

Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease Lo studio CANTOS

Fonti: European Society of Cardiology (ESC) Congress, sessione "Late Breaking Clinical Trials", 27 Agosto 2018. N Engl J Med 2017;377:1119-31.

Canakinumab, anticorpo monoclonale completamente umanizzato capace di bloccare una potente citochina pro-infiammatoria, nota come interleukina-1 beta (IL-1 β), si è dimostrato efficace nel prevenire gli eventi cardiovascolari in oltre 10.000 pazienti con pregresso infarto miocardico e livelli plasmatici di proteina C reattiva (PCR) superiori a 2 mg/L. Lo dimostrano i risultati dello studio "CANTOS", presentati al Congresso annuale dell' European Society of Cardiology (ESC) svoltosi lo scorso Agosto a Barcellona, e contestualmente pubblicati sulla rivista *New England Journal of Medicine*.

L'infiammazione è coinvolta in tutte le fasi dell'aterosclerosi, dalla nascita alla progressione delle placche ateromasiche, fino alla loro instabilizzazione, e numerose evidenze hanno dimostrato l'associazione tra infiammazione cronica ed eventi avversi cardiovascolari. In precedenza lo studio JUPITER aveva dimostrato l'efficacia in prevenzione primaria della rosuvastatina in soggetti con normale colesterolemia ed elevati livelli di PCR (marcatore di flogosi), ma - per il suo disegno - non ha potuto dimostrare se l'efficacia della rosuvastatina sia stata determinata dalla sua azione anti-infiammatoria (suggerita dalla riduzione dei livelli di PCR rispetto al placebo) indipendentemente dall'effetto ipocolesterolemizzante. Su queste premesse, lo studio CANTOS si propone come interessante "proof of concept" per testare il reale ruolo in prevenzione cardiovascolare di un farmaco ad azione puramente anti-infiammatoria. Il farmaco è stato somministrato in maniera randomizzata alla dose di 50, 150 o 300 mg ogni 3 mesi per via sottocutanea, e confrontato col placebo. Dopo 48 mesi di trattamento, i livelli plasmatici di PCR si sono ridotti del 26, 37 e 41% rispettivamente con canakinumab 50, 150 e 300 mg, senza variazioni del profilo lipidico. Dopo un follow-up mediano di 3.7 anni, il canakinumab alla dose di 50 mg non ha mostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto ed ictus) rispetto al placebo, mentre le dosi di 150 e 300 mg hanno ridotto significativamente il rischio degli stessi eventi, rispettivamente, del 15% e del 14%. Con il dosaggio di 150 mg si è raggiunta la significatività statistica anche per l'end point secondario che comprendeva l'ospedalizzazione per angina instabile richiedente rivascolarizzazione urgente (HR 0.83, IC95%: 0.73 – 0.95). Non si è osservata una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause. Da sottolineare, per quanto riguarda la sicurezza del farmaco, una maggiore incidenza di infezioni fatali con canakinumab rispetto al placebo.

I risultati di questo studio sono estremamente interessanti perché per la prima volta documentano la possibilità di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari agendo esclusivamente sull'infiammazione e suggeriscono potenziali vantaggi nel considerare il ruolo dell'infiammazione nell'approccio terapeutico di prevenzione cardiovascolare, in aggiunta al trattamento dei fattori di rischio classici. Visto comunque il limitato rapporto beneficio-rischio ed il costo elevato di questi farmaci, sarà fondamentale identificare i sottogruppi di pazienti che potrebbero trarne il maggior vantaggio, ed eventualmente testare terapie con target differenti nella cascata infiammatoria dotate di un profilo di rischio più favorevole.