Anticorpi monoclonali per l'ipercolesterolemia

Data 19 aprile 2015
Categoria metabolismo

Nuovi orizzonti si aprono per la riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti a rischio grazie ai farmaci che inibiscono la proteina PCSK9.

La proteina PCSK9 (proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9) è stata evidenziata anni fa nei tessuti di soggetti ipercolesterolemici.

Per spiegare la sua importanza bisogna ripassare brevemente il metabolismo epatico del colesterolo LDL. Esso si lega ai recettori specifici presenti sulla superfice delle cellule epatiche e viene quindi metabolizzato all'interno di dette cellule mentre il recettore ritorna disponibile sulla superficie. La PCSK9 interagisce con questo meccanismo, in pratica favorendo la metabolizzazione anche del recettore e quindi, in ultima analisi, riducendo la quantità di recettori per il C-LDL disponibili. Questo ovviamente comporta una minor rimozione del colesterolo LDL circolante.

Si capisce come l'inibizione della PCSK9 sia potenzialmente in grado di portare ad una riduzione del C-LDL e degli eventicardiovascolari.

Il New England Journal of Medicine pubblica ora due RCT su due anticorpi monoclonali (alirocumab e evolocumab) che sono in grado di inibire la PCSK9.

Nel primo studio, denominato ODYSSEY LONG TERM trial sono stati reclutati oltre 2300 pazienti affetti da ipercolesterolemia eterozigote familiare oppure con diagnosi di cardiopatia ischemica. I partecipanti, che già erano trattati con una statina a dosi ottimale e avevano, nonostante questo, livelli di colesterolo LDL superiori o uguali a 70 mg/dL, sono stati randomizzati a alirocumab o placebo. L'anticorpo monoclonale veniva somministrato per via sottocutanea ogni due settimane alla dose di 150 mg per 78 settimane. Il colesterolo LDL si ridusse, alla 24° settimana (endpoint primario), del 61% nel gruppo trattato e aumentò dello 0,8% nel gruppo controllo.
Un'analisi post hoc dello studio ha evidenizato che la percentuale di eventi cardiovascolari maggiori era del 1,7% nel gruppo trattato e del 3,3% nel gruppo controllo (p = 0,02).

Nel secondo studio, denominato OSLER long term follow up , più di 4400 pazienti che avevano completato degli studi preliminari di fattibilità, sono stati randomizzati a evolocumab (140 mg ogni 2 settimane o 420 mg ogni mese) più terapia standard o a sola terapia standard.
Il follow up è stato di poco meno di un anno. Il colesterolo LDL risultò ridotto del 61% (da una media di 120 mg/dL ad una media di 48 mg/dL).
Gli eventi cardiovascolari furono ridotti del 53%: 0,95% nel gruppo trattato e 2,18% nel gruppo controllo (p = 0,003).

Come si vede si tratta di risultati buoni che portano a sperare che in futuro si potrà disporre di nuove armi per ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio.

Ovviamente, però, gli studi sono ancora pochi e in fase quasi sperimentale per cui saranno necessari ulteriori lavori con maggior casistica e follow up adeguati per poter meglio conoscere l' efficacia e la tollerabilità di questi nuovi farmaci.

RenatoRossi

Bibliografia

1. Robinson JG et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015 Apr 16; 372: 1489-1499.

2. Sabatine MS et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015 Apr 16; 372:1500-1509.

© 2004 - 2026 Pillole - Registrazione T. di Roma n. 2/06 | stampato il 1/11/2026 alle ore 11:18 | Pagina 1 di 1