

Target PCSK9: efficacia e tollerabilità di alirocumab, evolocumab ed inclisiran nel paziente post SCA

di Chiara Morichetti

La riduzione precoce del LDL-c è associata ad una riduzione del rischio di MACE (major adverse cardiovascular events). In pazienti con IMA, la riduzione precoce di LDL-c è associata a una riduzione: del rischio di MACE, della mortalità per tutte le cause, della mortalità cardiovascolare (CV). Questi risultati sono più evidenti nei pazienti con la più significativa riduzione di LDL-c.

Le linee guida ESC/EAS (European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society) per la gestione della dislipidemia hanno stratificato i soggetti in 5 classi di rischio, così definendo il target LDL-C per ogni classe. I soggetti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, clinica (sindrome coronarica acuta – SCA) o strumentale (documentata a coronarografia o TC coronarica), sono considerati a rischio CV molto alto o estremamente alto, quindi hanno un target LDL-c < a 55 mg/dL o < 40 mg/dL.

La proteina PCSK9 viene sintetizzata nell'epatocita e liberata nel plasma, dove lega i recettori del LDL-c promuovendone il catabolismo, in questo modo riducendo l'internalizzazione di LDL-c dal circolo ematico all'epatocita. Questa proteina aumenta significativamente nelle prime 48 ore in corso di SCA ed i suoi livelli correlano con il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori in accompagnamento alla SCA. PCSK9 può stimolare la reattività piastrinica, è associata ad infiammazione intraplaacca, attivazione macrofagica e disfunzione endoteliale, la concentrazione di PCSK9 è associata all'infiammazione nella fase acuta della SCA, le statine aumentano i livelli di PCSK9. L'azione fisiopatologica di PCSK9 suggerisce che la sua rapida inibizione farmacologica può prevenire eventi cardiovascolari.

Gli anticorpi monoclonali PCSK9i, alirocumab ed evolocumab, agiscono legando la proteina PCSK9 e favorendone il catabolismo. Così facendo, resteranno ben espressi sulla superficie dell'epatocita i recettori per LDL-c che potranno proseguire nella loro azione di prelievo dal circolo di LDL-c.

Accanto ai due PCSK9i alirocumab ed evolocumab vi è Inclisiran, un siRNA che entra nell'epatocita e si lega all'RNA messaggero della cellula, inibendo la sintesi di PCSK9.

Un trattamento con PCSK9i determina una riduzione media di LDL-c del 60%, in associazione con statina ad alta intensità si raggiunge il 75%, in associazione a statina ad alta intensità ed ezetimibe è possibile arrivare all'85%.

Ecco i risultati dalla letteratura scientifica.

Lo studio EVOPACS – Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndrome, randomizzato, doppio cieco, placebo-controllo, arruola 308 pazienti ricoverati per SCA e trattati precocemente con Evolocumab in aggiunta allo standard of care. Il

risultato è che viene raggiunto il target a 8 settimane nel 95.7% dei soggetti a fronte del 36.7 % dei controlli, con significativa riduzione delle complicanze cardiovascolari.

Lo studio Odyssey Outcomes è un trial randomizzato su 18924 pazienti con SCA recente che intraprendono un trattamento con Alirocumab da 1 mese ad 1 anno dall'insorgenza della SCA. Lo studio dimostra come il gruppo di pazienti trattato con Alirocumab abbia una significativa riduzione di MACE e di mortalità per tutte le cause.

Lo studio Huygens valuta 150 pazienti con SCA NSTEMI trattati con Evolocumab in aggiunta alla terapia statinica, iniziato entro 7 giorni dall'esordio della SCA. L'evidenza è che a 52 settimane si ha una significativa stabilizzazione della placca, che aumenta lo spessore del cappuccio fibroso all'OCT del 75%, con una riduzione del pool lipidico fino al 57.5 %.

Nello studio PACMAN AMI sono arruolati 300 pazienti con AMI (N-STEMI/STEMI) sottoposti a coronarografia e PCI efficace sul vaso ostruito + 2 arterie con lesioni non ostruttive (20-50%) vengono trattati precocemente con Alirocumab e Rosuvastatina o Placebo e Rosuvastatina.

Il trattamento per un anno in paziente con IMA porta ad una significativa riduzione della stenosi all'angiografia e ad imaging intracoronarico basale e ad un anno: 5% di regressione all'IVUS (ecografia endovascolare), riduzione del 30% del pool lipidico alla NIRS (spettroscopia ad infrarosso), aumento del 59% dello spessore del cappuccio fibroso all'OCT (tomografia ottica computerizzata).

Lo studio dal registro AT-TARGET-IT valuta gli effetti dei PCSK9i - iniziati al momento della ospedalizzazione per ACS- sul controllo lipidico e degli eventi CV maggiori real word.

I pazienti real world con ACS trattati precocemente con PCSK9i mAbs mostrano una riduzione marcata e sicura del LCL-c, al primo controllo lipidico a 37 giorni presentano un calo del 69.8% del LDL-c rispetto al basale, con il raggiungimento del target nel 68.3% dei casi ed i livelli medi di riduzione di LDL-c si mantengono fino al controllo lipidico più tardivo a 11 mesi. Questo studio evidenzia inoltre come la precoce ed intensiva riduzione dei livelli di LDL-c con PCSK9i e' efficace nel ridurre i MACE. E' il primo report dalla pratica clinica real-world che dimostra che raggiungere precocemente livelli molto bassi di LDL-c dopo ACS è associato ad un significativo beneficio clinico senza significativi effetti collaterali.

L'introduzione sistematica di una SES (strike early and strong) strategy personalizzata per una LLT (lipid lowering therapy) in pazienti con IMA conduce con più efficacia al raggiungimento del target LDL-c ed al più basso rischio di MACE ad un anno rispetto all'approccio graduale.

I PCSK9i hanno inoltre un profilo di tollerabilità ottimo, con rare reazioni locali nel punto di inoculo e sintomi simil influenzali.

L'Uptodate 2025 delle Linee Guida ESC/EAS afferma con classe di evidenza IC che l'intensificazione del trattamento ipolipemizzante durante una SCA è raccomandata nei pazienti che erano già in qualsiasi tipo di trattamento precedente, con classe di evidenza IIaC viene ribadito che iniziare una

terapia di combinazione con statina ad alta intensità più ezetimibe durante una SCA va considerato in pazienti naïve per trattamento ipolipemizzante.

Due studi in fase 4 ci forniranno altri importanti risultati. Evolve – MI: Evolocumab Very Early After Myocardial Infarction, arruolati 6019 pazienti con SCA STEMI e NSTEMI dal 26.10.2022 al 29.05.2027, Amundsen – MI: Evolocumab or Normal Strategies to Reach LDL Objectives in Acute Myocardial Infarction Upbound to PCI, arruolati 2.166 pazienti con SCA STEMI E NSTEMI trattata con PCI dal 29.09.2021 al 29.09.2025.



Con quale tempistica? **Strike early, strike strong** Agire precocemente così da non tardare a realizzare la gestione ottimizzata del paziente

Position paper ANMCO: Gestione dell'ipercolesterolemia nei pazienti con sindrome coronarica acuta

Leonardo De Luca¹, Carmine Riccio², Alessandro Navazio³, Serafina Valente⁴, Manlio Cipriani⁵, Marco Corda⁶, Alfredo De Nardo⁷, Giuseppina Maura Francesc⁸, Cosimo Napoletano⁹, Emanuele Tizzani¹⁰, Loris Ronconi¹¹, Pasquale Caldarola¹², Michele Massimo Gulizia¹³, Domenico Gabrielli¹⁴, Fabrizio Oliva¹⁵, Furio Colivicchi¹⁶

¹U.O.C. Cardiologia, Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari, A.O. San Camillo Forlanini, Roma

²U.O.S.D. Follow-up del Paziente Post-Acute, Dipartimento Cardio-Vascolare, A.O.R.N. Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta

³U.O.C. Cardiologia Ospedaliera, Presidio Ospedaliero Anticipoletto Santa Maria Nuova, Azienda USL di Reggio Emilia - IRCCS, Reggio Emilia

⁴U.O.C. Cardiologia, A.O.U. Sovero, Ospedale Santa Maria alle Scotte, Siena

⁵U.O.C. Cardiologia, IMET (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione), Palermo

⁶U.O.C. Cardiologia, Azienda Ospedaliera G. Brotta, Cagliari

⁷U.O. Cardiologia-UTIC, Ospedale Civile "G. Jacini", Vibo Valentia

⁸U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi", Catania

⁹Centro Medico Villa Rosa, Tortona (TO)

¹⁰Dipartimento di Cardiologia, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO)

¹¹Ambulatorio di Cardiologia, Casa di Cura Città di Bologna, Bologna

¹²U.O.C. Cardiologia-UTIC, Ospedale San Paolo, Bari

¹³Fondazione per il Cuore - Heart Care Foundation, Firenze

¹⁴Unità di Cure Intensive Cardiologiche, Ospedale I. Ippolito Nievo, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperi", ANST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

¹⁵U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma

Patients suffering from acute coronary syndromes (ACS) present a high risk of recurrence and new adverse cardiovascular events after hospital discharge. Elevated plasma LDL cholesterol (LDL-C) levels have been shown to be a causal factor for the development of coronary heart disease, and robust clinical evidence has demonstrated that a decrease of LDL-C levels correlates linearly with a reduction in cardiovascular events. Recent studies have also demonstrated the safety and efficacy of an early and significant reduction in LDL-C levels in patients with ACS.

In this position paper, ANMCO proposes a decision algorithm on early adoption of lipid-lowering strategies at hospital discharge and short-term follow-up of patients with ACS, in the light of the multiple evidence generated in recent years on the treatment of hypercholesterolemia and the available therapeutic options, considering current reimbursement criteria.

Key words: Acute coronary syndromes; Bempedoic acid; Ezetimibe; Fast-track; Hypercholesterolemia; PCSK9 inhibitors; Statins; Very high-risk.

G Ital Cardiol 2023;24(3):229-240

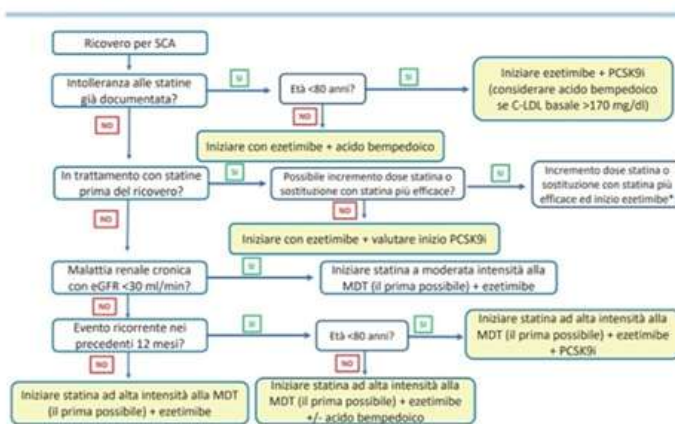


Figura 3. Avvio della terapia ipolipemizzante durante il ricovero nel paziente con sindrome coronarica acuta. C-LDL, colesterolo LDL; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; MDT, massima dose tollerata; PCSK9i, inibitori del PCSK9; SCA, sindrome coronarica acuta. *Valutare anche l'aggiunta di PCSK9i in caso di evento ricorrente.



European Society of Cardiology
ESC

ORIGINAL ARTICLE

Impact of a personalized, strike early and strong lipid-lowering approach on low-density lipoprotein-cholesterol levels and cardiovascular outcome in patients with acute myocardial infarction

Giuseppe Patti^{1,2,3,4}, Luca Cumitini⁵, Manuel Bosco⁶, Alessandra Marengo⁷, Domenico D'Amario^{8,9}, Marco Mennuni^{10,11}, Martina Solbi¹², and Leonardo Grisafi¹³; for the FAST-NOTE (FAST track - NOvara Therapeutic care pathway) Registry

¹Department of Cardiovascular Medicine, University of Palermo, Palermo, Italy; ²Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ³Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ⁴Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ⁵Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ⁶Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ⁷Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ⁸Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ⁹Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ¹⁰Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ¹¹Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ¹²Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy; ¹³Department of Cardiology, Hospital of Palermo, Palermo, Italy

Received 1 October 2024; revised 21 November 2024; accepted 22 January 2025; online published ahead of print 14 January 2025

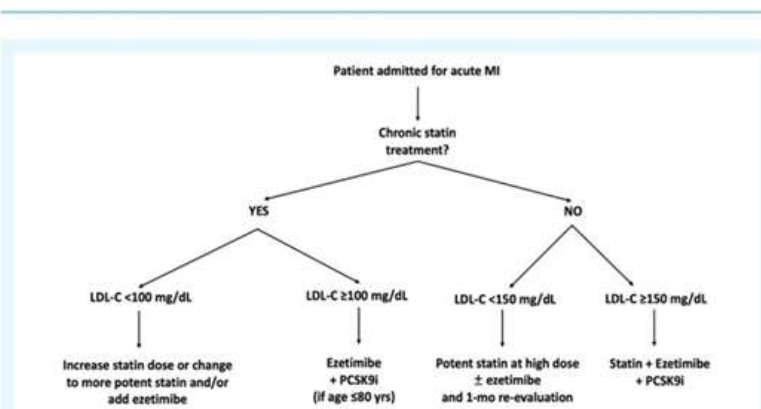


Figure 1 Personalized flowchart of SES for LLT given during hospitalization/at discharge in patients admitted for acute MI in Period C. Patients on chronic statin treatment and LDL-C <100 mg/dL: The required relative LDL-C reduction to achieve the goal is here < 45%; considering that each statin doubling dose gets approximately 7% of LDL-C decrease and ezetimibe is associated with 20% LDL-C reduction, these patients are treated by increasing statin dose or changing to more potent statin and/or adding ezetimibe. Patients on chronic statin treatment and LDL-C ≥100 mg/dL: In this case, the distance to the goal is ≥ 45% LDL-C decrease, and no modification of oral LLT (increase of statin dose, change of statin type, addition of ezetimibe alone) would be able to get the goal; thus, a fast-track with addition of ezetimibe + PCSK9 inhibitor is performed. Notably, the use of PCSK9 inhibitors in Italy is reimbursed by the National Health System if LDL-C is >70 mg/dL and age is ≤ 80 years. Patients without chronic statin treatment and LDL-C <150 mg/dL: The required relative LDL-C reduction is here < 65%; therefore, these patients are given oral LLT with potent statin at high dose plus ezetimibe if the distance to the goal is > 50% or with potent statin at high dose alone, if the distance to the goal is ≤ 50%. Patients without chronic statin treatment and LDL-C ≥150 mg/dL: In this case, the expected 65% LDL-C reduction achievable with high-intensity statin plus ezetimibe is inadequate to reach the recommended <55 mg/dL LDL-C goal; thus, a fast-track with potent statin plus ezetimibe and PCSK9 inhibitor (triple LLT), resulting in up to 85% LDL-C reduction, is performed. This treatment algorithm applies to all patients with very high cardiovascular risk, but for the purpose of our study, it has been considered in the setting of patients with acute MI. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; LLT, lipid-lowering therapy; MI, myocardial infarction; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor; SES, strike early and strong.

Concludendo: La riduzione precoce di LDL-c in corso di SCA riduce i MACE, la mortalità per tutte le cause e la mortalità CV. La proteina PCSK9 nella SCA aumenta, stimola la reattività piastrinica, si associa ad infiammazione intraplaacca, disfunzione endoteliale ed infiammazione nella fase acuta. L'azione fisiopatologica di PCSK9 suggerisce che la sua rapida inibizione farmacologica può prevenire eventi cardiovascolari, da cui l'importanza dei PCSK9i. Questi farmaci sono efficaci nella SCA nel raggiungimento del target LDL-c e hanno un ottimo profilo di sicurezza.

La strategia stepwise è da abbandonare e la strategia upfront combination da implementare.

Strike early and strike strong, precocità ed intensità del regime terapeutico sono la scelta migliore per il paziente con SCA.