

Novità dal XII Congresso Nazionale SITECS

Il 5 e 6 ottobre 2018 si è tenuto a Milano il XII Congresso Nazionale della Società di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS). Dopo il successo delle precedenti edizioni, anche il Congresso di quest'anno si è aperto il 4 ottobre con una giornata pregressuale, organizzata in collaborazione con SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi) Regione Lombardia, dedicata alla ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi, e che ha visto la partecipazione attiva di giovani ricercatori.

Come di consueto, il Congresso Nazionale SITECS ha dato ampio spazio alle più recenti evidenze emerse nell'area cardiovascolare (CV), ripercorrendo temi chiave, come la gestione dei fattori di rischio o l'utilizzo dei big data, ed esplorando ambiti emergenti, come il microbiota e il suo legame con infiammazione e aterosclerosi, o il ruolo della nutraceutica.

I nuovi trial sulla prevenzione cardiovascolare

Tra le altre, diverse relazioni si sono focalizzate sulla funzione dell'infiammazione e sui possibili approcci farmacologici in ottica di prevenzione cardiovascolare. Per quasi un secolo, il colesterolo è stato considerato il principale promotore dello sviluppo dell'aterosclerosi: osservato per la prima volta nelle lesioni arteriose di conigli in laboratorio nei primi anni del 1900, il colesterolo è ora riconosciuto inequivocabilmente come fattore causale, genetico e ambientale, della malattia aterosclerotica. Sebbene l'osservazione che la lesione aterosclerotica sia ricca in cellule infiammatorie sia stata fatta alla fine del 1800, il contributo delle cellule immunitarie allo sviluppo della malattia ha cominciato ad essere apprezzato solo negli ultimi decenni. La scoperta dei ruoli del sistema immunitario innato e adattativo all'aterogenesi ha consentito una raffinata comprensione dello sviluppo della lesione, che ha portato a una nuova linea di ricerca per le terapie di prevenzione cardiovascolare.

Negli studi su topi a rischio di aterosclerosi, il knockout genetico o l'inibizione di singole citochine infiammatorie hanno determinato una riduzione del processo di aterosclerosi. Nell'uomo, le evidenze attuali derivano principalmente da studi osservazionali che hanno confrontato i tassi di eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia reumatica trattati con agenti specifici, o da confronti pre/post-trattamento su end point intermedi. Studi di coorte longitudinale hanno mostrato una riduzione degli eventi CV tra i pazienti con artrite reumatoide (RA) trattati con metotrexato, rispetto ad altri trattamenti non biologici. In tutti

gli studi di coorte di pazienti RA trattati con inibitori del *tumor necrosis factor* (TNF) è stato riportato che l'uso di questi farmaci è associato a una riduzione del 30% degli eventi totali CV e a una riduzione del 41% dell'infarto miocardico rispetto ad altri trattamenti non biologici. Non è chiaro se questi effetti siano direttamente correlati alla riduzione delle citochine infiammatorie circolanti o indirettamente attraverso altri effetti *off-target*. Oltre alla capacità di ridurre la secrezione da parte dei macrofagi delle citochine proinfiammatorie, un altro potenziale effetto ateroprotettivo del metotrexato è un impatto sul trasporto inverso del colesterolo. Al contrario, la capacità degli inibitori del TNF di influenzare i tassi di eventi CV sembra dipendere dalla loro efficacia clinica. Altri potenziali effetti anti-aterogeni degli immunomodulatori comprendono la riduzione dell'espressione delle molecole di adesione vascolare e il miglioramento della funzione endoteliale, parallelamente al miglioramento clinico e alla riduzione dei marcatori infiammatori sistemici in pazienti trattati con terapie anticitochine.

La possibilità che la modulazione farmacologica dell'infiammazione possa ridurre gli eventi cardiovascolari è tuttora oggetto di sperimentazione. Mentre molti agenti possono modulare la risposta infiammatoria, gli effetti *off-target* possono compensare i potenziali effetti benefici. Un buon esempio è l'uso di glucocorticoidi. In una metanalisi degli effetti dei glucocorticoidi utilizzati in oltre 100.000 pazienti con malattie infiammatorie croniche, è stato riportato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari aterosclerotici tra i pazienti trattati, indipendentemente dalla tempistica, dose o dose cumulativa di corticosteroidi. Ciò potrebbe essere dovuto in parte agli effetti dei glucocorticoidi sui fattori di rischio cardiovascolare come i lipidi plasmatici e le lipoproteine, la pressione sanguigna, l'aumento di peso e l'insulinoresistenza.

La colchicina, derivata dalla pianta *Colchicum autumnale*, viene utilizzata per il trattamento di attacchi di gotta acuta e pericardite. Inibisce la motilità e l'attività dei neutrofili e ha un marcato effetto antinfiammatorio. A basse dosi (0,5 mg/die) è stata testata in uno studio prospettico randomizzato di 532 pazienti con arteriopatia coronarica stabile trattati secondo linee guida convenzionali (studio LoDoCo). L'outcome primario di sindrome coronarica acuta, arresto cardiaco extra-ospedaliero o ictus ischemico non cardioembolico si è verificato in 15/282 pazienti trattati con colchicina e in 40/250 pazienti trattati con placebo (HR 0,33; IC 95% 0,18-0,59; p <0,001). Gli autori hanno concluso che la colchicina può essere efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari ricorrenti in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica stabile.

A seguito degli incoraggianti risultati dello studio LoDoCo, uno studio di outcome più ampio, il Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT) è stato progettato per esaminare gli effetti

della colchicina a basso dosaggio su eventi cardiovascolari in 4500 pazienti con sindrome coronarica acuta. In questo studio, i pazienti sono randomizzati entro 30 giorni da una sindrome coronarica acuta o da una rivascolarizzazione percutanea pianificata a standard di cura e 0,5 mg/die di colchicina o placebo. I risultati sono attesi per il 2019.

Nuovi bersagli terapeutici includono l'interleuchina 6 (IL-6), il TNF α e l'interleuchina-1 β (IL-1 β). Anticorpi monoclonali contro TNF α e IL-6 sono ampiamente utilizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica e diverse condizioni infiammatorie croniche. Nello studio CANTOS (Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study), canakinumab, anticorpo monoclonale contro IL-1 β , è stato somministrato a oltre 10.000 pazienti in postinfarto miocardico stabile e con proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) >2 mg/L dopo almeno 6 settimane dall'evento. L'end point primario di efficacia (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte cardiovascolare) è stato raggiunto per la dose di 150 mg (HR 0,85; IC 95% CI, 0,74-0,98; p = 0,021). L'end point secondario (combinazione di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus più ospedalizzazione per angina instabile che portava ad una rivascolarizzazione urgente) è stato ridotto con la dose 150 mg (HR 0,83; IC 95% 0,73-0,95; p = 0,005). Rispetto al placebo, gli eventi cardiovascolari maggiori risultavano significativamente ridotti nei pazienti con un livello di hsCRP <2 mg/L dopo 3 mesi di trattamento (HR 0,75; IC 95% 0,663-0,85; p <0,0001).

tivi glicemici desiderati, diversi farmaci anti-iperglicemici sono disponibili per l'uso in monoterapia o in combinazione con altri agenti, inclusa l'insulina. Gli approcci di prima linea per il trattamento del diabete sono la perdita di peso, la modifica dello stile di vita e la terapia con metformina.

L'American Diabetes Association e l'European Association for the Study of Diabetes raccomandano un approccio terapeutico specifico per paziente, per migliorare il controllo glicemico evitando l'aumento di peso e l'ipoglicemia. Tra le opzioni terapeutiche più recenti, i farmaci incretino-mimetici (agonisti del recettore delle incretine GLP-1) e incretino-amplificatori (o gliptine, inibitori della DPP-4, enzima deputato alla degradazione delle incretine endogene), in grado di stimolare la produzione di insulina da parte delle cellule beta-pancreatiche, portano a benefici che comprendono maggiore sazietà, ridotta motilità gastrointestinale, aumento della secrezione di insulina glucosio-dipendente, riduzione della secrezione di glucagone e diminuzione della liberazione epatica di glucosio.

Diversamente, le gliflozine (inibitori del trasportatore sodio-glucosio di tipo 2), agendo sulla proteina SGLT-2 responsabile per l'80%-90% del riassorbimento di glucosio a livello renale, portano alla riduzione dell'iperglicemia attraverso la riduzione della capacità tubulare massima di riassorbire glucosio a livello renale, con conseguente incremento dell'escrezione urinaria di glucosio a parità di glicemia.

Il meccanismo d'azione è indipendente dalla secrezione di insulina e, dunque, dalla funzione delle beta-cellule, ed è complementare a quello di altri farmaci antidiabetici ai quali questi agenti possono essere associati. Nei trial richiesti dalle autorità regolatorie, specificamente disegnati per valutare gli esiti cardiovascolari in studi di fase 2 o 3 di non inferiorità vs placebo su pazienti ad alto rischio CV, tre diversi inibitori DPP-4 (saxagliptin nel trial SAVOR-TIMI, alogliptin nel trial EXAMINE e sitagliptin nel trial TECOS) e un inibitore SGLT-2 (dapagliflozin nel trial EMPA-REG OUTCOME) si sono dimostrati sicuri; quest'ultimo ha perfino dimostrato superiorità rispetto alle cure standard, come evidenziato da una notevole riduzione della morte per cause cardiovascolari.

Per quanto riguarda agenti non orali come gli agonisti GLP-1, la sicurezza cardiovascolare di 3 tali agenti, lixisenatide (trial ELIXA), liraglutide (trial LEADER) e semaglutide (trial SUSTAIN-6), è stata stabilita in studi randomizzati, controllati con placebo; in particolare liraglutide e semaglutide hanno dimostrato la superiorità per l'end point primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico o ictus.

Parallelamente ai risultati delle sperimentazioni cliniche, si stanno raccogliendo evidenze anche dall'esperienza in *real-life*, confermando finora quanto osservato nei trial in termini di efficacia e sicurezza.

Manuela Casula, Alberico L. Catapano
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale



S.I.Te.C.S.
SOCIETÀ ITALIANA DI TERAPIA CLINICA E SPERIMENTALE

Save the Date

XII CONGRESSO
Milano 5-6 Ottobre 2018
Four Points by Sheraton

GIORNATA PRE-CONGRESSUALE
Ricerca clinica e di base nell'ambito dell'aterosclerosi
In collaborazione con SISA Regione Lombardia
Milano 4 Ottobre 2018
Four Points by Sheraton

PRESIDENTE DEL CONGRESSO
Alberico L. Catapano

Antidiabetici: se ne è parlato in un simposio congiunto

Il congresso ha inoltre ospitato un simposio congiunto AMD (Associazione Medici Diabetologi), SID (Società Italiana di Diabetologia), SISA, SITECS. La sessione ha discusso le più recenti evidenze in tema di nuovi farmaci antidiabetici. Per raggiungere gli obiet-