

## **L'utilizzo precoce di alirocumab dopo infarto miocardico acuto favorisce la stabilizzazione delle placche coronariche: lo studio PACMAN-AMI**

**Autori: Francesco Radico, Raffaele De Caterina**

Parole chiave: inibitori PCSK9: alirocumab; infarto miocardico; aterosclerosi; imaging intracoronarico

L'aggiunta precoce dell'inibitore della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) alirocumab alla terapia con statine ad alta intensità in pazienti con infarto miocardico acuto favorisce la stabilizzazione e la regressione delle placche coronariche: questo il messaggio dello studio PACMAN-AMI, presentato nel corso dell'annuale congresso dell'*American College of Cardiology (ACC) 2022* e contestualmente pubblicato sulla prestigiosa rivista *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.

Il trial, condotto in nove centri Europei distribuiti in Svizzera, Danimarca, Paesi Bassi e Austria, ha arruolato 300 pazienti (età media 58.5 anni; 81% di sesso maschile) con infarto miocardico acuto (STEMI 53%; NSTEMI 47%) sottoposti ad efficace intervento coronarico percutaneo (PCI) sulla lesione "culprit" e con evidenza angiografica di aterosclerosi non ostruttiva (stenosi da 20% a 50% di diametro) in almeno altri due rami coronarici oltre a quello interessato dalla lesione culprit.

Il protocollo di studio prevedeva imaging intracoronarico di caratterizzazione delle placche aterosclerotiche "non culprit" mediante ecografia intravascolare (IVUS), spettroscopia nel vicino infrarosso (NIRS) e tomografia a coerenza ottica (OCT) al basale e dopo un anno.

Dopo l'imaging intracoronarico basale, ed entro 24 ore dalla PCI, i pazienti sono stati randomizzati ad alirocumab 150 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane più rosuvastatina 20 mg/die o placebo più rosuvastatina 20 mg/die. Secondo i criteri d'inclusione il livello di colesterolo LDL doveva essere superiore a 125 mg/dL nei pazienti naïve alle statine e superiore a 70 mg/dL nei pazienti già in trattamento con statine.

Al follow-up ad 1 anno, il colesterolo LDL è sceso in media del 50.7% nel gruppo placebo e dell'84.8% nel gruppo alirocumab. Ciò si è tradotto in una riduzione significativamente maggiore del volume percentuale di ateroma rilevato dall'IVUS – l'endpoint primario – nel braccio alirocumab rispetto al gruppo placebo (2.13% vs 0.92%;  $P < 0.001$ ).

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, l'aggiunta di alirocumab è stata associata a una maggiore riduzione del carico lipidico della placca (-79,42 con alirocumab e -37,60 con placebo,  $p=0.006$ ), un maggiore aumento dello spessore minimo del cappuccio

fibroso (variazione media 62,67  $\mu\text{m}$  contro 33,19  $\mu\text{m}$ ,  $p=0.001$ ) e una maggiore riduzione dell'infiltrazione macrofagica ( $p<0.001$ ).

L'imaging intracoronarico seriale ha quindi mostrato che la combinazione di alirocumab e rosuvastatina, rispetto alla monoterapia con la sola statina, ha permesso di ottenere maggiori riduzioni del volume di placca e del carico lipidico, nonché un maggiore aumento dello spessore minimo del cappuccio fibroso, ed una maggior riduzione della componente infiammatoria di placca, ha affermato Lorenz Räber, dell'Ospedale Universitario di Berna, primo autore dello studio, aggiungendo che “questi reperti forniscono la logica meccanicistica a favore di un inizio precoce dell'abbassamento molto intensivo delle LDL nei pazienti con infarto miocardico acuto”.

Va notato che tutti questi cambiamenti sono stati maggiori nei pazienti con livelli di colesterolo LDL più bassi durante il trattamento, in particolare quando sono scesi al di sotto di 50 mg/dL, per cui lo stesso Räber ha suggerito «che dovremmo raggiungere livelli di LDL molto bassi nei pazienti ad alto rischio».

Per quanto riguarda gli end-point “hard”, per cui tra l'altro lo studio non era abbastanza dimensionato statisticamente, non ci sono state differenze tra i bracci dello studio in termini di mortalità per tutte le cause e di infarto miocardico, ma c'è stata una significativa riduzione della rivascolarizzazione coronarica guidata dall'ischemia delle arterie non correlate all'infarto con il trattamento con alirocumab (8.2% vs 18.5).

Dal punto di vista della sicurezza, le due strategie terapeutiche hanno mostrato tassi di eventi avversi (71% con alirocumab e 73% con placebo) e di eventi avversi gravi (32% con alirocumab e 33% con placebo) sovrapponibili. Va segnalata solo un'incidenza più elevata di reazioni allergiche sistemiche nel gruppo alirocumab rispetto al gruppo placebo (3.4% vs 0%).

In conclusione, la terapia precoce con inibitori di PCSK9, rispetto alla sola terapia intensiva con statine subito dopo un infarto miocardico sembra in grado di migliorare le caratteristiche di vulnerabilità delle placche aterosclerotiche. Tale evidenza potrebbe cambiare la storia naturale dei pazienti con coronaropatia aterosclerotica e andrà confermata in trial maggiormente dimensionati che tengano in considerazione anche gli eventi clinici.

## **Bibliografia**

Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Apr 3. doi: 10.1001/jama.2022.5218.