Canakinumab nei pazienti infartuati

Data 17 settembre 2017
Categoria cardiovascolare

Nello studio CANTOS il canakinumab, un anticopro monoclonale con azione antinfiammatoria, ha ridotto gli eventi cadiovascolari in pazienti con pregresso infarto miocardico ed elevati valori di proteina C ad alta sensibilità.

Canakinumab è un anticoprpo monoclonale con proprietà antifiammatorie che agisce inibendo la interleukina 1 beta.
E' attualmente approvato per la terapia di rare malattie autoimmuni (per esempio le sindromi periodiche associate alla criopirina). Inoltre è stato studiato in altre patologie come l'artrite reumatoide,la gotta, il diabete, etc.

Le sue proprietà antinfiammatorie potrebbero essere utili nella malattie ateroscerotiche. Una delle ipotesi, infatti, è che l'infiammazione giochi un ruolo importante nella genesi della placca aterosclerotica.

Alla base di queste considerazioni sta il razionale dello studio CANTOS che ha arruolato poco più di 10.000 pazienti con pregresso infarto miocardico e valori di proteina C ad alta sensibilità uguali o superiori a 2 mg/L.

I partecipanti sono stati randomizzati a placebo oppure canakinumab per via sottocutanea ogni 3 mesi. Le dosi somministrate di canakinumab erano di 50, 150 e 300 mg.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato da: infarto non fatale, ictus non fatale e morte cardiovascolare.

Dopo 4 anni di trattamento la proteina C ad alta sensibilità risultò ridotta del 26% nel gruppo 50 mg, del 37% nel gruppo 150 mg e del 41% nel gruppo 300 mg.

Non ci furono differenze tra i quattro gruppi per quanto riguarda i valori della lipemia.

L'endpoint primario risultò ridotto, rispetto al placebo, del 15% nel gruppo 150 mg (HR 0,85; 0,74-0,98), del 7% nel gruppo 50 mg (differenza non statisticamente significativa) e del 14% nel gruppo 300 mg (differenza non statisticamente significativa).

Nei gruppi trattati con canakinumab si ebbe un aumento delle infezioni fatali mentre la mortalità totale non differiva rispetto al placebo.

Gli autori hanno effettuato anche un'analisi esplorativa dei loro dati per valutare l'impatto del canakinuab sulla incidenza di vari tipi di neoplasie .
Si è osservato che l'uso del farmaco era associato ad una riduzione della mortalità da cancro sopratutto per le dosi di 300 mg. Inoltre il canakinumab ridusse l'incidenza del cancro polmonare e la mortalità dovuta a questo tumore.
Secondo gli autori i loro risultati fanno ipotizzare che l'azione antinfiammatoria del canakinumab possa incidere anche sullo sviluppo del cancro polmonare per cui questi risultati dovrebbero essere confermati in studi futuri disegnati ad hoc.

Un editoriale di commento pubblicato dal New England Journal of Medicine rimarca che è importante poter avere a disposizione una nuova via per combattere l'aterosclerosi che prescinda dalla riduzione del colesterolo LDL . Ricorda anche che è in itinere uno studio che valuta basse dosi di methotrexato in pazienti con pregresso infarto miocardico e diabete.

Chedire?

Lo studio CANTOS apre importanti scenari futuri.

Anzitutto supporta l'ipotesi che l'infiammazione sia alla base dell'aterosclerosi o almeno giochi un ruolo importante nella sua genesi. Infatti i benefici osservati con canakinumab sono indipendenti da un' azione sui lipidi.
La stessa azione antinfiammatoria potrebbe essere alla base della riduzione della mortalità da cancro osservata nell'analisi eplorativa dei risultati. E' da tempo infatti che il mondo scientifico si interroga circa il ruolo della flogosi nello sviluppo dei tumori.

Vi sono ovviamente aspetti da chiarire.

Per esempio l'aumentato rischio di infezioni fatali richiede ulteriori studi per meglio chiarire questo punto e per valutare compiutamente il rapporto beneficio/rischio del farmaco.

Inoltre: perchè ad una riduzione degli eventi cardiovascolari non si è osservata una corrispondente riduzione della mortalitàtotale?

Ancora: perchè il canakinumab sembra avere un effetto solo sul cancro polmonare?

Per ultimo una annotazione banale ma necessaria: i pazienti dello studio CANTOS erano pazienti ad alto rischio con pregresso infarto miocardico e valori elevati di proteina C ad alta sensibilità.
L'efficacia del farmaco in altri contesti (per esempio prevenzione primaria) dovrà essere testata in studi futuri.

RenatoRossi

Bibliografia

1. Ridker PM et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. N Engl J Med. Pubblicato online il 27 agosto 2017.

2. Ridker PM et al. Effect of interleukin-1β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: Exploratory results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. Pubblicato online il 27 agosto 2017.

3. Harrington RA. Targeting inflammation in coronary artery disease. N Engl J Med: pubblicato online il 27 agosto 2017.