

Il Metotrexato a basse dosi non riduce gli eventi cardiovascolari in pazienti diabetici con cardiopatia ischemica stabile: i risultati dello studio CIRT

Fonti:

Ridker P et al. *Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events.*
N Engl J Med 2019; 380:752-762

Il trattamento anti-infiammatorio con metotrexato a basse dosi non si è dimostrato efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari in pazienti diabetici o con sindrome metabolica, affetti da coronaropatia stabile.

Questi i risultati del trial CIRT, recentemente esposti al congresso annuale dell'*American College of Cardiology* e contestualmente pubblicati sulla rivista *New England Journal of Medicine*.

Lo studio è stato interrotto precocemente nel Gennaio 2018, dopo aver arruolato circa l'80% dei pazienti precedentemente preventivati, per il riscontro di futilità del farmaco ad una analisi *ad interim* eseguita dalle autorità regolatorie. 4786 pazienti con diabete mellito tipo 2 o sindrome metabolica e cardiopatia ischemica stabile (precedente infarto miocardico o coronaropatia multivasale), sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco metotrexato a bassa dose (15 o 20 mg settimanali). Tutti i partecipanti hanno inoltre assunto acido folico al dosaggio di 1 mg al giorno. L'end-point primario stabilito all'inizio del trial era un composito di morte cardiovascolare, stroke ed infarto miocardico non fatali, ai quali si è aggiunta nelle fasi finali dello studio l'ospedalizzazione per angina instabile richiedente rivascolarizzazione urgente, al fine di aumentare la potenza statistica.

Ad un follow-up mediano di 2.3 anni la terapia con metotrexato non si è associata ad una riduzione dei livelli di interleuchina-1 β , interleuchina-6, o proteina C-reattiva (PCR) rispetto al placebo. L'endpoint primario finale si è manifestato in 201 pazienti del gruppo metotrexato e 207 del gruppo placebo (hazard ratio, 0.96; 95% CI, 0.79-1.16) mentre l'endpoint primario originario in 170 pazienti del gruppo metotrexato e 167 del gruppo placebo (hazard ratio, 1.01; 95% CI, 0.82-1.25). Entrambe le differenze di eventi registrate sono risultate non significative nel gruppo metotrexato e placebo. Inoltre la terapia con metotrexato si è associata ad elevazioni degli indici epatici, riduzioni della conta leucocitaria ed una maggior incidenza di tumori cutanei.

Tali risultati ad una prima lettura sembrerebbero contrastare con quelli del trial CANTOS, che invece aveva dimostrato la riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con cardiopatia ischemica post-infartuale mediante terapia immunomodulatrice con canakinumab, anticorpo monoclonale inibitore dell'interleuchina-1 β . Tuttavia lo studio CIRT non decreta sicuramente la fine dell'ipotesi infiammatoria, in quanto come dichiarato dallo stesso Paul Ridker, responsabile di entrambi i trial, le popolazioni studiate sono state estremamente diverse. In particolar modo nel CIRT i livelli di PCR non erano considerati tra i criteri d'inclusione e la maggior parte dei pazienti non hanno mostrato valori elevati al baseline (PCR mediana 1.53 mg/L nel gruppo metotrexato, 1,50 nel gruppo placebo). E' ovvio che una terapia anti-infiammatoria non può mostrare efficacia in assenza di "rischio infiammatorio residuo". Inoltre la neutralità del trial potrebbe essere spiegata dalla scarsa efficacia esibita dal metotrexato a basse dosi nel ridurre i livelli di interleuchina-1 β e 6 e la stessa PCR, il che suggerisce che sono necessari ulteriori ricerche al fine di stabilire precisi target nelle pathways infiammatorie ed identificare i pazienti che più potrebbero giovare da una precisa modulazione delle stesse.