Lipoproteina (a): lo studio HORIZON

Data 13 settembre 2026
Categoria cardiovascolare

I risultati dello studio HORIZON confermano, qualora ce ne fosse ancora bisogno, che il miglioramento di un parametro biochimico non necessariamente si traduce in benefici clinici.

La lipoproteina (a), abbreviata in Lp(a), è composta da un nucleo centrale di colesterolo LDL e dall'apolipoproteina (a). A differenza del normale colesterolo LDL, i cui livelli variano sensibilmente in base alla dieta e allo stile di vita, la quantità di Lp(a) è determinata quasi al 90% dalla genetica. I valori rimangono stabili per tutta la vita e non si modificano significativamente con l'alimentazione o l'attività fisica. Per questo alcuni consigliano di dosarla almeno una volta nella vita: livelli elevati sono risultati associati ad un aumento del rischio cardiovascolare. Essa infatti è dotata di azione aterogena, protrombotica e infiammatoria cronica.

Per questo la ricerca si è orientata a studiare farmaci che riducono le concentrazioni di Lp(a) in modo da ottenere benefici aggiuntivi rispetto alle classiche terapie ipocolesterolemizzanti.

Pelacarsen è un farmaco innovativo appartenente alla classe degli oligonucleotidi antisenso (ASO), progettato specificamente per bloccare la produzione epatica di lipoproteina (a). La Lp(a) viene assemblata nel fegato a partire dalle istruzioni dell'mRNA. Il pelacarsen, iniettato per via sottocutanea, si lega a questo mRNA, facendolo distruggere dall'enzima cellulare RNasi H1. In pratica il fegato rimane senza istruzioni e smette di produrre l'Apolipoproteina(a), facendo drasticamente diminuire i livelli di Lp(a).

Lo studio di fase 3 denominato HORIZON ha arruolato oltre 8.300 pazienti che avevano avuto un infarto o un ictus nei 10 anni precedenti oppure soffrivano di arteriopatia periferica sintomatica. Si tratta quindi di uno studio di prevenzione secondaria. I livelli basali medi di Lp(a) erano elevati (circa 70 mg/dL).
Dopo randomizzazione i partecipanti sono stati trattati con pelacarsen + terapia ottimizzata oppure placebo + terapia ottimizzata.
L'endpoint primario dello studio era composto da infarto, ictus, morte cardiovascolare e rivascolarizzazione d'urgenza.
Dopo un follow-up mediano di 4,2 anni non si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra il gruppo trattato e quello di controllo (placebo) per quanto riguarda l'endpoint primario, nonostante nel gruppo che aveva ricevuto il farmaco i livelli basali di Lp(a) fossero crollati di circa l'80%.

Come si può spiegare un risultato così deludente?

Anzitutto dobbiamo considerare che il gruppo placebo era trattato con una terapia ipolipemizzante ottimale (statina alla massima dose tollerata più eventualmente ezetimibe o un PCSK9 inibitore) in modo da portare il colesterolo LDL al livello più basso possibile. Questo ha reso molto difficile per il pelacarsen dimostrare un beneficio aggiuntivo. Per poterlo fare forse sarebbe necessario arrivare a una riduzione della Lp(a) ancora maggiore. Un'altra spiegazione potrebbe essere che in questi pazienti il danno vascolare causato da una mutazione genetica presente fin dalla nascita sia molto avanzato e quindi difficilissimo da contrastare. Infine, una spiegazione potrebbe essere che in realtà la Lp(a), più che un fattore davvero causale, sia un indicatore di una predisposizione genetica per cui la sua riduzione tardiva non ne riduce l'influenzapatologica.

Quale che sia la spiegazione, comunque, per il medico pratico rimane un messaggio di fondo importante che riverbera quello che già abbiamo recentemente evidenziato nel commento del trial ZEUS: non basta migliorare un parametro biochimico, bisogna influire su endpoint clinici importanti per i pazienti.

RenatoRossi

Bibliografia

Novartis AG. Novartis announces Lp(a) HORIZON Phase III topline results for pelacarsen in patients with elevated Lp(a) and established cardiovascular disease (CVD). Ad hoc release pursuant to Art. 53 LR, Basel, Switzerland; 4 settembre 2026.