

L'ultima speranza delle terapie mirate a HDL: i risultati dello studio AEGIS-II

Francesco Radico e Raffaele De Caterina

Keywords: HDL; colesterolo; AEGIS-II; apoA-1; CSL112.

I risultati dello studio di fase III AEGIS-II, recentemente presentati nel corso dell'annuale Congresso dell'American College of Cardiology, e contestualmente pubblicati sulla prestigiosa rivista *The New England Journal of Medicine*, hanno mostrato che CSL112 non riduce gli eventi cardiovascolari a breve e medio termine dopo un infarto miocardico acuto.

CSL112 è una forma di ApoA-1, principale componente funzionale delle HDL purificata dal plasma umano che, infusa per via endovenosa, è in grado di aumentare l'efflusso di colesterolo.

L'identificazione di un'associazione inversa tra livelli di HDL e incidenza di malattie cardiovascolari, insieme alla ricerca sul ruolo dell'HDL nel trasporto inverso del colesterolo, ha portato alla ricerca di terapie volte ad aumentare il colesterolo HDL. Tuttavia, terapie con inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) sono risultate sì efficaci nell'aumentare i livelli di colesterolo HDL, ma ciò non si è tradotto, in trial multipli, in una riduzione dell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori. Di conseguenza la ricerca sulle terapie mirate all'HDL si è spostata da una mera valutazione quantitativa delle HDL al tentativo di migliorarne la qualità o, meglio, la funzionalità, avviando sforzi per misurare e aumentare la capacità di efflusso del colesterolo e promuovere così il cosiddetto trasporto inverso del colesterolo.

Da questo concetto è nato lo studio AEGIS-II, in cui Gibson e colleghi hanno randomizzato 18.219 pazienti (età media 65 anni; 74% maschi) a ricevere, entro 5 giorni da un infarto miocardico acuto, quattro infusioni settimanali da 6 g di CSL112 ciascuna o placebo. I livelli medi di colesterolo LDL e HDL al basale erano rispettivamente di 84 e 39 mg/dL.

A 90 giorni, non si è evidenziata alcuna differenza significativa tra i due gruppi nell'incidenza dell'endpoint primario, costituito da un composito di infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare (4.8% vs 5.2%; hazard ratio (HR) 0.93; intervalli di confidenza (IC) al 95%

0.81-1.05). Allo stesso modo, non sono state osservate differenze neanche al follow-up a 180 giorni (6.9% vs 7.6%; HR 0.91; IC 95% 0.81-1.01) o a 365 giorni (9.8% vs 10.5%; HR 0.93; IC 95% 0.85-1.02).

Non sono state rilevate differenze in alcuno degli endpoint secondari prespecificati, tranne che per l'infarto miocardico, che era meno comune nel gruppo di studio rispetto al placebo sia a 180 giorni (5.0% vs 5.7%; HR 0.87; IC 95% 0.77-0.99) che a 365 giorni (7.2% vs 7.9%; HR 0.90; IC 95% 0.81-1.00).

I risultati sono stati consistenti in una varietà di sottogruppi. Tuttavia, nei pazienti con colesterolo LDL basale più elevato (≥ 100 mg/dL) si sono verificati tassi significativamente inferiori dell'endpoint composito primario nei pazienti trattati con CSL112 rispetto ai pazienti che avevano assunto placebo, sia a 90 giorni (3.4% vs 4.9%; HR 0.69; IC 95% 0.53-0.90) che a 180 (5.3% vs 7.3%; HR 0.71; IC 95% 0.57-0.88) e 365 giorni (7.8% vs 9.9%; HR 0.78; IC 95% 0.65-0.93). In questo gruppo si è osservato un beneficio significativo con CSL112 anche in termini di morte cardiovascolare e infarto miocardico. Al contrario, per i pazienti con colesterolo LDL basale < 100 mg/dL, le curve di sopravvivenza degli eventi con CSL112 e placebo erano quasi sovrapponibili.

Per quanto riguarda la sicurezza, nel complesso i tassi di eventi avversi sono stati simili tra CSL112 e placebo. Il numero di eventi avversi immunitari (reazioni di ipersensibilità o anafilattoidi) che hanno portato alla sospensione del farmaco è stato basso, ma più alto nel gruppo CSL112 rispetto al gruppo placebo (14 vs 4 eventi, $p=0.02$).

In un editoriale di accompagnamento al trial, Ballantyne e Nambi sostengono che i risultati neutri del trial non debbano costituire la definitiva pietra tombale delle terapie mirate alle HDL; rimangono ancora molte domande aperte, tali da giustificare ulteriori studi in questo campo. Il trial AEGIS-II, per quanto ben condotto, lascia ancora molte questioni aperte: il principale è che non vi era stata valutazione iniziale della capacità di efflusso del colesterolo dei pazienti inclusi, ed è possibile che coloro con i valori più bassi potrebbero aver avuto maggior beneficio dal farmaco; inoltre gli autori si chiedono se sono realmente sufficienti 4 soli mesi di terapia con CSL112 per modificare favorevolmente un processo aterosclerotico perdurante da molti anni; d'altra parte è questionabile la fattibilità delle infusioni settimanali a lungo termine di CSL112.

Bibliografia

1. Gibson CM et al. Apolipoprotein A1 Infusions and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med. 2024 May 2;390(17):1560-1571.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38587254/>
2. Ballantyne CM, Nambi V. HDL Therapeutics - Time for a Curtain Call or Time to Reconceptualize? N Engl J Med. 2024 May 2;390(17):1622-1623.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38587250/>