

“PRECISION MEDICINE” NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA: SPAZIO ALLE NUOVE TERAPIE ANTICORPALI (IPOLIPEMIZZANTE ED ANTIINFIAMMATORIA)

*^oF. Prati, §^oG. Ruscica, ^oV. Marco, *^oM. Albertucci

* Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma.

^o Centro per la Lotta contro l'Infarto - CLI Foundation, Roma.

§ Divisione di Cardiologia, Università degli Studi di Catania.

Abstract

Nella presente trattazione si discute un approccio personalizzato per una migliore definizione del rischio cardiovascolare. L'individuazione dei noti fattori di rischio cardiovascolare va integrata con la ricerca di marcatori di rischio cardiovascolare, tra cui il colesterolo LDL (C-LDL) e la Proteina C-Reattiva (PCR).

Recenti trial sull'impegno di nuove molecole anticorpali aprono a nuove prospettive. I dati sull'uso dell'evolocumab, un inibitore CPSK9, in prevenzione secondaria, nei soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari sono stati molto lusinghieri. Allo stesso modo lo studio CANTOS ha dimostrato per la prima volta che l'impiego del canakinumab, un anticorpo ad azione anti-infiammatoria (senza azione sui livelli di colesterolo LDL), è in grado di ridurre in modo significativo gli eventi cardiaci in una popolazione ad alto rischio e caratterizzata da elevati valori di PCR, in presenza di una colesterolemia LDL ottimale. Il trial ha proposto per la prima volta una strategia che permette di scorporare la componente infiammatoria dai valori della colesterolemia e differenziare il trattamento. Probabilmente nei prossimi anni assisteremo all'applicazione clinica di questo concetto.

Oltre i fattori di rischio

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare un'importante causa di morbilità e mortalità e possono coinvolgere soggetti privi dei fattori di rischio cardiovascolare impiegati nelle carte del rischio. Un approccio personalizzato prevede, in aggiunta alla ricerca dei fattori di rischio, la ricerca dei cosiddetti marcatori di rischio cardiovascolare, tra cui il Colesterolo LDL (C-

LDL) e la Proteina C-Reattiva (PCR), elementi che identificano meglio la presenza e la complessità delle lesioni aterosclerotiche¹. Infine l'individuazione di placche aterosclerotiche mediante tecniche di imaging e lo studio della loro composizione, sono ulteriori elementi da prendere in considerazione nella valutazione del rischio individuale in prevenzione primaria e secondaria^{2,3}.

Trattamento dell'ipercolesterolemia

L'ipercolesterolemia è un importante fattore di rischio, in grado di promuovere l'insorgenza e la progressione dell'aterosclerosi. Non a caso, la marcata riduzione del C-LDL mediante l'impiego di statine potenti, può rendere più stabili e meno "vulnerabili" le placche aterosclerotiche con componente lipidica⁴.

Nonostante l'efficacia delle statine nel migliorare la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica (riduzione della recidiva di eventi e della mortalità cardiovascolare) sia stata evidenziata da più studi multicentrici, rimangono dei dubbi in prevenzione primaria, relativamente all'impiego di questa classe di farmaci in tutti i casi ed al beneficio atteso⁵. Da una revisione sistematica di studi randomizzati con statine, su soggetti in prevenzione primaria, emerge un dato interessante: l'impiego di statine non evidenzia una riduzione statisticamente significativa della mortalità totale⁶. In prevenzione secondaria i risultati conseguiti con l'uso delle statine sono eccellenti e per questo se ne incoraggia sempre l'uso con l'obiettivo di ottenere una colesterolemia LDL <70 mg/dL. A conferma di questa strategia terapeutica va detto che si è dimostrata negli anni una correlazione inversa tra eventi cardiovascolari e valori di LDL, fino al livello di circa 60 mg/dL^{7,8}. Ultimamente, a seguito dell'impiego di inibitori CPSK9, questa correlazione inversa è stata estesa a valori ancora inferiori di colesterolemia LDL, al di sotto dei 50 mg/dL⁹.

Infiammazione ed aterosclerosi

È noto da tempo che elevati valori di PCR si associano ad un rischio aumentato di eventi cardiovascolari. Si è inoltre messo in luce il significato prognostico negativo dell'infiammazione anche in presenza di valori normali di colesterolemia¹⁰.

Lo studio JUPITER¹¹ ha approfondito questo aspetto, dimostrando con chiarezza che l'impiego della statina è efficace anche nei soggetti con valori relativamente bassi di LDL ma con PCR aumentata. Il trial JUPITER era certamente innovativo poiché, concepito come studio di prevenzione primaria, poneva come unico requisito di arruolamento l'esistenza di uno stato infiammatorio con colesterolo normale (LDL <130 mg/dL ed una PCR >2), prescindendo dalla presenza dei classici fattori di rischio cardiovascolare. L'utilizzo di rosuvastatina 20 mg determinava, rispetto al placebo, una riduzione significativa degli endpoint "hard" (morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus cerebrale) (0.45 vs. 0.85%/anno; p <0.00001). Inoltre, in linea con i dati precedenti, l'incidenza dell'endpoint primario dello studio (infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica, ricovero ospedaliero per angina instabile o morte cardiaca) nel gruppo placebo è stata pari a 1.36% eventi/anno, dunque sovrapponibile a quella attesa nei soggetti definiti a rischio moderato-alto secondo i criteri ATP-III (incidenza eventi del 10-20% a 10 anni) e portatori di

almeno 2 fattori di rischio cardiovascolari classici¹². Questo dato confermava il ruolo rivestito dalla PCR nel discriminare soggetti a maggior rischio cardiovascolare.

Un'analisi approfondita dello studio JUPITER ha mostrato inoltre come la maggiore riduzione di eventi si sia verificata nel sottogruppo di pazienti che raggiungevano contemporaneamente un colesterolo LDL <70 mg/dL ed una PCR <1 mg/l, con riduzione del rischio relativo dell'80%¹³. Appariva infine chiara l'esistenza di un'azione sinergica di riduzione lipidica ed attività antiinfiammatoria da parte delle statine.

Lo studio PROVE IT-TIMI¹⁴ confermava i dati dello studio JUPITER ma in una popolazione diversa, i pazienti con sindrome coronarica acuta. I soggetti randomizzati a ricevere atorvastatina 80 mg o pravastatina 40 mg presentavano un'incidenza di eventi cardiovascolari significativamente ridotta sia in presenza di valori di colesterolo al di sotto di <70 mg/dL che in presenza di valori di PCR al di sotto di <2 mg/l (2.8 vs. 3.9%/anno, p = 0.006).

Nuovi farmaci per un trattamento personalizzato

Studi recenti hanno mostrato con chiarezza che l'ipercolesterolemia e l'infiammazione sono markers umorali ben correlati con la prognosi di soggetti con o senza documentazione di malattia coronarica. Oltre a ciò si è dimostrata l'efficacia della terapia con statine, con il duplice obiettivo di normalizzare la colesterolemia e spegnere l'infiammazione. L'assenza di farmaci in grado di agire selettivamente sulla colesterolemia oppure sull'infiammazione ostacolava tuttavia la messa a punto di soluzioni terapeutiche personalizzate. Si discuteva infine sulla possibile azione pleiotropica delle statine, ipotizzando che il marcato abbassamento della colesterolemia comportasse anche la conseguente riduzione dell'infiammazione. Negli ultimi due anni tuttavia, la messa a punto di nuove terapie ha permesso di chiarire alcuni concetti, rendendo possibili scenari terapeutici di medicina personalizzata.

Gli inibitori PCSK9

Gli inibitori PCSK9 agiscono sulla Proteina di Conversione Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9), fisiologicamente coinvolta nella degradazione dei recettori epatici per il colesterolo LDL (LDL-R), facilitandone il trasporto verso i lisosomi dove vengono digeriti. L'impiego degli inibitori PCSK9 in prevenzione secondaria è un esempio di come le nuove molecole vengano impiegate in cardiologia seguendo un approccio personalizzato, che prevede l'individuazione di soggetti ad alto rischio di eventi cardiaci, tra cui l'ipercolesterolemia familiare in prevenzione primaria¹⁵.

Lo studio FOURIER⁹ ha valutato il ruolo dell'evolocumab in prevenzione secondaria, nei soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari. Il trial randomizzato ed in doppio cieco ha arruolato 27.564 pazienti con anamnesi di infarto miocardico, ictus ischemico o arteriopatia periferica sintomatica e un LDL \geq 70 mg/dL o un non-HDL-C \geq 100 mg/dL in terapia ottimale con statine e che prevedeva atorvastatina 20 o 40 mg/die.

L'evolocumab ha comportato dopo 48 settimane una riduzione percentuale del colesterolo LDL del 59% rispetto al placebo (p<0.001). A conferma di

dati emersi in studi precedenti, sono stati raggiunti valori molto bassi di LDL (<25 mg/dL), nel 42% dei casi, senza effetti collaterali. L'uso di evolocumab comportava inoltre una riduzione del 20% dell'endpoint secondario (morte cardiovascolare, stroke, infarto miocardico) (HR, 0.80; 95% CI 0.73 to 0.88; $p < 0.001$).

La terapia anticorpale con canakinumab

Se esiste una chiara documentazione che le statine migliorino la prognosi nei soggetti con indici di flogosi aumentati e normale profilo lipidico, non era dato sapere quale fosse il ruolo di farmaci ad azione unicamente anti-infiammatoria.

La recente pubblicazione dello studio CANTOS¹⁶, con impiego di canakinumab, un anticorpo monoclonale impiegato da tempo in reumatologia ed in grado di agire sull'interleukina 1β , ha affrontato questo aspetto. Il canakinumab infatti esercita un'azione anti-infiammatoria, senza ridurre il colesterolo LDL.

Lo studio ha randomizzato 10.061 pazienti con pregresso infarto e alti livelli di PCR ad alta sensibilità (>2 mg/l), confrontando tre dosi diverse di canakinumab (50 mg, 150 mg e 300 mg, somministrati sottocute ogni 3 mesi) con il placebo. A 48 mesi si è ottenuta una marcata riduzione dei livelli di PCR nei tre gruppi che ricevevano canakinumab, senza alcun effetto sulla componente lipidica. L'incidenza dell'endpoint primario (infarto non fatale, ictus non fatale o morte cardiovascolare) è risultata significativamente ridotta nel braccio in terapia con canakinumab (HR di 0.93, 0.85 e 0.86 nei gruppi in trattamento rispettivamente con i dosaggi di 50 mg, 150 mg e 300 mg). È importante notare che gli eventi cardiovascolari si osservavano spesso nei soggetti in trattamento con placebo (oltre il 20% a 5 anni), dimostrando che le statine, per essere efficaci, devono consentire il controllo del processo infiammatorio (livelli di PCR <2 mg/l).

L'impiego di un farmaco in grado di agire unicamente sulla componente infiammatoria, apre un capitolo molto interessante per la cardiologia, con ampio spazio per una personalizzazione della terapia, che potrà essere scelta in base a valori di markers umorali quali il colesterolo LDL e la PCR.

Nuovi scenari di medicina personalizzata

La medicina di precisione si è saputa imporre in alcune specialità mediche, prima fra tutte l'oncologia. Stenta tuttavia a proporsi in modo efficace in cardiologia.

Il trattamento della cardiopatia ischemica si è avvalso per anni di soluzioni terapeutiche applicabili a tutti. Per la terapia dell'infarto si è ricorsi alla trombolisi e successivamente all'angioplastica, indipendentemente dagli aspetti fisiopatologici, mirando alla rimozione del trombo, ultimo di una serie di eventi che ovviamente possono variare. Allo stesso modo, la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica si è basata sull'utilizzo dell'aspirina e di farmaci ipolipemizzanti, impiegati ora in tutti i soggetti, e con risultati sicuramente soddisfacenti. È lecito tuttavia porsi delle domande: l'efficacia dell'azione ipolipemizzante deve essere necessariamente uguale in tutti i casi nell'obiettivo di scendere al di sotto del valore soglia di LDL, che al momento le

Linee Guida collocano a 70 mg/dL? Oppure è preferibile modulare il tipo, il dosaggio o la combinazione di farmaci, optando per una terapia più aggressiva nei soggetti con un rischio clinico aumentato? Se si sceglie una terapia ipolipemizzante più personalizzata, quali elementi vanno presi in considerazione ad indicare un rischio clinico aumentato? Ed infine, è possibile quantificare lo stato infiammatorio ed optare per una terapia anti-infiammatoria mirata nei soggetti con PCR elevata?

I recenti trial sull'impiego di nuove molecole anticorpali^{9,16} aprono a nuove prospettive, dimostrando che l'impiego di statine potenti da utilizzarsi per tutti e con l'obiettivo di ridurre il colesterolo LDL al di sotto di 70 mg/dL (secondo le Linee Guida Europee), è un atteggiamento terapeutico probabilmente superabile¹⁷. È verosimile che, alla luce dello studio FOURIER, si tenderà al raggiungimento di valori di colesterolo LDL più bassi di quelli consigliati dalle attuali Linee Guida, anche se al momento non sembra proponibile un uso più allargato di inibitori PCSK9 per ragioni prevalentemente economiche. È senz'altro molto stimolante scorporare la componente infiammatoria dai valori della colesterolemia e differenziare il trattamento, come proposto per la prima volta dallo studio CANTOS. Ci vorrà tempo tuttavia per l'applicazione clinica di questo concetto e, analogamente a quanto detto prima, si dovrà ragionare in termini di farmaco-economia.

Infine, muovendoci in scenari futuri, è ragionevole ipotizzare una strategia terapeutica che preveda la caratterizzazione dell'aterosclerosi con tecniche di imaging, nell'obiettivo di aggiungere alla stratificazione clinica (comprendente i fattori di rischio) ed ai markers umorali un terzo importante elemento².

BIBLIOGRAFIA

- 1) Perrone P, Paolillo S, Trimarco B. Controllo lipidico in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare: focus sull'inibizione di PCSK9. *G Ital Cardiol* 2015; 16:44-51
- 2) Gatto L, Marco V, Contarini M, Prati F. Atherosclerosis to predict cardiac events: where and how to look for it. *J Cardiovasc Med* 2017; 18:e154-e156
- 3) Gatto L, M. Albertucci, Prati F. Primary prevention of coronary artery disease: let's start with calcium score. *J Cardiovasc Med*, in press
- 4) Nicholls SJ, Tuzcu M, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297:499-508
- 5) Brugs JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009; 338:b2376
- 6) Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65.229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170:1024-31
- 7) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22
- 8) LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, Kostis JB, Greten H; Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT]

- study). *Am J Cardiol* 2007; 100:747-52
- 9) *Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.* for the FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New Engl J Med* 2017; 376:1713-22
 - 10) *Ridker P, Rifai N, Clearfield M, et al.* Measurement of C-Reactive Protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344:1959-65
 - 11) *Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, et al. for the JUPITER Study Group.* *New Engl J Med* 2008; 359:2195-2207
 - 12) *Grundy SM, Cleeman, JI, Merz, CN, et al, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program.* Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:720-32
 - 13) *Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al.* Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009; 373:1175-82
 - 14) *Wiviott SD, De Lemons JA, Cannon CP, et al.* A tale of two trials: a comparison of post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006; 113:1406-14
 - 15) *Zambon A.* Reducing cholesterol levels to decrease cardiovascular events: the role of new proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *J Cardiovasc Med* 2017; 18:e184-e186
 - 16) *Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al.* Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017; 377:1119-31
 - 17) *Corsini A.* Low-density lipoprotein cholesterol variability increases the risk of cardiovascular events: the importance of keeping constant low cholesterol levels. *J Card Med* 2017; 18:e91-e93