL a una mediana di 30 mg/dL (0,78 moli/L) e ha parallelamente ridotto il rischio di eventi cardiovascolari.

Questi dati dimostrano che i pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare possano beneficiare di una riduzione dei livelli di colesterolo al di sotto degli attuali target.

EVOLOCUMAB: LO STUDIO SUGLI OUTCOME

fourier

Further Cardiovascular **OU**tcomes
Research with PCSK9 **I**nhibition
in Subjects with **E**levated **R**isk

Studio internazionale, randomizzato, controllato verso placebo, in doppio cieco, a gruppi paralleli

LO STUDIO SUGLI OUTCOME CON

**INIBITORE
DEL PCSK9**

PIÙ GRANDE MAI REALIZZATO

27,500
PAZIENTI

DISEGNO DELLO STUDIO

CRITERI DI ELEGGIBILITÀ



Uomini o donne tra i **40** e gli **85** anni



**Infarto del miocardio, ictus, o
arteriopatia periferica sintomatica**



C-LDL ≥ 70 mg/dL o C-non-HDL ≥ 100 mg/dL



Dose statinica ottimizzata +/- ezetimibe

Fattori di rischio aggiuntivi (1 maggiore o 2 minori):



Diabete* ≥ 65 anni al momento della randomizzazione*



Abitudine al fumo*



C-LDL ≥ 130 mg/dL o C-non-HDL ≥ 160 mg/dL**

**Fattori di rischio maggiori / **Fattori di rischio minori
Nota: non sono rappresentati tutti i fattori di rischio
valutati nella fase di screening ma solo alcuni esempi.*

Il periodo di screening ha avuto una durata massima di 15 settimane.

RANDOMIZZAZIONE (1:1)

- I pazienti randomizzati vengono valutati durante le visite previste alle **settimane 2, 4, 12** e successivamente a **intervalli di 12 settimane**.
- L'endpoint secondario principale è un endpoint composito, composto da morte cardiovascolare, infarto del miocardio o ictus. I pazienti randomizzati devono essere seguiti fino a quando almeno **1630 pazienti** non abbiano sperimentato l'endpoint secondario principale.



Evolocumab iniezione sottocute ogni due settimane o **420 mg** una volta al mese

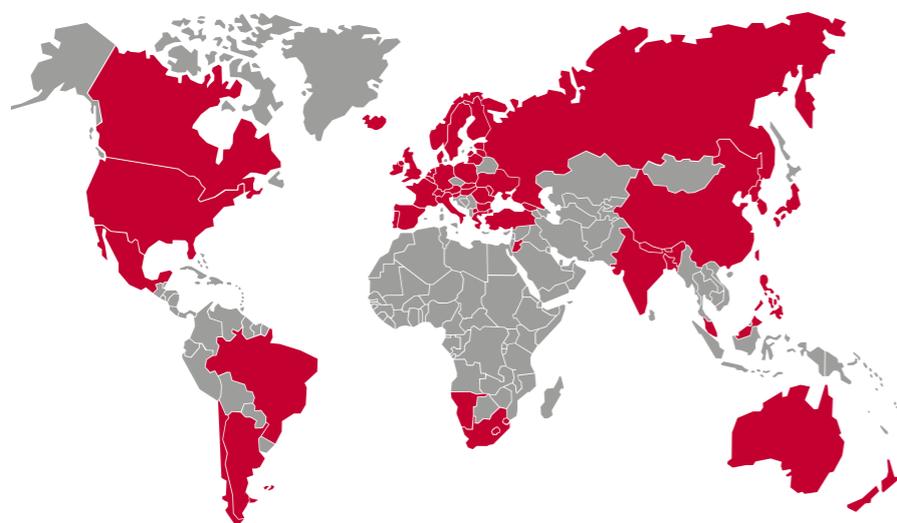


Placebo iniezione sottocute una volta ogni due settimane o una volta al mese



FINE DELLO STUDIO

1287 CENTRI IN 49 PAESI



Centri in **23 Paesi dell'Unione Europea**
>**60%** dei pazienti provengono dall'Europa

- Argentina
- Australia
- Austria
- Belgio
- Brasile
- Bulgaria
- Canada
- Cile
- Cina
- Colombia
- Corea
- Danimarca
- Estonia
- Filippine
- Finlandia
- Francia
- Germania
- Giappone
- Grecia
- Hong Kong
- Islanda
- India
- Irlanda
- Israele
- Italia
- Lettonia
- Lituania
- Malesia
- Messico
- Nuova Zelanda
- Norvegia
- Paesi Bassi
- Polonia
- Portogallo
- Regno Unito
- Repubblica Ceca
- Romania
- Russia
- Singapore
- Slovacchia
- Spagna
- Stati Uniti
- Sud Africa
- Svezia
- Svizzera
- Taiwan
- Turchia
- Ucraina
- Ungheria

PHARMASTAR 

il Giornale on-line sui Farmaci





FOURIER

Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk

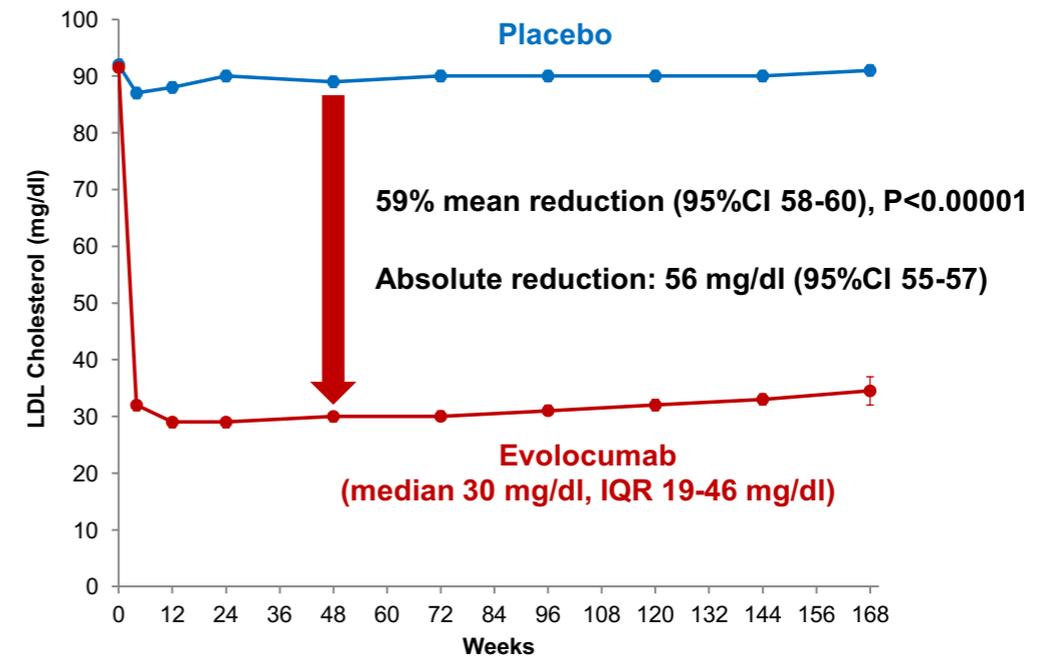
MS Sabatine, RP Giugliano, AC Keech, N Honarpour, SM Wasserman, PS Sever, and TR Pedersen, for the FOURIER Steering Committee & Investigators

American College of Cardiology – 66th Annual Scientific Session
Late-Breaking Clinical Trial
March 17, 2017

An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School



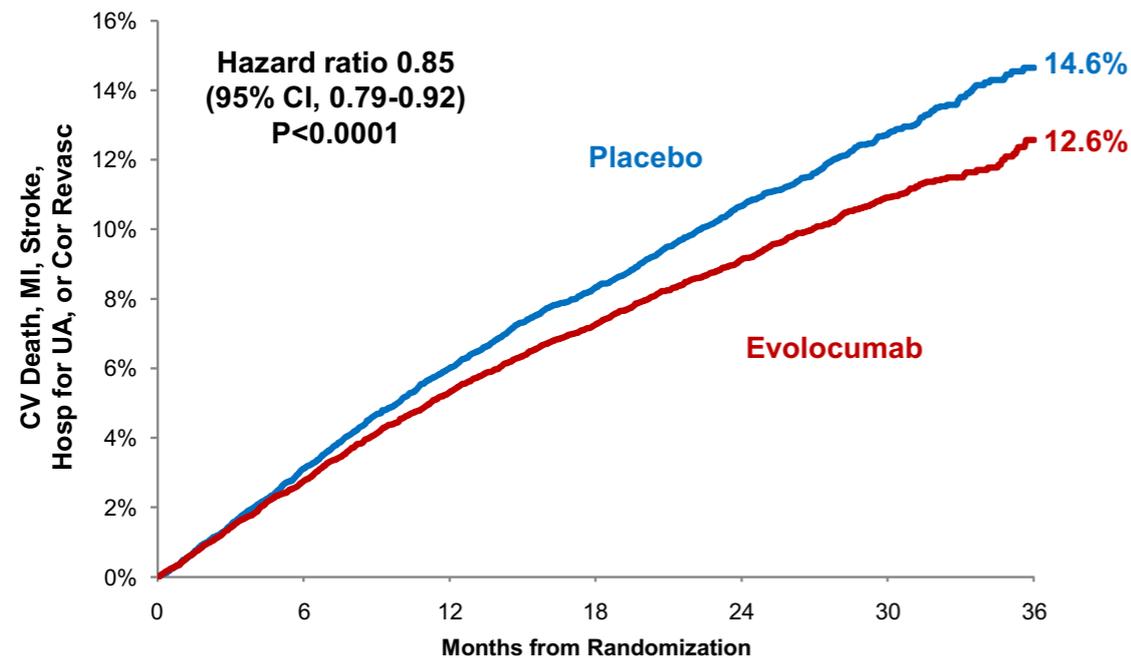
LDL Cholesterol



An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School



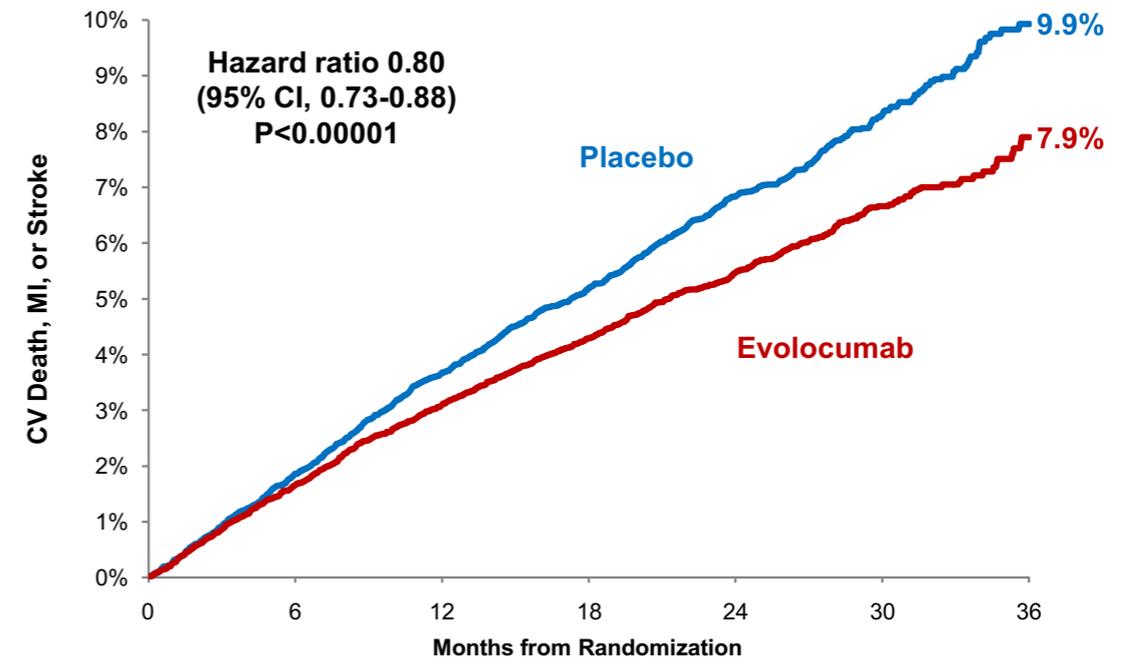
Primary Endpoint



An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School



Key Secondary Endpoint

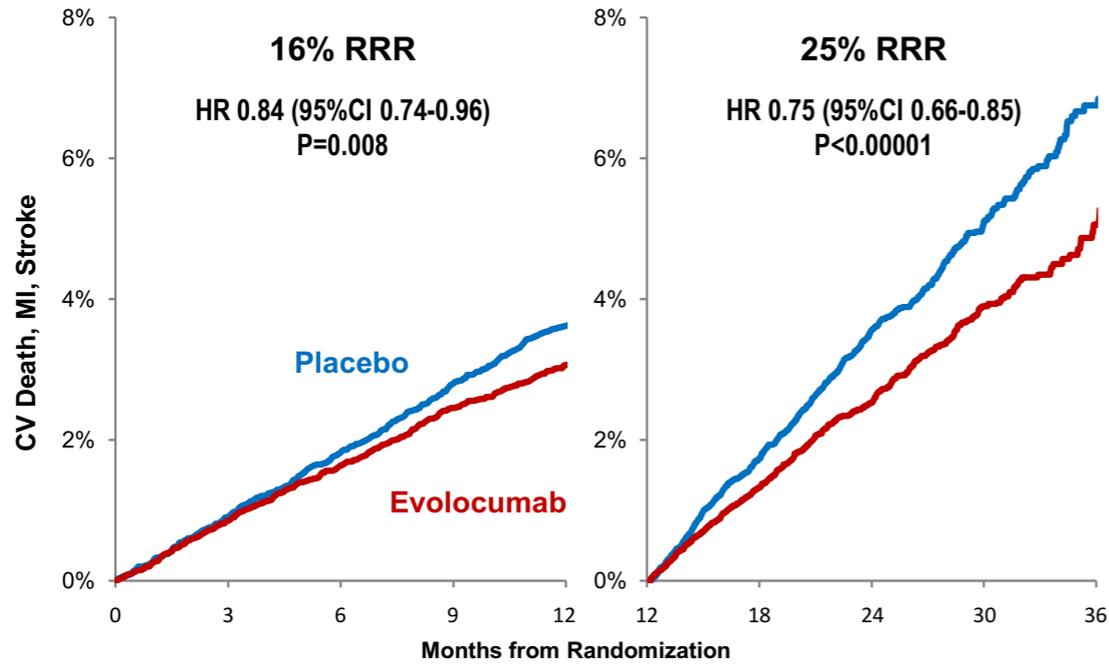


An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School





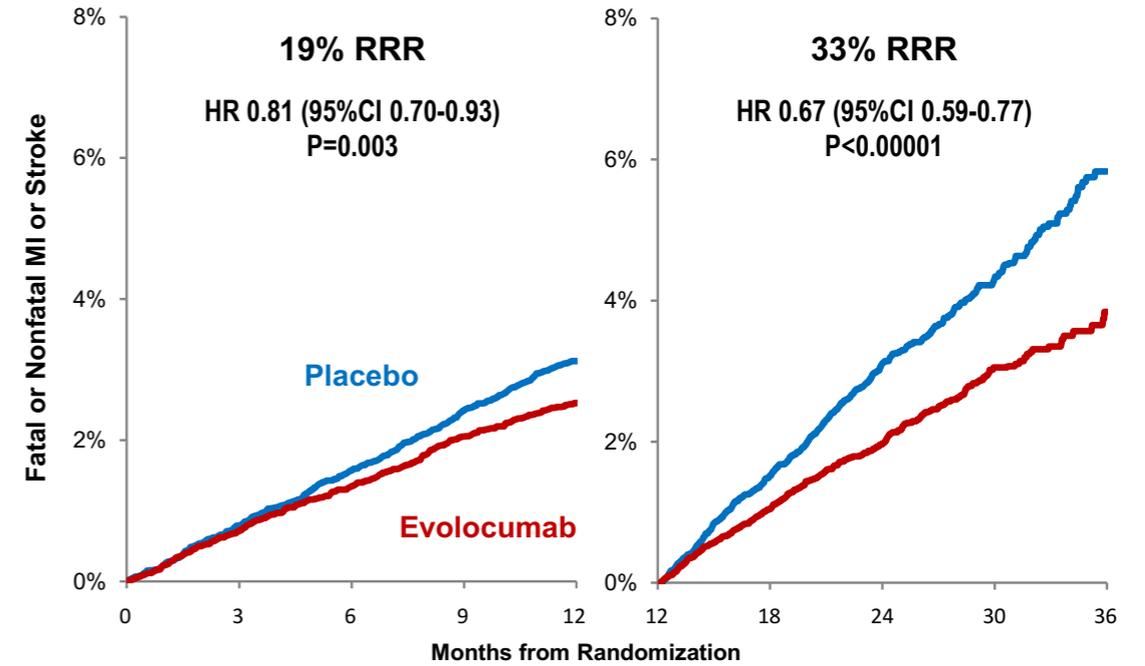
Landmark Analysis



An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School



Fatal or Nonfatal MI or Stroke



An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School



STUDIO FOURIER, UN COMMENTO “A CALDO” DEL PROF. ALBERTO ZAMBON

Al congresso annuale dell'American College of Cardiology in corso a Washington, è stato presentato in anteprima mondiale lo studio FOURIER, il primo trial che ha dimostrato su larga scala l'effetto sugli end point clinici dei nuovi anticorpi monoclonali anti PCSK9, in questo caso evolocumab.

Ne abbiamo parlato con il prof. **Alberto Zambon**, presente al congresso americano, per farci dare un commento qualificato, visto che arriva da uno dei massimi lipidologi italiani che lavora all'Università di Padova

Perché è importante questo trial?

«È il primo studio che valuta l'effetto su end point clinici dei nuovi anticorpi monoclonali anti PCSK9, in questo caso evolocumab. FOURIER ha valutato, in 27 mila pazienti a rischio CV molto alto, l'incidenza di eventi cardiovascolari verificatisi durante il trattamento, confrontando un gruppo trattato con statine a moderata (30% dei pazienti nel FOURIER) o elevata efficacia (70%) , con un gruppo di pazienti che oltre alla terapia con statina ad elevata efficacia veniva trattato con l'anticorpo monoclonale.

FOURIER è un trial di dimensioni mai raggiunte in studi sull'efficacia di terapie ipolipemizzanti nella prevenzione di eventi CV, parliamo di oltre 27mila pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato (anamnesi di infarto miocardico, ictus ischemico o arteriopatia periferica sintomatica). Chi aveva livelli di LDL ≥ 70 mg / dL o non-HDL-C ≥ 100 mg / dL veniva arruolato nello studio FOURIER. La media del colesterolo LDL di partenza era di 92 mg/dl. Valori quindi già molto ridotti che alla fine dello studio si



sono ulteriormente abbassati a 30 mg/dL con una riduzione del 60% nel gruppo di pazienti in terapia con evolocumab e statina.

Terzo aspetto di cui tenere conto è che i pazienti, a rischio cardiovascolare molto elevato, erano già trattati in maniera efficace con i farmaci attuali, statine in primis e che partivano da livelli di colesterolo già abbastanza ridotti. La maggior parte dei pazienti (70%) erano infatti in terapia con statine ad elevata efficacia (atorvastatina 20 mg o 40 mg).»

Qual è stata l'efficacia?

«L'end point secondario (morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus non fatali) che annoverava i cosiddetti “hard end-point clinici” è risultato ridotto del 20% nei pazienti in evolocu-

mab e statina rispetto al gruppo trattato con statina. Per quanto concerne i singoli end point, abbiamo avuto una riduzione del 21% dei casi di ictus e del 27% degli infarti del miocardio. L'end point primario si è comunque ridotto del 15%.

Come commenta questi dati?

«Questi risultati sono stati ottenuti dopo soli due anni di follow-up medio e in pazienti già trattati in maniera quasi ottimale, secondo gli standard attuali. Se guardiamo indietro al 4S, il famoso studio del 1994 condotto con la simvastatina in pazienti ipercolesterolemici con pregresso infarto miocardico, il braccio di controllo era costituito veramente dal placebo. All'epoca, l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali per questo tipo di pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato, se non trattati, era del 25% all'anno. Quella attuale è scesa al 5%. Questi passi da gigante si devono non solo all'introduzione delle statine ma anche al miglioramento della terapia antiipertensiva, anticoagulante e antiaggregante. Tutto ciò ha portato l'asticella di partenza del FOURIER molto più in alto. Con lo studio FOURIER il punto di partenza era già molto buono e non era facile migliorare ulteriormente come invece è successo.»

Perché, pur riducendo ictus e infarti del miocardio, il farmaco non ha influito sulla mortalità?

«La risposta è duplice. Da una parte la durata troppo breve del trial, due soli anni. L'altro punto è il background iniziale. I pazienti del FOURIER erano già trattati al meglio delle attuali conoscenze. Se lo studio fosse stato condotto con la popolazione dello studio 4S che partiva da valori iniziali di LDL-C di 190 mg/dl (FOURIER 92 mg/dl) i dati sarebbero stati ben diversi.

La riduzione di eventi cardiovascolari che si ottiene con un farmaco ipolipemizzante dipende infatti dal rischio CV del paziente (più è alto maggiore il beneficio), dall'efficacia del farmaco, ma anche dal punto di partenza delle LDL del paziente cui lo si somministra, più è alto maggiori sono i benefici ottenibili. Tutti questi elementi vanno presi in considerazione quando si valuta la sostenibilità economica della terapia.»

Dal punto di vista della sicurezza cosa si è visto?

«Si è confermata la ottima tollerabilità del farmaco. Questa deriva anche dalla sua natura di anticorpo monoclonale interamente umano. In questo senso si differenzia da un altro farmaco della stessa classe, il bococizumab, che invece è umanizzato (nella struttura anticorpale persiste una parte non umana di origine animale): l'utilizzo di bococizumab si è associato allo sviluppo, in una percentuale significativa di pazienti, di anticorpi diretti contro lo stesso farmaco che ne hanno compromesso l'efficacia ed hanno portato alla sospensione del programma di studi con tale farmaco (SPIRE 1 e SPIRE 2).» Nello studio FOURIER nessuno dei 13700 pazienti cui è stato somministrato evolocumab ha sviluppato anticorpi contro il farmaco.

In sintesi?

«Lo studio di oggi ha chiuso il cerchio su questi farmaci e su evolocumab in particolare. La conferma dell'efficacia e della sua sicurezza sono oramai indiscutibili. Rimane ovviamente da stabilire il giusto ruolo in terapia che dovrà tenere conto anche di considerazioni farmaco economiche e di budget impact. »

STUDIO EBBINGHAUS: NESSUN DANNO COGNITIVO E DI MEMORIA ABBASSANDO MOLTO IL COLESTEROLO CON EVOLOCUMAB

Abbassare il colesterolo LDL a livelli “senza precedenti” con un inibitore della PCSK9 - fino a meno di 25 mg/dl in alcuni pazienti - non influisce negativamente sulla memoria e, più in generale, sulle funzioni cognitive. A dimostrarlo sono i risultati dello studio EBBINGHAUS, presentato a Washington durante l'ultima edizione del congresso dell'American College of Cardiology da **Robert Giugliano**, del Brigham and Women's Hospital di Boston.

EBBINGHAUS è uno studio neurocognitivo *ad hoc* effettuato su pazienti che hanno partecipato allo studio FOURIER, il trial più atteso del meeting di quest'anno, nel quale si sono valutati gli effetti dell'anti-PCSK9 evolocumab su morbilità e mortalità cardiovascolari. Nello studio EBBINGHAUS, in particolare, in un sottogruppo di pazienti che erano stati sottoposti a test cognitivi nello studio FOURIER i ricercatori non hanno trovato differenze significative in termini di performance in una batteria di test neuropsicologici tra i soggetti trattati con evolocumab e i controlli, trattati con placebo.

Inoltre, non è emersa alcuna differenza significativa tra i due bracci dello studio in termini di eventi avversi cognitivi segnalati dal paziente e dal medico.

Parlando con i media dopo la sua presentazione, Giugliano ha detto che i medici devono affrontare una strada in salita quando hanno di fronte pazienti che hanno paura della terapia ipolipemizzante, e il cui desiderio di ridurre il colesterolo LDL si



scontra spesso con la disinformazione che ricavano da internet o un'errata interpretazione dei trial clinici.

Inoltre, una metanalisi a rete condotta da Michael Lipinski (del MedStar Washington Hospital Center) e pubblicata lo scorso anno sullo *European Heart Journal*, ha suggerito che la riduzione delle LDL con inibitori della PCSK9 sia associata a un rischio più che raddoppiato di eventi avversi neurocognitivi.

“L'obiettivo principale era quello di valutare le funzioni cognitive, come la memoria e altre funzioni esecutive, in quanto alcuni piccoli studi osservazionali preliminari su pazienti che avevano raggiunto livelli molto bassi di LDL con le statine avevano mo-

Hermann Ebbinghaus: lo scopritore delle leggi della memoria

Hermann Ebbinghaus (Barmen, 24 gennaio 1850 – Breslavia, 26 febbraio 1909) è stato uno psicologo e filosofo tedesco, precursore degli studi sperimentali sulla memoria. Ebbinghaus identificò la curva dell'apprendimento e la curva dell'oblio.

Ebbinghaus non disponeva di un laboratorio, e svolse le sue ricerche in relativa solitudine, senza alcun collegamento con le università del tempo. Nonostante questo, il suo lavoro è estremamente rigoroso. Con il suo lavoro sulla memoria, Hermann Ebbinghaus fu un precursore della psicologia sperimentale, della quale contribuì a fondare l'orientamento associazionista.

Nella sua ricerca sull'apprendimento usò varie tecniche poi affermatesi in quel campo. L'autore imparava scrupolosamente a memoria gruppi di sillabe senza senso (facendole scorrere in un dispositivo detto mnemometro), per cercare di capire come influiscono sulla memoria fattori come il numero di ripetizioni.

Nel corso delle sue ricerche, Ebbinghaus arrivò ad alcune conclusioni che sono state sostanzialmente confermate dalle ricerche successive, tra queste ricordiamo:

- 1. l'effetto del superapprendimento:** aumentando il numero di ripetizioni la memorizzazione cresce fino ad una certa soglia;
- 2. la curva dell'oblio:** la memoria dei dati appresi in una determinata sessione diminuisce con il passare delle ore e dei giorni. L'oblio è più marcato nelle prime ore e meno dopo un certo numero di ore. Le tracce, passato il primo indebolimento, diventano più tenaci;
- 3. l'apprendimento massivo e distributivo:** distribuire il carico di apprendimento su più sessioni rende la memorizzazione più facile che tentare di apprendere tutto in una sola volta. Per ricordare meglio, bisogna suddividere l'apprendimento in più sedute distanziate;
- 4. l'effetto seriale:** la posizione delle sillabe è importante ai fini della memorizzazione. Le prime e le ultime sillabe di una lista, si ricordano più facilmente di quelle di mezzo.



strato un possibile collegamento tra le statine e un danno alla memoria e altre funzioni” ha spiegato il cardiologo.

Per rispondere a queste preoccupazioni, Giugliano e i colleghi hanno valutato 1204 partecipanti dello studio FOURIER che erano stati sottoposti a test cognitivi al basale, prima e durante la prima somministrazione di evolocumab, e poi durante il follow-up a 6, 12 e 24 mesi e al termine dello studio. Nella coorte studiata, il 20% dei pazienti aveva avuto in precedenza un ictus e il tempo mediano trascorso dall'ultimo ictus era pari a 3,5 anni.

L'endpoint primario dello studio era la memoria di lavoro spaziale.

Dopo 2 anni, ha riferito Giugliano, i ricercatori non hanno trovato “assolutamente nessuna differenza tra evolocumab e placebo”. Anche altre misure, tra cui la valutazione del tempo di reazione, non hanno dato risultati diversi nei due gruppi di trattamento.

Soprattutto, quando gli investigatori hanno stratificato i pazienti in base ai livelli di colesterolo LDL raggiunti, non hanno osservato alcun deterioramento della memoria e delle funzioni esecutive tra i pazienti che avevano raggiunto livelli di colesterolo LDL inferiori a 25 mg/dl grazie a evolocumab.

Lo studio FOURIER

Prima della presentazione dello studio EBBINGHAUS, quella dello studio FOURIER ha catalizzato l'attenzione dei media e della comunità scientifica perché in questo trial i ricercatori hanno mostrato che il trattamento con evolocumab (140 mg ogni 2 settimane o 420 mg al mese) in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare stabile è in grado di ridurre in modo significativo il rischio di eventi cardiovascolari rispetto al placebo.



GUARDA IL VIDEO

Al di là dei risultati principali, lo studio FOURIER ha aperto una nuova strada per la riduzione del colesterolo LDL. Nel trial, infatti, aggiungere l'inibitore della PCSK9 a pazienti che erano già ben trattati con le statine - ben il 70% era in terapia con una statina ad alta efficacia - ha permesso di ridurre ulteriormente il colesterolo LDL del 59%, portandolo da una mediana di 92 mg/dl al basale a 30 mg/dl dopo 48 settimane. Più del 25% dei pazienti, inoltre, ha raggiunto un livello finale di colesterolo LDL inferiore a 20 mg/dl.

Anche se la comunità dei cardiologi ha accolto con grande favore lo studio, in quanto i risultati confermano decisamente l'ipotesi secondo cui “più basso è l'LDL, meglio è”, gli studi precedenti con le statine avevano sollevato preoccupazioni circa i possibili deficit cognitivi associati a livelli molto bassi di colesterolo LDL. Ciò ha portato la Food and Drug Administration ad aggiornare il foglietto illustrativo delle statine in modo da contenere un'avvertenza riguardo alla possibilità di perdita di memoria, confusione e altri disturbi cognitivi associati a questi ipocolesterolemizzanti.



EBBINGHAUS:

- A Cognitive Study of Patients Enrolled in the FOURIER Trial

RP Giugliano, F Mach, K Zavitz, AC Keech, TR Pedersen, MS Sabatine, P Sever, C Kurtz, N Honarpour, BR Ott, on behalf of the EBBINGHAUS Investigators

American College of Cardiology – 66th Annual Scientific Session
Late-Breaking Clinical Trial
March 18, 2017



An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

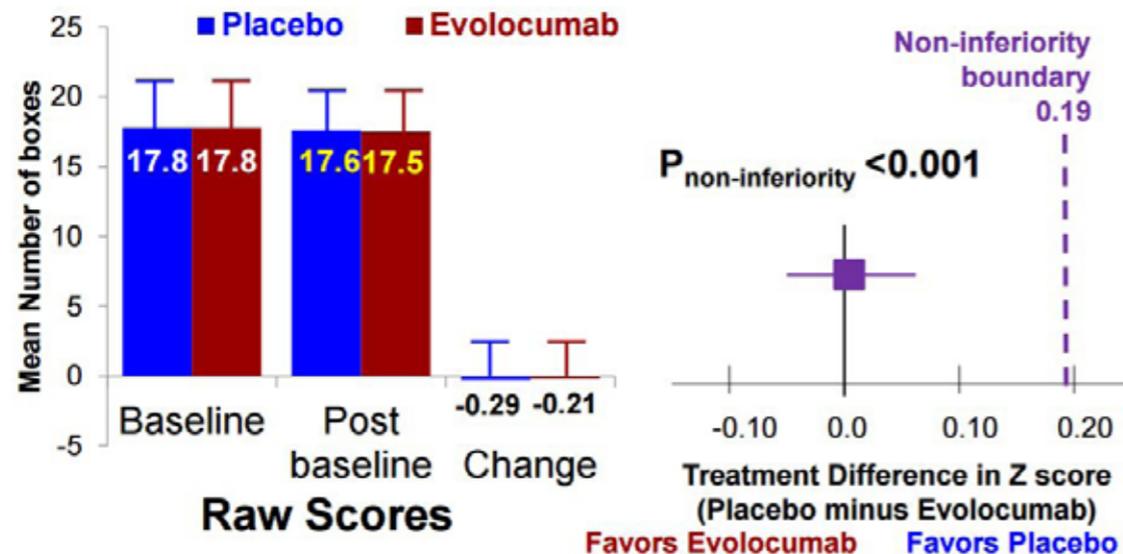
Deepak Bhatt, del Brigham and Women's Hospital di Boston, moderatore della sessione in cui è stato presentato lo studio, ha sottolineato che anche quella di EBBINGHAUS era una delle comunicazioni più attese al meeting dei cardiologi americani, visti i dubbi circa la sicurezza dell'abbassare il colesterolo LDL a livelli molto bassi.

“Credo che questo studio sia estremamente importante perché smonta la credenza, alimentata da internet e dalla blogosfera, che le statine rendano stupidi”, ha detto Bhatt, riferendosi ai timori legati alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL. “I neonati hanno livelli di colesterolo LDL di 20 o 30 mg/dl e stanno formando tessuto cerebrale. Le credenze sugli effetti negativi delle statine sulle funzioni cognitive sono molto diffuse, ma la scienza che ci sta dietro è per lo più pseudoscienza”.

Di contro, nel 2013 è stata pubblicata un'altra ampia metanalisi di studi clinici sulle statine nella quale, in pazienti senza disfun-



Primary Endpoint Spatial Working Memory Strategy Index



An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

P_N is from fixed estimate



Conclusions



In patients with known cardiovascular disease on background statin followed for 20 months

- No differences btw evolocumab vs placebo**
 - A battery of cognitive tests
 - Patient-reported everyday cognition
 - Adverse cognitive events reported by MD
- No evidence of differences in cognitive tests by achieved nadir LDL-C, even <25 mg/dL**



An Academic Research Organization of Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

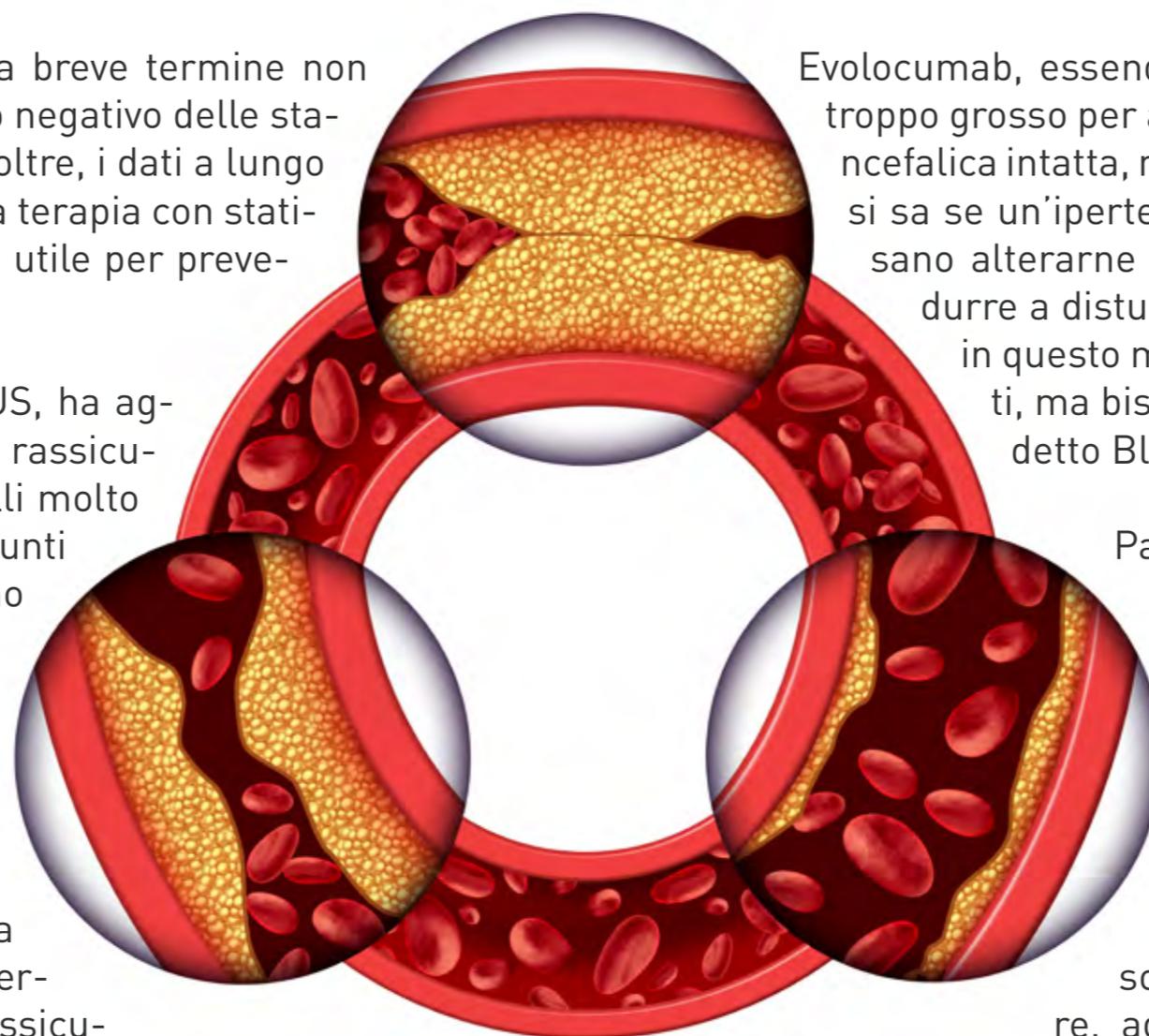
zioni cognitive di base, i dati a breve termine non hanno evidenziato alcun effetto negativo delle statine sulle funzioni cognitive. Inoltre, i dati a lungo termine hanno suggerito che la terapia con statine potrebbe addirittura essere utile per prevenire la demenza.

I dati dello studio EBBINGHAUS, ha aggiunto l'esperto, dovrebbero rassicurare i medici sul fatto che livelli molto bassi di colesterolo LDL raggiunti con mezzi farmacologici paiono sicuri.

Sandra Lewis, del Northwest Cardiovascular Institute di Portland, che ha presieduto la conferenza stampa in cui sono stati annunciati i risultati, ha concordato con il collega, affermando che i dati dovrebbero rassicurare i pazienti e i medici circa il fatto che evolocumab non danneggia le funzioni cognitive.

C'è ancora molto da imparare

Roger Blumenthal, del Johns Hopkins Medical Institute di Baltimora, ha osservato, tuttavia, che la durata del follow-up è ancora relativamente breve.



Evolocumab, essendo un anticorpo monoclonale, è troppo grosso per attraversare la barriera ematoencefalica intatta, ma l'esperto ha ricordato che non si sa se un'ipertensione cronica o il diabete possano alterarne l'integrità, il che potrebbe condurre a disturbi cognitivi. "I dati che abbiamo in questo momento sono molto rassicuranti, ma bisogna proseguire il follow-up" ha detto Blumenthal.

Parlando con i media, Giugliano ha detto che i pazienti dello studio FOURIER inclusi nell'EBBINGHAUS che partecipano all'estensione in aperto continueranno ad essere studiati per valutare eventuali cambiamenti cognitivi. "È importante perché non trattiamo i pazienti solo per 20 mesi" ha detto l'autore, aggiungendo che, fondi permet-

tendo, vorrebbe vedere i pazienti studiati per almeno un decennio o anche di più.

Bibliografia

R.P. Giugliano, et al. EBBINGHAUS: a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. ACC 2017; abstract 404-16. [Leggi](#)

RISULTATI CONTRASTANTI PER L'ANTI-PCSK9 BOCOCIZUMAB. BENEFICI SOLO CON ALTI LIVELLI BASALI DI C-LDL

In un programma clinico che è stato interrotto precocemente, bococizumab, inibitore sperimentale della PCSK9, quando somministrato in aggiunta a una terapia efficace con statine, ha mostrato effetti molto variabili sui livelli di colesterolo-LDL (C-LDL) e non ha portato alcun vantaggio sugli eventi cardiovascolari (CV) nei soggetti con C-LDL inferiore a 100 mg/dL. Peraltro, in pazienti ad alto rischio CV con C-LDL al basale superiore a 100 mg/dL, bococizumab ha ridotto significativamente il rischio di eventi CV del 21% rispetto al placebo. I dati sono presentati all'edizione 2017 dell'American College of Cardiology, in svolgimento a Washington, e pubblicati contestualmente sul "New England Journal of Medicine".

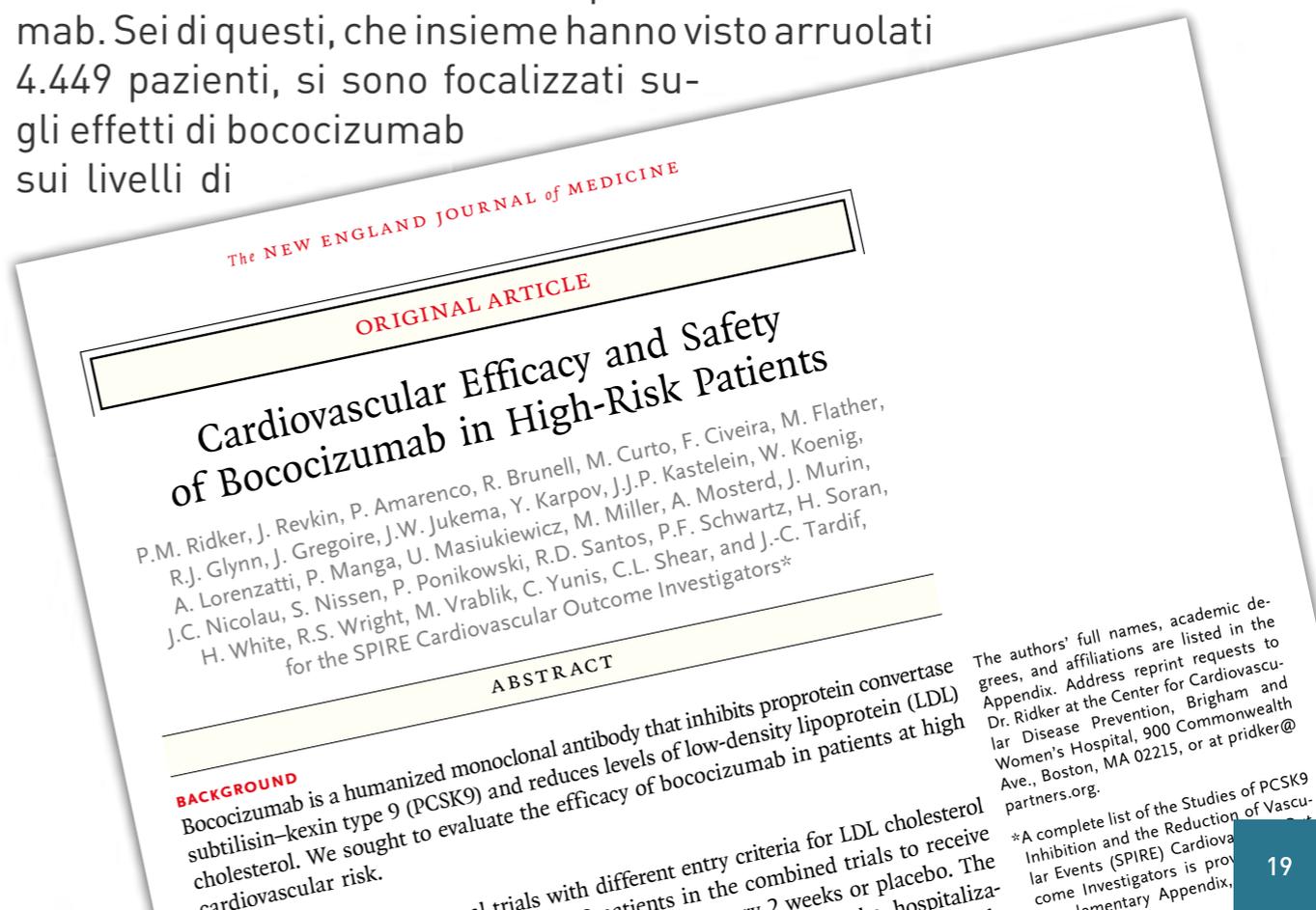
«Questi ultimi risultati supportano l'idea generale che un'ulteriore riduzione di C-LDL, al di là di quanto si possa ottenere con una statina, abbassa ulteriormente i tassi degli eventi CV» ha affermato **Paul M. Ridker**, cardiologo presso il Brigham and Women's Hospital di Boston e autore principale dello studio. «È incoraggiante il fatto di avere trovato una riduzione statisticamente significativa degli eventi tra i pazienti più a rischio che avevano i più alti livelli di LDL».

Lo scorso mese di novembre, Pfizer, l'azienda che ha sviluppato il farmaco, alla luce dei dati degli studi SPIRE 1 e SPIRE 2, aveva preso la decisione di interrompere lo sviluppo clinico. La perdita progressiva di efficacia riscontrata nei due studi e le difficoltà nell'affermarsi commercialmente riscontrate dagli altri

due farmaci di questa classe, hanno determinato la decisione. Secondo l'azienda americana, bococizumab non sarebbe stato in grado di fornire un reale valore aggiunto a pazienti, medici, o azionisti.

Al momento tutti i trial in corso sono stati dunque interrotti. I risultati finali degli studi portati a termine suggeriscono che il farmaco è sicuro ma al contempo mostrano risultati contrastanti sulla sua efficacia.

La ricerca ha incluso otto trial paralleli condotti con bococizumab. Sei di questi, che insieme hanno visto arruolati 4.449 pazienti, si sono focalizzati sugli effetti di bococizumab sui livelli di





C-LDL nel corso del tempo fino a un anno in pazienti con diversi fattori di rischio di base per ipercolesterolemia e malattie cardiache. Gli altri due studi clinici, più ampi, che insieme hanno coinvolto 27.438 pazienti, si sono concentrati sugli outcome CV.

I risultati dei sei studi focalizzati sulla riduzione di C-LDL

Negli studi clinici sono stati arruolati pazienti con una serie di fattori di rischio per malattie cardiache: i partecipanti avevano una malattia CV nota o una combinazione di diabete, malattia renale cronica o malattia vascolare periferica con l'aggiunta di fattori di rischio CV. La maggior parte degli inclusi assumeva anche terapia con statine ad alte dosi per ridurre i livelli di C-LDL. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere bococizumab 150 mg per iniezione sottocutanea o un'iniezione di placebo ogni due settimane.

Nei sei studi focalizzati sui livelli di LDL, bococizumab ha ridotto significativamente il C-LDL, in media del 55% alla 12ma settimana. Tuttavia, questo effetto si è attenuato nel tempo in circa il 10-15% dei pazienti. Inoltre, anche tra i pazienti in cui si è mantenuta la riduzione di C-LDL i trial hanno mostrato ampie variazioni del livello di riduzione raggiunto, con alcuni pazienti che mostravano solo una diminuzione di C-LDL del 15% e altri dell'80%.

Secondo Ridker l'attenuazione della riduzione di C-LDL nel tempo è probabilmente dovuta allo sviluppo di anticorpi anti-farmaco che potrebbero diminuire la quantità di bococizumab nel sangue e, in alcuni pazienti, ridurre notevolmente gli effetti sul C-LDL. Come altri farmaci esistenti, ma a differenza di altri inibitori PCSK9 in fase di sviluppo, bococizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, ovvero una frazione (in questo caso circa il 3%) dei suoi componenti biologici è non-umano. Questi componenti, ha detto Ridker, potrebbero avere innescato lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco in un sottogruppo di pazienti.

Gli studi SPIRE-1 e SPIRE-2 centrati sugli outcome cardiovascolari

I due studi più ampi, presentati a Washington, erano focalizzati sugli esiti CV. Il primo, denominato SPIRE-1, ha coinvolto 16.817 persone con C-LDL maggiore o uguale a 70 mg/dL. Il secondo, definito SPIRE-2, ha visto l'arruolamento di 10.621 persone con C-LDL maggiore o uguale a 100 mg/dL, un livello che indica alto rischio CV. I pazienti dei trial SPIRE-1 e SPIRE-2 sono stati seguiti per una media, rispettivamente, di 7 e 12 mesi, prima che gli studi venissero interrotti.

L'endpoint primario, analogo per SPIRE-1 e SPIRE-2, era un composito di attacco di

cuore non fatale, ictus non fatale, ricovero per angina instabile con necessità di rivascolarizzazione urgente o morte CV. SPIRE-1 non ha mostrato alcuna differenza in questo endpoint tra i pazienti trattati con bococizumab e quelli trattati con placebo.

Nello SPIRE-2 l'endpoint primario si è verificato in 224 pazienti randomizzati a ricevere placebo e in 179 pazienti randomizzati a ricevere bococizumab, che tradotto in termini statistici equivale a una riduzione statisticamente significativa del 21% del rischio tra coloro che assumevano bococizumab a un follow-up medio di 12 mesi.

L'analisi dei risultati combinati di SPIRE-1 e SPIRE-2 ha rivelato che una maggiore riduzione di C-LDL e una più lunga durata di trattamento sono stati entrambi associati a risultati significativamente migliori. I pazienti con riduzione superiore alla media dei livelli di C-LDL avevano una probabilità inferiore del 25% di sperimentare l'endpoint primario rispetto a quelli con riduzione di LDL inferiori alla media. Inoltre, i pazienti trattati con bococizumab per periodi di tempo più lunghi hanno mostrato un rischio significativamente più basso di raggiungere l'endpoint primario rispetto a quelli trattati per periodi più brevi.

Positivi dati di sicurezza ma limiti negli studi

Gli outcome di sicurezza non sono risultati significativamente differenti per bococizumab rispetto al placebo, a eccezione delle reazioni nel sito di iniezione che si sono verificate con maggiore frequenza nei pazienti trattati con bococizumab. Questo dato rafforza ulteriormente la possibilità che il farmaco possa innescare una risposta immunitaria in alcuni pazienti.

«Oltre a sostenere l'ipotesi generale che gli inibitori PCSK9 possono abbassare i tassi degli eventi CV, le differenze in questa classe di farmaci tra gli anticorpi monoclonali terapeutici pienamente umana e umanizzati può essere importante che debba essere presa in considerazione» ha sostenuto Ridker. «Crediamo che le analisi genetiche potrebbe essere molto utile per determinare chi sviluppa o meno anticorpi anti-bococizumab». I risultati degli studi sono limitati dal fatto che i follow-up per SPIRE-1 e SPIRE-2 sono stati interrotti precocemente.

G.O.

Bibliografia:

Ridker PM, et al. Safety and Cardiovascular Event Efficacy of Bococizumab Among 27,000 High Risk Patients. American College of Cardiology's 66th Annual Scientific Session. Washington, 2017.

Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*, 2017 Mar 17. [Epub ahead of print]. [Leggi](#)



ALIROCUMAB RIDUCE L'LDL NEI PAZIENTI CON E SENZA MALATTIA CV ATEROSCLEROTICA

L'inibitore della PCSK-9 alirocumab ha mostrato di ridurre in modo sostanziale i livelli di colesterolo LDL, indipendentemente dal fatto che i pazienti trattati con questo farmaco abbiano o meno una. Il dato emerge da un'analisi degli studi di fase III del programma ODYSSEY, appena presentata all'ultimo congresso dell'American College of Cardiology (ACC), terminato da poco a Washington.

“Gli studi di fase III del programma ODYSSEY sono stati progettati per valutare l'efficacia e la sicurezza di alirocumab in pazienti con e senza malattie cardiovascolari” ha detto Peter H. Jones, del Baylor college of Medicine, di Houston, durante la sua presentazione. “La maggior parte degli studi del programma ODYSSEY sono stati fatti su pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica conclamata, circa il 70% del totale dei pazienti studiati. In quest'analisi volevamo valutare quel 30% senza malattie cardiovascolari e confrontarlo con l'altro gruppo, per vedere se c'erano eventuali differenze di risposta, di sicurezza o di eventi avversi” ha aggiunto il cardiologo.

A tale scopo, Jones e gli altri ricercatori hanno analizzato 4983 pazienti con ipercolesterolemia che avevano partecipato ai 10 trial di fase III del programma di sviluppo clinico di alirocumab ODYSSEY.

Gli autori hanno suddiviso i partecipanti in quattro gruppi in base al dosaggio di alirocumab utilizzato nello studio cui avevano preso parte e a seconda se erano stati assegnati ad alirocumab, ezetimibe o un placebo.



“Alirocumab può essere somministrato alla dose di 75 mg o 100 mg, ma nel pool 1 tutti i partecipanti erano stati trattati con 150 mg o placebo” ha spiegato Jones, aggiungendo che la maggior parte delle informazioni di quest'analisi in realtà proviene dal pool 1, che è lo studio a lungo termine, durato 78 settimane.

“Nel pool 2, 3 e 4 è stata fatta una titolazione con alirocumab” ha detto Jones. “I pazienti sono stati trattati inizialmente con 75 mg, e, se necessario, si aumentava la dose a 150 mg se non raggiungevano il target di LDL a 12 settimane, che era un livello < 70 mg/dl nei pazienti con malattie cardiovascolari e < 100 mg/dl per quelli senza malattie cardiovascolari.

In tre dei quattro gruppi i pazienti erano già in terapia di fondo con statine e l'85% stava assumendo la dose massima tollerata.

Gli outcome di interesse erano l'efficacia e la sicurezza di alirocumab nel ridurre i livelli dei lipidi nei pazienti con e senza malattia cardiovascolare aterosclerotica.

A 24 settimane, la riduzione percentuale del colesterolo LDL è risultata paragonabile nei due gruppi nei pazienti provenienti da studi clinici controllati con placebo, e il raggiungimento dei target di LDL è risultato coerente nei pazienti con o senza malattia cardiovascolare aterosclerotica assegnati ad alirocumab negli studi controllati con ezetimibe.

I 1208 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica assegnati ad alirocumab (150 mg ogni 2 settimane) hanno mostrato una riduzione del 61,9% dei livelli di LDL (errore standard = 0,8) mentre in quelli senza malattia cardiovascolare aterosclerotica assegnati alla stessa dose di alirocumab la riduzione è stata del 55,7% (errore standard = 1,5; P per interazione = 0,2493).

Inoltre, alla settimana 24, i pazienti trattati con alirocumab (150 mg ogni due settimane) che hanno raggiunto il target di LDL sono stati l'80,6% nel gruppo con malattia cardiovascolare aterosclerotica e il 73,9% nel gruppo senza malattia cardiovascolare aterosclerotica (P per l'interazione = 0,7143).

“Il raggiungimento del target è risultato uguale in tutti i gruppi nei quattro pool” ha detto Jones, ed “è interessante notare che il raggiungimento dell'obiettivo appare più basso nel pool 4, ma ancora una volta, nessuno dei pazienti ha raggiunto l'obiettivo utilizzando ezetimibe, è questo è... un buon risultato, perché tutti hanno cominciato con un livello basale di LDL pari a 180 mg/dl, per cui il raggiungimento di un target < a 70 mg/dl e < a 100 mg/dl nel pool 4 era un po' più impegnativo”.



Gli eventi avversi manifestati durante il trattamento e la frequenza delle sospensioni del trattamento sono risultati simili nei pazienti assegnati ad alirocumab e in quelli assegnati a ezetimibe o al placebo, indipendentemente dal fatto che i pazienti al basale avessero o meno una malattia cardiovascolare aterosclerotica.

“Credo – ma questa è una mia opinione personale – che se si guarda al pool 1, dove tutti i pazienti hanno iniziato con 150 mg, si vede il massimo effetto in entrambe le popolazioni di pazienti che hanno iniziato con quella strategia” ha osservato il cardiologo. “Penso che se si desidera arrivare a un livello di LDL più basso, si sente che è più sicuro e si pensa che il paziente meriti

un LDL più basso, si dovrebbero utilizzare i 150 mg fin dall’inizio e non passare attraverso la fase di titolazione. In prevenzione primaria, si potrebbe prendere in considerazione i 75 mg e vedere se il paziente ha bisogno di salire a 150 mg, ma ho un po’ l’idea che se si inizia a 150 mg e si ritiene che l’LDL sia diventato troppo basso, si ha la possibilità di tornare indietro a 75 mg” ha concluso Jones.

Bibliografia

P. Jones, et al. *Alirocumab Efficacy and Safety in Patients With Hypercholesterolemia and With or Without Clinical Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Randomized Trials*. ACC 2017; abstract 1133M-03. [Leggi](#)



ALIROCUMAB SICURO A LUNGO TERMINE NELLA REAL LIFE NEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE

Durante l'estensione in aperto di quattro studi di fase III del programma ODYSSEY (FH I; FH II; LONG TERM; HIGH FH), che prevedeva almeno 12 mesi di trattamento in aperto dopo i 18 mesi di trattamento in doppio cieco, l'inibitore della PCSK9 alirocumab è risultato generalmente ben tollerato e non sono comparse problematiche nuove inerenti alla sicurezza nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote. Questi dati di sicurezza a lungo termine del nuovo anti-colesterolo di Sanofi sono stati presentati di recente a Washington all'ultimo congresso dell'American College of Cardiology (ACC).

L'analisi mostra, inoltre, che durante l'estensione il profilo di sicurezza del farmaco è apparso simile indipendentemente dal trattamento ricevuto dai pazienti nello studio precedente randomizzato e coerente con quello emerso durante i 18 mesi precedenti di trattamento in doppio cieco.

All'estensione hanno partecipato in totale 985 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote degli studi ODYSSEY FH I, FH II, LONG TERM e HIGH FH, già in terapia con la dose massima tollerata di una statina e in alcuni casi anche con altre terapie ipolipemizzanti, di cui 655 nello studio di partenza erano stati trattati con alirocumab e 330 con il placebo.

I pazienti che arrivavano dagli studi FH I, II e FH e LONG TERM hanno iniziato il trattamento con alirocumab 75 mg ogni 2 settimane mentre quelli provenienti dall'HIGH FH hanno iniziato con

150 mg ogni 2 settimane. Dopo 12 settimane di trattamento, gli sperimentatori potevano aggiustare la dose dell'anticorpo, passando da 75 a 150 mg ogni 2 settimane o viceversa, sulla base del giudizio clinico e dei livelli di colesterolo LDL raggiunti dal paziente. Inoltre, durante l'estensione, i pazienti hanno continuato ad essere trattati, per quanto possibile, con la dose massima tollerata della statina ed eventualmente con le altre terapie ipolipemizzanti assunte durante lo studio di partenza.

Nell'analisi presentata all'ACC, gli autori, coordinati da John R Guyton, del Duke University Medical Center di Durham hanno confrontato gli outcome di sicurezza dei pazienti che erano stati trattati con alirocumab con quelli dei pazienti che erano stati trattati con un placebo negli studi randomizzati (per 18 mesi), dopo che tutti erano stati trattati per almeno 12 mesi in aperto con alirocumab.

Complessivamente, la durata dell'esposizione ad alirocumab è stata in media di 73,4 settimane. In questo lasso di tempo, il 77,4% dei pazienti ha manifestato effetti indesiderati durante il trattamento e il 2,2% lo ha sospeso a causa di tali effetti indesiderati.

La percentuale di pazienti che hanno riferito un qualunque effetto indesiderato durante il trattamento è risultata simile nel gruppo trattato in precedenza con alirocumab (78,8%) e in quello trattato precedentemente con un placebo (74,5%).

Gli eventi avversi riportati con maggiore frequenza durante il trattamento sono stati la rinofaringite (11,7%; 11,1% nel gruppo trattato in precedenza con alirocumab, 12,7% in quello trattato precedentemente con un placebo), l'influenza (8,3%; rispettivamente 8,4% e 8,2%) e le infezioni del tratto respiratorio superiore (7,9%; rispettivamente 8,5% e 6,7%).

I profili di sicurezza sono risultati simili nei pazienti trattati con alirocumab e in quelli trattati con placebo negli studi randomizzati, ad eccezione delle reazioni nella sede dell'iniezione, che hanno avuto una frequenza più bassa nei pazienti trattati in origine con l'anticorpo rispetto a quelli originariamente assegnati al gruppo di controllo (3,5% contro 7,9%).

Un paziente (0,1%) ha interrotto il trattamento a causa di una reazione nella sede dell'iniezione, uno (0,1%) a causa di un evento avverso neurocognitivo e uno (0,1%) per un evento avverso epatico.

Pertanto, concludono Guyton e i colleghi, nell'estensione in aperto il profilo di sicurezza di alirocumab è risultato simile a prescindere dal trattamento al quale erano stati assegnati i pazienti negli studi randomizzati di partenza e in linea con quello emerso durante questi studi.

Alessandra Terzaghi

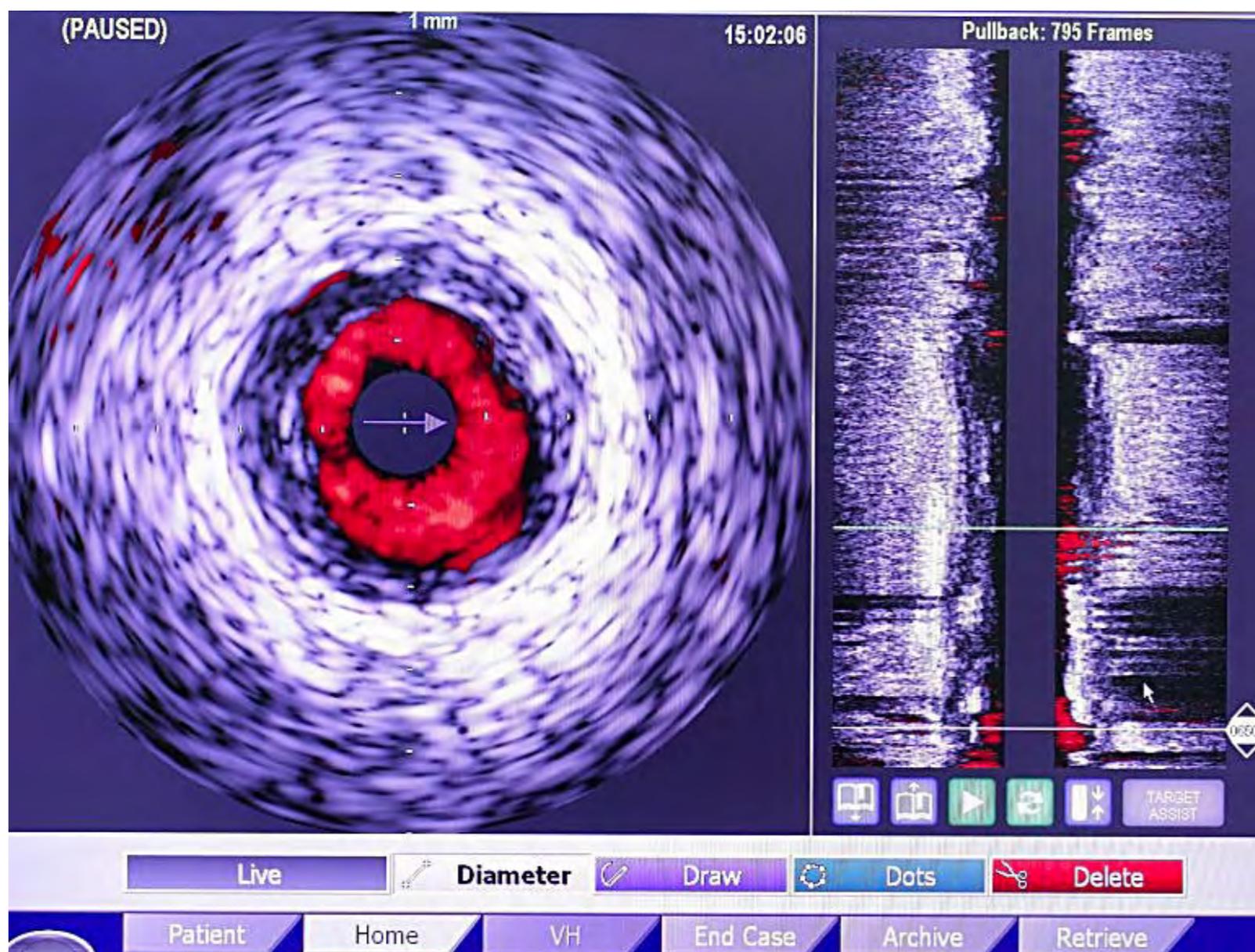
Bibliografia

J.R. Guyton, et al. *Alirocumab treatment in a real world setting: safety update from an open-label treatment extension to the odyssey program for patients with heterozygous familial hypercholesterolemia*. ACC 2017; abstract 1133M-07. [Leggi](#)



TERAPIE MIRATE A INNALZARE LE HDL PER RIDURRE LA CORONAROSCLEROSI. INSUCCESSO ANCHE DAL TRIAL CARAT

Ancora una volta, una terapia per il miglioramento del profilo lipidico ispirata all'innalzamento delle lipoproteine ad alta densità (HDL) non ha raggiunto l'obiettivo quando è stata messa alla prova in uno studio clinico. Lo dimostrano i negativi risultati dello studio CARAT, presentati durante il congresso dell'American College of Cardiology, a Washington.



Nonostante vi siano ancora studi clinici in corso con altre terapie correlate alle HDL, la maggior parte degli esperti ormai ritiene che sia giunto il momento di rivolgere l'attenzione altrove e rinunciare alle HDL come modello utile per nuove terapie e sperimentazioni.

La sindrome coronarica acuta ha luogo quando l'afflusso di sangue al cuore viene improvvisamente bloccato e può assumere la forma di un attacco di cuore o un'angina instabile, un dolore al torace che può essere la spia di un attacco cardiaco imminente. Gli studi suggeriscono che circa il 12% dei pazienti con sindrome coronarica acuta andrà incontro a un altro blocco del flusso ematico al cuore entro un anno dal primo evento, nonostante l'assunzione di farmaci per ridurre tale rischio.

I trattamenti standard per ridurre il rischio sia di infarto sia di ictus si sono concentrati sulla riduzione dei livelli ematici di colesterolo LDL (LDL-C), cioè del coleste-

rolo “cattivo”, perché questa forma di colesterolo contribuisce allo sviluppo di placche sulle pareti arteriose, rendendole più strette, più rigide e più inclini ad essere ostruite da un coagulo di sangue.

Tuttavia, alcuni ricercatori hanno cercato di sviluppare trattamenti che aumentano l'HDL-C. Gli studi suggeriscono che i livelli normali di HDL-C (40 negli uomini, sopra i 50 nelle donne) possono proteggere contro l'infarto e l'ictus, riducendo l'infiammazione e prevenendo la formazione dei coaguli. Bassi livelli di HDL-C, al contrario, hanno dimostrato di aumentare il rischio di attacchi cardiaci e ictus.

Una strategia per aumentare i livelli di HDL-C è stata quella di creare un HDL-C sintetico che imita la struttura biologica e la funzione dell'HDL-C naturale, con la speranza che, una volta iniettato, questo prodotto potesse contribuire a eliminare più grasso e colesterolo cattivo, ridurre la placca arteriosa e ridurre il rischio di infarto e ictus.

“Lo studio non ha centrato il bersaglio dell'endpoint primario, rappresentato dalla variazione del volume dei depositi di grasso in un'arteria coronaria risultata in precedenza ostruita almeno del 30%” ha spiegato in conferenza stampa Stephen Nicholls, direttore del South Australian Health and Medical Research Institute di Adelaide, e autore principale dello studio.

“In generale, CER-001 è risultato ben tollerato, ma non ha avuto alcun effetto rilevante sulla placca arteriosa rispetto alle iniezioni di placebo e ciò suggerisce che CER-001 a basso dosaggio non sia un agente promettente per il trattamento di pazienti con sindrome coronarica acuta” ha aggiunto il cardiologo.

Studi preliminari promettenti

Gli studi preliminari del CER-001 un pre-beta HDL mimetico, avevano mostrato un possibile beneficio nei pazienti con sindrome coronarica acuta o dislipidemia genetica.

«I primi studi di imaging avevano evidenziato effetti favorevoli derivanti dalle infusioni di HDL sull'aterosclerosi coronarica» ha ricordato il primo autore dello studio CARAT, **Stephen Nicholls**, del South Australian Health and Medical Research Institute di Adelaide (Australia). «Questo aveva fornito le basi per lo sviluppo di agenti mirati alle HDL come potenziali terapie antiaterosclerotiche».

Lo studio CARAT

Nello studio CARAT, un trial multicentrico a cui hanno partecipato centri di Australia, Ungheria, Paesi Bassi e Stati Uniti, sono stati coinvolti 301 pazienti (età media circa 60 anni, per l'80% maschi) che avevano avuto di recente un attacco di cuore e nei quali la coronarografia mostrava un'ostruzione superiore al 30% con depositi di grasso (cioè, un volume dell'ateroma di oltre il 30%). Sono stati esclusi i pazienti con diabete non controllato, livelli di trigliceridi estremamente elevati, insufficienza cardiaca o malattie epatiche o renali.

I partecipanti sono stati assegnati alla somministrazione di 10 infusioni di CER-100 o un placebo. Da una a 3 settimane dopo l'ultima infusione, sono stati sottoposti a una seconda coronarografia della stessa coronaria che in precedenza era risultata ostruita di almeno il 30%. Oltre a confrontare le due coronarografie e misurare la variazione del volume dei depositi lipidici (endpoint primario dello studio), Nicholls e colleghi hanno anche eseguito ulteriori misurazioni del volume della placca e misurato i livelli di colesterolo, oltre alla sicurezza e tollerabilità. Il volume della placca è diminuito dello 0,41% nel gruppo placebo e 0,09% nel gruppo CER-001, ma la differenza tra i due gruppi non è risultata statisticamente significativa. L'analisi dei principali endpoint secondari ha evidenziato una riduzione del volume totale dell'ateroma di 6,6 mm³ nel gruppo placebo e 5,6 mm³ nel gruppo CER-001 e una regressione in percentuale del volume dell'ateroma nel 57,7% dei pazienti trattati con placebo e 53,3% dei pazienti trattati con CER-001. Nessuna di queste differenze ha raggiunto la significatività statistica. I livelli di LDC-C

sono diminuiti della stessa entità nei due gruppi di trattamento e l'incidenza degli eventi avversi è risultata bassa e simile in entrambi i gruppi.

“Siamo delusi dal fatto che CER-001 a basso dosaggio non abbia mostrato alcun beneficio in una popolazione di pazienti a rischio elevato di sindrome coronarica acuta” ha detto Nicholls.

L'autore ha aggiunto che in ogni caso lui e i colleghi continueranno ad analizzare i dati dello studio CARAT al fine di comprendere appieno i risultati dello studio, e continueranno a cercare terapie efficaci per ridurre il rischio residuo di sindrome coronarica acuta.

Ormai vincente l'ipotesi di agire sulle LDL

Il trial CARAT, ha ammesso Nicholls, «è un altro risultato deludente per questo agente a basse dosi dopo sindrome coronarica acuta. Se possa avere un effetto valido in altri contesti clinici può essere determinato solo da altri trial clinici, ma ritengo che il campo delle HDL continui a rimanere una promessa non mantenuta».

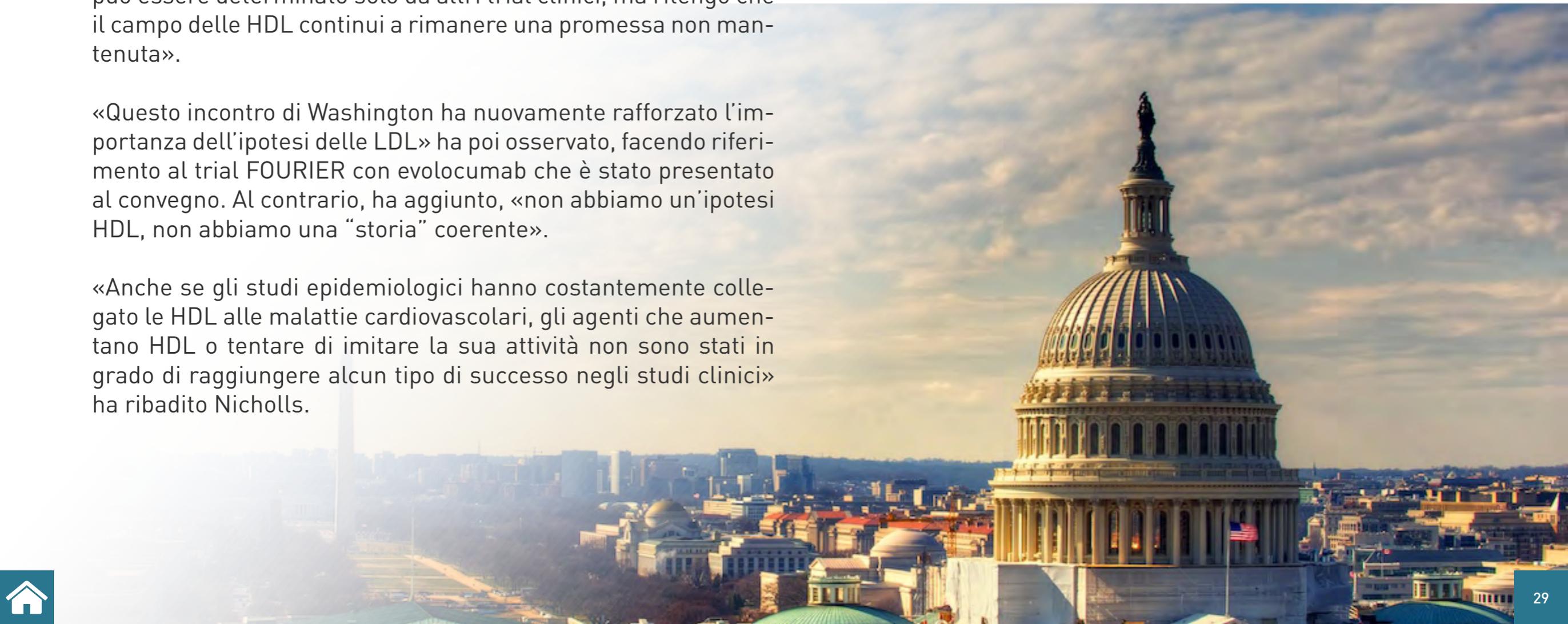
«Questo incontro di Washington ha nuovamente rafforzato l'importanza dell'ipotesi delle LDL» ha poi osservato, facendo riferimento al trial FOURIER con evolocumab che è stato presentato al convegno. Al contrario, ha aggiunto, «non abbiamo un'ipotesi HDL, non abbiamo una “storia” coerente».

«Anche se gli studi epidemiologici hanno costantemente collegato le HDL alle malattie cardiovascolari, gli agenti che aumentano HDL o tentare di imitare la sua attività non sono stati in grado di raggiungere alcun tipo di successo negli studi clinici» ha ribadito Nicholls.

Negli ultimi anni, studi genetici, compresi studi di randomizzazione mendeliana, hanno portato a uno spostamento dell'attenzione da un ruolo causale delle HDL a un ruolo causale dei trigliceridi, anche se le HDL rimangono un utile marcatore di rischio. Nicholls ha affermato che era molto interessato a vedere più trial mirati ai trigliceridi, compresi quelli che utilizzano olio di pesce e altri nuovi agenti specificamente progettati per rivolgersi ai trigliceridi associati alle lipoproteine.

Bibliografia

S. Nicholls, et al. *Effect of Serial Infusions of CER-001, a Pre-Beta High-Density Lipoprotein Mimetic on Coronary Atherosclerosis: Results of the CARAT Study*. ACC 2017; abstract 404-14. [Leggi](#)



ORION-1, POSITIVO IL NUOVO APPROCCIO PER RIDURRE LA PCSK-9: L'INTERFERENZA CON L'RNA-MESSAGGERO

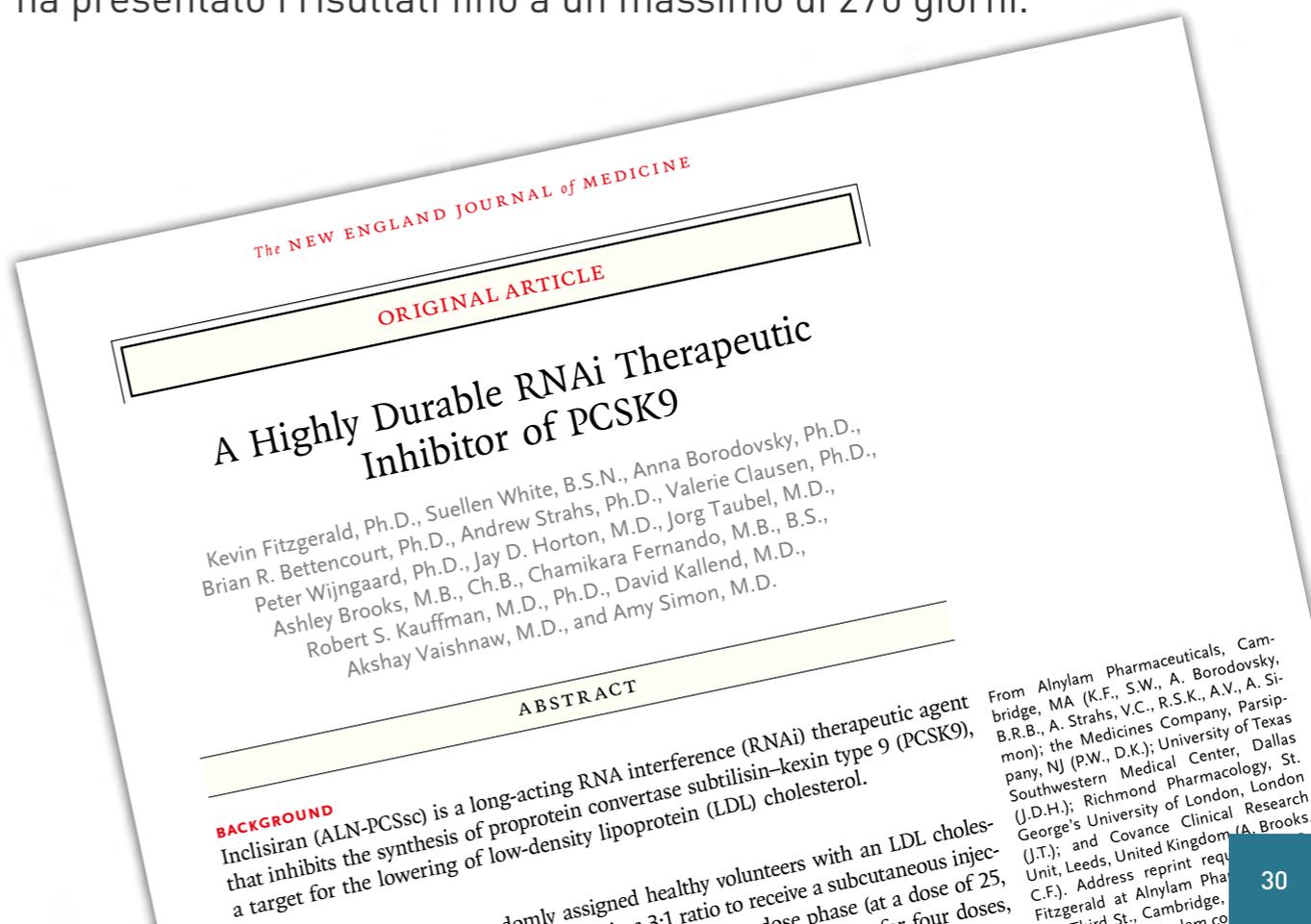
Secondo i risultati dello studio ORION-1 – presentati al 66° meeting annuale dell'American College of Cardiology (ACC) in corso a Washington e pubblicati online contestualmente sul “**New England Journal of Medicine**” - un nuovo approccio per ridurre il colesterolo-LDL (C-LDL) basato sul farmaco inclisiran a RNA-interferenza, fornisce riduzioni significative, dose-dipendenti e sostenute a 180 e 240 giorni dei livelli di C-LDL in pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Kausik K. Ray, docente di Sanità Pubblica presso il Dipartimento di Cure Primarie all'Imperial College di Londra (UK), e colleghi hanno valutato sei diverse dosi di inclisiran - che interferisce con l'RNA-messaggero di PCSK9 e quindi con la sua produzione a livello del fegato - in 501 pazienti (età media: 63 anni, donne: 35%) nel trial ORION-1 di Fase 2 in doppio cieco, controllato con placebo.

Circa il 69% dei pazienti era affetto da malattia cardiovascolare aterosclerotica, il 24% aveva il diabete, il 5% era colpito da ipercolesterolemia familiare e il 13% era stato in trattamento per prevenzione primaria. Quando è iniziato lo studio, il 73% dei pazienti era in trattamento con una statina e il 31% assumeva ezetimibe. Gli adulti eleggibili dovevano avere alto rischio di malattia cardiovascolare ed elevati livelli di C-LDL (superiori a 70 o 100 mg/dL per i soggetti con o senza una storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica, rispettivamente).

I partecipanti sono stati randomizzati a uno di otto gruppi: una dose di placebo o 200, 300 o 500 mg di inclisiran il giorno 1 o due dosi di placebo o 100, 200 o 300 mg di inclisiran il giorno 1 e il giorno 90. In totale, 497 pazienti hanno ricevuto placebo o inclisiran e sono stati inclusi nell'analisi di efficacia e sicurezza.

Oltre all'endpoint primario di riduzione percentuale rispetto al basale C-LDL-C al 180° giorno, è stato valutato anche il cambiamento nei livelli di PCSK9. I ricercatori hanno condotto valutazioni di fine trial al giorno 210 in alcuni pazienti. Ray all'ACC ha presentato i risultati fino a un massimo di 270 giorni.



Regime basato su due iniezioni sottocutanee, una ogni 3 o 6 mesi

Dopo due dosi di inclisiran, i livelli di LDL-C sono diminuiti rispetto al basale del 34,2% al 44,1% al giorno 90 e del 41,1% al 54,6% al giorno 120. L'endpoint primario di riduzione di LDL-C a 180 giorni è stato ridotto del 27,9-41,9% con un'iniezione sottocutanea e del 35,5-52,6% con due iniezioni contro un aumento del 2,1% nel gruppo placebo ($p < 0,001$). A 240 giorni, le riduzioni di PCSK9 e C-LDL sono rimaste significativamente inferiori rispetto al basale con tutte le dosi studiate di inclisiran.

Due iniezioni di 300 mg di inclisiran hanno prodotto la più grande riduzione di C-LDL, con il 48% dei pazienti trattati con questa dose che ha raggiunto un livello di LDL-C inferiore a 50 mg/dL. Il livello medio basale di C-LDL era di 128,2 mg/dL e il livello basale di PCSK9 basale era di 424,3 ng/mL.

I livelli di PCSK9 sono diminuiti rispetto al basale in media del 59,6%-68,7% nel range delle dosi (da 100 a 500 mg) 14 giorni dopo una iniezione di inclisiran, mentre i livelli di PCSK9 sono aumentati del 3,8% con placebo. A 30 giorni, i livelli di PCSK9 sono diminuiti ulteriormente con inclisiran, dal 66,2% al 74,0% rispetto al basale.

Il tasso di eventi avversi gravi è stato dell'11% con inclisiran e dell'8% con placebo. Reazioni al sito di iniezione si sono verificate nel 5% dei pazienti che hanno ricevuto inclisiran. Le iniezioni sono state eseguite ogni tre o sei mesi. I risultati di questo studio saranno la base per stabilire la dose e il regime di dosaggio per lo studio di outcome cardiovascolare di Fase 3 con questo farmaco.

Risultato ottimale: doppia dose iniziale e seconda iniezione dopo 6 mesi

La dose ottimale di inclisiran è dunque risultata essere quella di 300 mg per due volte. «Con una iniezione di partenza di due dosi, c'è un ulteriore calo PCSK9 (rispetto a una singola dose), e questo ancora una volta si è mantenuto finora, al giorno 270, o a 9 mesi» ha osservato Ray.

«Osservando il giorno 270, si nota che la riduzione percentuale è molto simile a quella che si rileva al giorno 90, suggerendo che questo potrebbe essere un tempo ottimale per la successiva iniezione, ovvero un intervallo di dosaggio di 6 mesi potrebbe essere possibile» ha continuato. «È importante sottolineare che, se si guarda lungo un periodo di 9 mesi, la riduzione media nel tempo di LDL-C è del 50%».

«Tutti i pazienti hanno risposto» ha aggiunto. «La dose ottimale di 300 mg somministrata due volte come regime di partenza sembra consentire un successivo intervallo di dosaggio di 6 mesi. Tutti i pazienti sembravano rispondere e, a 6 mesi, la riduzione media del colesterolo C-LDL era del 52,6%, con una risposta massima di quasi l'81%» ha ulteriormente spiegato.

Lo specifico schema posologico di inclisiran dovrebbe distinguere le potenzialità di questo agente ipocolesterolemizzante rispetto ai più noti anticorpi inibitori della PCSK9 che vengono iniettati ogni poche settimane.

G.O.

Bibliografia:

Ray KK, et al. *Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. American College of Cardiology's 66th Annual Scientific Session. Washington, 2017.*

Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. *Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med, 2017 Mar 17. [Epub ahead of print]. [Leggi](#)*

NESSUN DANNO COGNITIVO CON ATORVASTATINA AD ALTO DOSAGGIO, MA LIEVI VARIAZIONI ALLA RM CEREBRALE

Trattare i pazienti con atorvastatina ad alte dosi non compromette la memoria in soggetti sani sottoposti alla terapia ipolipemizzante. Il trattamento con la statina, tuttavia, si associa ad alcuni piccoli cambiamenti nelle misure di risonanza magnetica (Rm) funzionale, tra cui differenze di attivazione neurale regionale quando i pazienti prendono le statine e quando non le prendono e rispetto al placebo: Lo evidenziano i risultati di uno studio presentato a Washington durante l'ultima edizione del convegno annuale dell'American College of Cardiology (ACC).

La prima firmataria dello studio, Beth Taylor, dell'Hartford Hospital e dell'Università del Connecticut, ha detto che i dati "non forniscono evidenze convincenti di una disfunzione della memoria verbale o non verbale misurabile dovuta alle statine".

Anche se i risultati nel complesso sono rassicuranti, le implicazioni cliniche delle differenze regionali osservate nell'attivazione neurale non sono chiare. "Certamente meritano di essere valutate in uno studio clinico più ampio" ha detto l'autrice. "Forse la risonanza magnetica funzionale può essere uno strumento più sensibile per evidenziare le differenze, proprio come nel muscolo. Queste differenze potrebbero contribuire alle segnalazioni sporadiche di casi di perdita di memoria e confusione? Non lo sappiamo" ha aggiunto la Taylor.

Neil Stone, della Northwestern University School of Medicine di Chicago, uno degli esperti invitati a discutere lo studio e coordi-

natore del board che ha redatto le linee guida congiunte sul colesterolo dell'American College of Cardiology/American Heart Association, ha detto che quando lui e i colleghi stavano preparando le raccomandazioni hanno preso in esame i dati provenienti da studi randomizzati controllati e metanalisi di qualità elevata, senza riuscire a trovare "un segnale netto" di una correlazione tra terapia con statine e deterioramento cognitivo.

"Abbiamo anche notato che in molti studi randomizzati e controllati una persona su cinque, specie fra gli ultrasessantenni, aveva problemi cognitivi, ma questi non erano più comuni nei pazienti trattati con le statine. Bisogna essere consapevoli del fatto che le anomalie cognitive sono frequenti quando si invecchia" ha aggiunto l'esperto.

Problemi neurologici comuni nei pazienti trattati con statine

Lievi disturbi a carico del sistema nervoso centrale sono al secondo posto fra gli effetti collaterali più comuni della terapia con statine (al primo ci sono debolezza e dolori muscolari). Nel 2012, la Food and Drug Administration (Fda) ha aggiornato il bugiardo delle statine aggiungendo un'avvertenza sulla possibilità di perdita di memoria, confusione e altri disturbi cognitivi associati a questi ipolipemizzanti.

"La decisione dell'Fda in realtà è un po' sorprendente, perché i risultati degli studi sugli effetti delle statine sul sistema ner-

voso centrale erano nella migliore delle ipotesi non conclusivi” ha detto la Taylor. “Ci sono stati alcuni studi che hanno mostrato effetti positivi, alcuni che hanno mostrato un rallentamento della progressione della malattia, altri che non hanno mostrato alcun effetto e alcuni piccoli studi che hanno mostrato lievi cali di memoria. Questo è un problema perché un sacco di studi fino ad oggi sono stati studi osservazionali, che sono soggetti a bias di prescrizione”.

Inoltre, ha rimarcato l'autrice, i test neuropsicologici utilizzati per valutare gli effetti delle statine sul sistema nervoso centrale sono stati progettati principalmente per la valutazione dei pazienti con ictus o malattia di Alzheimer, e non per rilevare questi cambiamenti molto piccoli e sensibili che si potrebbero osservare con le statine.

Nello studio presentato all'ACC, i ricercatori hanno analizzato pazienti che avevano partecipato allo studio STOMP, un trial pubblicato nel 2012 in cui atorvastatina ha mostrato di non ridurre la forza muscolare, ma di aumentare i livelli di creatin-chinasi. L'analisi ha riguardato 66 pazienti trattati con atorvastatina

80 mg e 84 trattati con un placebo e i ricercatori hanno valutato le funzioni cognitive dei pazienti trattati con atorvastatina dopo che erano stati trattati con il farmaco per 6 mesi e 2 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

I pazienti sono stati sottoposti a una serie di test neuropsicologici per valutare l'apprendimento e la memoria, oltre a due test di risonanza magnetica funzionale. In una valutazione di risonanza magnetica, ai pazienti è stato chiesto di memorizzare e riconoscere diverse immagini astratte, un test che attiva le regioni mediale temporale, del cingolato, frontale inferiore e parietale posteriore del cervello. Nel secondo test di risonanza magnetica si è valutata anche la memoria di lavoro verbale: memorizzare un insieme di consonanti, mantenerne la memoria e il suono dopo un periodo di riposo, e poi recuperarle. Anche in questo caso, il test è stato progettato per attivare specifiche regioni del cervello.

Per quanto riguarda gli altri test neuropsicologici, ha riferito la Taylor, i ricercatori hanno osservato solo differenze minime tra i pazienti trattati con le statine e quelli trattati con un place-



bo. Inoltre, risultati di un questionario completo che comprende difficoltà auto-riferite nella percezione, nella memoria e nel funzionamento motorio non hanno mostrato alcuna differenza significativa tra quando i pazienti assumevano con le statine e quando non le prendevano.

I pattern di attivazione regionale valutati con la risonanza magnetica sono risultati quasi identici nei pazienti trattati con statine quando assumevano il farmaco e quando non lo assumevano e nei pazienti trattati con il placebo. La Taylor ha osservato che i partecipanti trattati con atorvastatina hanno mostrato lievi alterazioni dei pattern di attivazione neurale regionale sia quando stavano assumendo il farmaco sia quando non lo stavano assumendo rispetto ai pazienti trattati con placebo, in particolare nelle regioni del lobulo paracentrale e del precuneus durante il test della memoria astratta e del putamen destro durante il test della memoria di lavoro verbale. Il fatto che le differenze di attivazione neurale rispetto al placebo siano state viste sia quando i pazienti stavano assumendo atorvastatina sia quando non prendevano il farmaco rende difficile capire quale sia il significato dei risultati.

Cosa potrebbe accadere nei pazienti più anziani?

Douglas Mann, della Washington University School of Medicine di St. Louis, nel Missouri, uno dei due chairman della sessione in cui sono stati presentati i risultati, ha osservato che i pazienti inclusi nell'analisi erano sani e avevano un'età media di 48 anni quando sono stati randomizzati. "La fascia di età studiata è relativamente giovane e il più delle volte, di solito, queste persone non prendono le statine" ha detto l'esperto. "C'è il dubbio che se l'effetto biologico è piccolo e se lo si fosse valutato su un pa-

ziente di 70 anni, forse i ricercatori avrebbero visto qualcosa di diverso".

La Taylor ha riconosciuto che i pazienti erano giovani, ma ha aggiunto che quando lei e i colleghi hanno esaminato gli outcome in alcuni dei pazienti più anziani inclusi nella loro analisi, non hanno visto alcun effetto età-specifico". Tuttavia, ha osservato, lo studio era sottodimensionato per poter valutare effetti età-specifici.

I dati attuali di risonanza magnetica suggeriscono che servono ulteriori studi, ha detto Stone, il quale ha anche sottolineato che quando i ricercatori studiano aspetti molteplici dei processi cognitivi e della memoria, le analisi statistiche devono essere adeguate per tener conto delle misurazioni ripetute. La Taylor ha concordato sul fatto che i dati di risonanza magnetica funzionale potrebbero essere soggetti a bias derivanti da queste misurazioni ripetute, ma ha detto che nella loro analisi lei e i colleghi hanno aggiustato i dati tenendo conto dei confronti multipli.

Bibliografia

B. Taylor, et al. The Effect of High-Dose Atorvastatin on Neuronal Activity and Cognitive Function. ACC 2017; abstract 415-10. [Leggi](#)

SCOMPENSO CARDIACO

- Scompenso cardiaco e diabete, sacubitril/valsartan migliora il controllo glicemico rispetto a enalapril 36
- Levosimendan usato come prevenzione negli interventi con macchina cuore-polmone non migliora gli outcome 38



SCOMPENSO CARDIACO E DIABETE, SACUBITRIL/VALSARTAN MIGLIORA IL CONTROLLO GLICEMICO RISPETTO A ENALAPRIL

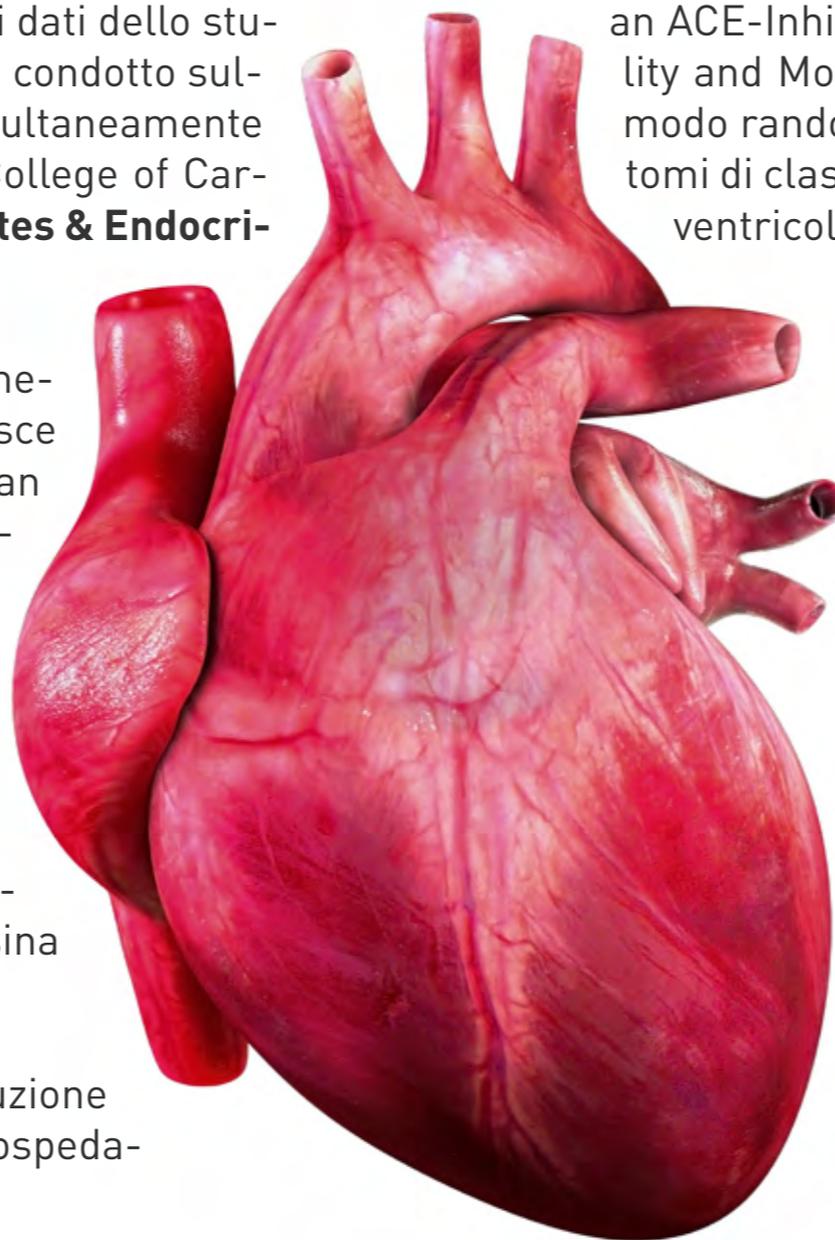
Una nuova analisi condotta in un sottogruppo di pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione (HFrEF) e diabete, suggerisce che il trattamento con sacubitril/valsartan migliora il controllo glicemico rispetto all'ACE inibitore enalapril. I risultati dell'analisi si basano sui dati dello studio PARADIGM-HF, il più ampio trial mai condotto sullo scompenso cardiaco, e sono stati simultaneamente presentati al congresso dell'American College of Cardiology e pubblicati su **The Lancet Diabetes & Endocrinology**.

Sacubitril/valsartan è una molecola chimica composta da una sezione che inibisce la neprilisina (sacubitril) e da valsartan che inibisce l'angiotensina II. La neprilisina è un enzima che degrada i peptidi natriuretici atriali (ANP e BNP) e al contempo inibisce la degradazione dell'endotelina e dell'angiotensina II. Nel complesso il farmaco inibisce la via di degradazione dei peptidi natriuretici aumentandone la concentrazione e, contemporaneamente, inibisce l'angiotensina II e l'endotelina.

Sacubitril/valsartan è indicato per la riduzione del rischio di morte cardiovascolare e ospeda-

lizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con scompenso cronico (NYHA Class II-IV) e ridotta frazione di eiezione. Il medicinale non è indicato per il trattamento del diabete.

Il trial PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI With an ACE-Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure) aveva assegnato in modo randomizzato 8.399 pazienti con HF cronico, sintomi di classe NYHA II-IV e una frazione di eiezione (EF) ventricolare sinistra.



I nuovi dati dimostrano che il farmaco riduce i livelli di emoglobina glicata dopo un anno di trattamento e l'effetto perdura per un periodo superiore a tre anni.

“Il diabete è uno dei principali fattori di rischio nei pazienti con scompenso cardiaco ed è fortemente legato alla progressione della malattia, aumentando il rischio di ospedalizzazione e decesso”, spiega Scott Solomon, MD, direttore del Noninvasive Cardiology, Brigham and Women's Hospital, professore di medicina alla Harvard Medical School, e principale autore della pubblicazione. “Questa analisi suggerisce che, in aggiunta ai benefici osservati sullo scompenso, il farmaco potrebbe essere

anche di aiuto per il controllo glicemico nei pazienti che, oltre all'insufficienza cardiaca presentano anche diabete”.

L'analisi è stata condotta su 3.778 pazienti con insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione ventricolare arruolati nello studio PARADIGM-HF che avevano ricevuto una diagnosi di diabete o con livelli basali di emoglobina glicata $\geq 6.5\%$. Il 98% dei soggetti analizzati soffriva di diabete di tipo 2. Gli esperti hanno confrontato gli effetti di sacubitril/valsartan rispetto a enalapril sul controllo glicemico attraverso la misurazione dei livelli di emoglobina glicata al basale e a 1, 2 e 3 anni di follow up e attraverso la valutazione dell'uso di farmaci anti-iperglicemici o insulina durante lo studio.

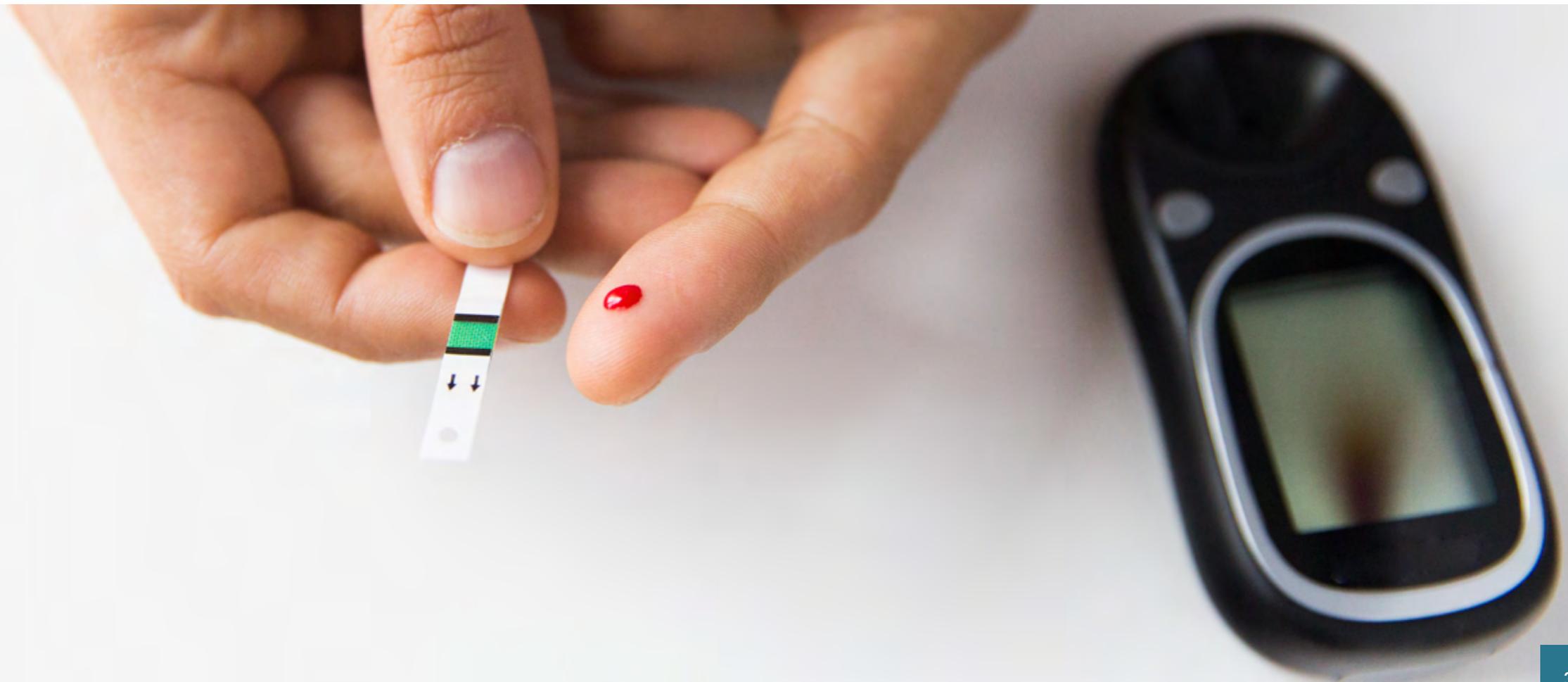
L'analisi ha mostrato che il farmaco ha ridotto i livelli di emoglobina glicata dello 0,26% durante il primo anno di follow up, rispetto a una riduzione pari allo 0,16% con enalapril ($P=0,0023$). Nel periodo di tre anni, i livelli di emoglobina glicata si sono

mantenuti a livelli inferiori con sacubitril/valsartan rispetto al controllo, con una riduzione complessiva pari allo 0,14% (IC 95% 0,06-0,23; $p=0,0055$). Inoltre, il 29% in meno di pazienti trattati con il farmaco ha iniziato una terapia con insulina o con altri farmaci anti diabetici durante lo studio (114 (7%) vs 153 (10%), HR 0,71 IC 95% 0,56-0,90, $p=0,0052$). Inoltre, il farmaco ha ridotto il rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso rispetto a enalapril tra i pazienti con o senza diabete al basale.

Elisa Spelta

Bibliografia

Scott Solomon et al., *Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial*, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*



LEVOSIMENDAN USATO COME PREVENZIONE NEGLI INTERVENTI CON MACCHINA CUORE-POLMONE NON MIGLIORA GLI OUTCOME

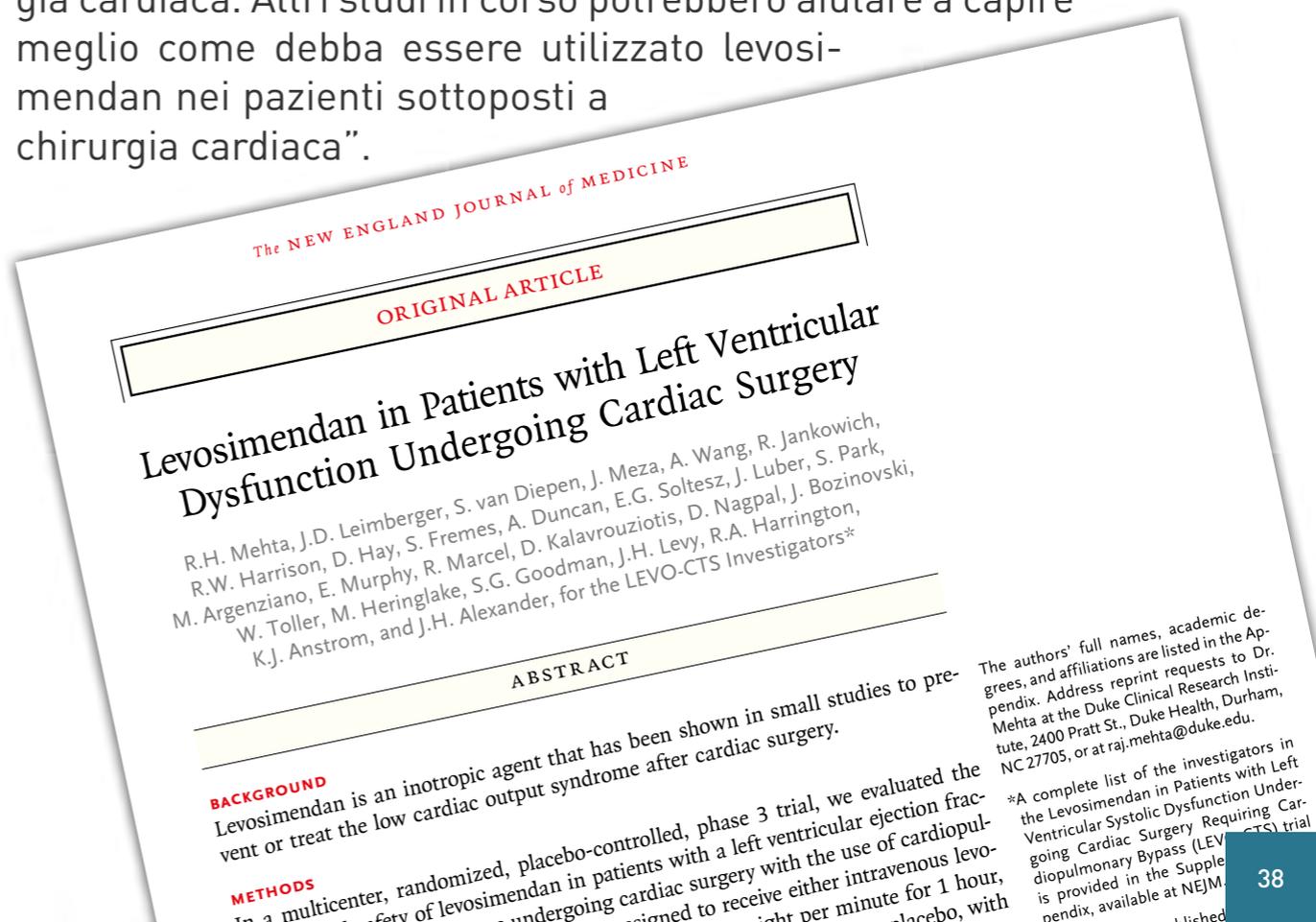
Utilizzato come misura preventiva durante gli interventi al cuore, il farmaco anti-scompenso levosimendan non ha ridotto in modo significativo i tassi di mortalità, infarto, dialisi renale o utilizzo di un dispositivo di assistenza meccanica in pazienti ad alto rischio di sindrome da bassa gittata cardiaca. Questo il risultato dello studio randomizzato multicentrico LEVO-CTS, presentato a Washington durante la 66ma edizione del convegno dell'American College of Cardiology (ACC) e pubblicato in contemporanea sul **New England Journal of Medicine**.

Molte procedure a cuore aperto, tra cui il bypass coronarico e gli interventi di sostituzione valvolare, richiedono l'uso di una macchina cuore-polmone, che sostituisce le funzioni del cuore e dei polmoni mantenendo il sangue ossigenato mentre il cuore è fermo temporaneamente durante l'intervento chirurgico. Una volta che il cuore è ripartito dopo questi interventi, fino a un paziente su sette sviluppa una sindrome da bassa portata cardiaca, una grave complicanza in cui il cuore non riesce a pompare con forza sufficiente per rifornire adeguatamente di sangue ossigenato i tessuti del corpo.

Levosimendan, un calcio-sensibilizzante inotropo comunemente usato in diversi Paesi (ma non negli Stati Uniti) per il trattamento dell'insufficienza cardiaca e la sindrome da bassa gittata cardiaca nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Lo studio LEVO-CTS è il primo grosso trial in cui si è valutato l'uso del farmaco somministrato prima e durante l'intervento al cuore per

cercare di prevenire la sindrome da bassa gittata cardiaca e gli effetti avversi associati.

“Alla luce di altri dati promettenti già disponibili su levosimendan in questo setting, questi risultati ci hanno sorpreso” ha detto in conferenza stampa l'autore principale dello studio John H. Alexander, del Duke Clinical Research Institute di Durham. “Data l'assenza di effetto di levosimendan sugli outcome clinicamente importanti nel nostro studio, probabilmente non ha senso usarlo regolarmente come profilassi per i pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca. Altri studi in corso potrebbero aiutare a capire meglio come debba essere utilizzato levosimendan nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca”.



The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Mehta at the Duke Clinical Research Institute, 2400 Pratt St., Duke Health, Durham, NC 27705, or at raj.mehta@duke.edu.

*A complete list of the investigators in the Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass (LEVO-CTS) trial is provided in the Supplemental Appendix, available at NEJM.org.

Levosimendan è un farmaco progettato per aiutare il cuore a pompare con maggior forza, contribuendo così a compensare la debolezza associata all'insufficienza cardiaca e alla sindrome da bassa gittata cardiaca. Nello studio LEVO-CTS i ricercatori hanno cercato di capire se levosimendan potesse essere utile non solo per trattare la sindrome da bassa gittata cardiaca, ma anche per impedirgliela.

Il trial ha coinvolto 882 pazienti arruolati presso 70 centri in Nord America, tutti sottoposti a un intervento chirurgico che prevedeva l'utilizzo di una macchina cuore-polmone e tutti aventi una frazione di eiezione ventricolare sinistra inferiore al 35%, un marker di rischio aumentato di sviluppare la sindrome da bassa gittata cardiaca. Metà dei partecipanti è stata assegnata a un'infusione endovenosa di levosimendan e l'altra metà all'infusione di un placebo, iniziata appena prima dell'intervento chirurgico e proseguita per 24 ore.

Lo studio aveva due endpoint primari combinati. Il primo era rappresentato dalla combinazione dei decessi e dei casi di necessità di dialisi a 30 giorni, e degli attacchi di cuore e dei casi di necessità di utilizzo di un dispositivo di assistenza meccanica a 5 giorni. Il secondo consisteva nella combinazione dei decessi a 30 giorni e i casi di utilizzo di un dispositivo di assistenza meccanica a 5 giorni.

I risultati non hanno evidenziato differenze significative fra il gruppo trattato con levosimendan e quello trattato con il placebo relativamente a questi endpoint. Gli outcome più frequenti sono risultati l'infarto e la necessità di ricorrere a un dispositivo di assistenza meccanica, verificatisi in entrambi i gruppi rispettivamente in circa il 16% e il 10% dei pazienti. I decessi e la necessità di ricorrere alla dialisi sono stati meno frequenti e hanno mostrato un'incidenza rispettivamente di circa il 4% e il 3%.



L'analisi degli endpoint secondari e di safety ha rivelato, invece, alcune differenze. Per esempio, la sindrome da bassa gittata cardiaca è risultata meno frequente con levosimendan che con il placebo: 18,2% contro 25,7%. Inoltre, i pazienti trattati con levosimendan hanno mostrato una probabilità significativamente inferiore di richiedere l'uso di altri farmaci inotropi.

Nei pazienti trattati con levosimendan si è trovato anche un tasso di mortalità a 90 giorni inferiore rispetto a quelli trattati con il placebo, anche se questo outcome non rappresentava il focus dello studio e la differenza non è risultata statisticamente significativa.

Inoltre, levosimendan è risultato simile al placebo per quanto riguarda gli endpoint di sicurezza previsti dal protocollo, tra cui una pressione arteriosa anormalmente bassa, l'ictus, la necessità di rianimazione dopo la morte cardiaca, lo sviluppo di una

fibrillazione atriale o lo sviluppo di una fibrillazione o una tachicardia ventricolare.

“Il farmaco ha esercitato il suo effetto biologico di aumento della gittata cardiaca e riduzione della sindrome da bassa gittata cardiaca, ma ciò non si è tradotto in una riduzione dei nostri endpoint” ha detto Alexander. Tuttavia, ha aggiunto il cardiologo, “nei Paesi in cui levosimendan è disponibile, se si desidera un farmaco che aumenta la gittata cardiaca e abbia un buon profilo di sicurezza, levosimendan è un'opzione possibile, perché altri inotropi disponibili hanno dati di sicurezza sfavorevoli o meno noti”.

Bibliografia

R.H. Mehta, et al. *Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery*. *New Engl J Med* 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1616218. [Leggi](#)



INFARTO DEL MIOCARDIO E SCA

- Post-infarto, farmaci per disfunzione erettile sicuri e probabilmente benefici per il cuore 42
- Sindrome coronarica acuta, nella DAPT pare sicuro sostituire l'aspirina con rivaroxaban a basso dosaggio 44



POST-INFARTO, FARMACI PER DISFUNZIONE ERETTILE SICURI E PROBABILMENTE BENEFICI PER IL CUORE

Gli uomini che hanno ricevuto prescrizioni di farmaci per il trattamento della disfunzione erettile (DE) negli anni successivi a un infarto del miocardio (IM) hanno un rischio notevolmente inferiore di decesso o di ricovero in ospedale per insufficienza cardiaca rispetto agli uomini che non hanno fatto uso di questi farmaci. Lo dimostrano i risultati di uno studio presentati alla 66ma edizione annuale dell'American College of Cardiology, in corso a Washington.

Lo studio, che ha monitorato retrospettivamente più di 43mila uomini per una media di 3,3 anni, ha verificato che i soggetti cui erano prescritti inibitori delle fosfodiesterasi-5 (PDE5) - commercializzati sotto il nome di Viagra, Levitra, Cialis e altri - dopo un primo IM hanno avuto una probabilità inferiore del 38% di morte per qualsiasi causa.

Nessun beneficio in termini di sopravvivenza è stato osservato, invece, tra gli uomini che assumevano alprostadil, un altro tipo di farmaco per la DE che si avvale di un differente meccanismo d'azione (iniezione nei corpi cavernosi di prostaglandina E1).

«Se si svolge una vita sessuale attiva dopo un attacco cardiaco, probabilmente è sicuro usare inibitori della PDE5» ha detto **Daniel Peter Andersson**, ricercatore del Karolinska Institutet di Stoccolma e autore principale dello studio. «Questo tipo di trattamento della DE è vantaggioso in termini di prognosi e il fatto di avere una vita sessuale attiva sembra essere un marker per una riduzione del rischio di morte».

Ricerca svolta su un database relativo a tutti gli ospedali svedesi

La ricerca si è fondata su un database nazionale svedese di cartelle cliniche che comprende tutti gli ospedali presenti in Svezia. I ricercatori hanno analizzato i dati relativi a uomini di età massima pari a 80 anni che erano stati ospedalizzati per un IM tra il 2007 e il 2013.

Dopo avere monitorato i soggetti per una media di 3,3 anni dopo questo primo attacco di cuore, Andersson e colleghi hanno confrontato i risultati tra coloro che successivamente avevano ricevuto la prescrizione per un inibitore delle PDE5 o alprostadil rispetto a quanti non avevano avuto tale prescrizione. Nel complesso, a poco più del 7% dei partecipanti era stato prescritto un farmaco per la DE, il 92% dei quali hanno ricevuto un inibitore delle PDE5 e l'8% l'alprostadil.

Riduzione della mortalità e di ricoveri per insufficienza cardiaca

Dopo aggiustamento per fattori di rischio cardiovascolare - tra i quali il diabete, l'insufficienza cardiaca e l'ictus - coloro che assumevano inibitori delle PDE5 sono risultati avere una probabilità di morire nettamente inferiore rispetto a quelli trattati con alprostadil o che non assumevano alcun farmaco per la DE. Un maggior numero di prescrizioni di inibitori delle PDE5 è sembrato essere associato con un maggiore beneficio. Andersson,

peraltro, ha precisato che questo trend deve essere interpretato con cautela in quanto lo studio non era abbastanza ampio per una analisi dose-risposta definitiva.

Oltre a una diminuzione della mortalità, gli uomini che utilizzavano gli inibitori delle PDE5 o alprostadil avevano una probabilità inferiore del 40% di essere ricoverati in ospedale per insufficienza cardiaca rispetto ai soggetti che non assumevano alcun farmaco per la DE.

«Anche se i risultati dimostrano che gli inibitori della PDE5 possono apportare beneficio alla salute del cuore, il disegno retrospettivo dello studio rende impossibile accertare un rapporto diretto di causa-effetto» ha affermato Andersson. «È possibile che l'uso di farmaci per la DE indichi semplicemente una vita sessuale più attiva, che potrebbe contribuire per se stessa globalmente a uno stile di vita sana per il cuore globale o esserne un marker».

«Riteniamo che se si ha una vita sessuale attiva, ciò probabilmente è un indicatore di un sano stile di vita, soprattutto nei soggetti più anziani, dai 70 agli 80 anni» ha proseguito Andersson. «Nella prospettiva di un medico, se un paziente chiede farmaci per la DE dopo un IM e non ha controindicazioni per gli inibitori delle PDE5, sulla base di questi risultati può sentirsi sicuro sulla loro prescrizione».

Un risultato solo parzialmente inatteso

Il risultato dello studio è giunto inatteso, ha aggiunto Andersson, dato che la DE è associata a un aumentato rischio di malattie cardiache in uomini altrimenti sani. Peraltro, ha fatto notare, studi precedenti hanno associato l'uso di inibitori delle PDE5

con una diminuzione della pressione del sangue nel ventricolo sinistro, con riduzione della quantità di lavoro necessaria per la funzione di pompa. Ciò potrebbe quindi contribuire a spiegare perché questi farmaci siano benefici per le persone con insufficienza cardiaca. Del resto, gli inibitori delle PDE5 erano stati inizialmente sviluppati per trattare l'angina pectoris.

Il team guidato da Andersson ha anche monitorato il rischio di un successivo attacco di cuore o di una successiva procedura di rivascolarizzazione cardiaca, come l'angioplastica o il bypass coronarico, ma ha notato che l'impiego di farmaci per la DE non ha avuto effetto su questi outcome.

Un limite dello studio sta nel fatto che i ricercatori non hanno valutato gli effetti della DE non trattata o, al contrario, l'effetto dell'avere una vita sessuale attiva senza assumere farmaci per la DE. Inoltre non hanno tenuto conto dello stato socio-economico dei soggetti studiati.

Come passo successivo, pertanto, il gruppo di Andersson sta progettando uno studio più ampio che comprenderà una maggiore documentazione medica e informazioni complete su stato civile, livello di istruzione e condizioni economiche dei partecipanti. È inoltre in corso un'analisi separata degli outcome dei farmaci per la DE in persone con diabete mellito di tipo 1 e di tipo 2.

G.O.

Bibliografia

Anderson DP, et al. Association Between Erectile Dysfunction and Death or Cardiovascular Outcomes After Myocardial Infarction. American College of Cardiology's 66th Annual Scientific Session. Washington, 2017.

SINDROME CORONARICA ACUTA, NELLA DAPT PARE SICURO SOSTITUIRE L'ASPIRINA CON RIVAROXABAN A BASSO DOSAGGIO

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), sostituire l'aspirina con rivaroxaban nella doppia terapia antiaggregante (DAPT) con un inibitore di P2Y12 non ha portato a un aumento del rischio di sanguinamento, ma nemmeno ha dato risultati migliori in termini di efficacia, nello studio di fase II GEMINI-ACS-1. Il trial è appena presentato a Washington al meeting annuale dell'American College of Cardiology (ACC) e pubblicato in contemporanea su **The Lancet**.

I presupposti dello studio

“L'aspirina più un inibitore di P2Y12 è da tempo la terapia anti-trombotica standard dopo una SCA” ha detto E. Magnus Ohman, del Duke Clinical Research Institute di Durham, presentando i dati, “ma a dispetto di questo trattamento quasi il 10% dei pazienti va incontro a eventi cardiovascolari maggiori durante il follow-up” ha aggiunto il cardiologo.

Per ridurre questo rischio residuo, ha spiegato l'autore, in alcuni studi si era valutata la possibilità di sottoporre il paziente a una terapia tripla con un anticoagulante più la DAPT. In uno di questi, l'ATLAS ACS 2-TIMI 51, l'aggiunta di rivaroxaban a basso dosaggio aveva mostrato di ridurre la mortalità e gli eventi ischemici dopo una SCA, ma al prezzo di un aumento dei sanguinamenti maggiori.

Un altro approccio è stato studiato nello studio WOEST, condotto su pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante orale

e che dovevano essere sottoposti all'angioplastica coronarica con impianto di stent (PCI), assegnati al trattamento con warfarin più clopidogrel o warfarin più la DAPT. In quel trial, eliminare l'aspirina dal regime anti-trombotico ha portato a una riduzione dei sanguinamenti e a una maggiore efficacia. Nel più recente studio PIONEER AF-PCI, in cui si sono valutati regimi contenenti rivaroxaban in pazienti che necessitavano di una terapia anticoagulante orale e dovevano essere sottoposti alla PCI, l'eliminazione dell'aspirina ha mostrato di ridurre i sanguinamenti senza compromettere l'efficacia.

“Nell'insieme, questi risultati suggeriscono che il rischio in eccesso di sanguinamento visto con la terapia antitrombotica tripla dopo una SCA e dopo una PCI sembra essere influenzato fortemente dall'aspirina, così come dalla dose di anticoagulante orale utilizzato” scrivono Ohman e gli altri autori.



Nello studio GEMINI-ACS-1, al quale hanno preso parte 371 centri di 21 Paesi, Ohman e i colleghi hanno provato, quindi, a valutare la sicurezza della sostituzione dell'aspirina con rivaroxaban a basso dosaggio nella DAPT post-SCA. A tal fine hanno arruolato 3037 pazienti con SCA (di cui il 49% con STEMI, il 40% con NSTEMI e l'11% con angina instabile), biomarker cardiaci positivi e variazioni ischemiche all'ECG o una lesione aterosclerotica 'culprit' rivelata dall'angiografia e li hanno assegnati in modo casuale al trattamento con aspirina 100 mg una volta al giorno o rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno in aggiunta a un inibitore di P2Y12, che era clopidogrel (nel 44% dei casi) o ticagrelor (nel 56%), a discrezione dello sperimentatore, per un minimo di 180 giorni.

Il trattamento è stato avviato entro 10 giorni dalla presentazione ed è proseguito per 6-12 mesi (durata mediana: 291 giorni).

L'endpoint primario era rappresentato dai sanguinamenti TIMI clinicamente significativi non correlati al bypass a 390 giorni.

Rischio di sanguinamento simile con rivaroxaban, ma non migliora gli esiti ischemici

L'incidenza dell'endpoint primario è risultata di circa il 5% sia nel

gruppo trattato con aspirina sia in quello trattato con il nuovo antiaggregante (HR 1,09; IC al 95% 0,8-1,5). La maggior parte degli episodi di sanguinamento verificatisi durante il follow-up sono stati classificati come sanguinamenti TIMI richiedenti attenzione medica, mentre i sanguinamenti maggiori o gravi sono stati pochi.

Inoltre, non si sono trovate differenze significative tra i pazienti trattati con rivaroxaban e quelli trattati con aspirina neanche utilizzando le definizioni di sanguinamento BARC o GUSTO.

I sanguinamenti sono stati generalmente più frequenti tra i pazienti trattati con ticagrelor che non tra quelli trattati con clopidogrel, ma rivaroxaban e l'aspirina sono risultati associati a rischi di sanguinamento simili, indipendentemente da quale inibitore di P2Y12 si fosse utilizzato.

Analisi esplorative hanno mostrato un'incidenza simile nei due gruppi degli outcome ischemici, tra cui una combinazione di decessi per cause cardiovascolari, infarti del miocardio, ictus e trombosi dello stent definita. Tuttavia, ha osservato Ohman, il trial non era dimensionato per valutare gli effetti su tali outcome, per cui questi risultati sono da considerarsi soltanto "generatori di ipotesi".



Inoltre un'analisi esplorativa a 30 giorni ha suggerito la presenza di un maggior rischio sia di sanguinamenti TIMI clinicamente significativi sia di outcome ischemici combinati nel braccio rivaroxaban in quel periodo iniziale, sebbene senza differenze statisticamente significative, mentre dopo un mese tale differenza è scomparsa.

“Anche se il nostro studio non era abbastanza ampio per esplorare questo problema in modo più significativo, i dati suggeriscono che nella fase acuta dell'infarto miocardico serve una terapia antitrombotica più intensiva” scrivono Ohman e i colleghi.

Tuttavia, dato che GEMINI-ACS-1 è uno studio di fase II, ha rimarcato l'autore, i suoi risultati non dovrebbero essere informativi per la pratica clinica. “Questo è solo un punto di partenza per cercare di definire meglio come possiamo effettivamente andare avanti con le terapie di combinazione per il futuro” ha commentato durante una tavola rotonda dopo la sua presentazione.

Ohman non ha rivelato se vi siano progetti per valutare la combinazione di rivaroxaban e un inibitore di P2Y12 nel setting post-SCA in uno studio più ampio di fase III, ma in conferenza stampa ha detto di ritenere che si sia aperta la strada alla valutazione della sostituzione dell'aspirina.

“Servono ulteriori studi per definire quale sia la migliore intensità della terapia antitrombotica, mentre i pazienti passano dal setting della trombosi acuta a quello della prevenzione cronica” ha aggiunto il cardiologo.

Abbandonare l'aspirina sì o no?

Nell'editoriale che accompagna lo studio, Paul Gurbel e Udaya Tantry, dell'Inova Heart and Vascular Institute di Falls Church, in Virginia, sostengono con forza che sulla base dei risultati dello studio GEMINI-ACS-1 l'aspirina dovrebbe restare una pietra miliare della terapia della SCA.



“L'effetto antitrombotico dell'aspirina è in gran parte spiegato dall'inibizione della COX 1, un enzima centrale nel mediare l'attivazione piastrinica” scrivono i due esperti, aggiungendo che bisogna tenere conto di questa e delle proprietà cardioprotettive pleotropiche del farmaco prima di abbandonarlo o sostituirlo, soprattutto nello stato altamente protrombotico che caratterizza le fasi iniziali di una nuova sindrome coronarica acuta.

Inoltre, rilevano i commentatori, che anche se non si sono trovate differenze statisticamente significative tra i due bracci nello studio GEMINI-ACS-1, in diverse misure del sanguinamento è emersa una tendenza a favore dell'aspirina e lo studio non ha potuto del tutto escludere un aumento del rischio qualora si utilizzi rivaroxaban. Inoltre, fanno notare i due, la combinazione degli eventi ischemici ha avuto un'incidenza più bassa nel gruppo trattato con aspirina e ticagrelor.

“Perciò, potrebbe essere prematuro credere che un inibitore del fattore Xa a basso dosaggio in aggiunta a un inibitore di P2Y12 possa essere una terapia efficace e sicura per la maggior parte dei pazienti stabilizzati con SCA. L'insieme delle evidenze che emergono dallo studio GEMINI-ACS-1 è a favore dell'aspirina” sostengono Gurbel e Tantry.

“Siamo d'accordo con gli autori sul fatto che i tassi attuali di eventi avversi nei pazienti con sindromi coronariche acute siano inaccettabili e rendano mandatori studi in cui si valutino nuove strategie di trattamento” dicono infine i due editorialisti; tuttavia, aggiungono, “serve una maggiore comprensione dei meccanismi antitrombotici prima di intraprendere tentativi più ampi di sostituire il caposaldo della terapia. Fino a quando non avremo prove più convincenti, l'aspirina rimane la pietra angolare al quale aggiungere il blocco di P2Y12 per trattare lo stato altamente protrombotico delle sindromi coronariche acute”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

E.M. Ohman, et al. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial. Lancet. 2017; doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30751-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30751-1)

FIBRILLAZIONE ATRIALE

- Digossina, possibile aumento del rischio di mortalità nei pazienti con fibrillazione atriale 49
- I test genetici aiutano a ottimizzare il dosaggio del warfarin e riducono gli eventi avversi 51
- Fibrillazione atriale, chiudere l'auricola negli interventi di chirurgia cardiaca riduce il rischio tromboembolico 53
- Dopo ablazione transcatetere dabigatran meglio di warfarin 56



DIGOSSINA, POSSIBILE AUMENTO DEL RISCHIO DI MORTALITÀ NEI PAZIENTI CON FIBRILLAZIONE ATRIALE

I pazienti con fibrillazione atriale in terapia con digossina per il controllo dei sintomi della malattia presentano un rischio maggiore di decesso, anche quando non hanno ricevuto una diagnosi di scompenso cardiaco, rispetto ai soggetti non in terapia con il farmaco e il rischio è superiore con livelli elevati di digossina nel sangue. È quanto emerso da uno studio presentato al congresso dell' American College of Cardiology.

Come spiegano gli autori, nello studio, l'aumento del rischio di decesso per tutte le cause, l'endpoint principale del trial, è stato osservato sia nei pazienti con diagnosi di scompenso che in quelli che non avevano ricevuto tale diagnosi e che avevano iniziato la terapia con digossina. Il trial è uno tra gli studi più ampi mai condotti finora, che include un numero elevato di analisi per la valutazione dei rischi associati al trattamento nei pazienti con fibrillazione atriale.

Come spiegano gli esperti, "Il trattamento con digossina, farmaco ampiamente utilizzato per il controllo del ritmo cardiaco, dovrebbe essere evitato nei pazienti con fibrillazione atriale, specialmente in quelli in cui i sintomi possono essere alleviati con altri trattamenti. Abbiamo dimostrato che l'inizio della terapia con digossina è associato a un aumento del rischio di decesso e di morte improvvisa, indipendentemente dalla presenza di uno scompenso cardiaco".

La fibrillazione atriale colpisce circa il 9% della popolazione sopra i 65 anni negli Stati Uniti. Circa il 30% di questi soggetti viene trattato con digossina. Il farmaco è una delle prime molecole utilizzate in cardiologia ed ha un costo molto ridotto.

Studi recenti hanno analizzato la sicurezza del medicinale con risultati contrastanti. Attualmente non esistono studi randomizzati condotti per valutare la sicurezza e l'efficacia del farmaco in pazienti con fibrillazione atriale.

I ricercatori del Duke University Medical Center hanno analizzato i dati provenienti dallo studio ARISTOTELE che aveva com-

The slide features a green and white geometric design. At the top left is the ARISTOTLE logo with a red and white diamond shape. At the top right is the ACC.17 logo with a circular emblem and the text '66th Annual Scientific Session & Expo'. The main title is in bold blue text. Below the title is the author's name and affiliation. At the bottom left are the Duke Clinical Research Institute and UCR logos. At the bottom right is a circular inset image of the US Capitol building.

ARISTOTLE

ACC.17
66th Annual Scientific Session & Expo

Digoxin And Mortality in Patients With Atrial Fibrillation With and Without Heart Failure: Does Serum Digoxin Concentration Matter?

Renato D. Lopes, MD, PhD, FACC
on behalf of the ARISTOTLE Investigators

Duke Clinical Research Institute UCR

parato l'efficacia di apixaban rispetto al warfarin per la prevenzione di trombosi, ictus e decesso nei pazienti con fibrillazione atriale. Dei 18.201 pazienti arruolati nello studio, erano disponibili 17.887 dati sullo scompenso e sull'uso di digossina. Di questi pazienti, 5.824 erano in terapia con il farmaco all'inizio dello studio e 4.434 erano stati sottoposti a misurazione dei livelli del medicinale al basale. Dei partecipanti, 6.693 presentavano uno scompenso cardiaco al momento dell'arruolamento.

Per cercare di compensare la non randomizzazione dei pazienti assegnati alla terapia con digossina, gli esperti hanno effettuato una "propensity score analysis", ovvero una tecnica statistica che permette di stimare l'effetto di un trattamento attraverso l'analisi dei fattori di rischio che differiscono tra i pazienti trattati e non trattati. In questo caso, i fattori di rischio includevano le caratteristiche demografiche, la storia medica, le misurazioni della funzione cardiaca, l'uso di altri farmaci, il setting clinico in cui era stato iniziato il trattamento con digossina e lo status dei biomarcatori nel sangue associati al rischio di decesso. Ogni paziente in terapia con digossina è stato confrontato con tre controlli con le stesse caratteristiche arruolati nello studio ARISTOTELE.

I ricercatori hanno osservato che nei pazienti già in trattamento con digossina, che quindi avevano una probabilità superiore di tollerare il farmaco, l'associazione tra l'uso del farmaco e il rischio di decesso non era significativa. Anche in questo gruppo di pazienti, però, il rischio di decesso era correlato alla concentrazione plasmatica del farmaco: per ogni aumento di 0.5 ng/ml di farmaco nel sangue il rischio di morte aumentava del 19%. Nei pazienti in cui i livelli di digossina erano superiori a 1,2 ng/ml il tasso di decesso era aumentato del 56%.

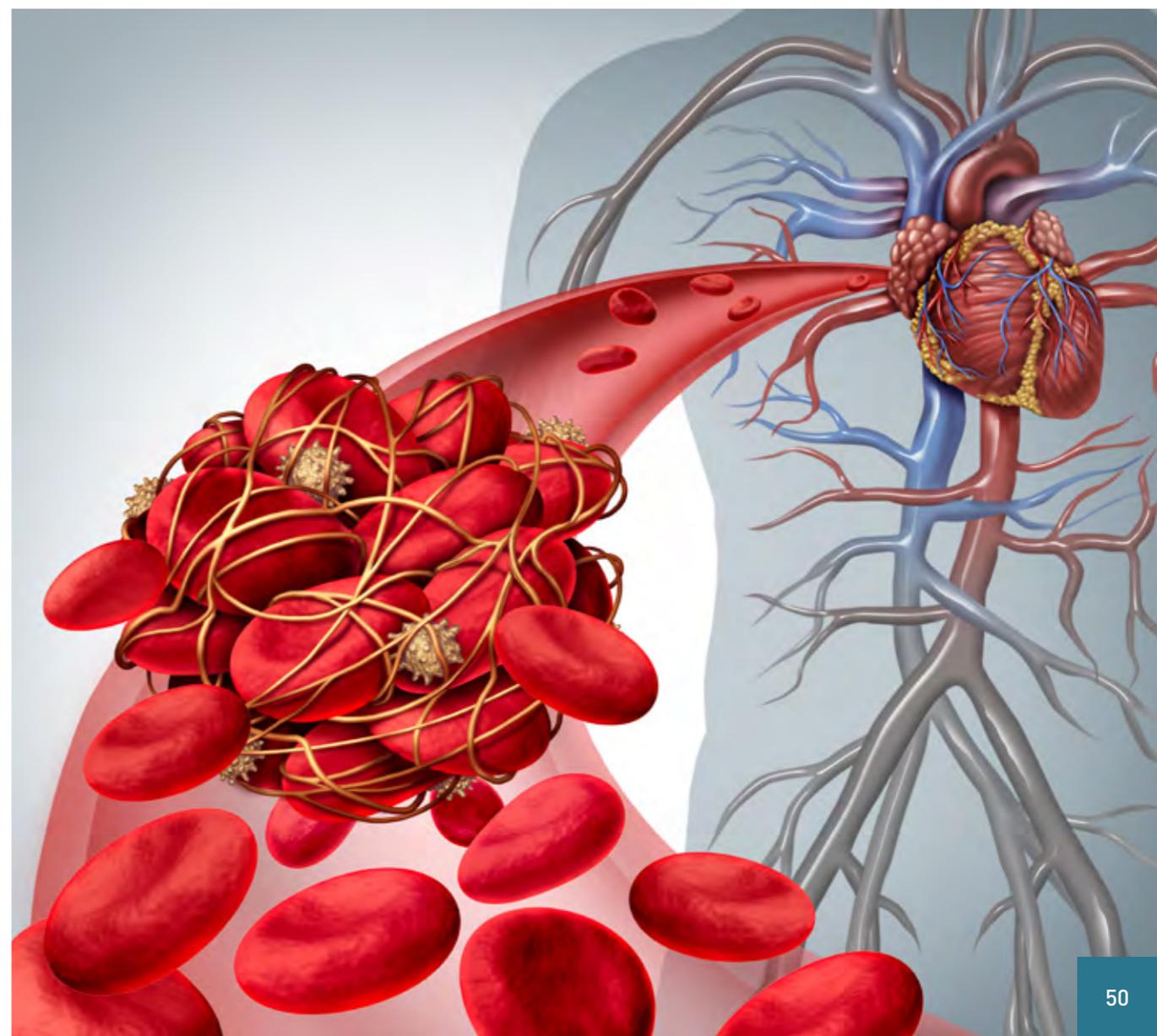
Il rischio di decesso era superiore nei pazienti che non avevano ricevuto il farmaco prima dell'inizio dello studio ARISTOTELE. Questi pazienti presentavano un aumento pari al 78% del rischio di morte per tutte le cause e un aumento di circa quattro volte del rischio di morte improvvisa dopo l'inizio del trattamento con digossina.

"La mancanza di randomizzazione e i potenziali fattori di confondimento sono i principali limiti dello studio, spiegano gli autori. Nonostante queste limitazioni, lo studio è uno dei più completi condotti fino ad ora, che ha valutato variabili cliniche, livelli sierici di digossina e biomarcatori. Per determinare definitivamente l'efficacia e la sicurezza del farmaco nei pazienti con fibrillazione atriale sono necessari studi randomizzati. I nostri risultati mostrano che il farmaco potrebbe causare più danni che benefici nei pazienti con fibrillazione atriale".

Elisa Spelta

Bibliografia

American College of Cardiology. "AFib Patients Taking Digoxin Have Increased Risk of Death"



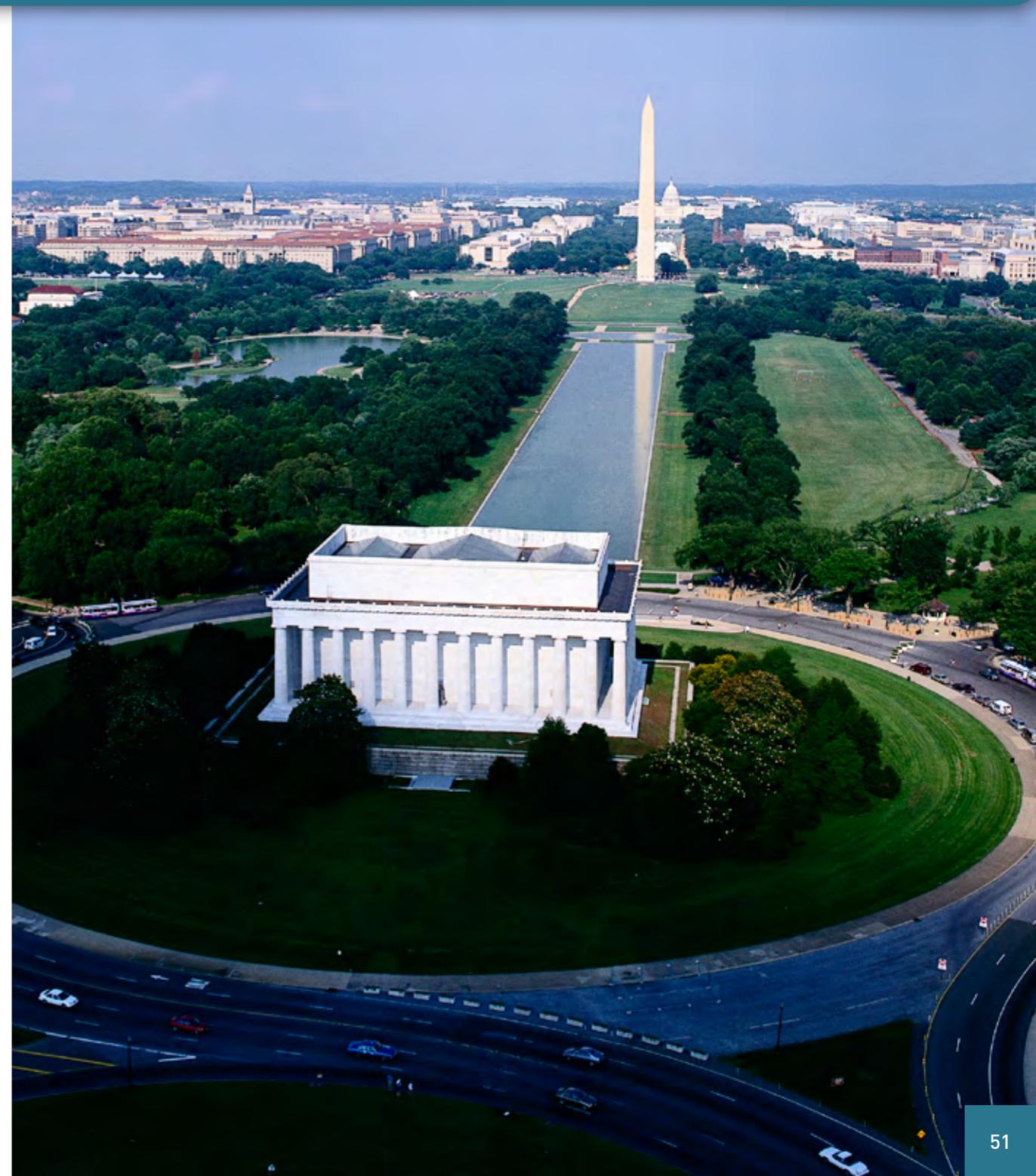
I TEST GENETICI AIUTANO A OTTIMIZZARE IL DOSAGGIO DEL WARFARIN E RIDUCONO GLI EVENTI AVVERSI

L'uso del test genetico per la personalizzazione della dose di warfarin nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica sembra ridurre il rischio di eventi avversi rispetto al dosaggio del farmaco stabilito in base alla clinica. È quanto emerso da uno studio presentato al congresso annuale American College of Cardiology.

Secondo i ricercatori, questi risultati potrebbero avere implicazioni anche su una popolazione più ampia di pazienti in terapia con warfarin.

Il farmaco è ampiamente prescritto per prevenire la formazione di trombi che possono causare stroke, tromboembolismo venoso o embolia polmonare. La sfida principale con il warfarin è legata al dosaggio del farmaco: una dose troppo elevata può infatti causare sanguinamenti anche pericolosi e una troppo ridotta può non essere efficace contro la formazione di trombi. Per questo motivo, le persone in terapia con il farmaco necessitano di essere sottoposti al test del sangue per monitorare l'INR. Inoltre, certi medicinali, il consumo di alcol o di alcuni cibi possono avere effetti sull'efficacia del farmaco, così come la presenza di alcune variazioni geniche può influire sulla sensibilità o sul metabolismo del medicinale.

Lo studio GIFT (Genetic InFormatic Trial) è il primo trial ad aver quantificato il beneficio del dosaggio farmaco in base al test genetico sugli eventi clinici. Lo studio ha mostrato che il dosaggio del farmaco guidato dal genotipo del paziente è associato a una



riduzione del 27% dell'endpoint principale composito del trial che include il decesso, il tromboembolismo venoso, l'overdose del farmaco (INR ≥ 4) e i sanguinamenti maggiori, rispetto al dosaggio stabilito in base alla clinica del paziente. Lo studio ha anche mostrato un miglioramento significativo del controllo dell'INR, l'endpoint secondario del trial, nei pazienti in cui il dosaggio del warfarin era stato effettuato in base ai risultati del test genetico in aggiunta ai fattori clinici.

Studi precedenti avevano ottenuto risultati contrastanti riguardo al miglioramento del controllo dell'INR in base al test genetico. Il trial GIFT, rispetto agli altri studi, ha dimensioni maggiori, ha aggiunto anche il gene CYP4F2 alle analisi e ha arruolato pazienti più anziani, a partire dai 65 anni d'età ad alto rischio di sanguinamenti.

Lo studio GIFT è un trial multicentrico, randomizzato e controllato, che ha analizzato 1.597 pazienti sottoposti a chirurgia di riposizionamento dell'anca o del ginocchio. I partecipanti presentavano un rischio aumentato di sanguinamenti e di trombosi e avevano iniziato la terapia con anticoagulanti dopo l'intervento chirurgico.

I pazienti sono stati sottoposti alle analisi genetiche per la ricerca di varianti dei geni CYP2C9*2, CYP2C9* che influenzano la sensibilità al warfarin, VKORC1 che influenza il metabolismo del farmaco e CYP4F2 che influenza il riciclo della vitamina K.

I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere una dose del farmaco in base alla valutazione clinica o ai risultati del test genetico (in aggiunta alla valutazione dei fattori clinici). Per i primi 11 giorni, il dosaggio del farmaco è stato guidato da un'applicazione web che incorporava in un algoritmo i fattori clinici di tutti i pazienti e il genotipo dei partecipanti randomizzati al test genetico. Dopo 11 giorni di terapia, i pazienti potevano continuare con la dose stabilita nei giorni precedenti o aggiustare il dosag-

gio del farmaco. I partecipanti sono stati monitorati utilizzando il test standard dell'INR e molti sono stati sottoposti a ecodoppler delle estremità da tre a sette settimane dopo l'intervento chirurgico per la valutazione della formazione di trombi. I ricercatori hanno seguito i partecipanti per 90 giorni e analizzato l'endpoint principale al giorno 30 di follow up.

Il tasso di eventi avversi era pari al 14,7% nel gruppo assegnato al dosaggio del farmaco in base ai soli fattori clinici e al 10,8% nei pazienti sottoposti anche al test genetico, per una riduzione del rischio relativo pari al 27%. Inoltre, è stata osservata una riduzione significativa dei valori di INR ≥ 4 : dal 9,8% nel gruppo assegnato al dosaggio in base ai fattori clinici al 6,9% nel gruppo assegnato al test genetico. Non è stata osservata una differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda il tromboembolismo venoso e l'embolia polmonare. A 30 giorni di follow up non è stato osservato alcun decesso.

Come spiegano gli autori, studi futuri potranno combinare in una meta analisi i risultati di questo studio e delle ricerche precedenti per determinare se altre varianti genetiche siano in grado di predire la risposta agli anticoagulanti. Gli esperti sperano che l'algoritmo utilizzato per la valutazione dei fattori clinici e genetici dei pazienti verrà integrato nelle cartelle cliniche. "La speranza è che quando un medico inizia a prescrivere il warfarin, le cartelle elettroniche possano dare raccomandazioni prudenti per aiutarlo a trovare la giusta dose del farmaco", concludono gli esperti.

Elisa Spelta

Bibliografia

American College of Cardiology. "Genetically guided warfarin dosing lowers risk of some adverse events."

FIBRILLAZIONE ATRIALE, CHIUDERE L'AURICOLA NEGLI INTERVENTI DI CHIRURGIA CARDIACA RIDUCE IL RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Chiudere l'appendice atriale (o auricola) sinistra come procedura aggiuntiva durante l'esecuzione di altri interventi di chirurgia cardiaca in pazienti con fibrillazione atriale porta a una riduzione del rischio di ictus embolico di quasi il 40% nell'arco di 12 mesi. Questo il risultato di un'analisi del Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database, presentata al meeting annuale dell'American college of Cardiology (ACC) a Washington.

Dall'analisi emerge anche che nei pazienti sottoposti all'occlusione dell'auricola si è avuta una riduzione del 15% dei decessi dovuti a una qualsiasi causa rispetto ai pazienti non sottoposti alla procedura.

I risultati sono in linea con le linee guida AHA/ACC/HRS del 2014 per la gestione dei pazienti con fibrillazione atriale, che suggeriscono che in questa popolazione di pazienti si può prendere in considerazione l'occlusione dell'auricola a scopo profilattico come trattamento aggiuntivo.

“Questo studio supporta l'idea che l'occlusione dell'appendice atriale sinistra possa essere un'opzione di trattamento potenzialmente valida per i pazienti” ha detto il primo autore dello studio, Daniel J. Friedman, del Duke Clinical Research Institute di Durham.

I risultati provengono dal database della Society of Thoracic Surgeons (STS), che riflette circa il 90% di tutti i programmi di

chirurgia cardiotoracica degli Stati Uniti. L'analisi ha riguardato 10.524 pazienti coperti dall'assistenza Medicare sottoposti a un primo intervento di chirurgia cardiaca nel 2011 o nel 2012 (una sostituzione della valvola mitralica con o senza bypass coronarico, una procedura aortica con o senza bypass o un bypass isolato). Tutte gli interventi erano stati eseguiti con tecniche chirurgiche tradizionali, mentre sono stati esclusi dall'analisi quelli fatti con le tecniche percutanee recenti.

Rischio tromboembolico più bassa con l'occlusione dell'auricola sinistra

Nel complesso, il 37% dei pazienti analizzati era stato sottoposto all'occlusione come procedura aggiuntiva all'intervento principale. Rispetto ai pazienti non sottoposti all'occlusione, coloro che l'hanno fatta erano più spesso giovani, di sesso femminile, avevano più comunemente una fibrillazione atriale non parossistica e avevano punteggi CHA2DS2-VASc e STS leggermente inferiori.

Entro un anno dalla procedura, il 2,2% dei pazienti analizzati è stato ricoverato per un evento tromboembolico (endpoint primario), ma la percentuale è risultata inferiore nel gruppo sottoposto all'occlusione dell'auricola rispetto al gruppo non trattato con questa procedura aggiuntiva (1,6% contro 2,5%; HR aggiustato 0,62; IC al 95% 0,46-0,83). Anche il tasso di mortalità per una qualsiasi causa è risultato inferiore nei pazienti sottoposti all'occlusione dell'auricola in aggiunta alla chirurgia (7% contro 10,8%; HR aggiustato 0,85; IC al 95% 0,74-0,97), così come



quello della combinazione degli eventi tromboembolici, dell'ictus emorragici e dei decessi (8,7% contro 13,5%; HR aggiustato 0,70; IC al 95% 0,70-0,90). Il tasso complessivo di ictus emorragici nell'intera coorte è risultato basso, solo lo 0,2%, e sebbene l'incidenza sia stata numericamente più bassa tra i pazienti sottoposti all'occlusione dell'auricola, la differenza tra i due gruppi non ha raggiunto la significatività statistica.

Fatto interessante, un'analisi esplorativa relativa all'effetto dell'eventuale terapia anticoagulante alla dimissione ha suggerito che l'associazione tra occlusione dell'auricola e tromboembolia è più forte quando i pazienti sono dimessi dall'ospedale senza una terapia anticoagulanti. Infatti, nel gruppo sottoposto alla procedura, ma dimesso senza anticoagulante, si è vista una riduzione del 71% del rischio di tromboembolismo a 12 mesi. Fare o meno la terapia anticoagulante non sembra, invece, aver influenzato tutti gli altri outcome.

In conferenza stampa, dopo la sua presentazione, Friedman ha detto che i risultati dovrebbero essere considerati un punto di partenza per la discussione. Ma ha aggiunto che se l'occlusio-

ne dell'auricola sia un'aggiunta sicura per tutti i pazienti con fibrillazione atriale che sono sottoposti a un primo intervento di chirurgia cardiaca è una questione ancora aperta e meritevole di ulteriori indagini, così come se la cosa migliore sia un metodo chirurgico o percutaneo.

Anticoagulante dopo l'occlusione sì o no?

Un altro tema da studiare ulteriormente è se gli anticoagulanti debbano essere interrotti oppure no dopo l'occlusione dell'auricola.

David Wilber, del Loyola University Medical Center di Baltimora, si è detto sorpreso per le grosse diminuzioni dei tassi di tromboembolia data la diversità delle procedure utilizzate nella popolazione studiata e per i risultati relativi alla terapia anticoagulante.

“Finché non si capiranno le implicazioni più ampie di questi dati, sarei cauto nel portare questi risultati nella pratica clinica in termini di valutazione della completezza della chiusura e del suo successo a lungo termine” ha osservato l'esperto.

Wilber si è chiesto, inoltre, se i dati implicano che l'anticoagulazione può essere interrotta di routine dopo l'occlusione dell'auricola quando ci sono buone ragioni per credere che l'appendice sia stata esclusa dalla circolazione. "Anche se sarà incredibilmente importante capire se la terapia anticoagulante può essere tranquillamente sospesa in questi pazienti oppure no, noi non lo abbiamo valutato e sarei molto cauto nel cercare di interpretare i nostri dati su questo" ha risposto Friedman.

In conferenza stampa, Jagmeet Singh, ha definito i risultati "piuttosto notevoli" e ha detto che depongono fortemente a favore del considerare attivamente la legatura chirurgica dell'appendice atriale sinistra nei pazienti che sono sottoposti a bypass o a chirurgia della valvola mitrale, ma ha anche detto che servono studi randomizzati più lunghi per accertare se i benefici dell'occlusione si mantengono nel lungo termine, soprattutto perché al di là dell'auricola sinistra ci sono anche altre aree che possono contribuire al tromboembolismo, oltre al fatto che l'occlusione stessa dell'auricola sinistra "non è esente da problemi e, talvolta, può essere incompleta. Friedman si è detto d'accordo e ha aggiunto che la questione non è così semplice.

Singh ha osservato che al momento lui sarebbe incline a continuare gli anticoagulanti dopo l'occlusione dell'auricola sinistra nei pazienti con punteggi più alti del CHA2DS2-VAS, in quanto spie del fatto che l'ambiente metabolico non è un granché e sarebbe potenzialmente trombotico. Tuttavia, ha concluso che sarebbe "felice di essere convinto che non sono necessari dai dati che si accumuleranno".

Bibliografia

D.J. Friedman, et al. Comparative Effectiveness of Left Atrial Appendage Occlusion Among Atrial Fibrillation Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Report From the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database. ACC 2017; abstract 411-12. [Leggi](#)



RE-CIRCUIT® ha coinvolto 635 pazienti con fibrillazione atriale parossistica o persistente sottoposti ad ablazione transcatteterale. La popolazione arruolata nello studio rispecchia le tipologie di pazienti sottoposti a questo tipo d'intervento nella pratica clinica quotidiana e i risultati forniscono nuove e importanti informazioni per la classe medica.

“Questi dati sono stati per noi molto rassicuranti proprio in virtù del duplice ed opposto rischio che l'intervento di ablazione comporta. – aggiunge Grimaldi – In altri termini ci si sente come un giocoliere sul filo, potendo cadere da un lato nella complicanza emorragica, e dall'altro in quella tromboembolica.”

“I risultati del trial rappresentano un' importante notizia per la comunità scientifica - ha dichiarato **Hugh Calkins**, Chairman dello Steering Committee Studio RE-CIRCUIT, Professore di Cardiologia e Direttore del Laboratorio di Elettrofisiologia e del Servizio di Aritmologia del Johns Hopkins Hospital di Baltimora - La procedura di ablazione è a rischio di complicanze maggiori tra cui ictus ed emorragie, pertanto, la gestione dell'anticoagulazione al momento dell'ablazione è di importanza cruciale. Nello studio RE-CIRCUIT abbiamo riscontrato che la terapia anticoagulante non interrotta con dabigatran ha comportato meno

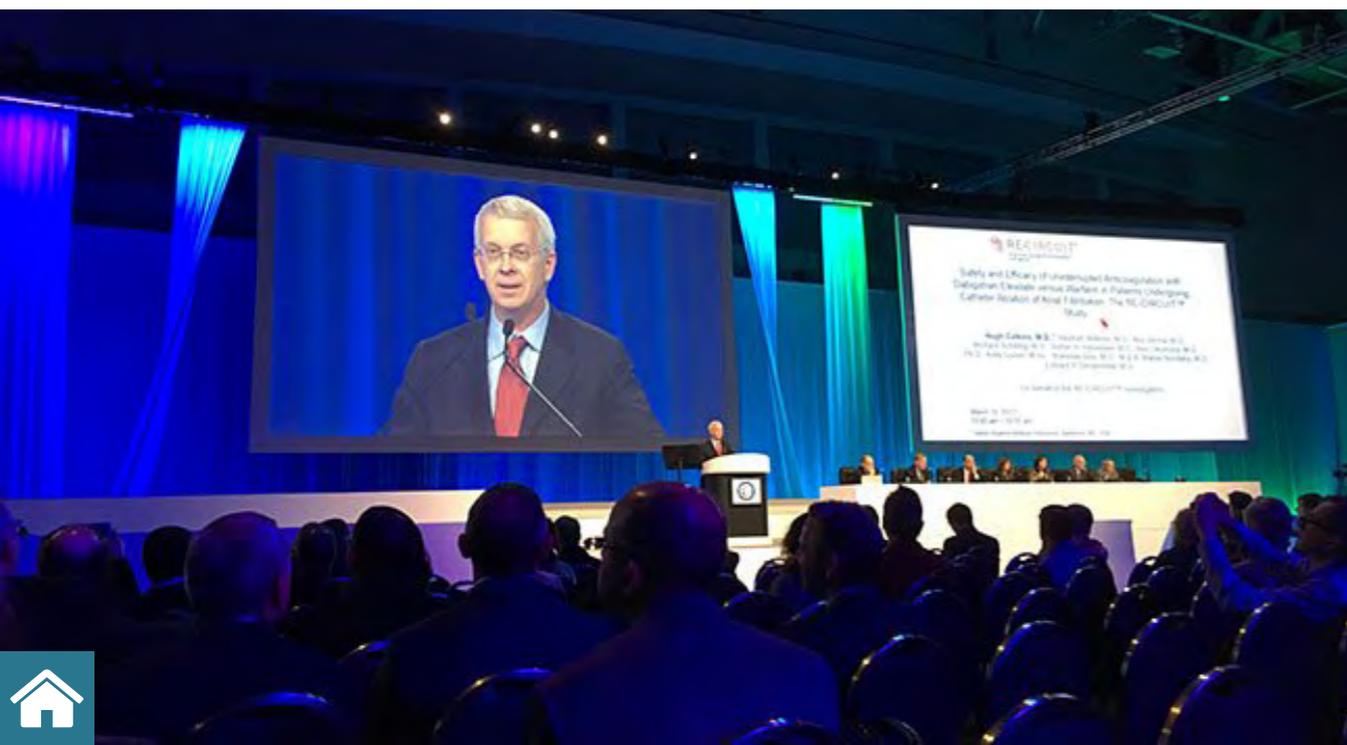
emorragie maggiori rispetto a warfarin, in pazienti con fibrillazione atriale sottoposti ad ablazione”.

Ogni anno nel mondo vengono eseguite più di 200mila procedure di ablazione in pazienti con fibrillazione atriale, la più frequente fra le aritmie cardiache. L'ablazione è una procedura comune per trattare l'irregolarità del ritmo cardiaco nei pazienti con fibrillazione atriale. La procedura comporta l'inserimento di uno o più cateteri nelle camere cardiache attraverso la vena femorale. Possono anche essere utilizzate le vene succlavia o giugulare. L'atrio sinistro, principale sede delle aree aritmogene che generano la fibrillazione atriale, è raggiunto attraverso il forame ovale. Quest'ultimo, sporadicamente pervio, viene attraversato grazie all'esecuzione della puntura transettale. L'ablazione transcatteterale, che può essere eseguita sia utilizzando la radiofrequenza, sia la crioterapia, comporta un rischio sia di tromboembolismo, sia di emorragia.

L'anticoagulazione prima, durante e dopo la procedura, va gestita con attenzione per ridurre al minimo tali rischi. RE-CIRCUIT fornisce dati specifici su questa situazione clinica per dabigatran (NOAC), l'anticoagulante orale inibitore diretto della trombina.

RE-CIRCUIT continua il percorso di innovazione di Boehringer Ingelheim nel panorama dell'anticoagulazione. Boehringer Ingelheim ha lanciato dabigatran per la riduzione del rischio di ictus in pazienti con fibrillazione atriale e nel 2015 ha ottenuto l'approvazione per idarucizumab.

Idarucizumab è il primo e unico farmaco che inattiva in maniera specifica l'effetto di un NOAC, è approvato per l'utilizzo in situazioni di emergenza, in cui sia necessario inattivare immediatamente l'effetto anticoagulante di dabigatran. Idarucizumab è ampiamente disponibile e fornito da oltre 7.500 ospedali nei vari Paesi del mondo, compresi Stati Uniti, Unione Europea e Giappone.

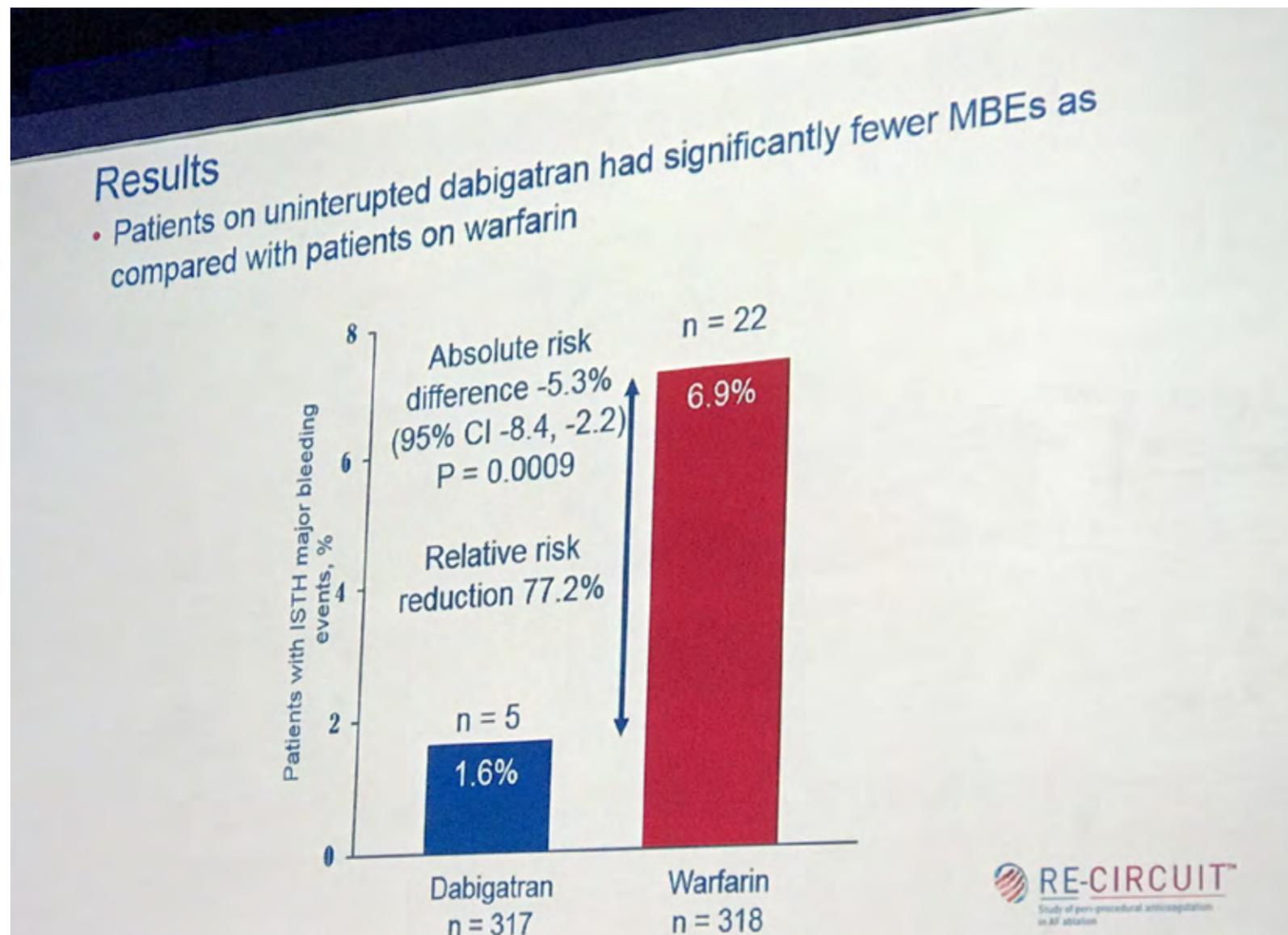


Lo studio RE-CIRCUIT

Lo studio RE-CIRCUIT (Randomised Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different peri-procedural anticoagulation strategies) è un trial multicentrico, esplorativo, prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione degli endpoint in cieco, con farmaco di confronto. Lo studio ha coinvolto pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare parossistica o persistente, per cui era prevista ablazione transcatetere ed eleggibili a dabigatran 150 mg due volte/die. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere dabigatran etexilato 150 mg due volte/die o warfarin (target INR 2,0-3,0) e hanno mantenuto la rispettiva terapia per tutta la durata dello studio.

Lo studio ha arruolato 704 pazienti in 104 centri, con 635 soggetti sottoposti ad ablazione e in terapia anticoagulante ininterrotta. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecocardiogramma transesofageo prima della procedura di ablazione, per confermare l'assenza di eventuali trombi in atrio sinistro. La sicurezza e l'efficacia delle terapie sono state valutate nei 3-4 mesi del periodo di trattamento e alla visita di controllo (follow up) 1 settimana dopo la fine del trattamento.

L'endpoint primario dello studio RE-CIRCUIT® è stata l'incidenza di eventi di emorragia maggiore come definita dall'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), durante l'intervento di ablazione e per un periodo sino a due mesi post-ablazione. Gli endpoint secondari hanno compreso eventi tromboembolici (ictus/embolie sistemiche/ attacco ischemico transitorio), eventi d'emorragia minore o un insieme degli endpoint d'efficacia e sicurezza durante l'ablazione per un periodo sino a due mesi dopo la procedura.



CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA

- Resincronizzazione cardiaca, netta riduzione di eleggibilità con il cambio delle linee guida ACC/AHA 60
- Stenosi aortica, sostituzione valvolare TAVI pari a chirurgia a cielo aperto nei pazienti anche a rischio intermedio 62
- Sostituzione della valvola aortica transcaterete associata a microsanguinamenti e danno neurologico nell'anziano 65
- Rischio trombotico subclinico dei lembi protesici più alto con impianto transcaterete della valvola, DAPT non protettiva 67
- ABSORB-3: a 2 anni più eventi cardiovascolari con lo scaffold riassorbibile che non con lo stent medicato con everolimus 70
- DECISION-CTO: angioplastica con stent non batte la terapia medica nei pazienti con occlusione cronica totale 73



RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA, NETTA RIDUZIONE DI ELEGGIBILITÀ CON IL CAMBIO DELLE LINEE GUIDA ACC/AHA

Una percentuale minore di pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) minore o uguale al 35 per cento è eleggibile alla terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) in base a criteri delle attuali linee guida del 2013 sulla gestione dello scompenso cardiaco dell'American College of Cardiology Foundation (ACC)/American Heart Association (AHA) rispetto a quella prevista delle analoghe linee guida del 2009. È quanto risulta dalla prima analisi dell'influsso dei nuovi criteri di ammissibilità alla CRT presentata nel corso del convegno dell'American College of Cardiology, a Washington, e pubblicato contestualmente su **"JACC: Heart Failure"**.

Il lavoro è stato realizzato da **Kristin J. Lyons**, della Divisione di Cardiologia della University of Alberta (Canada), e colleghi, i quali, in una popolazione di 25.102 pazienti provenienti da 238 ospedali, hanno verificato nel database "Get with the Guidelines-HF", che l'ammissibilità alla CRT si era attestata al 33,1% e al 49,1%, rispettivamente, sulla base dei criteri del 2013 e del 2009 (p inferiore a 0,0001).

Da segnalare che le linee guida 2013 hanno ampliati i criteri per la CRT per includere pazienti di classe II NYHA, ma li hanno limitati i criteri nei pazienti con FEVS pari o inferiore a 35%, in ritmo sinusale, e con blocco di branca sinistra (BBS) o blocco di branca non sinistra (non-BBS) e un QRS pari o superiore a 150 msec.

La durata del QRS e la morfologia sono state le uniche differenze significative nelle caratteristiche basali dei pazienti classificati come idonei per CRT sulla base dei criteri 2013 e 2009. In entrambi i gruppi, i pazienti avevano un'età media di 73 anni e la maggior parte erano uomini e bianchi (70% ciascuno). La loro FEVS era del 23% e il 43% aveva fibrillazione/flutter atriale. L'eziologia dell'insufficienza cardiaca era ipertensione per il 78% e ischemia per il 70%.

Il discrimine del QRS superiore a 150 msec

Tra i 5.303 pazienti con una durata del QRS di 120-149 msec, solo il 21,3% era ammissibile in base ai nuovi criteri contro il 78,7% con i vecchi criteri. Per un QRS pari o superiore a 150 msec, quasi tutti i pazienti erano eleggibili per CRT utilizzando entrambi i criteri. Analogamente, quasi tutti i pazienti con BBS erano ammissibili per entrambi i criteri. Tuttavia, utilizzando i nuovi criteri, per i non BBS l'ammissibilità era limitata al 56,8% rispetto a quasi tutti i pazienti che utilizzavano i vecchi criteri.

Si è inoltre riscontrata una bassa adesione alle raccomandazioni delle linee guida per CRT utilizzando entrambi i criteri: solo il 57,8% e il 54,9% degli eleggibili in base ai criteri di 2013 e 2009, rispettivamente, hanno ricevuto la prescrizione di un CRT o il suo impianto al momento della dimissione ospedaliera.

Lyons e colleghi hanno affermato che, anche se vi è la possibilità per i costi di assistenza sanitaria di essere ridotti a causa

un minor numero di pazienti eleggibili per CRT, è necessario un miglioramento nell'adesione alla terapia del dispositivo per i pazienti eleggibili con insufficienza cardiaca.

Bibliografia:

Lyons KJ, Ezekowitz JA, Liang L, et al. The Impact of the Current versus Prior Cardiac Resynchronization Therapy Guidelines on the Proportion of the Heart Failure Patients Eligible for Therapy. *JACC: Heart Fail*, 2017 Mar 17. [Epub ahead of print] [Leggi](#)

G.O.



STENOSI AORTICA, SOSTITUZIONE VALVOLARE TAVI PARI A CHIRURGIA A CIELO APERTO NEI PAZIENTI ANCHE A RISCHIO INTERMEDIO

I dati relativi a due anni non rivelano alcuna differenza nel tasso combinato di ictus e morte per qualsiasi causa quando si confronta il ricorso alla sostituzione della valvola aortica autoespandibile transcatetere (TAVI) con la chirurgia standard a cielo aperto standard in pazienti a rischio intermedio con grave stenosi aortica, secondo una ricerca presentata alla 66ma edizione dell'American College of Cardiology – in corso a Washington – e pubblicata contestualmente sul **“New England Journal of Medicine”**.

I ricercatori sostengono che questi risultati indicano che la TAVI, che coinvolge l'inserzione di una valvola sostitutiva attraverso un catetere attraverso l'inguine o il torace, in questi pazienti è almeno altrettanto sicura ed efficace quanto l'intervento chirurgico invasivo.

La TAVI, che era stata approvata nel 2011 per l'uso in pazienti con grave stenosi valvolare aortica considerati ad alto rischio di morte e di complicanze associate alla sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVI), ora è promettente per i pazienti a rischio intermedio. Nell'agosto scorso i dati provenienti da uno studio preliminare ha spinto la FDA a estendere l'uso delle valvole cardiache transcatetere Sapien XT e Sapien 3 in questo gruppo di pazienti.

Confronto randomizzato nel trial SURTAVI

Il trial SURTAVI, che ha incluso 1.746 pazienti di 87 centri negli Stati Uniti, in Europa e in Canada, è il secondo studio randomiz-



zato controllato volto a confrontare TAVI e SAVI nei pazienti chirurgici a rischio intermedio ed è il primo a valutare gli outcomes utilizzando le valvole bioprotesiche autoespandibili CoreValve ed Evolut-R. Nel complesso, l'endpoint primario della morte per tutte le cause e di ictus invalidante è risultato paragonabile a due anni (14% con la chirurgia e 12,6% con la TAVI).

«La TAVI è apparsa altrettanto positiva come la chirurgia, ma non è risultata statisticamente superiore a essa» ha dichiarato l'autore principale dello studio, **Michael J. Reardon**, professore di Chirurgia Cardiotoracica presso lo Houston Methodist Hospital, aggiungendo che - poiché la mortalità nel gruppo chirurgico era molto bassa, era difficile soddisfare il criterio di superiorità.

«Questo è il secondo studio randomizzato che ha raggiunto l'endpoint di non inferiorità e dovrebbe portare a cambiamenti nelle linee guida cliniche, spostando il settore in avanti e portando anche beneficio ai nostri pazienti» ha sottolineato.

I pazienti, di età media pari quasi a 80 anni, sono stati arruolati nello studio se erano sintomatici, con stenosi aortica severa definita dai parametri standard (un'area valvolare inferiore o uguale a 1, un indice valvolare inferiore a 0,6 e un gradiente medio sopra 40 o un picco di velocità superiore a 4) e sono stati considerati a rischio intermedio per la chirurgia a cuore aperto sulla base di una combinazione costituita dal punteggio PROM (Predicted risk operative of mortality) della Society of Thoracic Surgeons (STS), dalla fragilità, dalla disabilità e da altre misure che portavano a una mortalità stimata del 3-15%.

I punteggi PROM della STS erano 4,4 nel gruppo TAVI e 4,5 nel gruppo SAVI. Non ci sono state grandi differenze nelle caratteristiche-chiave di base come età, genere, fragilità, disabilità o altre condizioni mediche. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere TAVI o SAVI in proporzione 1: 1. Ai chirurghi che effettuavano la SAVI è stato permesso di scegliere qualsiasi valvola

biologica o di ampliare l'anulus o la base della valvola, se necessario, in modo che la TAVI fosse valutabile rispetto alla chirurgia del mondo reale.

Evoluzione della valvola impiantata in corso di studio

Mentre il braccio TAVI del trial è iniziato con l'originale CoreValve, che è stata utilizzata nell'84% dei casi, il nuovo sistema Evolut-R è stato introdotto verso la fine dello studio solo nei centri statunitensi ed è stato impiantato nel 16% dei pazienti arruolati. I pazienti hanno ricevuto visite cliniche, ecocardiogrammi, elettrocardiogrammi e/o valutazioni di qualità della vita a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi.

Nel complesso, i dati a 30 giorni, un anno e due anni hanno mostrato che le morti per qualsiasi causa erano simili per TAVI e SAVI: si sono verificate nel 2,2% contro l'1,7% dei pazienti a 30 giorni, nel 6,7% vs il 6,8% a un anno e nell'11,4% vs l'11,6% a due anni. Inoltre, non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nel tasso di ictus maggiore invalidante a due anni (4,5% con la chirurgia e 2,6% con la TAVI).

Sulla base di un'analisi sugli ecocardiogrammi, Reardon ha affermato che vi era qualche indicazione che la valvola TAVI funzionasse meglio: aveva un orifizio valvolare statisticamente superiore (grande quanto grande l'apertura della valvola) e gradienti medi inferiori alla chirurgia in tutti i tempi del trial. Una delle differenze nello studio, ha detto Reardon, è che al contrario del precedente trial PARTNER che stratificava i pazienti in base al modo in cui il chirurgo inseriva il catetere (per via transfemorale o con accesso transapicale), il SURTAVI ha stratificato i pazienti per necessità di rivascolarizzazione.

Similarmente a studi precedenti, i ricercatori hanno segnalato più perdite paravalvolari (leakage) moderate/gravi con la TAVI rispetto alla sostituzione valvolare chirurgica, essendosi verificate nel 5,4% e nello 0,4% dei pazienti, rispettivamente. Nel

primo gruppo si è avuto anche un uso più elevato di pacemaker. Nel braccio intervento chirurgico invece ci sono state più trasfusioni, ictus, casi di insufficienza renale acuta e fibrillazione atriale a 30 giorni.

Netto miglioramento della qualità della vita dopo le procedure

I ricercatori hanno anche eseguito valutazioni della qualità di vita al basale, a uno e a sei mesi, e in seguito ogni anno. I pazienti trattati con TAVI hanno riportato una qualità della vita significativamente migliore un mese dopo la procedura, ma entro sei mesi i due gruppi erano simili. In ogni caso, i pazienti di entrambi i gruppi hanno riferito una qualità di vita nettamente migliore dopo aver ricevuto una nuova valvola aortica rispetto prima dell'intervento.

Un potenziale limite dello studio è il tasso di abbandono più elevato (8,2%) per i pazienti randomizzati a intervento chirurgico, che è stata una tendenza costante in altri studi. Reardon ha detto che sono necessari follow-up più lunghi per giungere a informazioni più complete sul ciclo di vita del dispositivo e di come funziona, tanto più che solo il 16% dei pazienti ha ricevuto il più recente sistema Evolut-R.

I pazienti nel trial SURTAVI saranno seguiti per un totale di 5 anni. Reardon e il suo team stanno attualmente arruolando pazienti in uno studio clinico controllato randomizzato per valutare la TAVI nei pazienti a basso rischio. Anche se non tutti i pazienti dovrebbero essere candidati per la TAVI, si stima che i pazienti a basso rischio comprendano l'80% dei pazienti con stenosi aortica, mentre quelli a rischio intermedio e alto si attesterebbero, rispettivamente al 12% e all'8%.

G.O.

Bibliografia:

Reardon MJ, et al. *Transcatheter Aortic Valve Replacement With a Self-Expanding Bioprosthesis Compared With Surgical Aortic Valve Replacement in Patients at Intermediate Surgical Risk: First Results From the SURTAVI Clinical Trial*. American College of Cardiology's 66th Annual Scientific Session. Washington, 2017.

Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. *Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients*. *N Engl J Med*, 2017 Mar 17. [Epub ahead of print]. [Leggi](#)

SOSTITUZIONE DELLA VALVOLA AORTICA TRANSCATETERE ASSOCIATA A MICROSANGUINAMENTI E DANNO NEUROLOGICO NELL'ANZIANO

Le piccole perdite ematiche dai vasi sanguigni cerebrali, note come microsanguinamenti, aumentano con l'età e sono associate a declino cognitivo. In uno studio monocentrico presentato al congresso annuale dell'American College of Cardiology (ACC) su 84 pazienti anziani sottoposti a sostituzione della valvola aortica transcaterete (TAVR), quasi un quarto ha sviluppato nuovi microsanguinamenti dopo la procedura.

I microsanguinamenti possono essere evidenziati con la risonanza magnetica cerebrale e sono dannosi per il pensiero e la memoria. Studi di risonanza magnetica in pazienti di 80 anni e più anziani hanno mostrato che questi microsanguinamenti sono presenti in questa popolazione in una percentuale di casi che arriva al 30%.

Lo studio presentato ora all'ACC ha mostrato un aumento del rischio di microsanguinamenti tra i pazienti che avevano subito in precedenza un intervento cardiovascolare e tra quelli esposti più a lungo ai farmaci anticoagulanti, utilizzati per prevenire la formazione di coaguli di sangue che possono causare ictus e mini-ictus nei pazienti sottoposti a procedure cardiache. Il lavoro in questione è il primo a collegare i microsanguinamenti con la TAVR e il primo a studiare i microsanguinamenti come effetto collaterale di una qualunque procedura cardiaca.

“Siamo tutti consapevoli della possibilità che si verificano ictus ischemici silenziosi - ‘mini-ictus’ - dopo queste procedure endovascolari, ma il nostro studio ha affrontato il problema opposto, il rischio di microsanguinamenti, di cui prima non eravamo a conoscenza” ha spiegato Eric Van Belle, del Centre Hospitalier Regional di Lille, autore principale dello studio. “Alla luce del numero sempre maggiore di procedure endovascolari, che richiedono anticoagulanti, potrebbe essere che queste procedure siano uno dei principali fattori scatenanti di microsanguinamenti visti nella popolazione anziana e ci si chiede se possiamo aumentare il rischio di questi microsanguinamenti ad ogni intervento che dobbiamo eseguire”.

Per far luce su questi microsanguinamenti e il loro possibile collegamento con le procedure endovascolari, come la TAVR o l'uso degli anticoagulanti associati a queste procedure, Van Belle e i colleghi hanno sottoposto gli 84 pazienti a risonanza magnetica e test neurologici basati su questionari prima e dopo la TAVR. La risonanza magnetica è stata eseguita un giorno prima della TAVR e 3 giorni dopo, mentre i test neurologici sono stati effettuati prima della TAVR, 3 giorni dopo e 6 mesi dopo la procedura.

La TAVR è una procedura utilizzata per sostituire la valvola aortica difettosa di un paziente con una valvola artificiale. In genere,

la si utilizza per i pazienti nei quali la chirurgia a cuore aperto implica un rischio intermedio o elevato, come in genere avviene nei pazienti anziani e in quelli con molte comorbidità.

Prima della TAVR, la risonanza magnetica rivelava la presenza di almeno un microsanguinamento nel 26% dei pazienti. A 3 giorni dalla procedura, i pazienti con microsanguinamenti erano il 40% e il 23% mostrava nuovi microsanguinamenti che non erano presenti prima della TAVR.

I microsanguinamenti osservati prima e dopo la TAVR sono risultati associati a deficit di pensiero e di memoria nelle valutazioni neurocognitive. I fattori risultati associati a un rischio significativamente più alto di microsanguinamenti comprendevano l'essere già stati sottoposti a un precedente intervento cardiovascolare, l'esposizione prolungata alla terapia anticoagulante, una storia di sanguinamento, un'esposizione più lunga alla fluoroscopia durante la TAVR e una post-dilatazione con palloncino, una procedura a volte utilizzata in combinazione con la TAVR per ridurre la fuoriuscita di sangue attraverso la nuova valvola.

Van Belle ha detto che i risultati suggeriscono fortemente che sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire le cause dei microsanguinamenti e capire se cambiare la gestione degli anticoagulanti possa contribuire a ridurre il rischio.

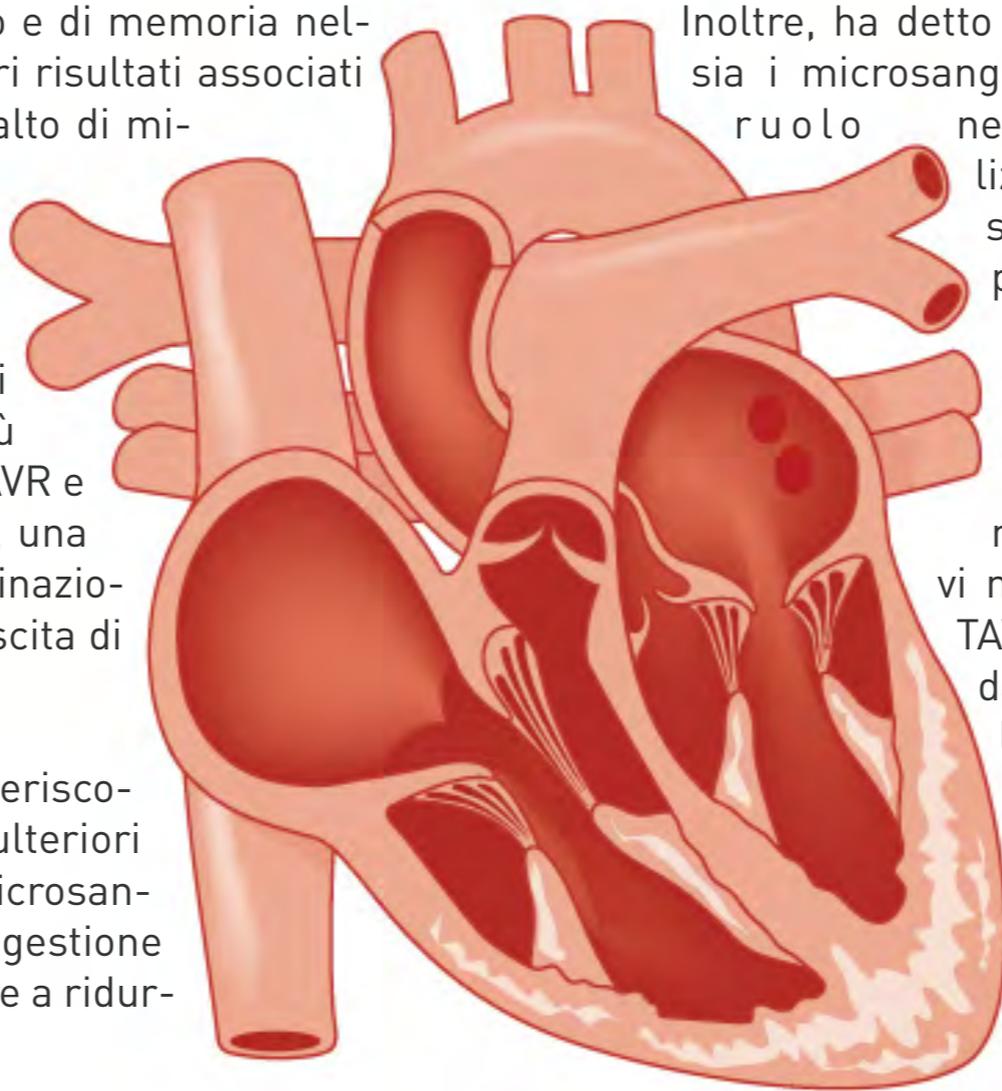
I risultati, ha aggiunto il cardiologo, suggeriscono che negli studi in cui si valuta un nuovo regime anticoagulante per pazienti sottoposti a TAVR bisognerebbe eseguire sistematicamente va-

lutazioni di risonanza magnetica. Attualmente, infatti, la risonanza magnetica cerebrale è utilizzata di rado per valutare gli outcome di sicurezza negli studi cardiovascolari, in parte perché la risonanza magnetica non può essere utilizzata nei pazienti portatori di pacemaker o altri tipi di dispositivi impiantati.

“È difficile fare questi studi di risonanza magnetica nella popolazione anziana, ma sulla base dei nostri risultati direi che ne vale la pena quando si valuta un nuovo trattamento o una variazione del trattamento stesso” ha proseguito Van Belle.

Inoltre, ha detto ancora il cardiologo, “sia i mini-ictus sia i microsanguinamenti probabilmente giocano un ruolo nel declino cognitivo. È possibile che utilizzare troppo anticoagulante possa essere negativo quanto utilizzarne troppo poco”.

Il limite principale di questo studio è rappresentato dalle sue piccole dimensioni. Inoltre, gli autori non hanno dimostrato in via definitiva se i nuovi microsanguinamenti osservati dopo la TAVR siano stati effettivamente causati dalla procedura, dall'uso di anticoagulanti o da altri fattori. Pertanto, ha sottolineato Van Belle, bisognerebbe fare ulteriori studi con una popolazione più ampia, pazienti più giovani e in cui si valutino i microsanguinamenti che si verificano dopo una sostituzione chirurgica della valvola aortica o altre procedure cardiache.



Bibliografia

E.C. Van Belle, et al. *Silent Cerebral Microbleeds During TAVR: Insight From a Prospective Cerebral MRI Cohort*, ACC 2017; abstract 410-12. [Leggi](#)

RISCHIO TROMBOSI SUBCLINICA DEI LEMBI PROTESICI PIÙ ALTO CON IMPIANTO TRANSCATETERE DELLA VALVOLA, DAPT NON PROTETTIVA

La frequenza e la gravità della trombosi subclinica dei lembi protesici è maggiore in caso di impianto transcaterere della valvola aortica (TAVI) che non con la procedura chirurgica (SAVR); inoltre, la terapia anticoagulante orale sembra essere protettiva, mentre la doppia antiaggregazione (DAPT) no. Questo il risultato di un'analisi dei registri RESOLVE e SAVORY, presentata all'ultimo congresso dell'American College of Cardiology, a Washington, e pubblicata in contemporanea su **The Lancet**.

Trombosi subclinica meno frequente con la chirurgia tradizionale

Tra gli 890 pazienti inseriti nei due registri con tomografia computerizzata (TC) 4D interpretabile, le immagini hanno rivelato la presenza di una trombosi subclinica del lembo valvolare nel 3,6% dei 138 pazienti sottoposti a SAVR e nel 13,4% dei 752 sottoposti a TAVI.

Inoltre, le TC hanno evidenziato una trombosi subclinica del lembo valvolare nel 14,9% dei pazienti trattati con DAPT contro il 3,6% di quelli in terapia con un anticoagulante orale ($P < 0,0001$). Il 'vecchio' warfarin e i nuovi anticoagulanti orali (NOAC), invece, hanno mostrato un effetto protettivo simile (4,3% contro 2,8%).

“Il messaggio che se ne può trarre è che la doppia terapia antiaggregante non fa molto. Quindi, di fronte a un paziente anziano e fragile, che ha un rischio più alto di sanguinamento, non si sentitevi a disagio se non potete dargli la DAPT” ha dichiarato l'autore senior dello studio, Raj Makkar, del Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles.

Per i pazienti più giovani, tuttavia, che hanno meno comorbidità e sono sempre più sottoposti alla TAVI, prescrivere la terapia anticoagulante orale può essere una considerazione ancora più importante, ha aggiunto il cardiologo.

Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study

Tarun Chakravarty, Lars Søndergaard, John Friedman, Ole De Backer, Daniel Berman, Klaus F Kofoed, Hasan Jilaihawi, Takahiro Shiota, Yigal Abramowitz, Troels H Jørgensen, Tanya Rami, Sharjeel Israr, Gregory Fontana, Martina de Knecht, Andreas Fuchs, Patrick Lyden, Alfredo Trento, Deepak L Bhatt, Martin B Leon, Raj R Makkar, on behalf of the RESOLVE and SAVORY Investigators*

Summary
Background Subclinical leaflet thrombosis of bioprosthetic aortic valves after transcatheter valve replacement (TAVR) and surgical aortic valve replacement (SAVR) has been found with CT imaging. The objective of this study was to report the prevalence of subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter aortic valves and the effect of novel oral anticoagulants (NOACs) on the subclinical leaflet thrombosis and subsequent valve haemodynamics and clinical outcomes on the basis of two registries of patients who had CT imaging done after TAVR or SAVR.

Methods Patients enrolled between Dec 22, 2014, and Jan 18, 2017, in the RESOLVE registry, and between June 2, 2014, and Jan 18, 2016, in the SAVORY registry, had CT imaging done with a dedicated four-dimensional volume-rendered CT scan at 1, 3, 6, and 12 months intervals after TAVR and SAVR. We defined subclinical leaflet thrombosis as the presence of hypoattenuating lesions shown with CT. We collected data for corresponding hypoattenuating lesions shown with CT. We analysed all CT scans, echocardiograms, and clinical outcomes. We analysed all CT scans, echocardiograms, and clinical outcomes.

Published Online
March 19, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30757-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30757-2)

See Online/Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30764-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30764-X)

*Members listed in the appendix
Cedars-Sinai Heart Institute,
Los Angeles, CA, USA
J Friedman MD,
T Chakravarty MD,
Prof D Berman MD, T Shiota MD,
Y Abramowitz MD, T Rami MS,
S Israr MD, Prof F
Prof A Trento M
Prof R R Makkar
Center, Righ

Articles



Nei 58 pazienti con trombosi dei lembi bioprotesici e per i quali erano disponibili TC eseguite durante il follow-up, le immagini hanno mostrato che la trombosi si era risolta in tutti i 36 pazienti trattati con warfarin o NOAC per 3 mesi, ma persisteva o era addirittura progredita in 20 dei 22 pazienti che non facevano la terapia anticoagulante ($P < 0,0001$).

Inoltre, si è osservata una riduzione ricorrente della motilità dei lembi bioprotesici in quattro degli otto pazienti nei quali si era interrotto l'anticoagulante ma in nessuno dei 15 pazienti che lo avevano continuato ($P = 0,008$).

Terapia anticoagulante, per quanto tempo?

“Questi dati in realtà portano a chiedersi se si debba prolungare la durata della terapia anticoagulante nei pazienti sottoposti a sostituzione della valvola e sicuramente abbiamo bisogno di più dati in merito” ha commentato David H. Adams, del Mount-Sinai Hospital di New York.

Alexandra Lansky, della Yale University di New Haven, nel Connecticut, ha aggiunto che lo studio è “molto importante e davvero impressionante”, osservando che la trombosi della subclinica valvola si è scoperta come reperto accidentale solo pochi anni fa, ma i dati non sono sufficienti a cambiare l'impiego degli anticoagulanti nella pratica clinica quotidiana.

“Dobbiamo aspettare gli studi, ci sono molti trial in corso in cui si stanno valutando i NOAC, warfarin, ecc., e davvero bisogna aspettare i risultati di queste sperimentazioni per vedere se questa è davvero la strada da percorrere” ha aggiunto l'esperta.

L'analisi presentata all'ACC ha riguardato 657 pazienti del registro RESOLVE istituito presso il Cedars-Sinai Heart Institute e 274 del registro SAVORY del Rigshospitalet di Copenhagen. In tutto, sono stati studiati 16 tipi di protesi valvolari e il tempo mediano trascorso tra l'impianto della protesi valvolare e la TC

è stato di 163 giorni nel gruppo di pazienti sottoposto a SAVR contro 58 giorni in quello sottoposto a TAVI.

L'incidenza della trombosi subclinica del lembo protesico (definita come una riduzione superiore al 50% della motilità dei lembi valvolari alla TC) è risultata dell'11,9%, a fronte di un 13% e 40% riportato in un'analisi precedente pubblicata nel 2015 sul New England Journal of Medicine.

Inoltre, la frequenza della riduzione della motilità dei lembi valvolari è risultata variabile dallo 0% al 30% a seconda del tipo di valvola impiantata mediante TAVI.

Quando la questione è stata sollevata in conferenza stampa, Makkar si è affrettato a bloccare sul nascere ogni speculazione e ha detto che lo studio non era progettato per osservare le differenze tra i diversi tipi di valvole e che i numeri per ognuna erano troppo piccoli per poter trarre conclusioni significative.

Effetti sulla durata della valvola sconosciuti

Anche l'effetto della riduzione della motilità della bioprotesi sulla durata della valvola dopo diversi anni è sconosciuto. Makkar ha osservato che un maggior numero di pazienti con motilità ridotta della protesi valvolare ha mostrato un aumento del gradiente transvalvolare aortico superiore a 20 mmHg o un nuovo aumento del gradiente di 10 mmHg rispetto ai pazienti con motilità normale (14% contro 15%); tuttavia, l'86% dei pazienti con motilità ridotta della bioprotesi non ha mostrato un aumento del gradiente valvolare.

“Possiamo ipotizzare che questo possa avere un impatto sulla durata a lungo termine della valvola, ma penso che sarà molto, molto difficile da dimostrare” ha detto Makkar ai giornalisti.

È importante sottolineare che i tassi di ictus sono apparsi non dissimili tra i pazienti con e senza trombosi subclinica dei lembi

bioprotesici. (5,7% contro 2,8%; P = 0,10), ma quelli di attacco ischemico transitorio (5,7% contro 0,9%; P = 0,0005) e dell'insieme di ictus e TIA (10,4% contro 3,4%; P = 0,001) sono risultati più alti nei pazienti con tale trombosi

Makkar ha precisato che i risultati non dimostrano la presenza di un nesso causale, ma solo di un'associazione, e che pertanto occorre un'ulteriore valutazione in studi randomizzati controllati come GALILEO e ATLANTIS.

“C'è un molto interesse per il significato clinico di questi risultati, ma “starei molto attento a concludere che c'è davvero una differenza tra TAVI e SAVR, visto il basso numero di pazienti, e anche se il tempo non sembra essere un fattore significativo, i pazienti sottoposti alla chirurgia tradizionale hanno fatto la TC molto più tardi rispetto a quelli sottoposti alla TAVI” ha commentato Robert O Bonow, della Northwestern University di Chicago.

Servono studi randomizzati per cambiare la pratica clinica

A chi gli chiedeva se bisognerebbe cambiare le attuali linee guida, Makkar ha risposto che i risultati dell'analisi presentata al congresso dovrebbero stimolare la discussione, ma alla fine i cambiamenti dovrebbero avvenire come risultato di studi clinici randomizzati.

Le attuali linee guida statunitensi ed europee raccomandano la DAPT come terapia standard dopo la TAVI, mentre non raccomandano la terapia anticoagulante di routine dopo questa procedura.

Invece, alla domanda su quali siano i pazienti che dovrebbero essere sottoposti a screening per la trombosi subclinica del lembo protesico, Makkar ha detto: “Siamo lontani dal dire che tutti coloro che fanno un TAVI dovrebbero essere soggetti a screening”, ma ha anche detto che la soglia del sospetto che dovrebbe indurre a fare una TC di controllo “dovrebbe diventare un po' più bassa quando si ha a che fare con pazienti più giovani”, così come in presenza di un nuovo TIA o ictus, un'insufficienza cardiaca di nuova insorgenza o un aumento del gradiente, anche piccolo.

Riguardo alla durata dell'anticoagulante, Makkar ha detto che l'analisi presentata al congresso mostra che almeno 3 mesi di trattamento non sembrano sufficienti. Infatti, dopo aver ripristinato una motilità normale del lembo protesico, si registrata di nuovo una riduzione della motilità nel 50% dei pazienti (quattro su otto) che avevano interrotto la terapia, mentre non si è avuta nessuna recidiva in quelli che lo hanno continuato. Su questo tema, l'autore ha suggerito nuovamente che gli studi in corso nei quali si stanno utilizzando i NOAC per circa un anno dovrebbero fornire ulteriori risposte.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

T. Chakravarty, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study. Lancet 2017; doi:10.1016/S0140-6736(17)30757-2.
[Leggi](#)

ABSORB-3: A 2 ANNI PIÙ EVENTI CARDIOVASCOLARI CON LO SCAFFOLD RIASSORBIBILE CHE NON CON LO STENT MEDICATO CON EVEROLIMUS

I pazienti a cui è stato inserito lo scaffold bioriassorbibile Absorb (prodotto da Abbott Vascular) hanno mostrato un'incidenza dell'endpoint primario nel lasso di tempo compreso tra uno e 2 anni dall'impianto non inferiore a quella dei pazienti ai quali era stato impiantato lo stent a rilascio di everolimus Xience (sempre di Abbot)]. Tuttavia, se si considera l'incidenza cumulativa degli eventi nell'arco di 25 mesi, il risultato è diverso, perché gli eventi avversi cardiaci sono stati più frequenti con il nuovo scaffold Absorb che non con il più tradizionale stent Xience. È quanto emerge dall'analisi dei dati a 2 anni dello studio randomizzato multicentrico ABSORB-3, appena presentata al congresso dell'American College of Cardiology, a Washington.

Presentando il lavoro, Stephen G. Ellis, della Cleveland Clinic, ha detto che ci vorranno dati più a lungo termine per capire se una migliore selezione dei pazienti e una tecnica migliore potranno migliorare gli outcome associati allo scaffold Absorb rispetto a quelli ottenibili con lo stent Xience.

Il tasso a 2 anni di fallimento della lesione target (l'endpoint primario, rappresentato da una combinazione di morte cardiaca, infarto legato al vaso target e rivascolarizzazione della lesione target correlata all'ischemia) è risultato del 10,9% nei 1322 pazienti assegnati allo scaffold riassorbibile e 7,8% nei 686 assegnati allo stent medicato con everolimus (HR 1,42; IC al 95% 1,04-1,94; P = 0,03).



Un'analisi post hoc dei dati a 2 anni, ha riferito Ellis, suggerisce che l'aumento dell'incidenza si è concentrato soprattutto nei pazienti con vasi target di più piccolo calibro, cioè lesioni trattate con un diametro del vaso di riferimento (MRV) < 2,25 mm all'angiografia quantitativa.

Avviso dell'Fda

Tuttavia, la differenza complessiva a 2 anni in termini di tasso di fallimento della lesione target è stata sufficiente per attirare l'attenzione della Food and Drug Administration (Fda), che, poco prima della presentazione dell'analisi all'ACC, ha inviato una lettera agli operatori sanitari in cui li si avverte dell'aumento

del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori osservato con lo scaffold Absorb rispetto allo stent Xience.

La lettera sul sito web dell’Fda dice che l’agenzia sta indagando sulle cause della differenza riscontrata tra i due gruppi e raccomanda agli operatori che utilizzano lo scaffold di seguire le istruzioni contenute nel foglietto illustrativo approvato dall’Fda, che dicono di evitare l’uso di questo scaffold nei vasi di piccolo calibro.

Inoltre, dichiara l’Fda: “Un’analisi preliminare aggiuntiva dei dati dello studio ABSORB-3 suggerisce che si hanno un miglioramento delle performance cliniche e un’incidenza più bassa di complicanze associate all’impianto dello scaffold quando gli operatori sanitari seguono i metodi raccomandati di impianto”.

Ellis ha detto nella sua presentazione che “lo studio in sé doveva includere pazienti con un diametro del vaso di riferimento valu-

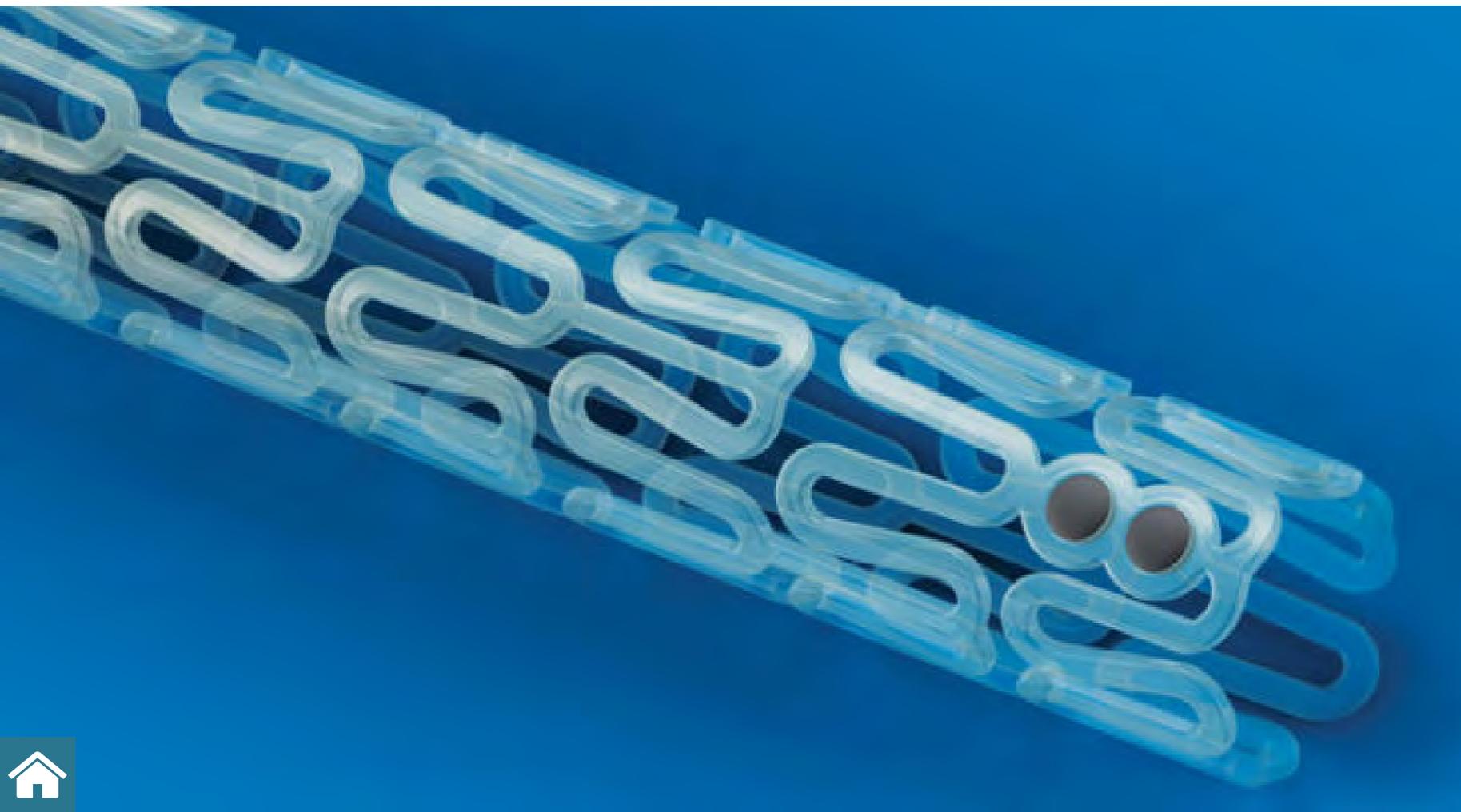
tato visivamente di 2,5-3,75 mm, ma un buon 19% dei pazienti aveva invece, un RVD target inferiore a 2,25 mm quando è stato valutato con l’angiografia quantitativa”.

Quando, in conferenza stampa, qualcuno gli ha chiesto della lettera dell’Fda, Ellis è stato cauto: “Penso che la comunità clinica debba essere consapevole non solo dei pro, ma anche dei contro. Credo che gli ostacoli siano superabili. È solo una questione di quantità dei dati di cui abbiamo bisogno. Ma io sono il primo ad ammettere che non sappiamo per certo se questo dispositivo – lo scaffold, *ndr* - darà risultati migliori nel lungo periodo” ha detto, aggiungendo che “il medico dovrebbe discutere attentamente e in modo un po’ sfumato con il paziente prima di decidere che tipo di stent o scaffold impiantare”.

“Se si guardano tutti i pazienti arruolati in questo studio, è chiaro che i risultati sono stati un po’ migliori nel gruppo in cui si è impiantato lo stent. Abbiamo già capito, tuttavia, che i pazienti

con vasi piccoli non andrebbero trattati con lo scaffold Absorb e stiamo cominciando a raccogliere sempre più indicazioni del fatto che adottando una tecnica corretta i pazienti ottengono un beneficio nel secondo anno dopo l’impianto”.

Durante la sua presentazione al congresso, Ellis ha anche sostenuto che “l’eventuale superiorità dello scaffold Absorb probabilmente non emergerà fino a quando il processo di bioassorbimento sarà completato, dopo circa 3 anni”.



Fallimento della lesione target a 2 anni più frequente con lo scaffold

ABSORB-3 è uno studio randomizzato in singolo cieco che ha coinvolto 2008 pazienti con angina stabile o instabile che presentavano fino a due lesioni in coronarie separate, di cui 1322 assegnati all'impianto dello scaffold Absorb e 686 all'impianto dello stent Xience; l'età media era di circa 64 anni in entrambi i gruppi, formati per il 70% da uomini.

Dopo il primo anno di follow-up, l'incidenza del fallimento della lesione target era risultata non inferiore nel gruppo trattato con lo scaffold Absorb rispetto a quello trattato con le stent Xience. I risultati di questa prima analisi sono stati pubblicati nel 2015 sul New England Journal of Medicine.

I nuovi risultati presentati all'ACC mostrano che la non inferiorità si è mantenuta se si considera l'incidenza dell'endpoint primario solo nel secondo anno, che è risultata del rispettivamente del 3,7% e 2,5%, ma il rischio di fallimento della lesione target alla fine del secondo anno è risultato più alto nel gruppo in cui era stato impiantato lo scaffold.

Quanto ai singoli componenti dell'endpoint primario, l'incidenza della morte cardiaca è risultata rispettivamente dello 0,5% contro 0,4%, quella dell'infarto legato al vaso target rispettivamente dell'1,3% contro 0,7% e quella della rivascolarizzazione della lesione target correlata all'ischemia rispettivamente del 2,6% contro 1,8%.

“Siamo lievemente confortati dal fatto che l'incidenza degli eventi non sia risultata estremamente elevata. Tuttavia, penso sia importante concentrarsi sul fatto che si tratta di una tec-

nologia innovativa e che c'è attesa perché questo dispositivo in futuro dimostri una certa superiorità, ma credo che bisognerà aspettare a lungo per saperlo” ha commentato Roxana Mehran, del Mount Sinai Health System di New York.

Nel suo intervento, Ellis ha citato, fra i vari limiti dello studio, il fatto che lo scaffold Absorb è un device di prima generazione, che la maggior parte dei medici partecipanti allo studio lo stava utilizzando per la prima volta e che la tecnica di impianto ottimale era ancora in evoluzione al momento dell'avvio e dell'arruolamento nello studio ABSORB-3. Inoltre, ha sottolineato il cardiologo, “i risultati dovrebbero essere valutati tenendo conto del fatto che il dispositivo di controllo era lo stent Xience, che è risultato associato a basse percentuali di trombosi dello stent e di fallimento della lesione target”.

Durante la discussione seguita alla presentazione dei dati, Antonio Colombo, direttore del reparto di Cardiologia Interventistica ed Emodinamica dell'Ospedale San Raffaele di Milano, ha detto che “il lato positivo è che ci sono nuovi scaffold all'orizzonte, con maglie più sottili e un rilascio molto più favorevole”.

“Con i limiti attuali, non si dovrebbero fare cambiamenti, ma penso che questi limiti siano superabili e vedo questi dati in modo positivo” ha concluso l'esperto.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

S.G. Ellis, et al, for the ABSORB III investigators. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with coronary artery disease: ABSORB III trial 2-year results. ACC 2017; abstract 405-17. [Leggi](#)

DECISION-CTO: ANGIOPLASTICA CON STENT NON BATTE LA TERAPIA MEDICA NEI PAZIENTI CON OCCLUSIONE CRONICA TOTALE

Nei pazienti stabili con occlusione cronica totale (CTO), la rivascolarizzazione non supera la terapia medica ottimale. Questo il verdetto del primo e per ora unico studio randomizzato realizzato su questo tema, chiamato DECISION-CTO e presentato a Washington durante la 66ma edizione del congresso annuale dell'American College of Cardiology (ACC). Grande delusione, quindi, per chi sperava che l'approccio interventistico potesse dimostrare un vantaggio.

“Questo studio suggerisce che la terapia medica ottimale potrebbe essere una strategia di trattamento iniziale ragionevole per i pazienti con CTO coronarica rispetto all'angioplastica con stent medicato” ha detto Seung-Jung Park, dell'Asan Medical Center di Seoul, aggiungendo che serviranno ulteriori ricerche.

I critici dell'angioplastica (PCI) per la CTO hanno citato, tra i suoi contro, il suo tasso di complicanze superiore rispetto a quello della tradizionale PCI elettiva e il grado straordinariamente elevato di abilità necessarie per completare le procedure, oltre al fatto che la tecnica è usata principalmente per alleviare i sintomi in questi pazienti e non per ridurre gli eventi cardiovascolari. Lo studio EXPLORE, che è stato pubblicato sul Journal of American College of Cardiology lo scorso anno, ha dimostrato la sicurezza e la fattibilità della procedura una settimana dopo la PCI primaria, ma solo studi osservazionali hanno indagato gli outcome clinici nei pazienti con malattia stabile, ha ricordato Park.

Lo studio DECISION-CTO rappresenta ciò che i cardiologi chiedevano da anni: un trial randomizzato controllato su 834 pazienti provenienti da 19 centri in Asia con ischemia silente, angina stabile o una sindrome coronarica acuta (SCA) e una CTO de novo, assegnati a una terapia medica ottimale o alla PCI con o senza impianto di stent.

Lo studio era progettato per dimostrare la non inferiorità della terapia medica ottimale per la PCI, con una durata del follow-up di 5 anni. I ricercatori, tuttavia, hanno avuto difficoltà a reclutare abbastanza pazienti e lo studio è stato interrotto anticipatamente dopo 6 anni.

Nei pazienti sottoposti all'impianto di stent, il successo della PCI per la CTO è risultato del 91,1%. A 3 anni, l'incidenza dell'endpoint primario combinato (insieme dei decessi per qualsiasi causa, infarti del miocardio, ictus, rivascolarizzazioni ripetute) nella popolazione intention-to-treat è stata simile per i pazienti trattati solo con la terapia medica ottimale e per quelli sottoposti alla procedura interventistica (19,6% contro 20,6%; $P = 0,008$ per l'inferiorità).

Inoltre, non si sono trovate differenze in nessuno dei singoli outcome tra i due bracci dello studio dopo 5 anni, né differenze dopo un anno della qualità della vita, misurate mediante il Seattle Angina Questionnaire, né differenze tra i sottogruppi pre-specificati.

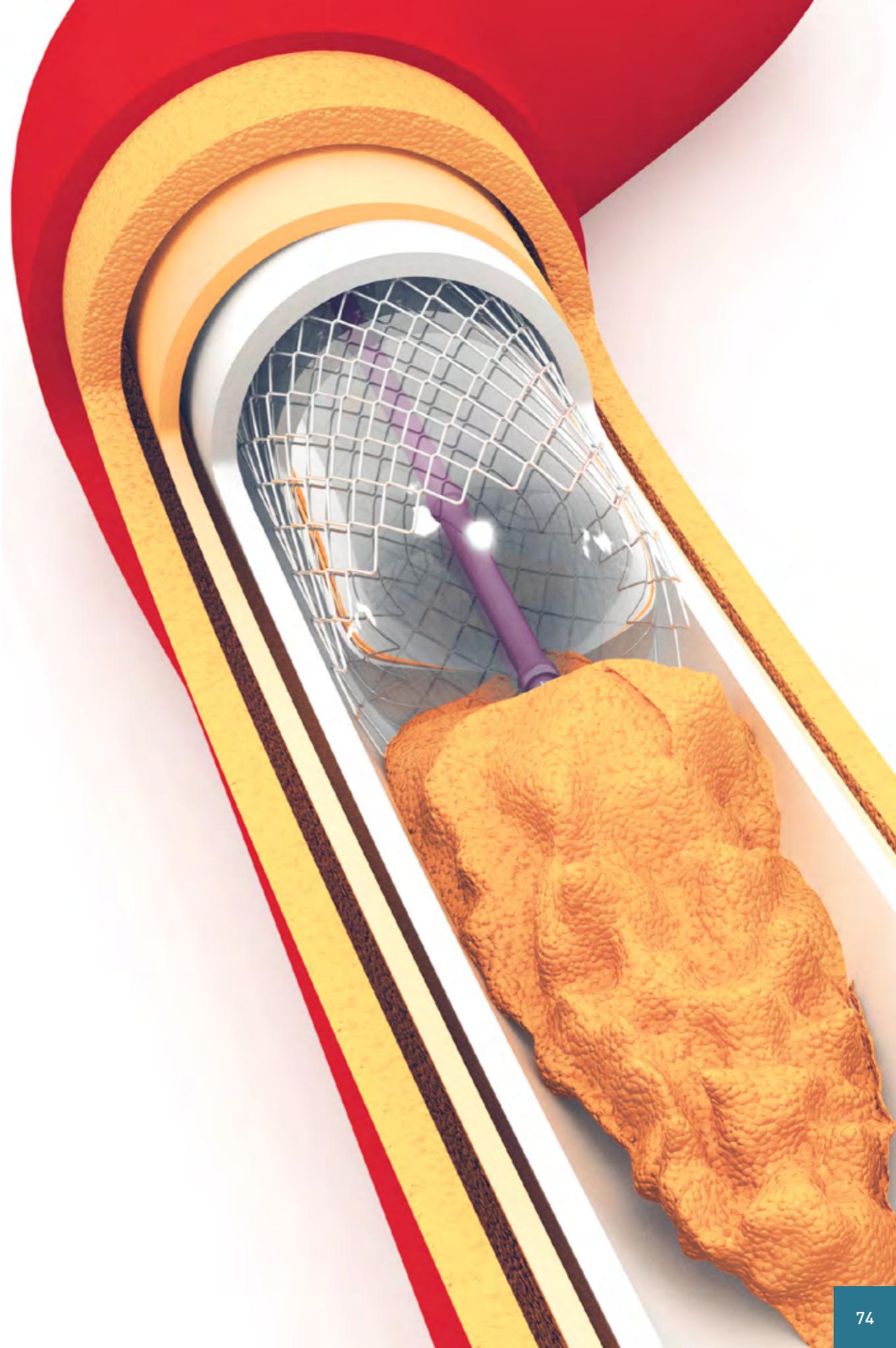
In una scoperta che alcuni dicono garantisce ulteriore studio, tuttavia, il margine di non-inferiorità, non è stata soddisfatta per CTO PCI nel protocollo per-e come trattati popolazioni-con coloro che effettivamente finiti sottoposti a PCI, a prescindere dalla loro allocazione studio iniziale, avendo numericamente un minor numero di eventi rispetto a quelli trattati con terapia medica.

Focalizzarsi sulla qualità di vita

Secondo Emmanouil S. Brilakis, del Minneapolis Heart Institute, non coinvolto nello studio, DECISION-CTO “avrà un impatto limitato sulla pratica contemporanea”. L'esperto ha anche citato alcuni difetti del disegno dello studio, tra cui la mancanza di chiarezza per quanto riguarda il numero di pazienti che avevano sintomi e/o un'ischemia dopo la rivascolarizzazione delle lesioni diverse dalla CTO, se i territori del miocardio irrorati dal vaso con CTO erano vitali, all'inizio, il tasso di quasi il 20% di crossover dal braccio sottoposto alla terapia medica a quello sottoposto alla PCI, oltre alla conclusione anticipata del trial, che limita la potenza statistica dei risultati.

“La PCI per la CTO viene effettuata nella maggior parte dei pazienti per trattare i sintomi, l'angina e la dispnea”, ha precisato Brilakis. “Quindi, i pazienti che dovrebbero essere studiati sono pazienti con sintomi significativi, e l'obiettivo primario dovrebbe essere correlato alla qualità di vita del paziente”

Ajay Kirtane, della Columbia University di New York, anch'egli non coinvolto nello studio, si è detto d'accordo col collega. “In fin dei conti, non abbiamo prove definitive che il trattamento farmacologico nella CTO sia associato a un miglioramento degli eventi avversi cardiovascolari maggiori, il che non è sorprendente. Questo studio ha dimostrato che non si ha realmente un beneficio in termini di qualità della vita, ma penso che lo si debba valutare più adeguatamente e che francamente dovrebbe essere per alcuni aspetti l'endpoint primario di uno studio



su pazienti con CTO, perché migliorare la loro qualità di vita è esattamente quello che stiamo cercando di fare in questa popolazione” ha affermato l’esperto.

Il decesso e l’infarto miocardico sono probabilmente “endpoint sbagliati per la cardiopatia ischemica stabile” ha aggiunto Eric Bates, della University of Michigan di Ann Arbor, che si è espresso contro la PCI per la CTO in questa popolazione di pazienti. Tuttavia, ha aggiunto il cardiologo, “non vogliamo dire che non funziona e che la gente non dovrebbe farla. È deludente che non abbia mostrato il beneficio che gli autori avrebbero voluto, ma ciò non toglie che si sono raggiunti grandi progressi nelle apparecchiature, nella tecnica e negli outcome”.

Discutendo lo studio dopo la presentazione, David Kandzari, del Piedmont Heart Institute di Atlanta, ha rimarcato che “DECISION-CTO avrebbe potuto essere disegnato meglio, se si voleva giudicare la superiorità della PCI per la CTO rispetto alla terapia medica, tenendo conto della maggior probabilità di crossover alla rivascolarizzazione, come esemplificato nella pratica clinica di oggi”.

Servono nuovi studi

Difetti a parte, Kirtane detto che lo studio dovrebbe indurre alla cautela coloro che sono stati troppo zelanti nell’aprire le CTO perché erano chiuse. “I pazienti devono essere “trattati per le ragioni giuste” ha continuato. “Se mi viene inviato un paziente con CTO, prima di procedere con la PCI lo incontro in ambulatorio o gli parlo al telefono per discutere con lui su ciò che stiamo pianificando e facendo esattamente, e su quali siano i rischi e i benefici della procedura. Non sempre facciamo quel passo in più, al di là del consenso informato, il giorno della PCI elettiva, ma nel caso della PCI per la CTO certamente dobbiamo farlo perché i rischi sono più elevati” ha sostenuto il cardiologo.

Grazie al miglioramento delle tecniche e delle tecnologie, oggi gli operatori sono potenzialmente più adatti a eseguire la PCI per una CTO se hanno le competenze, ha proseguito Kirtane, aggiungendo, tuttavia, che c’è ancora un buon numero di pazienti con CTO con sintomi refrattari che non sempre sono trattati.

“Quindi la domanda è: abbiamo bisogno di prove fornite da studi randomizzati per dimostrare che possiamo realmente migliorare i sintomi in questi pazienti? In effetti, potremmo”.

La cosa più deludente dello studio DECISION-CTO, ha concluso Kirtane, non è l’idea, ma il fatto che “a volte uno studio metodologicamente viziato può portare a percezioni più negative rispetto a quanto potenzialmente giustificato. Ma il lato positivo è che a volte uno studio come questo può dare impulso a un trial ben progettato, che si spera potrebbe rispondere alla domanda in modo definitivo”.

Bates ha detto che ulteriori studi dovrebbero essere mirati su sottogruppi più specifici di pazienti o lesioni, e ha osservato che “ci sono un sacco di motivi per continuare a perseguire un miglioramento”. Tuttavia, ha sottolineato, “il messaggio generale dovrebbe essere che la PCI per la CTO è una procedura specialistica come la TAVR e non vorrei invitare il cardiologo medio americano a trattare con questa procedura alcuni di questi casi, a meno che non sia adeguatamente addestrato e possa vantare percentuali di successo del 90%”.

Bibliografia

S-J. Park. Drug-eluting stent versus optimal medical therapy in patients with coronary chronic total occlusion: DECISION CTO randomized trial. ACC 2017

VARIE

- Tromboembolismo venoso, rivaroxaban supera l'aspirina nella prevenzione delle recidive 77
- Livello di ceramidi nel sangue, nuovo e potente marker predittivo di rischio cardiovascolare 80
- Studio MR-INFORM: risonanza magnetica cardiaca con stress valida alternativa all'approccio invasivo per la gestione iniziale dei pazienti con angina stabile 83
- Troponina alta nel post-operatorio legata a maggior rischio di morte per danno miocardico dopo chirurgia non cardiaca 86
- Diabete, con gli anti SGLT-2 meno eventi cardiovascolari. Studio di real life CVD-REAL 88



TROMBOEMBOLISMO VENOSO, RIVAROXABAN SUPERA L'ASPIRINA NELLA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE

Presentati oggi a Washington all'American College of Cardiology i risultati dello studio EINSTEIN CHOICE che dimostra come rivaroxaban sia risultato superiore ad aspirina nel prevenire recidive di tromboembolismo venoso, con percentuali di emorragia molto basse e comparabili. I dati del trial sono stati pubblicati contemporaneamente su **"The New England Journal of Medicine"**.

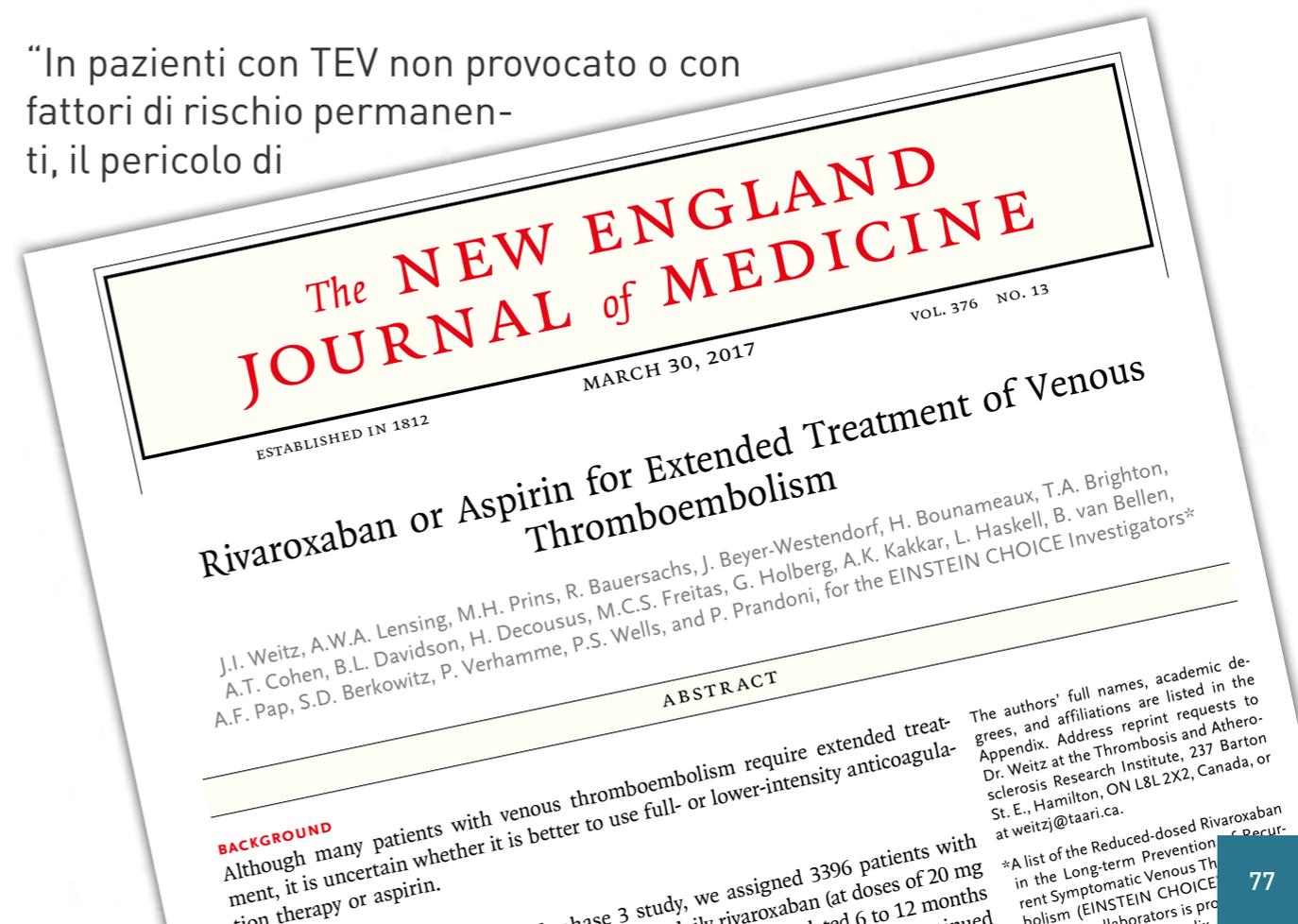
Nello studio, entrambi i dosaggi di rivaroxaban - 10 mg in monosomministrazione giornaliera e 20 mg in monosomministrazione giornaliera - hanno ridotto in modo significativo il rischio di recidiva di tromboembolismo venoso (TEV) rispetto ad aspirina 100mg una volta/die, in pazienti che avevano precedentemente completato un periodo fino a 6-12 mesi di terapia anticoagulante per embolia polmonare (EP) o trombosi venosa profonda (TVP) sintomatica.

Un aspetto importante da segnalare è che nello studio non sono stati inclusi quei pazienti per i quali era già evidente la necessità di prolungare la terapia anticoagulante oltre i primi 6 -12 mesi. Rivaroxaban 20 mg in monosomministrazione giornaliera (regime terapeutico già approvato), ha ridotto in maniera statisticamente significativa il rischio di recidiva di TEV del 66% (riduzione del rischio relativo), rispetto ad aspirina 100mg una volta/die, mentre rivaroxaban 10 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto in modo statisticamente significativo il rischio di recidiva di TEV del 74% (riduzione del rischio relativo) rispetto ad aspirina 100mg una volta/die.

Entrambi i dosaggi di rivaroxaban mostrano percentuali molto basse di emorragia maggiore (obiettivo principale di sicurezza dello studio) e, allo stesso tempo, comparabili al braccio di terapia con Aspirina.

Il tromboembolismo venoso, che comprende embolia polmonare e trombosi venosa profonda, è la terza principale causa di mortalità per cause cardiovascolari dopo infarto e ictus. In pazienti con TEV la terapia anticoagulante è raccomandata per 3 mesi e oltre, in base al rapporto fra rischio di recidiva di TEV e rischio di emorragia del singolo paziente.

"In pazienti con TEV non provocato o con fattori di rischio permanenti, il pericolo di

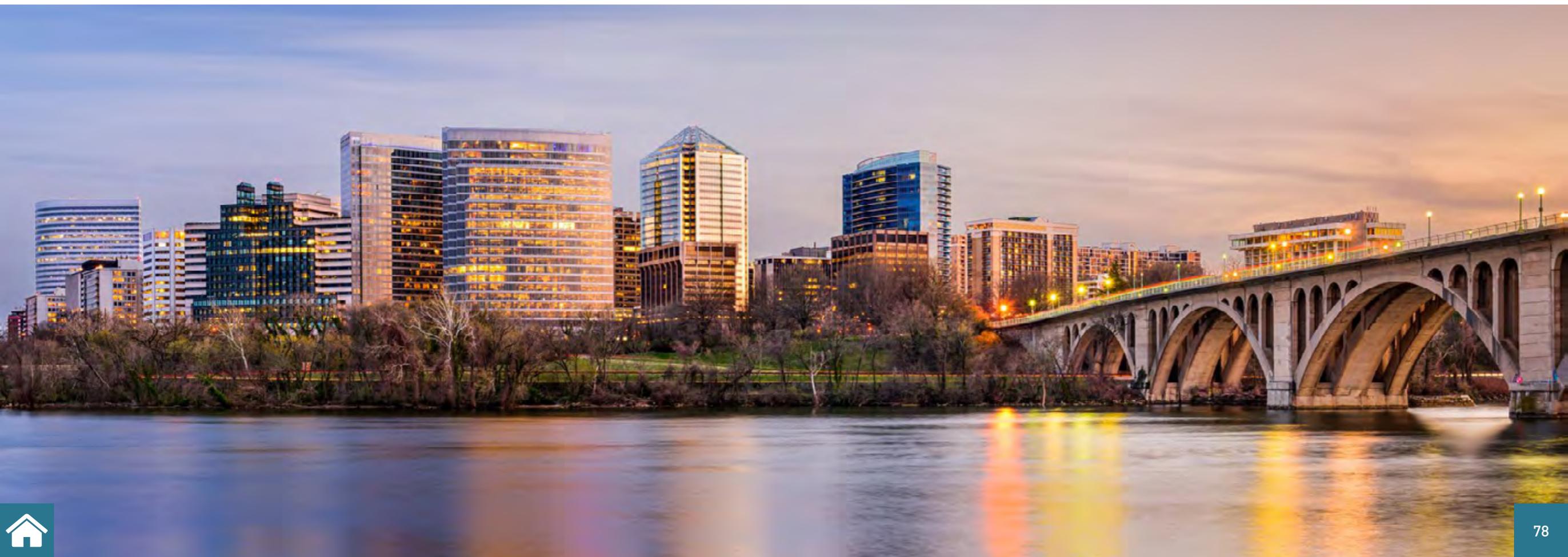


recidiva aumenta fino al 10% nel primo anno se la terapia anti-coagulante viene interrotta dopo 3, 6 o 12 mesi. I medici devono valutare attentamente se protrarre la terapia anticoagulante per periodi più lunghi, perché non sono sicuri del rapporto rischio-beneficio nello specifico paziente”, ha dichiarato **Jeffrey Weitz**, Professore di Medicina, Biochimica e Scienze Biomediche, McMaster University, Executive Director del Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute di Hamilton, Canada e Co-Chair dello studio EINSTEIN CHOICE.

“I risultati di EINSTEIN CHOICE hanno confermato la promessa contenuta nel nome dello studio: una volta approvato, rivaroxaban 10 mg in monosomministrazione giornaliera sarà a disposizione dei medici come ulteriore ‘scelta’ terapeutica contro le recidive di TEV, insieme al dosaggio già approvato di 20 mg una volta/die. Questa flessibilità di scelta per il dosaggio di rivaroxaban consentirà, quindi, ai medici un approccio più preciso nella scelta della terapia prolungata più appropriata, sulla base della valutazione delle caratteristiche del singolo paziente”.

Lo studio EINSTEIN CHOICE

EINSTEIN CHOICE è uno studio di superiorità randomizzato, in doppio cieco, che ha valutato efficacia e sicurezza di due dosaggi di rivaroxaban (10 mg in monosomministrazione giornaliera e 20 mg in monosomministrazione giornaliera rispetto ad aspirina (100 mg una volta/die), per il trattamento prolungato del tromboembolismo venoso (TEV), fino a un anno, in pazienti con embolia polmonare o trombosi venosa profonda sintomatica, che avevano precedentemente completato un periodo fino a 6-12 mesi di terapia anticoagulante. L’aspirina è stata scelta come farmaco di confronto, in quanto al dosaggio di 100 mg una volta/die ha precedentemente dimostrato di ridurre il rischio di recidiva di TEV di circa 32%, senza aumentare in modo significativo il rischio di sanguinamento grave, rispetto al placebo; risultati che hanno comportato la sua inclusione nelle attuali Linee Guida.



Sono stati randomizzati in totale 3.396 pazienti in 244 centri di 31 Paesi. È importante sottolineare che nello studio non sono stati inclusi quei pazienti per i quali era già evidente la necessità di prolungare la terapia anticoagulante. L'obiettivo dello studio era, infatti, la valutazione di quei pazienti per i quali il medico curante era indeciso sulla necessità di proseguire con la terapia anticoagulante i.

L'esito primario di efficacia era la recidiva sintomatica di TEV fatale o non fatale (endpoint composito di TEV ricorrente sintomatico, decesso correlato a TEV o decesso, per le quali cause non poteva essere esclusa l'EP). L'esito principale di sicurezza era emorragia maggiore. Solo per l'esito primario di efficacia il confronto di rivaroxaban 20 mg vs aspirina e rivaroxaban 10 mg vs aspirina aveva importanza per valutare la superiorità statistica.

EINSTEIN CHOICE ha dimostrato che rivaroxaban 20 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto il rischio di recidiva di TEV del 66% (riduzione del rischio relativo) rispetto ad aspirina (1,5% contro 4,4%; HR 0,34; IC al 95% 0,20-0,59; $p < 0,001$) e rivaroxaban 10 mg in monosomministrazione giornaliera ha ridotto il rischio di recidiva di TEV del 74% (riduzione del rischio relativo) rispetto ad aspirina (1,2% contro 4,4%; HR 0,26; IC al 95% 0,14-0,47; $p < 0,001$). Le percentuali di emorragia maggiore sono state molto basse e comparabili in tutti e tre i bracci di terapia e pari a 0,5% per rivaroxaban 20 mg in monosomministrazione giornaliera, 0,4% per rivaroxaban 10 mg in monosomministrazione giornaliera e 0,3% nel gruppo aspirina.

Lo studio GEMINI ACS 1

Inoltre, sempre in data odierna, nella stessa Sessione "late-breaking" del Congresso ACC.17, sono stati presentati – e contemporaneamente pubblicati su "The Lancet" – anche i risultati di GEMINI ACS 1, uno studio randomizzato in doppio cieco di Fase II, che ha riguardato 3.037 pazienti con recente sindrome coronarica acuta (SCA) in 292 centri in 21 paesi.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo principale dimostrando che la terapia antitrombotica con rivaroxaban 2,5 mg due volte/die, in aggiunta alla terapia con clopidogrel o ticagrelor, ha registrato percentuali comparabili di emorragia clinicamente significativa non-correlata a intervento di bypass coronarico (non-CABG) secondo la classificazione TIMI, rispetto ad aspirina 100mg una volta/die in associazione a clopidogrel o ticagrelor. Sebbene i risultati relativi all'endpoint composito d'efficacia esplorativo fossero simili fra i bracci di trattamento, lo studio GEMINI ACS 1 non aveva la potenza statistica per valutare l'impatto sugli eventi ischemici.

EINSTEIN CHOICE e Gemini ACS1 contribuiscono alla vasta attività di studio su rivaroxaban che, alla sua conclusione, si prevede comprenderà oltre 275.000 pazienti, tra studi clinici e contesti real life.

Bibliografia

Weitz JI, Lensing AWA, Prins M, Wells PS, Prandoni P. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism (EINSTEIN CHOICE). Late-Breaking Oral Presentation (Session 404) at ACC.17.

LIVELLO DI CERAMIDI NEL SANGUE, NUOVO E POTENTE MARKER PREDITTIVO DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Secondo una ricerca presentata al convegno dell'American College of Cardiology (ACC), a Washington, la misurazione delle concentrazioni nel sangue di una classe di lipidi noti come ceramidi può aiutare i medici a identificare gli individui con sospetta malattia coronarica che necessitano di un trattamento o dovrebbero essere seguiti più strettamente.

Sebbene precedenti ricerche condotte avessero evidenziato livelli di ceramidi elevate tra le persone con malattie cardiache confermato o nel post-infarto, questo è il primo studio a mostrare la loro capacità predittiva tra le persone senza occlusioni e in quelle con bassi livelli di lipoproteine a bassa densità (LDL).

I dati della ricerca finanziata dalla Mayo Clinic di Rochester dimostrano che le ceramidi (sostanze lipidiche composte da una molecola di sfingosina e un acido grasso) sono in grado di predire eventi cardiovascolari maggiori – attacchi di cuore, ictus, rivascolarizzazione, decessi - in pazienti con e senza evidenza di occlusioni coronariche o con bassi livelli di LDL, spesso invocate come gold standard per la stratificazione del rischio cardiovascolare.

In realtà, gli individui con i più alti livelli di ceramidi di sangue hanno rivelato di avere un rischio da tre a quattro volte superiore di un evento cardiovascolare rispetto a quelli con il più basso punteggio di ceramidi, indipendentemente dal loro livello di colesterolo LDL o dalla presenza di un'ostruzione nelle arterie cardiache.

Ruolo attivo nello sviluppo della malattia coronarica

«Sulla base dei nostri risultati, la misurazione delle ceramidi nel sangue sembra essere un nuovo e potenzialmente migliore marker – rispetto alle LDL - nel predire un primo evento cardiaco e le recidive, in pazienti sia con sia senza ostruzioni coronariche definite» ha dichiarato l'autore principale dello studio, **Jeff Meeusen**, condirettore del Laboratorio di Medicina Cardiovascolare presso la Mayo Clinic di Rochester.

Meeusen ha spiegato che, a differenza del colesterolo che è abbastanza inerte e agisce come un 'intasamento' nelle arterie, le ceramidi svolgono un ruolo attivo nel processo della malattia cardiovascolare, attirando cellule infiammatorie e promuovendo la coagulazione. Tutte le cellule hanno la capacità di produrre ceramidi, ha aggiunto, tuttavia i livelli di ceramidi tendono ad accumularsi nel sangue quando vi è troppo grasso nell'organismo o il consumo di calorie è in eccesso.

Lo studio ha incluso 499 pazienti alla Mayo Clinic che erano stati inviati per l'esecuzione di un'angiografia coronarica per verificare la presenza di eventuali ostruzioni nelle arterie cardiache; di questi soggetti solo la metà (46%) ha evidenziato la presenza di un'ostruzione. La malattia coronarica è stata definita da una stenosi o un restringimento del 50% del lume in una o più arterie.

I pazienti erano simili per età e per pressione arteriosa, abitudine al fumo e lipoproteine ad alta densità (HDL); le persone con diabete e i pazienti con pregresso infarto, ictus o procedura disostruttiva coronarica sono stati esclusi.

Una scala in 12 punti secondo concentrazione crescente dei lipidi

I ricercatori hanno misurato quattro diversi tipi di ceramidi nel sangue al basale e hanno combinati i valori secondo una scala in 12 punti. I pazienti sono stati raggruppati in quattro categorie di rischio secondo i livelli di ceramidi: basso (0-2), intermedio (3-6), moderato (7-9) e alto (10-12). Meeusen e colleghi hanno seguito in modo prospettico i partecipanti allo studio per una media di 8 anni e hanno registrato gli eventi di infarto, ictus, rivascolarizzazione e morte. Nel complesso, il 5,1% dei pazienti ha avuto un evento cardiovascolare maggiore durante il periodo dello studio.

Tuttavia, il rischio di avere un evento era progressivamente maggiore all'aumentare dei livelli di ceramidi nel sangue; per ogni aumento di un punto nel "ceramide risk score", il rischio aumentava del 9%. Un trend che si è confermato anche dopo completo aggiustamento per altri fattori di rischio tra cui l'età, il genere, l'ipertensione, il fumo, il colesterolo totale, le HDL e i marcatori di infiammazione.

Infatti, il tasso di eventi è stato doppio tra le persone con il punteggio di ceramidi più alto rispetto a quelli con il più basso (8,1 vs 4,1 per cento, rispettivamente).

Tra i soggetti senza malattia coronarica all'angiografia, il tasso di eventi cardiovascolari è stato solo del 3,1%, inferiore alla media complessiva. Quando però i ricercatori hanno esaminato le malattie cardiovascolari in questa popolazione in base ai punteggi della ceramide, le persone con i più alti livelli hanno mostrato una probabilità quattro volte superiore di avere un evento rispetto a quelli con il livello più basso (7,8 contro 2,2 per cento, rispettivamente).



Una tendenza simile è stata osservata tra le persone con livelli di LDL bassi (inferiore a 100 mg / dl), tipicamente considerati un buon obiettivo per le LDL. In questo gruppo, il tasso di infarto, ictus e rivascolarizzazione e morte è stato del 3,7% tra quelli che avevano un basso punteggio ceramidi ma balzato al 16,4% nelle persone con i più alti livelli di ceramide. «Le ceramidi sono rimaste significative e indipendentemente associate alla malattia anche dopo aggiustamento per fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e nuovi» ha detto Meeusen. «In effetti, sembrano essere molto più importante di quanto precedentemente riconosciuto».

Misurazione già routinaria alla Mayo Clinic

I cardiologi della Mayo Clinic stanno già regolarmente controllando i livelli di ceramidi utilizzando un nuovo test rilasciato nel mese di agosto 2016, come metodo per stratificare i pazienti più a rischio, che altrimenti non riceverebbero un trattamento, ma rimarrebbero ad alto rischio di un evento cardiaco grave.

Si tratta di pazienti che potrebbero beneficiare di un trattamento più intensivo, per esempio una statina a più alto dosaggio, un consulto con un nutrizionista o una terapia di esercizio fisico formalizzata, ha detto Meeusen. «Conoscere il punteggio di ceramide e la motivazione del paziente può migliorare la compliance terapeutica. In particolare dal momento che i numeri migliorano entro poche settimane» ha aggiunto.

Ulteriori studi sono attualmente in corso per verificare se il controllo delle ceramidi può aiutare a prevenire o ritardare l'insorgenza di malattie cardiovascolari, per esempio tramite interventi terapeutici sulle concentrazioni di ceramidi, compresi gli inibitori di PCSK9.

G.O.

Bibliografia

Meeusen J. Plasma Ceramide Concentrations Predict Risk of Cardiovascular Events. American College of Cardiology's 66th Annual Scientific Session. Washington, 2017.



STUDIO MR-INFORM: RISONANZA MAGNETICA CARDIACA CON STRESS VALIDA ALTERNATIVA ALL'APPROCCIO INVASIVO PER LA GESTIONE INIZIALE DEI PAZIENTI CON ANGINA STABILE

Nei pazienti con angina stabile, utilizzare un approccio non invasivo basato sulla valutazione della perfusione miocardica durante la risonanza magnetica cardiaca con stress farmacologico (stress CMR) per orientare le decisioni sulla gestione iniziale produce outcome simili a quelli osservati con un approccio più invasivo. A dimostrarlo sono i risultati dello studio MR-INFORM, presentati all'ultimo congresso dell'American College of Cardiology (ACC), a Washington.

L'incidenza degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE, cioè un decesso dovuto a una qualsiasi causa, un infarto miocardico non fatale o una rivascolarizzazione del vaso target) è stata del 3,3% nel gruppo assegnato alla CMR e 3,9% in quello assegnato alla coronarografia associata alla misurazione della riserva di flusso frazionale (FFR), con una differenza non significativa fra i due gruppi ($P = 0,62$).

I risultati sono stati simili, anche se l'utilizzo della stress CMR per prendere decisioni si sia associato a un tasso inferiore di rivascolarizzazione (36% contro 44,2%; $P = 0,0053$).

Alla luce di questi risultati, gli autori del lavoro, guidati da Eike Nagel, dell'Università di Francoforte, concludono che l'imaging della perfusione con CMR non invasivo, come strumento per guidare la gestione iniziale dei pazienti con angina stabile e un

rischio intermedio o elevato di coronaropatia, non è inferiore rispetto a una strategia basata sulla coronarografia invasiva supportata dalla FFR durante un anno di follow-up.

Commentando il lavoro, Pamela Douglas, della Duke University di Durham, ha detto che alcuni medici sostengono che l'approccio alla gestione di questi pazienti dovrebbe comportare una strategia 'direct-to-catheterization', vale a dire fare direttamente la coronarografia, perché i test non invasivi sono imprecisi. Ma questo studio, ha aggiunto, "riconferma il ruolo della stress CMR come strategia valida e per certi versi preferibile" ad approcci più invasivi.

Gli autori dello studio non hanno ancora presentato un'analisi economica, ma la Douglas ha detto che l'approccio non invasivo dovrebbe essere più conveniente rispetto alla strategia guidata dalla FFR, vista l'assenza di differenze di outcome fra le due metodiche, l'evitamento di procedure di rivascolarizzazione nel gruppo sottoposto alla CMR e il minor costo di esecuzione della risonanza magnetica rispetto alla cateterizzazione richiesta dalla coronarografia.

Anche se lo studio offre dati a supporto della sicurezza e dell'efficacia della CMR per indirizzare le decisioni in questa popolazione, la Douglas ha osservato che non dà informazioni per scegliere tra le varie modalità non invasive disponibili.

Il miglior approccio non invasivo

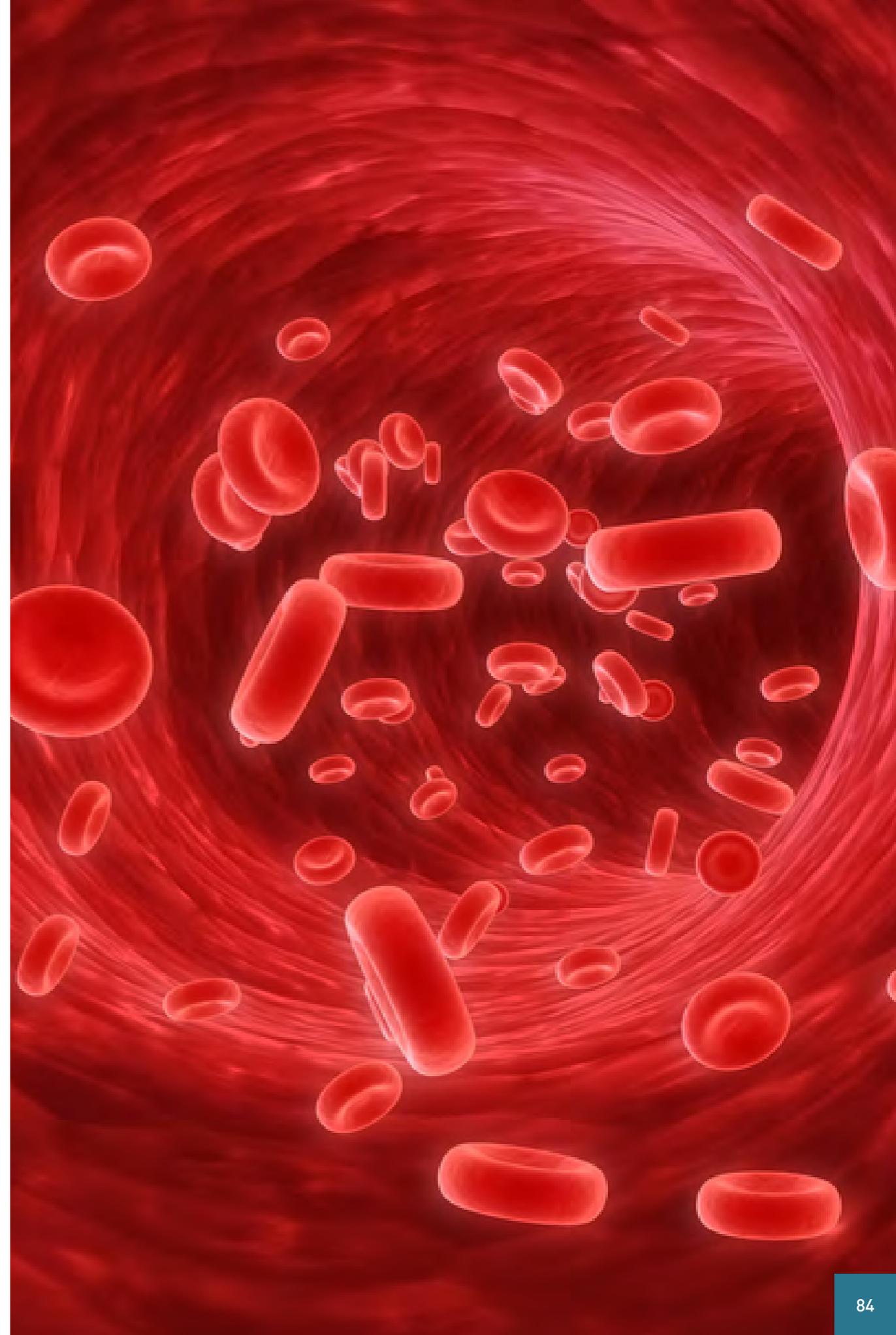
Nagel ha spiegato che lo studio MR-INFORM è stato disegnato per confrontare quella che è oggi considerata la migliore strategia invasiva per la gestione iniziale dei pazienti sottoposti a terapia medica ottimale per l'angina stabile, cioè la coronarografia con FFR, con quello che sembra essere l'approccio migliore non invasivo. L'imaging della perfusione con CMR, ha aggiunto l'autore, è quello che ha mostrato la precisione più alta tra i test non invasivi, non richiede l'impiego di radiazioni e fornisce informazioni sull'anatomia, la funzione e la struttura miocardica in una singola sessione.

Lo studio, condotto presso 16 centri in Europa e in Australia, ha coinvolto 918 pazienti con angina stabile (di grado II o III secondo la classificazione della Canadian Cardiovascular Society) e un rischio intermedio-elevato di malattia coronarica, dimostrato dalla presenza di almeno due fattori di rischio o un test da sforzo positivo. Tutti i pazienti erano sottoposti alla terapia medica ottimale per il controllo dei fattori di rischio.

Nel gruppo seguito con la strategia invasiva, i pazienti sono stati sottoposti alla coronarografia più la FFR in tutte le arterie che erano più grandi di 2,5 mm e presentavano un grado di stenosi compreso fra il 40% e il 95%. La rivascolarizzazione era raccomandata quando i valori di FFR erano inferiori a 0,8.

Nel gruppo seguito con la strategia non invasiva, la rivascolarizzazione era raccomandata se la CMR rivelava la presenza di un difetto transmurale o un difetto subendocardico trovato in più di due segmenti oppure in due fette adiacenti.

La percentuale di pazienti che hanno ottenuto risultati positivi nel test sia anatomico sia funzionale, indicanti una coronaropatia significativa, è risultata maggiore nel gruppo valutato con la FFR (47,5% contro 41,5%; $P = 0,0047$), nel quale anche il tasso di rivascolarizzazione è risultato superiore.



“In sé e per sé, non sappiamo se questa sia una cosa buona o una cattiva, ma sappiamo che le procedure aggiuntive non hanno migliorato gli outcome e certamente vien da chiedersi se tutte quelle angioplastiche erano necessarie” ha commentato la Douglas.

Inoltre, ha detto l'esperta, i risultati dello studio MR-INFORM, combinati con quelli provenienti da altri due studi presentati al congresso - DEFINE-FLAIR e iFR-SWEDEHEART - in cui si sono confrontate la FFR e l'iFR (instantaneous wave-free ratio), sollevano alcune questioni sulla prima tecnica. Infatti, in tutti e tre gli studi la FFR ha identificato lesioni più ostruttive ed è risultata associata a un maggior tasso di rivascolarizzazioni rispetto alla metodica con cui è stata confrontata.

“Il motivo è, forse, che stiamo vedendo alcuni dei difetti della FFR ora che stiamo guardando con attenzione ad approcci alternativi, ma penso comunque che ci sia qualche evidenza che la FFR possa aver sovrastimato l'importanza delle lesioni nei due studi di confronto con l'iFR, così come nello studio MR-INFORM” ha affermato la cardiologa.

Questi risultati sono “generatori di ipotesi”, ha poi sottolineato l'esperta, aggiungendo di non voler certo condannare la FFR o dire che non la si dovrebbe utilizzare nei laboratori di emodinamica per valutare le lesioni, specie in assenza di qualcosa di meglio. “Tuttavia, è un problema che in prospettiva merita attenzione” ha concluso.

Risultati non del tutto inattesi

Chetan Shenoy, della University of Minnesota di Minneapolis, anch'egli non coinvolto nello studio, ha detto di non trovare i risultati dello studio particolarmente sorprendenti. La stress CMR è una tecnica molto robusta che si utilizza ormai da più di 15 anni, la cui validità è supportata da un sacco di dati diagnostici e prognostici. La validazione della gestione guidata dalla

stress CMR con l'approccio invasivo ad oggi migliore dal punto di vista prognostico, cioè la gestione guidata dalla FFR, era ciò che serviva dal punto di vista delle evidenze e lo studio MR-INFORM ha fornito questo tassello mancante.

L'esperto ha aggiunto che, a suo parere, questi risultati dovrebbero portare a cambiare la pratica clinica, sostenendo che “la stress CMR può e dovrebbe essere usata come test di prima linea per i pazienti con angina stabile a rischio intermedio-elevato di malattia coronarica, al posto della coronarografia invasiva.” Inoltre, ha sottolineato che circa la metà dei pazienti nel gruppo gestito sulla base della FFR non è stato sottoposto a rivascolarizzazione. “Perciò, la stress CMR potrebbe tranquillamente essere utilizzata come prima analisi, per evitare coronarografie inutili invasive. Si tratta di una tecnica che dovrebbe essere adottata da più ospedali ed eseguita con maggiore frequenza” ha ribadito Shenoy.

Tra i punti di forza della metodica, ha fatto notare, vi sono il non dover utilizzare radiazioni, l'assenza di rischi di nefrotossicità e il fatto che in genere può essere eseguita in 30-45 minuti e interpretata in 10-15 minuti. Al contrario, ha ricordato, la coronarografia più FFR richiede alcune ore. Inoltre, come la Douglas, ha sottolineato il costo inferiore rispetto alla tecnica invasiva.

Tuttavia, ha sottolineato “se una stress CMR è anormale, prima di procedere all'angioplastica occorre fare una coronarografia; invece, se la FFR è anormale, si può procedere direttamente all'angioplastica. Di conseguenza, i confronti sui costi sono complessi e servono analisi formali di costo-efficacia, che sono sicuro saranno effettuate dopo la pubblicazione dello studio principale”.

Bibliografia

E.C. Nagel. MR-INFORM: stress perfusion imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. ACC 2017; abstract 401-12. [Leggi](#)

TROPONINA ALTA NEL POST-OPERATORIO LEGATA A MAGGIOR RISCHIO DI MORTE PER DANNO MIOCARDICO DOPO CHIRURGIA NON CARDIACA

Utilizzare la misurazione della troponina T ad alta sensibilità (hs-TnT) nelle ore e nei giorni successivi a un intervento di chirurgia non cardiaca può essere un modo semplice per predire un aumento del rischio di morte prematura dovuta a danno miocardico. A suggerirlo sono i risultati dello studio VISION, un lavoro presentato fra i late breaking clinical trials durante il congresso dell'American College of Cardiology (ACC), a Washington.

Il danno miocardico dopo la chirurgia non cardiaca è un evento relativamente comune e spesso può essere sottovalutato, visto che nello studio VISION, per esempio, ben il 93% dei pazienti non ha avuto sintomi ischemici. Nella maggior parte dei casi, le lesioni del miocardio si sono verificate entro 48 ore dall'intervento e una possibile spiegazione per il non averle rilevate potrebbe essere insita nel fatto che la terapia narcotica somministrata dopo la chirurgia maschera i sintomi cardiaci.

Presentando i dati, Philip J. Devereaux, del Population Health Research Institute di Hamilton, in Canada, ha riferito che l'innalzamento del picco di hs-TnT è risultato fortemente correlato alla mortalità a 30 giorni e può spiegare fino al 24% dei decessi.

Lo studio VISION ha coinvolto 21.842 pazienti arruolati presso 23 centri di 13 Paesi, sottoposti a interventi chirurgici elettivi, urgenti o emergenti effettuati in qualsiasi momento, comprese

si i fine settimana e la notte. I tipi più comuni di chirurgia non cardiaca sono stati gli interventi di chirurgia generale maggiore (20%) e quelli ortopedici (16%). Più di un terzo di tutti i pazienti erano considerati a basso rischio chirurgico. Su questa popolazione è stata effettuata la misurazione dell'hs-TnT 6-12 ore dopo l'intervento e nei giorni post-operatori 1, 2 e 3.

Nell'intera coorte, il tasso di mortalità a 30 giorni è risultato dell'1,2%. Un valore di picco dell'hs-TnT < 5 ng/l è stato considerato normale e si è riscontrato in un paziente su 1000. Valori da 5 a < 14 ng/l e da 14 a < 20 ng/l sono risultati associati a lievi incrementi indipendenti della mortalità. Tuttavia, i maggiori aumenti del rischio di decesso sono stati osservati per valori di hs-TnT da 20 a < 65 ng/l (tasso di mortalità pari al 3%), da 65 a < 1000 ng/l (tasso di mortalità pari al 9%) e \geq 1,000 ng/l (tasso di mortalità pari al 29,6%). I risultati sono apparsi coerenti indipendentemente dalla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) e dal sesso del paziente.

Inoltre, il danno miocardico dopo la chirurgia non cardiaca, il sanguinamento maggiore, la sepsi, una nuova fibrillazione atriale e l'ictus sono risultati tutti associati a un aumento della mortalità a 30 giorni.

In conferenza stampa dopo la sua presentazione, Devereaux

detto che lo studio rappresenta “i dati migliori che abbiamo da un database di grandi dimensioni” ed è probabile, secondo lui, che i valori di cutoff individuati dal suo studio siano ampiamente applicabili alla popolazione più ampia di pazienti sottoposti a interventi chirurgici non cardiaci.

Saggi per la misurazione dell'hs-TnT sono disponibili da anni, ma solo di recente hanno fatto fortemente presa negli Stati Uniti, dopo che nel gennaio scorso la Food and Drug Administration ha dato il suo ok al test di quinta generazione Elecsys Troponin T STAT (commercializzato da Roche).

Sempre in conferenza stampa, Alistair Phillips, del Cedars-Sinai Medical Center di Los Angeles, ha definito lo studio come un lavoro molto importante, che “ha definito un modo per vedere questi pazienti come aventi un rischio di subire un danno miocardico dopo la chirurgia non cardiaca”.

Devereaux ha osservato che lo studio evidenzia anche una generale mancanza di test per la misurazione dell'hs-TnT, oltre che la carenza di direzione sulla gestione medica quando si verifica

un danno miocardico dopo la chirurgia non cardiaca, poiché la maggior parte dei cardiologi non è coinvolta nella cura post-operatoria dei pazienti sottoposti a questi interventi.

Riguardo a cosa fare nei pazienti con livelli elevati di hs-TnT dopo l'intervento chirurgico, l'autore ha ricordato che alcuni studi hanno dimostrato come l'aspirina e le statine possano essere utili e ha aggiunto che i pazienti nei quali tale terapia dovrebbe essere presa in considerazione, accanto a un follow-up cardiologico, sono quelli con valori post-operatori da 20 a 65 ng/l e una variazione assoluta di 5 ng/l, e quelli con un valore ≥ 65 ng/l.

Athena Poppas, della Brown University di Providence, ha definito lo studio “eccellente” ed “elegante”, facendo notare che ha “contribuito a definire il cutoff dell'hs-TnT” e aggiungendo di essere convinta che sarà utile dal punto di vista clinico e farà cambiare la pratica quotidiana.

Bibliografia

P.J. Devereaux. *Relationship Between High Sensitive Troponin T Measurements and 30-Day Mortality After Noncardiac Surgery. ACC 2017; abstract 410-16.* [Leggi](#)



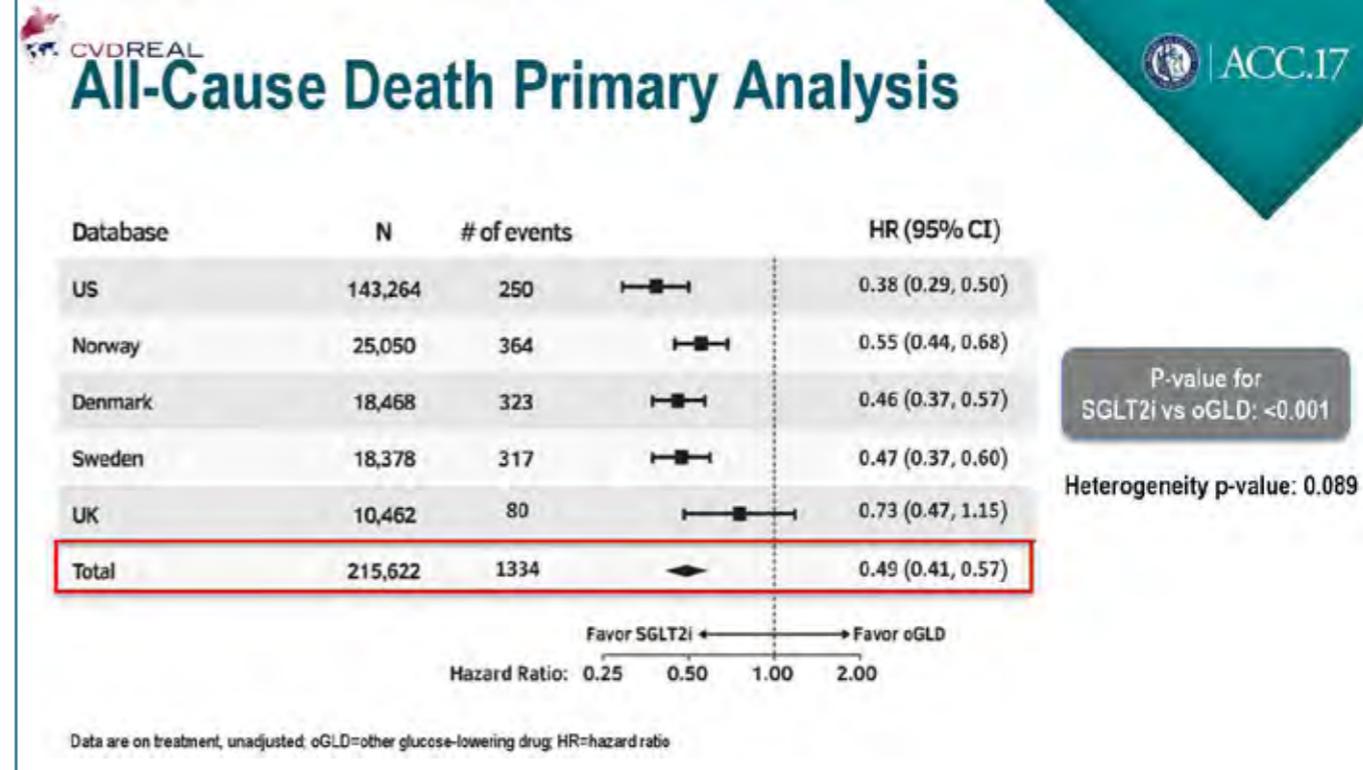
DIABETE, CON GLI ANTI SGLT-2 MENO EVENTI CARDIOVASCOLARI. STUDIO DI REAL LIFE CVD-REAL



Al congresso dell'American College of Cardiology (ACC), svoltosi recentemente a Washington, sono stati resi noti i dati preliminari del più grande studio di real life mai condotto per valutare l'impatto sugli eventi cardiovascolari (ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e decessi per ogni causa) dei pazienti con diabete che assumono i farmaci antidiabetici della classe degli anti SGLT-2, farmaci di recente introduzione in terapia che aumentano l'escrezione renale del glucosio, riducendo così la glicemia.

Lo studio annunciato oggi e denominato **CVD-REAL** ha valutato i dati provenienti da più di 300mila pazienti di sei paesi, l'87%

dei quali non aveva una storia di malattia cardiovascolare. I dati hanno mostrato che in questa un'ampia popolazione di pazienti con diabete di tipo 2, rispetto ad altri farmaci, il trattamento con farmaci anti SGLT-2 - dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin - ha ridotto il tasso di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca del 39% (HR 0,61; 95 % CI 0,51-0,73; $p < 0.001$) e le morti per qualsiasi causa del 51% (HR 0,49; IC 95% 0,41-0,57; $p < 0.001$). Per l'endpoint composito di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e morte per qualsiasi causa, la riduzione è stata del 46% (HR 0,54; 95% CI 0,48-0,60; $p < 0.001$).



Qui di seguito un commento sullo studio che ci ha rilasciato il Professore **Andrea Giaccari**, Professore di Endocrinologia e Responsabile del Centro Malattie Endocrine e Metaboliche del Policlinico Gemelli di Roma: “Lo studio è importante in quanto stabilisce in modo abbastanza inequivocabile che l’uso di alcuni farmaci per il diabete permette una riduzione di rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e di mortalità anche in prevenzione primaria, ovvero prima che insorga un evento cardiovascolare. Lo studio è fondamentale in quanto ad oggi non è possibile disegnare un trial randomizzato che permetta di raggiungere una simile evidenza nel diabete. Nella storia della ricerca in diabetologia l’unico trial che ha dimostrato una riduzione di eventi in prevenzione primaria è lo storico UKPDS (anni ’80), che dimostrò come la metformina fosse in grado di ridurre gli eventi legati al diabete iniziandone l’uso alla diagnosi.

Da allora, tutti i pazienti con diabete di tipo 2, se la tollerano, ricevono una prescrizione di metformina. Tuttavia per ottenere questo risultato ci vollero più di 10 anni di trial e in una situazione di rischio cardiovascolare molto più elevata dell’attuale. Trial come questi, al giorno d’oggi, non sono più fattibili. Esiste già evidenza che questa classe di farmaci sia in grado di ridurre eventi cardiovascolari in prevenzione secondaria, ovvero in chi ha già avuto un evento cardiovascolare, ma restava da capire se questa evidenza fosse traslabile anche in prevenzione primaria. Ora abbiamo la risposta. Credo che da oggi il compito del medico non sarà più trattare la glicemia ma anche, e forse soprattutto, prevenire il rischio cardiovascolare che l’iperglicemia determina. Oggi possiamo farlo e quindi dobbiamo farlo”.

L’analisi dei ricoveri per insufficienza cardiaca è stata condotta utilizzando i dati anonimizzati di pazienti provenienti da Danimarca, Germania, Norvegia, Svezia, Regno Unito e Stati Uniti. Tra i dati esaminati, il 41,8% dei pazienti erano in terapia con dapagliflozin, il 52,7% con canagliflozin e il 5,5% su empagliflozin. L’analisi di morte per qualsiasi causa è stata condotta utiliz-

zando i dati anonimizzati di pazienti provenienti da Danimarca, Norvegia, Svezia, Regno Unito e Stati Uniti. Tra i dati esaminati, il 51,0% dei pazienti erano in terapia con dapagliflozin, il 42,3% con canagliflozin e il 6,7% con empagliflozin.

Questo è il primo di una serie di analisi comparative derivanti dallo studio CVD-REAL. Lo studio è ancora in corso e future analisi saranno condotte utilizzando questo set di dati così come i dati da altri paesi. I dati di questo studio sono stati ottenuti da fonti reali, comprese le cartelle cliniche, banche dati e registri nazionali, e non sono stati aggiudicati o verificati in modo indipendente. L’analisi è stata convalidata dal gruppo statistico accademica indipendente dal Mid American Heart Institute di St. Luke, Kansas City, Stati Uniti. Mentre CVD-REAL è stato un ampio studio condotto con una robusta tecnica di propensiveness matching, data la sua natura osservazionale la possibilità di presenza di fattori confondenti residui non misurati non può essere definitivamente esclusi.

In tutto il mondo, il diabete colpisce circa 415 milioni di adulti, un numero stimato a salire a 642 milioni entro il 2040 (1 adulto su 10). Le persone con diabete di tipo 2 hanno un rischio di insufficienza cardiaca 2-3 volte maggiore e sono ad aumentato





ACC.17

66th Annual Scientific Session & Expo



LOWER RATES OF HOSPITALIZATION FOR HEART FAILURE AND ALL-CAUSE DEATH IN NEW USERS OF SGLT-2 INHIBITORS VERSUS OTHER GLUCOSE LOWERING DRUGS – REAL WORLD DATA FROM SIX COUNTRIES AND MORE THAN 300,000 PATIENTS: THE CVD-REAL STUDY

Mikhail Kosiborod, MD on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Team

WASHINGTON, DC

FRI • SAT • SUN

MARCH 17 – 19, 2017

rischio di andare incontro a un attacco di cardiaco o uno stroke. Nelle persone con diabete tipo 2, circa il 50% dei decessi sono causati da malattie cardiovascolari.

Il tema dell'effetto sugli eventi cardiovascolari dei farmaci antidiabetici è di estrema attualità. Dopo il caso rosiglitazone, ritirato temporaneamente in Usa per un sospetto aumento di eventi cardiovascolari (poi rivelatosi infondato), l'Fda ha stabilito che, per avere l'approvazione dell'agenzia americana, qualunque nuovo farmaco antidiabetico avrebbe dovuto dimostrare la neutralità a livello cardiovascolare. Da qui sono poi partiti una serie di studi finalizzati allo scopo.

Attualmente l'unico farmaco della classe degli anti SGLT-2 ad aver dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari è l'empaglifozin. È in corso uno studio controllato denominato DECLARE condotto per valutare gli end point cardiovascolari dei pazienti in terapia con dapaglifozin i cui dati sono attesi per il 2019. Anche canagliflozin è oggetto di uno studio simile. A parte empagliflozin, finora solo liraglutide e semaglutide (entrambi di Novo Nordisk) hanno dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari.

PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it



AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE ACC 2017



Giorgio Ottone



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT