

## **Sacubitril/valsartan nei pazienti con recente infarto miocardico: i risultati dello studio PARADISE-MI**

Nei pazienti sopravvissuti a un infarto miocardico un trattamento con sacubitril/valsartan non riduce il rischio combinato di morte cardiovascolare e primo episodio di scompenso cardiaco rispetto all'ACE-inibitore ramipril. È quanto emerge dai risultati del trial PARADISE-MI, presentati nel corso dell'annuale congresso del 2021 dell'*American College of Cardiology* (ACC) e contestualmente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*.

Il trial PARADISE-MI ha incluso 5.669 pazienti, provenienti da 41 Paesi, sopravvissuti a un infarto miocardico avvenuto non più di una settimana prima del reclutamento, randomizzati a ricevere sacubitril/valsartan o ramipril. Nessuno dei soggetti valutati aveva sofferto precedentemente di scompenso cardiaco, ma erano tutti considerati ad alto rischio di svilupparlo *de novo*, per la ridotta frazione d'eiezione ventricolare sinistra (FE  $\leq 40\%$ ) e/o la presenza di congestione polmonare in fase acuta, e per la coesistenza di almeno un altro fattore di rischio (età  $\geq 70$  anni, fibrillazione atriale, insufficienza renale cronica, FE  $< 30\%$ , diabete mellito, classe Killip  $\geq III$ , precedente infarto miocardico, STEMI senza riperfusione). L'età media dei pazienti era di 64 anni, il 75% erano di sesso maschile ed il 76% avevano avuto un infarto di tipo STEMI.

L'endpoint primario di efficacia era costituito da una misura composita di morte cardiovascolare, ospedalizzazioni per scompenso cardiaco o sviluppo di un primo episodio di scompenso cardiaco sintomatico richiedente ricovero o riscontrato ambulatorialmente. Gli endpoint secondari, invece, erano costituiti da: morte cardiovascolare od ospedalizzazione per scompenso cardiaco; ospedalizzazione per scompenso cardiaco o trattamento ambulatoriale per uno scompenso cardiaco; morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale; morte cardiovascolare e ospedalizzazioni totali per scompenso cardiaco, infarto miocardico o ictus; morte per tutte le cause.

I risultati al follow-up medio di 23 mesi hanno messo in evidenza una riduzione non significativa dell'endpoint primario con sacubitril/valsartan rispetto a ramipril (HR 0.90, 95% CI, 0.78-1.04;  $p = 0.17$ ). Il tasso di eventi avversi è risultato paragonabile tra i due gruppi, senza differenze significative per quanto riguarda angioedemi, livelli anormali di

potassio, insufficienza renale o anomalie epatiche, dato importante in un contesto acuto in cui ovviamente la canonica fase di *run-in* non era prevista. I pazienti in trattamento con sacubitril/valsartan sono risultati associati a un tasso leggermente superiore di ipotensione, mentre quelli in trattamento con ramipril hanno sviluppato più frequentemente tosse.

C'è da dire che, per quanto almeno nominalmente il trial sia considerato come negativo, esso ha mostrato invece alcuni segnali di possibile efficacia di sacubitril/valsartan in questo contesto. Infatti, analizzando l'endpoint pre-specificato composto di morte cardiovascolare e totalità degli eventi di scompenso cardiaco (non solo il primo evento, ma anche i ricorrenti) registrati nel trial da uno specifico comitato di validazione, si è evidenziata una significativa superiorità di sacubitril/valsartan rispetto a ramipril (HR 0.79, IC 95% 0.65-0.97;  $p=0.02$ ).

Anche l'endpoint primario dello studio, quando aggiudicato dagli sperimentatori, piuttosto che dallo specifico comitato, è risultato favorevole a sacubitril/valsartan (HR 0.85, IC 95% 0.75-0.96;  $p=0.01$ ).

Questi, seppur da un punto di vista puramente speculativo, sono segnali rilevanti, soprattutto considerato che il rischio cardiovascolare dei pazienti inclusi è risultato molto più basso rispetto a studi del passato, grazie al miglioramento delle terapie preventive farmacologiche e non. In queste popolazioni un'ulteriore riduzione del rischio, così come ipotizzata nello studio, risulta molto difficile da ottenere.

## Fonti

Pfeffer MA, Claggett B, LEwis EF, et al. Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med 2021; 385:1845-1855