UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA INTERNA

Effetti di Ziltivekimab sugli esiti cardiovascolari in soggetti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, patologia renale cronica e infiammazione sistemica: lo studio ZEUS

Tesi di specializzazione a cura del
Dottor Daniele Dotta

Relatore
Professor Roberto Pontremoli

Correlatore
Professoressa Giovanna Leoncini

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

Indice

- Introduzione
- Aterosclerosi e infiammazione
    - Il rischio cardiovascolare residuo
    - Infiammazione e rischio cardiovascolare
    - Fisiopatologia della flogosi nella malattia aterosclerotica
    - Il rischio infiammatorio residuo
- La PCR come marker di infiammazione sistemica
    - Un marcatore ideale
    - Come misurarla?
- Ridurre l'infiammazione per ridurre il rischio cardiovascolare
    - CANTOS: uso del canakimumab nella riduzione del rischio infiammatorio residuo
    - LoDoCo, LoDoCo2 e COLCOT: la colchicina come farmaco protettivo nel rischio cardiovascolare
    - Ulteriori sviluppi
- Storia dello Ziltivekimab
    - Il suo target: l'interleuchina 6
    - Ziltivekimab: cos'è?
    - Lo studio RESCUE
    - Per far chiarezza
- Lo studio ZEUS
    - Caratteristiche dello studio
    - Situazione Attuale
    - Programma per il 2026 e termine dello studio
    - L'esperienza genovese
    - Considerazioni generali sullo studio
- Zeus e la sua famiglia
    - Trial randomizzati
    - Poseidon: uno sguardo d'insieme
- Discussione e conclusioni
    - L'importanza della fenotipizzazione
    - Una mano sul cuore, una sul portafoglio
    - Il dibattito sulla colchicina
    - Prevenire prima che curare
    - Non dimentichiamo il buon senso
- Ringraziamenti
- Lista acronimi
- Riferimenti

Introduzione

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (di seguito ASCVD) costituisce una delle principali cause di morbidità e mortalità nel mondo Occidentale. Nel corso degli anni sono state perfezionate strategie volte a ridurre i fattori di rischio di insorgenza di questa malattia e delle sue sequele e, qualora già verificatesi, limitarne le recidive. Tra queste le principali sono costituite da modifiche dello stile di vita (cessazione del fumo di sigaretta, limitazione del consumo di alcolici, attività fisica regolare, controllo della dieta e del peso corporeo), diagnosi precoce e trattamento dell'ipertensione arteriosa, dell'ipercolesterolemia e del diabete mellito, screening delle cardio-vasculopatie nei soggetti con fattori di rischio (doppler dei tronchi sovraortici, ecocardiografia, ecc.).

Ciononostante, gli eventi cardiovascolari maggiori[a] o la progressione della malattia aterosclerotica avvengono anche in chi presenta un buon controllo dei fattori di rischio tradizionali e già assume adeguata terapia: tale elemento viene definito come rischio cardiovascolare residuo[1].

Nel tentativo di ridurre il più possibile le recidive di malattia acuta, sono stati pertanto proposti numerosi fattori alla base del rischio residuo e definiti altrettanti campi di intervento su di essi. Tra questi spicca in particolare l'individuazione e riduzione degli stati di flogosi cronica: l'evidenza scientifica ha infatti dimostrato l'importante ruolo dell'infiammazione sistemica nel lungo termine come fattore di rischio cardiovascolare.

La nostra ricerca si è inserita in questo contesto, tramite la sperimentazione dello Ziltivekimab, farmaco monoclonale anti-interleuchina 6, il cui utilizzo in prevenzione secondaria di eventi cardiovascolari acuti trova razionale proprio nella sua attività antinfiammatoria sistemica.

[a] Di seguito verranno intesi come eventi cardio-vascolari maggiori (abbreviati con acronimo "MACE"): IMA, ictus ischemico, ischemia arteriosa periferica acuta (sia trombotica, sia embolica – benché non cardio-embolica), progressione di arteriopatia periferica necessitante di intervento chirurgico od endovascolare.

Aterosclerosi e infiammazione

Il rischio cardiovascolare residuo

Come detto, con rischio cardiovascolare residuo si intende quel rischio di eventi cardiovascolari maggiori o progressione di malattia aterosclerotica che si presenta nonostante il corretto controllo di tutti i fattori di rischio tradizionali. Numerosi elementi patologici sono stati proposti dalla letteratura nel corso degli ultimi anni come cause del rischio cardiovascolare residuo e sono state pertanto individuate altrettante strategie di intervento.

Ulteriore riduzione dei valori di lipoproteine a bassa densità (LDL)

Come indicato dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC)[2] i pazienti con anamnesi positiva per MACE (od evidenza all'imaging di ASCVD) dovrebbero essere trattati con terapia ipolipemizzante al fine di ridurre almeno del 50% i valori di LDL rispetto a quelli precedenti all'evento, con target <55 mg/dl; se gli eventi sono più di uno, il target si riduce ulteriormente a <44mg/dl. Questo vale non solo per i pazienti dislipidemici (ed eventualmente già in terapia ipolipemizzante orale) ma anche per coloro che prima dell'evento presentavano valori di LDL adeguati considerando i propri fattori di rischio: ciò implica un ruolo diretto svolto dalle lipoproteine a bassa densità nella definizione del rischio cardiovascolare. L'esperienza con l'uso di terapia ipolipemizzante iniettiva (inibitori della PCSK9 od Inclisiran), che spesso riduce le LDL anche a valori molto bassi, non ha dimostrato peraltro l'insorgenza di effetti collaterali dovuti all'ipolipemia, affermando il concetto che, per quanto concerne le LDL, "*the lower, the better*".

Utilizzo di duplice terapia antitrombotica a lungo termine in pazienti selezionati

La maggior parte dei pazienti che presenta una sindrome coronarica acuta e/o ricorre ad angioplastica coronarica viene trattata con duplice terapia antitrombotica (DAPT) per sei mesi (anche per un tempo minore in caso di elevati fattori di rischio per sanguinamento), per poi passare a terapia *life-long* con un singolo antiaggregante (in genere l'acido acetilsalicilico a basse dosi). Tuttavia, i pazienti affetti da cardiopatia ischemica che presentano elevati fattori di rischio cardiovascolari e basso rischio di sanguinamento possono essere trattati con DAPT a tempo indefinito. Gli schemi di terapia attualmente approvati prevedono di associare l'aspirina a bassa dose al clopidogrel (studio DAPT-Study), al ticagrelor (studio PEGASUS-TIMI) o al rivaroxaban 2.5mg (studio COMPASS)[3].

Riduzione dei valori dei trigliceridi e della Lipoproteina(a)

Nell'ambito delle dislipidemie anche i trigliceridi sembrano svolgere un ruolo nella definizione del rischio cardiovascolare residuo. Pertanto, secondo le già citate linee guida ESC, pazienti che presentano ipertrigliceridemia e rischio di eventi cardiovascolari alto, molto alto od estremo, dovrebbero essere trattati per questa patologia. La lipoproteina(a), inoltre, ha dimostrato avere un ruolo come fattore di rischio cardiovascolare indipendente dai valori di LDL[4]: a tal proposito sono attualmente in corso studi registrativi di farmaci in grado di ridurre i livelli circolanti di questa proteina nei pazienti che ne presentano una iper-espressione (il Lepodisiran ne è un esempio)[5].

Trattamento del diabete mellito tipo 2 con farmaci protettivi

Ancora una volta le linee guida ESC consigliano di trattare i pazienti diabetici con anamnesi di MACE mediante farmaci con comprovata azione cardiovascolare protettiva (SGLT2 inibitori e GLP-1

agonisti), al fine di ridurre il rischio residuo. Tale strategia terapeutica dovrebbe essere adottata anche qualora si sia già raggiunto un adeguato controllo glicemico con lo stile di vita o l'uso di altri farmaci.[6]

Accanto a questi, tuttavia, anche l'infiammazione sistemica ha dimostrato avere un ruolo di rilievo nella definizione del rischio cardiovascolare residuo e la letteratura scientifica ha più volte affermato lo stretto legame esistente tra flogosi e malattia aterosclerotica.

Infiammazione e rischio cardiovascolare

Già più di cent'anni fa Rudolf Virchow definiva l'aterosclerosi come un "processo flogistico determinato dal colesterolo", ma è solo nel 1998 che per la prima volta l'American Heart Association consigliò il monitoraggio degli indici di flogosi come strategia aggiuntiva per identificare i pazienti ad alto rischio cardiovascolare[7]. Da allora sono stati chiariti diversi meccanismi fisiopatologici che correlano le due condizioni, evidenziando come spesso eventi cardiovascolari acuti e flogosi siano connessi reciprocamente.

Come vedremo in seguito, infatti, la malattia aterosclerotica è in buona parte determinata da uno stato flogistico vascolare e può essa stessa indurre infiammazione sistemica, che a sua volta favorisce la genesi e la progressione dell'aterosclerosi e l'insorgenza di eventi acuti.

Questo concetto è stato oggetto di numerosi studi negli ultimi anni e comprovato in diversi setting: per fare alcuni esempi, i pazienti con storia di infarto miocardico acuto che a 30 giorni dall'evento presentano ancora un'elevata flogosi sistemica hanno un rischio incrementato di recidiva e morte cardiovascolare[8]; i pazienti che presentano livelli sostenuti e persistenti di infiammazione hanno una maggior probabilità di dover essere sottoposti a coronarografia ed angioplastica e presentano un rischio incrementato di successivi MACE e morte cardiovascolare[9]; i soggetti sottoposti a terapia ipolipemizzante orale od iniettiva che presentano uno stato flogistico persistente hanno maggiori probabilità di MACE anche in presenza di livelli di LDL adeguati[10]. Nell'ambito degli studi citati la proteina C reattiva è risultata un marker ideale sia dal punto di vista diagnostico sia prognostico (ma di questo parleremo meglio in seguito).

Fisiopatologia della flogosi nella malattia aterosclerotica

Di fatto tutti gli stadi della malattia aterosclerotica, dalla genesi della placca alla sua progressione fino alle complicanze, possono essere considerati una risposta infiammatoria ad un danno dell'endotelio e della parete arteriosa[11]. Noxae patogene come l'ipertensione, l'iperglicemia, il fumo di sigaretta e le lipoproteine a bassa densità danneggiano direttamente l'endotelio vascolare e la tonaca intima, attivando il rilascio di molecole di adesione leucocitaria e chemochine che a loro volta attirano nello spazio sub-intimale monociti, mastociti e linfociti T. I monociti attivati a macrofagi fagocitano le lipoproteine infiltrate nella parete vascolare danneggiata, a scopo protettivo; i macrofagi attivati, tuttavia, rilasciano radicali liberi e citochine pro-infiammatorie che richiamano ulteriori leucociti in loco ed attivano l'endotelio, favorendone la penetrazione da parte delle LDL circolanti; inoltre i medesimi mediatori dell'infiammazione inducono l'ossidazione delle LDL, le quali a loro volta stimolano i recettori *scavenger* dei macrofagi, attivandoli ulteriormente.[12]

Sul piano molecolare, l'inflammasoma NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3) è stato dimostrato avere un ruolo centrale: questo viene attivato direttamente all'interno della placca aterosclerotica dai cristalli di colesterolo (così come dall'ipossia tissutale, dai flussi ematici

turbolenti e dalle cellule neutrofile), ed a sua volta precipita la cascata infiammatoria delle interleuchine. In particolare, il NLRP3 attiva la IL-18 e la IL-1β, che a loro volta attivano la IL-6: queste tre citochine sono tra le maggiori responsabili dei processi di chemiotassi leucocitaria ed attivazione endoteliale di cui si è parlato precedentemente, favorendo *de facto* la progressione della ASCVD e portando lo stato infiammatorio a livello sistemico[13-14]. Il ruolo dell'inflammasoma NLRP3 risulta pertanto cruciale e, come vedremo, la sua via di segnalazione può costituire un target terapeutico ideale.

L'infiammazione di placca, inoltre, rilascia vari fattori di crescita per le cellule muscolari lisce e per la deposizione di matrice extracellulare, favorendo la crescita della placca stessa; contestualmente il rilascio di metalloproteasi da parte dei leucociti erode la tonaca intima fino ad esporre la matrice al torrente circolatorio ed indurre la trombosi in loco: è in tale fase che si verificano gli eventi acuti[15]. A loro volta i MACE possono avere effetto pro-infiammatorio: ad esempio, in caso di infarto miocardico acuto, la necrosi dei cardiomiociti induce la diffusione di mediatori infiammatori nell'albero coronarico ed incrementa il rischio di insufficienza cardiaca ed infarti ricorrenti[16].

Il livello di attivazione leucocitaria svolta dalla placca aterosclerotica può in alcuni casi avere risvolti infiammatori a tutto tondo e non solo sul sistema cardiovascolare: è dimostrato infatti come nei pazienti con angina instabile ed elevati livelli di marker infiammatori sistemici, i monociti risultino iper-responsivi a vari stimoli pro-infiammatori (es. il lipopolisaccaride dei batteri Gram-)[17].

Il rischio infiammatorio residuo

Non tutti i soggetti che vanno incontro ad eventi cardiovascolari maggiori, tuttavia, presentano elevati livelli di infiammazione. Studi autoptici in paziente affetti da infarto miocardico acuto hanno dimostrato come vi siano quattro principali meccanismi alla base della SCA: 1) fissurazione di placca *con* infiammazione, 2) fissurazione di placca *senza* infiammazione, 3) erosione di placca, 4) danno miocardico senza trombosi[18]. Nel primo gruppo si raccolgono la maggior parte degli IMA (secondo alcune analisi fino al 60%[19]), tuttavia nei restanti casi l'infiammazione non sembra giocare un ruolo di rilievo. Come indicato da Lawler e colleghi[20] possiamo quindi identificare due principali tipologie di pazienti affetti da ASCVD: il primo presenta al baseline livelli già elevati di infiammazione sistemica, che si innalzano notevolmente in seguito ad un evento acuto e si mantengono poi ulteriormente incrementati cronicamente; il secondo invece presenza livelli di flogosi bassi o nulli, che si elevano in maniera modesta in seguito all'acuzie per poi tendere a normalizzarsi nuovamente nel tempo. Che cosa determini questa variabilità tra i soggetti non risulta attualmente chiaro, ma studi condotti sulla risposta flogistica alle infezioni suggeriscono una probabile commistione di ruoli determinati dall'ambiente e dalla genetica[21]. Quel che risulta indubbio è che la fenotipizzazione dei pazienti affetti da ASVCD può permettere di individuare quelli nei quali il pattern dell'infiammazione svolga un ruolo di rilievo ed andare così a praticare una terapia mirata.

In questo contesto è stato proposto il termine "*rischio infiammatorio residuo – (RIR)*"[22], volto ad indicare una condizione di infiammazione cronica che non risulta secondaria ad altra causa nota (es. infezioni, malattie immuno-reumatologiche, neoplasie, ecc.) e che costituisce di per sé un fattore di rischio cardiovascolare di rilievo. La riduzione del RIR deve pertanto essere inclusa tra le possibili strategie di intervento per la riduzione del rischio cardiovascolare residuo.

Molti mediatori flogistici sono stati proposti come marker di infiammazione cardiovascolare: tra questi la proteina C reattiva risulta particolarmente adeguata sia nell'individuazione dei pazienti a rischio sia nel follow-up successivo agli eventi acuti.

La PCR come marker di infiammazione sistemica

Un marcatore ideale

La proteina C reattiva è un pentamero proteico prodotto dal fegato come reagente di fase acuta in risposta a numerosi mediatori della cascata infiammatoria, tra cui in particolare il tumor necrosis factor (TNF) e le interleuchine 1β e 6, che vengono liberati a seguito di eventi flogistici acuti come infezioni, traumi, od infiammazioni. Il ruolo principale della PCR è quello di opsonizzare la fosforilcolina espressa sulla superficie di numerose specie batteriche ed attivare in loco il complemento secondo la via classica.

In letteratura risulta dimostrato come l'incremento dei valori di PCR si manifesti altresì in seguito ad eventi cardiovascolari acuti, e cionondimeno correli con il rischio di recidive successive, rendendola di fatto un marker di rischio cardiovascolare.

La validità di questa correlazione è stata innanzitutto dimostrata nei pazienti affetti da angina stabile (si veda ad esempio lo studio FOURIER, in cui gli eventi maggiori erano molto più frequenti in caso di elevati livelli di hsPCR[23]), così come di sindrome coronarica acuta sia NSTEMI sia STEMI[24]. La letteratura scientifica ha inoltre evidenziato l'importanza della misurazione della PCR nella definizione del rischio residuo del paziente cardiovasculopatico: una metanalisi svolta sugli studi PROVE-IT e IMPROVE-IT, in pazienti che già assumevano terapia con statina sola (PROVE-IT) od associata ad ezetimibe (IMPROVE-IT) elevati livelli di PCR al baseline correlavano con un rischio incrementato di eventi cardiovascolari maggiori (46% del totale dei pazienti), anche in presenza di livelli di LDL adeguati (33% del totale); di converso i pazienti con valori controllati sia di PCR sia di LDL (43% del totale) presentavano un rischio di eventi avversi molto minore rispetto a quelli in cui si osservano bassi livelli di LDL ma PCR incrementata[25]. Simili risultati sono stati ottenuti dalla metanalisi dei trail PROMINENT, REDUCE-IT e STRENGTH in pazienti affetti o ad alto rischio di ASCVD ed in terapia con statine[26]. Lo studio JUPITER ha addirittura dimostrato come l'avvio di terapia ipolipemizzante con rosuvastatina 20mg/die sulla sola base dell'incremento della PCR (anche in pazienti non francamente dislipidemici), riduca il rischio di IMA, stroke o morte cardiovascolare. [27]Numerosi altri studi hanno rimarcato il legame tra PCR e MACE (es. CARE, REVERSAL e ASCOT), avvalorando il ruolo di quest'ultima come marcatore affidabile di rischio infiammatorio residuo nei pazienti cardio-vasculopatici.

La PCR inoltre non sembra presentare attività lesiva diretta nei confronti dell'apparato vascolare (ruolo invece svolto, come visto, da IL-1 e IL-6) e costituisce pertanto un epifenomeno "neutro" della malattia aterosclerotica: se l'infiammazione va quindi considerata un *fattore* di rischio cardiovascolare, la proteina C reattiva costituisce solamente un *marcatore* del suddetto rischio. Ad avvalorare questa tesi, il dosaggio dei marcatori infiammatori in situ alle coronarie a seguito di IMA dimostra concentrazioni elevate di interleuchine ed altri mediatori dell'infiammazione ma valori ridotti di PCR[28]; studi svolti ad hoc sui topi, inoltre, non hanno dimostrato un ruolo diretto della proteina C reattiva nella aterogenesi[29].

Da ultimo, essa presenta stabilità nel tempo in assenza di ulteriori eventi acuti che ne determinino l'innalzamento[30].

Riassumendo, la proteina C reattiva presenta comprovate evidenze di correlazione con il rischio cardiovascolare residuo (ed in particolare di quello infiammatorio), non costituisce di per sé una noxa

patogena e risulta stabile nel tempo in assenza di interferenze: tutto ciò la rende pertanto uno strumento ideale nel monitoraggio del paziente affetto da malattia aterosclerotica cardiovascolare.

Come misurarla?

Dimostrato quindi come il monitoraggio della proteina C reattiva risulti utile nel follow-up del paziente con ASCVD, rimane da definire un adeguato metodo di misurazione.

Nella pratica clinica quotidiana la PCR viene dosata nel sospetto di stati flogistici acuti e correlata ad altri indici di infiammazione (procalcitonina, conta dei leucociti, VES, fibrinogeno) per il corretto inquadramento della malattia. In questo ambito il clinico si aspetta generalmente incrementi marcati della PCR, che viene pertanto considerata significativa se superiore a 5 mg/L (o 0.5 mg/dl).

Nella valutazione del rischio infiammatorio residuo, tuttavia, andremo a ricercare valori di proteina C reattiva aumentati anche solo modestamente, a patto che, come detto, siano già state escluse altre cause di flogosi acuta o cronica: in questo caso pertanto andremo ad eseguire una misurazione più sensibile del nostro marker, adoperando il metodo della *proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsPCR)*: questa metodica presenta infatti maggior sensibilità ed accuratezza, rendendola affidabile anche nella definizione di valori inferiori ai 5 mg/L[31]. Per quanto concerne il *cut-off* di significatività, se già all'inizio degli anni 2000 Thomas Pearson e colleghi stabilivano una proporzionalità diretta tra severità del rischio cardiovascolare e valori di hsPCR (purché inferiori a 10 mg/L – in caso contrario risulterebbe infatti più plausibile una causa differente alla sola ASCVD)[32], più di recente Paul Ridker ha proposto come il valore di 2 mg/L possa essere considerato il limite minimo al di sopra del quale è possibile parlare di rischio infiammatorio residuo[33].

Come suggerito dall' America Heart Association (AHA), tuttavia, l'interpretazione della hsPCR deve tenere presente alcuni accorgimenti:

- **Variabilità**: i valori di PCR variano da persona a persona e fluttuano nel tempo. Inoltre, le donne ed i soggetti di etnia africana presentano valori medi di PCR più elevati dei maschi caucasici. L'AHA suggerisce pertanto di eseguire almeno due dosaggi di hsPCR a distanza minima di una settimana e considerare il genere e l'etnia del paziente nella interpretazione dei risultati
- **Alta sensibilità ma bassa specificità**: la hsPCR, come detto, è un marker infiammatorio molto sensibile, ma viene incrementata da tutti gli stati flogistici. Può essere considerata ascrivibile alla sola ASCVD solo dopo aver escluso altre possibili cause (che risultano più probabili soprattutto in caso di valori superiori ai 10mg/L)
- **Interferenza da parte delle comorbidità**: le malattie epatiche ed in particolare la cirrosi e l'insufficienza epatica riducono la produzione e secrezione di PCR aumentando il rischio di sottostimare i valori della stessa. Al contrario patologie infettive o infiammatorie croniche determinano valori stabilmente elevati di proteina C reattiva che non rendono quantificabile la componente derivante dall'aterosclerosi.

Al netto di quanto sopra, comunque, la PCR risulta un ottimo marker del rischio infiammatorio residuo. Abbiamo pertanto definito un'entità patologica specifica (il RIR per l'appunto) ed individuato un metodo affidabile per quantificarla e monitorarla (la hsPCR): vi sono quindi gli estremi per approntare una nuova strategia di trattamento del paziente cardio-vasculopatico, al fine di ridurne il rischio residuo e di conseguenza la morbidità e mortalità.

Ridurre l'infiammazione per ridurre il rischio cardiovascolare

L'idea che la riduzione dell'infiammazione conduca ad un abbassamento del rischio cardiovascolare non è cosa nuova. D'altronde è dimostrato come diversi fattori protettivi dalla malattia aterosclerotica quali perdita di peso, attività fisica e cessazione del fumo siano accomunati da un comprovato effetto antinfiammatorio. I cibi noti per avere proprietà benefiche sul rischio CV spesso hanno anche effetti antinfiammatori (si veda ad esempio il PREDIMED trial sulla Dieta Mediterranea[34]).

In quest'ottica la ricerca ha proposto alcune strategie di terapia farmacologica volta appunto a ridurre il rischio infiammatorio residuo al fine di minimizzare gli eventi cardiovascolari maggiori e la progressione della ASCVD. Gli studi più rilevanti di questo filone risultano indubbiamente CANTOS, COLCOT e LoDoCo2.

CANTOS: uso del canakimumab nella riduzione del rischio infiammatorio residuo

L'interleuchina 1β, come precedentemente visto, gioca un ruolo fondamentale nella risposta flogistica e nell'attivazione della via dell'interleuchina 6, che a sua volta costituisce il punto nevralgico della cascata infiammatoria sistemica. Il canakimumab, anticorpo monoclonale totalmente umanizzato, bersaglia proprio la IL-1β ed è utilizzato con successo nel trattamento di molte malattie reumatologiche. Alla luce dell'evidenza del ruolo svolto dall'infiammazione nella progressione della ASCVD, lo studio CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) si proponeva di dimostrare come la somministrazione di canakimumab potesse ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti affetti da cardiopatia ischemica[35].

Questo trial ha arruolato un totale di 10.061 pazienti con storia di pregresso infarto miocardico acuto, stabilità clinica al momento dell'arruolamento ed evidenza di risposta infiammatoria persistente, intesa come valori di hsPCR >2 mg/L in assenza di altra causa nota. Sono stati scartati i soggetti che presentassero anamnesi di infezioni ricorrenti, cancro, immunodeficienza, tubercolosi, infezione da HIV, od uso di altri farmaci immunodepressori. I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a ricevere placebo, o canakimumab trimestrale alla dose di 50mg, 150mg o 300mg, in rapporto 1,5:1:1:1. Lo studio presentava un end point primario composito di IMA non fatale, stroke non fatale e morte cardiovascolare.

A 48 mesi dalla randomizzazione i pazienti in trattamento attivo presentavano una riduzione significativa dei valori di PCR (26%, 37% e 41% rispettivamente nei gruppi in terapia con canakimumab 50mg, 150mg e 300mg); al termine dello studio (f.u. mediano di 3.7 anni) l'incidenza di eventi aggiudicanti risultava minore rispetto al placebo del 7% nel gruppo a 50mg, del 15% in quello a 150mg e del 14% in quello a 300mg. Solo il gruppo a 150 mg, tuttavia, ha raggiunto la significatività statistica. I gruppi in terapia attiva, inoltre, non hanno mostrato alcuna modifica del proprio profilo lipidico a seguito dell'uso del canakimumab. Al contrario i pazienti trattati hanno presentato un rischio incrementato di neutropenia, trombocitopenia e morte per infezione o sepsi rispetto al gruppo in placebo, dati questi che hanno di fatto impedito la registrazione del farmaco in ambito di prevenzione cardio-vascolare.

Nonostante il fallimento in termini di sicurezza, lo studio CANTOS ha però evidenziato per la prima volta come l'uso di una molecola con azione antinfiammatoria possa ridurre il rischio di eventi

cardiovascolari indipendentemente dai valori di colesterolo LDL, avvalorando significativamente la teoria del rischio *infiammatorio* residuo.

LoDoCo, LoDoCo2 e COLCOT: la colchicina come farmaco protettivo nel rischio cardiovascolare

La colchicina è una molecola dalle note capacità antinfiammatorie, a basso costo ed assumibile per os, il cui uso principale risulta destinato al trattamento della gotta e della pericardite. Il suo meccanismo d'azione consiste nella inibizione della polimerizzazione della tubulina e della genesi dei microtubuli, nonché nella produzione di chemochine e nell'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 (che, come abbiamo visto, svolge un ruolo cardine nella progressione della ASCVD)[36]. Considerando il suo "curriculum", pertanto, la colchicina risultava un buon candidato come farmaco nella riduzione del rischio infiammatorio residuo.

LoDoCo

Il trial LoDoCo (Low Dose Colchicine) è stato il primo ad essere disegnato allo scopo di dimostrare la teoria di cui sopra: in questo studio alcuni pazienti affetti da malattia coronarica sono stati trattati con colchicina 0.5mg/die, risultando in una riduzione degli eventi cardiovascolari successivi. Il trial, tuttavia, aveva arruolato solo un numero esiguo di pazienti e non prevedeva un gruppo di controllo[37].

LoDoCo2

Erede del LoDoCo, lo studio LoDoCo2 si poneva lo stesso obiettivo ma con uno study disegn più avanzato[38]. Il trial ha arruolato un totale di 6528 pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica (definita come evidenza di malattia coronarica in angiografia o coro-TC, od un Calcium Score >400 AU) e stabilità clinica da almeno 6 mesi. Lo studio presentava un end-point primario composito di morte cardiovascolare, IMA spontaneo, stroke e necessità di ricorrere a PCI in urgenza per ischemia miocardica acuta. I pazienti hanno assunto colchicina 0.5mg/die per un mese così da escludere coloro che risultavano non tolleranti al farmaco: i rimanenti 5522 soggetti sono stati randomizzati in doppio cieco a proseguire la colchicina o ad assumere placebo in rapporto 1:1, e mantenuti in f.u. per una mediana di 28.6 mesi. I pazienti trattati con colchicina hanno presentato un numero di eventi aggiudicanti minore del 31% rispetto al gruppo di controllo, con un NNT di 91, dimostrando la validità della colchicina della riduzione del rischio cardiovascolare residuo in questa sottopopolazione. Gli effetti collaterali più frequenti risultavano costituiti da disturbi gastroenterici, in assenza di maggiori tassi di ospedalizzazione per problematiche gastrointestinali o polmonite. Purtroppo, nell'ambito dello studio non sono stati registrati i valori di PCR prima e durante il trattamento.

COLCOT

Forte delle esperienze precedenti, lo studio COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) si proponeva di dimostrare la capacità della colchicina di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti affetti da cardiopatia ischemica acuta recente[39]. Il trial ha arruolato un totale di 4745 pazienti presentanti una storia di infarto miocardico acuto (escluso il tipo 2) negli ultimi 30 giorni, già stati sottoposti a PCI e in terapia medica ottimale (comprensiva di acido acetilsalicilico e

statina ad alta intensità)[b]. I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco ed in rapporto 1:1 a ricevere 0.5mg di colchicina/die o placebo, e seguiti per un follow-up mediano di 22.6 mesi. Lo studio presentava un end-point primario composito costituito da morte per cause cardio-vascolari, arresto cardiaco resuscitato, IMA, stroke e angina necessitante di PCI. Complessivamente, rispetto al sottogruppo in placebo, i pazienti trattati con colchicina presentavano un rischio di eventi ridotto del 23%; il risultato era ancor più spiccato considerando il rischio di stroke (-74%) e di angina necessitante di PCI urgente (-50%). Il NNT nel complessivo risultava di 61. Tuttavia, i soggetti trattati con colchicina presentavano un rischio aumentato di effetti collaterali quali diarrea (9.7% vs 8.9%), nausea (1.8% vs. 1.0%). e polmonite severa (0.9% vs 0.4%). Sfortunatamente la PCR è stata dosata solo in un gruppo ridotto di pazienti (207 in totale) e la sua riduzione a sei mesi dall'inizio dello studio non è risultata statisticamente significativa nel gruppo in terapia rispetto al controllo.

La colchicina nelle indicazioni attuali

Nell'insieme, le evidenze scientifiche raccolte da questi trial hanno portato all'approvazione della colchicina nel trattamento dei pazienti cardio-vasculopatici: le linee guida ESC 2021 per la prevenzione della malattia cardiovascolare ne consigliano l'uso alla dose di 0.5mg/die in particolare in quei pazienti in cui "*gli altri fattori di rischio non sono controllati in maniera sufficiente, o se si verificano eventi cardiovascolari maggiori ricorrenti nonostante terapia medica ottimale"* (classe IIb, livello di evidenza A)[40]. Le linee guida ESC 2024 per il trattamento della sindrome coronarica cronica indicano addirittura come "*nei pazienti con malattia coronarica aterosclerotica la colchicina 0.5mg/die dovrebbe essere considerata per ridurre il rischio di infarto miocardico, stroke o necessità di rivascolarizzazione"* (classe IIa, livello di evidenza A)[41].

Più recentemente lo studio CONVINCE (Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke) ha dimostrato come la somministrazione di colchicina a 0.5mg/die in pazienti con anamnesi di stroke lieve-moderato o TIA di origine non cardioembolica riduca il rischio di recidiva e di ulteriori MACE in genere[42]. Una successiva metanalisi proposta nel luglio 2025 dallo European Heart Journal ha ulteriormente confermato le indicazioni di cui sopra[43], benché l'effettiva capacità di beneficio sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori risulti più modesta rispetto a quella che appariva in COLCOT e LoDoCo2[c].

La colchicina costituisce pertanto *de facto* il primo farmaco antinfiammatorio indicato nella terapia della malattia aterosclerotica e nella riduzione del rischio cardiovascolare residuo.

Ulteriori sviluppi

Altre molecole sono state testate in quest'ottica, ottenendo tuttavia risultati non soddisfacenti. Nello studio CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) il metotrexate, nonostante le sue note proprietà antinfiammatorie, non ha dimostrato di migliorare gli outcome cardiovascolari[44].

L'esperienza proveniente dagli studi citati ha implementato l'interesse per le molecole con capacità antinfiammatoria nella riduzione del rischio cardiovascolare. In questo contesto risultano di

[b] Sono stati scartati i pazienti che presentassero uno o più dei seguenti criteri di esclusione: HFrEF con FE <35%, stroke nei 3 mesi precedenti, IMA di tipo 2 (mismatch), CABG entro nei 3 anni precedenti o in programma, IBD o diarrea cronica, malattia ematologica severa, CKD severa, epatopatia severa, abuso di alcol, terapia corticosteroidea a lungo termine, ipersensibilità al principio attivo

[c] Hanno in particolare pesato negativamente le evidenze dello studio CLEAR-SINERGY (OASIS 9) di Jolly e colleghi, in pazienti con storia di IMA sottoposti a PCI.

particolare rilievo i farmaci inibitori dell'interleuchina 6 che, come abbiamo visto, gioca un ruolo fondamentale nell'attivazione della cascata infiammatoria sistemica e nell'evoluzione della malattia aterosclerotica. La nostra ricerca si è inserita proprio in questo campo.

Storia dello Ziltivekimab

Il suo target: l'interleuchina 6

L'interleuchina 6 (IL-6) è una citochina prodotta da macrofagi attivati ed altre cellule immunitarie avente un importantissimo ruolo nella progressione della risposta infiammatoria. Essa, infatti, è in grado di indurre a livello locale la chemiotassi leucocitaria e l'attivazione endoteliale, ed a livello sistemico di stimolare la produzione di proteine di fase acuta (compresa la PCR). La sua sintesi viene indotta da altre citochine, in particolare da IL-1β e IL-18 (che, come visto, vengono a loro volta attivate da NLRP3) e si pone dunque a metà strada lungo la via di segnalazione che dagli inflammasomi porta alla sintesi di proteina C reattiva.

È dimostrato come l'interleuchina 6 svolga anche ruolo di marcatore di rischio cardiovascolare: alti livelli di IL-6 in soggetti sani sono infatti associati ad un incremento del rischio di MACE futuri; inoltre, i valori di IL-6 correlano direttamente con il rischio di IMA e CAD, ed è noto come elevati valori di questa interleuchina in corso di ischemia miocardica acuta correlino con una prognosi peggiore. A differenza della PCR, inoltre, i suoi livelli risultano incrementati in situ alle coronarie in seguito a STEMI[45]. Ad avvalorare queste evidenze, una metanalisi svolta su 82 studi nel 2012 da Sarwar e colleghi ha mostrato come alcuni polimorfismi del recettore della IL-6 associati a livelli inferiori di PCR, conducano ad un rischio ridotto di eventi cardiovascolari (soprattutto CAD) per tutta la vita[46]; ne consegue che la variabilità genetica dell'IL-6 receptor e della sua via di segnalazione potrebbero pertanto avere un ruolo di rilievo nella eterogeneità del rischio CV della popolazione.

A differenza della PCR, tuttavia, l'interleuchina 6 non costituisce solamente un marcatore "innocente" di malattia, ma possiede capacità patogenetiche dirette: l'IL-6 induce infatti a disfunzione dell'endotelio e del flusso microvascolare, rigidità arteriolare, chemiotassi di cellule infiammatorie presso le pareti delle arterie e da ultimo aterogenesi e successiva destabilizzazione della placca fino alla rottura[47].

Alla luce di quanto detto, l'interleuchina 6 risulterebbe un ottimo target per una terapia di prevenzione cardiovascolare che agisca sul rischio infiammatorio residuo. Fino a pochi anni fa, tuttavia, le ricerche in tal senso venivano scoraggiate da alcune rilevanti problematiche. In particolare:

- La misurazione della IL-6 risultava dispendiosa a causa della sua elevata variabilità circadiana e breve emivita
- Altre citochine hanno un ruolo infiammatorio simile alla IL-6 (in particolare IL-18, TNF e MMP9), ragion per cui sono stati posti diversi dubbi sulla efficacia del blocco di una sola di queste
- L'utilizzo di farmaci anti IL-6, in quanto immunosoppressori, espone ad aumentato rischio di infezioni e riattivazione di TBC (sebbene inferiori a quelli dati dagli inibitori della IL-1)
- Il blocco della IL-6 può portare ad una iperespressione di rebound della Apo-lipotreina B e di conseguenza della sintesi di LDL

Successivi studi sul tocilizumab (un anti IL-6 utilizzato nel trattamento di diverse malattie autoimmuni e auto-infiammatorie, tra cui artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile ed arterite di Horton) hanno però mostrato risultati incoraggianti: non solo il trattamento con esso correlava ad una significativa riduzione della PCR, ma anche presentava minori rischi infettivi rispetto ai farmaci anti IL-1, ed il profilo lipidico dei pazienti in trattamento mostrava sì un incremento delle LDL ma un

rapporto ApoB/ApoA1 stabile rispetto ai valori precedenti alla terapia[48]. Da ultimo la pandemia di Covid-19 ha diffuso la misurazione routinaria della IL-6 (i cui valori correlavano direttamente con la prognosi dei pazienti infettati da Sars-Cov2) e favorito la nascita di metodiche di laboratorio meno dispendiose.

Il terreno sembrava ormai pronto per lo studio di un farmaco inibitore dell'interleuchina 6 pensato appositamente per ridurre il rischio infiammatorio residuo. Il primo frutto di questo filone di ricerca è stato proprio lo Ziltivekimab.

Ziltivekimab: cos'è?

Lo Ziltivekimab è un anticorpo monoclonale anti IL-6 totalmente umano prodotto dalla casa farmaceutica danese Novo Nordisk. È il primo farmaco di questa categoria progettato specificamente per il trattamento della malattia aterosclerotica.

A differenza di altri anticorpi anti IL-6 come Tocilizumab e Sarilumab, che si legano al recettore dell'interleuchina, Ziltivekimab è diretto contro l'IL-6 ligando: questa proprietà gli permette di essere utilizzato a dosaggi minori rispetto ai suoi predecessori, con conseguente riduzione di alcuni effetti avversi quali l'incremento delle LDL, e l'alterazione di emocromo ed indici epatici.

Gli studi di fase I condotti sul farmaco hanno definito come via di somministrazione quella sottocutanea e stimato un'emivita di circa 60 giorni; sono stati valutati i dosaggi di 5, 15 e 50 mg, praticati ogni 30 giorni. I principali effetti avversi evidenziati al f.u. (per un totale di 32 settimane) erano costituiti dalla riduzione della conta leucocitaria e piastrinica, sebbene la neutropenia franca si sia mostrata solo al dosaggio di 50mg e non si siano evidenziati franchi casi di trombocitopenia.[49]

Lo studio di fase II "RESCUE", volto a valutare efficacia e sicurezza di questo farmaco, si è concluso nell'estate del 2020 ed è stato pubblicato su *Lancet* l'anno successivo[50].

Lo studio RESCUE

Il trial RESCUE è stato disegnato al fine di definire gli effetti dello Ziltivekimab su marcatori sistemici di infiammazione ed altri indici metabolici in pazienti nefropatici presentanti un elevato rischio cardiovascolare infiammatorio residuo. I soggetti arruolati dovevano infatti presentare un filtrato glomerulare ridotto (compreso tra 60 e 10 ml/min) ed una hsPCR incrementata (>2mg/dL) in assenza di altra causa nota. La scelta di indirizzare la popolazione di studio verso i pazienti nefropatici derivava principalmente da tre considerazioni:

1) La malattia renale cronica costituisce di per sé un fattore di rischio cardiovascolare ed è spesso associata ad un incremento dei livelli di flogosi sistemica; pertanto i soggetti affetti da CKD e che presentano una PCR elevata non altrimenti spiegabile possono già *de facto* essere considerati cardiovasculopatici ad elevato rischio infiammatorio residuo.
2) L'evidenza scientifica degli studi sulla IL-6 aveva già dimostrato come questa risultasse maggiormente elevata nei soggetti affetti da CKD, e come i nefropatici caratterizzati da livelli maggiori di interleuchina 6 più facilmente andassero incontro ad eventi cardiovascolari maggiori[51]. La IL-6 si inserisce quindi a doppia mandata nel circolo vizioso di deterioramento reciproco della funzione renale e cardiaca che prende il nome di *sindrome cardiorenale*: se essa, infatti, aumenta nei pazienti con CKD, questi saranno più esposti agli effetti dannosi

che la medesima determina sul sistema cardiovascolare, andranno più facilmente incontro a MACE e questi ultimi a loro volta peggioreranno gli outcome renali. Come evidenziato da Paul Ridker, d'altro canto, i dati raccolti nello studio CANTOS suggerivano che proprio i pazienti nefropatici potrebbero essere quelli ad ottenere i maggiori benefici dall'uso di terapie antinfiammatorie sistemiche[52].

3) Da ultimo, ma non meno importante, la colchicina (principale farmaco utilizzato nel trattamento del rischio infiammatorio residuo) è controindicata nei pazienti con GFR inferiore a 30 ml/min.

Con queste premesse, lo studio RESCUE ha arruolato un totale di 264 pazienti, successivamente randomizzati in rapporto 1:1:1:1 ad assumere Placebo o Ziltivekimab 7.5mg, 15mg o 30mg s.c./mese, per un totale di 6 mesi. L'end-point primario prevedeva la valutazione dei cambiamenti della hsPCR dopo 12 settimane di terapia; i secondari le modifiche dei valori di fibrinogeno ed amiloide A (di seguito SAA). Altre analisi esplorative sono state condotte sul profilo metabolico, trombotico ed infiammatorio a 24 settimane di trattamento.

Sebbene lo studio sia stato gravemente inficiato dalla pandemia di Covid-19, che ha condotto alla sua interruzione prematura, tutti i gruppi in terapia attiva hanno dimostrato una significativa riduzione della hsPCR rispetto al gruppo in placebo sia a 12 che a 24 settimane (nello specifico con una riduzione del 77%, 88% e 92% nei gruppi a 7.5mg, 15mg e 30mg rispettivamente). Simili risultati sono stati ottenuti per fibrinogeno e SAA. Inoltre, i pazienti in terapia hanno mostrato altresì una riduzione dei valori di lipoproteina(a), assenza di incrementi significativi del profilo epatico, ed un rapporto APOB/APOA1 invariato rispetto al baseline. Da ultimo, non si sono osservati effetti avversi severi di sorta né a livello sistemico né presso il sito di iniezione (dato questo estremamente rilevante dal momento che altri due anticorpi diretti contro l'IL-6 ligando – Sirukumab e Siltuximab – avevano presentato negli studi di fase 1 alti tassi di neutro e trombocitopenia nonché incrementi degli enzimi epatici e reazioni avverse/infezioni nel sito di iniezione).

I risultati di questo trial hanno dimostrato una elevatissima capacità da parte dello Ziltivekimab nel ridurre i livelli sierici di PCR in questi pazienti, con efficacia quasi doppia rispetto al Canakimumab ed in tutta sicurezza. Gli effetti nel gruppo a 15 mg/mese, inoltre, sono stati molto simili a quelli ottenuti nel gruppo a 30 mg/mese, suggerendo quindi la prima come plausibile posologia nella pratica clinica.

<u>Per far chiarezza</u>

All'inizio del 2021 lo stato dell'arte in merito alla tematica oggetto di questa tesi aveva ormai dimostrato quanto segue:

- Esiste una componente di rischio cardiovascolare residuo determinata da uno stato infiammatorio sistemico non altrimenti riconducibile: essa prende il nome di rischio infiammatorio residuo (RIR) e correla con la probabilità di andare incontro ad eventi cardiovascolari maggiori (MACE).
- La proteina C reattiva ad alta sensibilità risulta un efficace marker del RIR in assenza di capacità patogenetica diretta. La sua misura aiuta a stratificare i pazienti cardiovasculopatici quanto alla prognosi ed a monitorarli nel tempo.
- L'inflammasoma NLPR3 e le citochine ad esso correlate (in particolare IL-1β, IL-18 ed IL-6) presentano capacità lesiva diretta nei confronti del sistema cardiovascolare e sono

verosimilmente tra i maggiori responsabili del rischio infiammatorio residuo. Essi determinano inoltre l'incremento dei valori sierici di proteina C reattiva.

- L'utilizzo di farmaci diretti contro NLPR3 (colchicina) e IL-1β (Canakimumab) in pazienti cardiovasculopatici riduce il rischio di successivi MACE.
- La riduzione dell'attività della IL-6, che come detto ha azione patogenetica nella ASCVD, diminuisce il rischio di eventi cardiovascolari ed i livelli di PCR circolante
- Lo Ziltivekimab, anticorpo monoclonale diretto contro l'IL-6 ligando, si è dimostrato un farmaco sicuro ed efficace nella riduzione dei valori di hsPCR nei pazienti nefropatici con rischio infiammatorio residuo elevato.

Tutte queste premesse hanno costituito il terreno fertile sul quale è cresciuto lo studio ZEUS, trial randomizzato internazionale al quale ha preso parte il nostro centro di ricerca.

Lo studio ZEUS

Lo studio ZUES (effetti di Ziltivekimab vs placebo sugli esiti cardiovascolari in soggetti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata, patologia renale cronica ed infiammazione sistemica) ha preso avvio nell'estate del 2021 ed è stato il primo studio di fase III svolto sullo Ziltivekimab allo scopo di dimostrarne la capacità di ridurre il rischio di MACE in pazienti con ASCVD, CKD ed elevato rischio infiammatorio residuo. Come Zeus è il padre degli dèi, così questo trail è stato il primo di una serie di altri – attualmente in corso – volti a validare lo Ziltivekimab nei pazienti cardiovasculopatici con infiammazione sistemica.

Caratteristiche dello studio

Endpoint

Lo studio presenta un endpoint primario composito costituito dal tempo di insorgenza, rispetto al placebo, di morte cardiovascolare, infarto miocardico acuto non fatale e stroke non fatale.

Sono stati definiti altresì endpoint secondari costituiti dal tempo di insorgenza di:

- angina instabile necessitante di PCI;
- scompenso cardiaco acuto;
- morte per tutte le cause;
- un endpoint composito renale dato da riduzione del eGFR >40% rispetto al baseline, morte per causa renale, progressione ad insufficienza renale terminale (ESRD), avvio di terapia dialitica;
- fibrillazione atriale;
- infezione severa necessitante di ospedalizzazione o morte per causa infettiva.

Altri endpoint secondari sono dati dalla modifica di uricemia, eGFR, hsPCR, NT-proBNP e frazione di eiezione del ventricolo sinistro, nonché dalle variazioni al questionario *Short Form 36 Physical Component Score* (di seguito SF-36).

Vengono infine valutati alcuni endpoint esplorativi circa il tempo di insorgenza di ischemia acuta o cronica degli arti, cancro, protesizzazione di anca o ginocchio, nonché dalle modifiche di emoglobina e IL-6.

Popolazione

Vengono arruolati nello studio i pazienti che presentano i seguenti criteri di inclusione:

1) Evidenza di ASCVD, data da anamnesi positiva per almeno uno dei seguenti:
    a. Malattia coronarica (pregresso IMA, pregressa procedura di rivascolarizzazione coronarica – PCI o CABG – oppure evidenza di stenosi ≥50% di una coronaria epicardica alla coronarografia o cardioTC);
    b. Malattia cerebrovascolare (pregresso stroke ischemico aterosclerotico, pregressa rivascolarizzazione carotidea, evidenza di stenosi carotidea ≥50% ad esame angiografico, RM, angioTC od ecodopplergrafia)
    c. Arteriopatia periferica *sintomatica* (claudicatio intermittens con ABI <0.90 a riposo, pregressa procedura di rivascolarizzazione, amputazione periferica a livello o al di

sopra della caviglia per malattia aterosclerotica, evidenza di stenosi ≥50% di una arteria periferica tramite valutazione radiologica – angiografica, angioTC, angioRM, ecodopplergrafia);

2) Malattia renale cronica, intesa come un eGFR compreso tra 15 e 60ml/min oppure un rapporto albumina/creatinina urinaria >200mg/g;
3) hsPCR sierica ≥2 mg/L ad almeno una misurazione nei 90 giorni precedenti alla visita di screening od al prelievo svolto durante la visita di screening stessa.

Il protocollo specifica chiaramente come i dati di laboratorio debbano essere raccolti in un momento in cui il paziente si presenti in condizioni cliniche abituali, ovvero lontano da episodi acuti di sorta, ricoveri od interventi chirurgici. È ovvio, infatti, che la popolazione oggetto dello studio debba presentare un rischio infiammatorio residuo che, come precedentemente spiegato, è caratterizzato da livelli di flogosi incrementati in assenza di altra causa nota. Questo elemento, di fondamentale importanza, risulta altresì alla base di buona parte dei criteri di esclusione alla partecipazione. Questi, nello specifico, sono costituiti da:

1) Nota ipersensibilità al principio attivo;
2) Partecipazione ad altri studi clinici o pregressa partecipazione allo studio ZEUS stesso;
3) Stato di gravidanza, allattamento o desiderio di gravidanza nel periodo dello studio;
4) Alterazioni di laboratorio significative in correlazione agli effetti di Ziltivekimab: trombocitopenia, neutropenia, incremento delle transaminasi oltre 2.5 volte il valore standard, emoglobina glicata >10%;
5) Nota infezione da HIV, HCV, HBV o TBC;
6) Paziente dializzato (emodialisi o dialisi peritoneale);
7) Infezione attiva o storia di infezioni severe ricorrenti (necessitanti ricovero e/o infusione di antibiotici e.v.);
8) Storia di perforazione del tratto digerente, diverticolite attiva o malattie infiammatorie croniche intestinali;
9) Eventi cardiovascolari o cerebrovascolari acuti oppure procedura di chirurgia maggiore o cardiochirurgia che hanno avuto luogo nei due mesi precedenti alla randomizzazione;
10) Chirurgia maggiore o procedura di rivascolarizzazione arteriosa già pianificata al momento della randomizzazione;
11) Insufficienza cardiaca cronica classe NYHA IV;
12) Storia di malattia neoplastica (compresi i carcinomi in situ ad eccezione dei basaliomi);
13) Storia di trapianto di organo solido o di midollo, oppure paziente in attesa di svolgere tali procedure;
14) Somministrazione (o pianificata somministrazione) di vaccini vivi-attenuati nelle quattro settimane precedenti alla visita di randomizzazione;
15) Assunzione, al momento della randomizzazione, di farmaci immunosoppressori, compresi gli DMARDs e, ovviamente, gli anti-IL6.

Come è evidente lo studio presenta ben tre criteri di inclusione che devono essere tutti soddisfatti, e numerosi criteri di esclusione. La somma di questi due elementi ha portato ad una notevole difficoltà nell'identificazione dei pazienti idonei a partecipare, ed ha costituito una delle sfide più ardue nella conduzione del trail non solo presso il nostro centro, ma in tutto il mondo.

Disegno dello studio

I pazienti sono stati innanzitutto sottoposti a una visita di screening, al fine di verificare i criteri di inclusione (anamnesi di ASCVD corredata di documentazione, ematochimici comprensivi di stima del filtrato glomerulare e dosaggio dell'hsPCR) e confermare l'assenza di criteri di esclusione.

A distanza di 2 settimane dallo screening i soggetti sono stati randomizzati a ricevere Ziltivekimab 15mg o placebo s.c. una volta al mese, in rapporto 1:1. La visita di randomizzazione prevedeva altresì l'esecuzione di ECG, ecocardiografia ed esami ematochimici, nonché la compilazione del questionario SF-36. I pazienti hanno quindi proseguito con visite di follow-up inizialmente mensili, quindi trimestrali ed infine quadrimestrali: nelle prime visite è stata eseguita l'educazione del paziente all'autosomministrazione del farmaco/placebo tramite penna iniettiva, nonché all'utilizzo di un'applicazione su cellulare che ha permesso – e permette tuttora – agli sperimentatori di controllare la corretta tempistica di somministrazione da parte del paziente.

Periodicamente, in sede delle visite di follow-up, vengono ripetuti l'SF-36, gli esami ematochimici, l'ECG e l'ecocardiografia.

La visita è anche il momento nel quale vengono registrati gli eventuali eventi avversi che hanno avuto luogo nel tempo trascorso rispetto alla precedente. In caso di evento avverso severo (ed eventualmente aggiudicante per gli endpoint) questo viene immediatamente registrato e notificato dagli sperimentatori. Fanno parte degli eventi avversi severi non solo gli eventi aggiudicanti ma anche tutti i ricoveri ospedalieri non programmati, l'insorgenza di neoplasie, trombocitopenia, epatite, ischemia acuta degli arti inferiori, osteoartrite e reazioni di ipersensibilità al farmaco. L'insorgenza di un evento avverso non implica la sospensione del trattamento (neppure in caso di evento aggiudicante), che anzi dovrebbe essere proseguito salvo desiderio di interruzione da parte del paziente o giudizio di non ulteriore idoneità da parte dello sperimentatore.

Il disegno dello studio prevede una durata complessiva del periodo di trattamento di 4 anni, ai termini del quale sono programmate ulteriormente una visita di fine studio ed una di follow-up.

Situazione attuale

Nel corso di questi anni lo studio ZEUS è stato condotto in più di 50 Paesi in tutto il mondo. Sono stati sottoposti a screening un totale di 16.038 pazienti, dei quali 6400 sono stati arruolati nel trial (i restanti 9638 sono esitati in *screening failure*, dato di notevole peso come discuteremo più avanti). Risultano attualmente in trattamento 4279 pazienti, ovvero il 67% dei pazienti arruolati: il 17.5% di questi, infatti, ha sospeso la propria partecipazione mentre il restante 15.5% è deceduto. Considerato l'alto numero di eventi fatali nella popolazione del trial, il direttivo dello studio ed i singoli centri (noi in primis) hanno lavorato duramente al fine di ridurre al minimo i casi di ritiro dei pazienti dalla partecipazione; questa attività di *retention* è stata svolta tramite il prosieguo stretto del follow-up e la fidelizzazione dei pazienti al centro di riferimento, ed ha permesso così di mantenere il numero di pazienti "persi" al disotto della soglia critica del 20%.

Programma per il 2026 e termine dello studio

Al momento della stesura di questa tesi lo studio sta volgendo al termine. Il 26 gennaio 2026 è stato individuato come data di inizio delle visite di fine studio, che andranno completate nell'arco delle sei settimane successive, e seguite a tre mesi di distanza dalla visita di follow-up. Entro il 9 giugno 2026 si prevede che tutti i pazienti completino l'iter del trial.

L'esperienza genovese

Popolazione arruolata e conduzione dello studio

Il nostro centro di ricerca ha aderito allo studio ZEUS fin dal suo inizio. Già sul finire del 2021 abbiamo avviato le attività di pre-screening tra i pazienti afferenti alla nostra Unità Operativa sia in regime di degenza sia in ambulatorio/day hospital. Il primo paziente è stato sottoposto a screening e quindi a randomizzazione nel settembre/2022. A lui hanno fatto seguito altri 15 screening per un totale di 12 pazienti randomizzati e 5 screening failure.

Il nostro campione di pazienti presentava all'avvio dello studio un'età compresa tra i 50 e gli 84 anni, con un'età media allo screening di 72 anni; i pazienti effettivamente randomizzati sono risultati in netta prevalenza di sesso maschile (10 uomini vs. 2 donne).

Due pazienti sono deceduti nel corso del trial, rispettivamente per shock cardiogeno e per morte cardiaca improvvisa. Tre pazienti hanno sospeso la somministrazione del farmaco; nello specifico: 1) un paziente è andato incontro ad ictus emorragico severo con ricadute cliniche molto significative che ne hanno reso difficilissima l'adesione al programma del trial, e pertanto non ha più ripreso parte allo studio anche in accordo con il nostro giudizio; 2) un paziente ha sospeso le somministrazioni per propria iniziativa, è stato mantenuto in follow-up con visite programmate secondo il calendario dello studio (pur senza ricevere il farmaco) ed ha infine ripreso spontaneamente il trattamento; 3) un paziente infine è stato temporaneamente sospeso per l'insorgenza di trombocitopenia, successivamente risoltasi spontaneamente permettendo la prosecuzione delle somministrazioni.

Dall'inizio del trial il nostro pool di pazienti è andato incontro ad un totale di 18 eventi avversi severi (SAE) aggiudicanti, di cui 8 ascrivibili all'endpoint primario (ovvero 3 SCA, 3 eventi cerebrovascolari e 2 morti cardio-vascolari) e 10 agli endpoint secondari (6 scompensi cardiaci e 4 infezioni severe). A questi si sono associati altri 28 eventi avversi non aggiudicanti.

Allo stato attuale seguiamo 9 pazienti secondo le attività previste dallo studio, in attesa del completamento dell'iter nel corso dell'anno 2026.

La nostra esperienza al cospetto di Zeus: pregi e difetti

La nostra attività nell'ambito di questo studio ha presentato luci e ombre.

Da un lato è stata una esperienza molto stimolante, che ha permesso al centro, e soprattutto agli specializzandi come il sottoscritto, di partecipare ad un grande trial internazionale inerente ad un ambito di ricerca innovativo. Gli anni di partecipazione hanno permesso di incontrare i membri di altri centri, confrontarsi con loro e con il personale della casa farmaceutica ed approfondire tematiche al centro dell'attività clinica quotidiana dell'internista quali il rischio cardiovascolare, il rischio infiammatorio residuo e l'ASCVD, nonché sviluppare importanti *soft-skills* come la capacità di fidelizzare un paziente al proprio centro e seguirlo nel tempo a 360°.

D'altro canto, lo studio presenta aspetti organizzativi estremamente complessi, a tratti quasi machiavellici, per quanto concerne l'acquisizione del consenso informato, la gestione delle query, la segnalazione degli eventi avversi, lo stoccaggio ed invio dei campioni biologici (che dovevano essere necessariamente inviati al laboratorio centrale dello studio, sito in Irlanda). NovoNordisk ha mostrato un elevato controllo sull'attività dei centri ed un'ottima capacità di risposta alle problematiche, ma contestualmente ha contribuito a rendere complicate – mi permetto di dire alle volte con scarso

risvolto pratico – numerose procedure. Il tutto ha pesato significativamente sia sugli investigator (il nostro centro non presenta infatti personale esclusivamente dedicato agli studi clinici, bensì gli sperimentatori sono contemporaneamente impegnati nelle attività cliniche ordinarie e straordinarie dell'Unità Operativa), sia sui pazienti, i quali spesso hanno faticato a seguire tutte le tappe dello studio anche in considerazione della loro età avanzata. Nel corso degli anni, inoltre, il protocollo del trial è stato più volte cambiato (seppur nei dettagli e non negli aspetti salienti), rendendo necessaria la ri-firma periodica del consenso informato da parte di tutti i pazienti e generando spesso in questi un senso di confusione.

Nel complesso, pertanto, l'esperienza dello studio ZEUS è stata – ed è tuttora – per il nostro team un'esperienza arricchente e stimolante, ma contestualmente onerosa per quanto concerne l'impiego di tempo e risorse umane.

Considerazioni generali sullo studio

Al di là della nostra esperienza locale, il trial ZEUS merita alcune considerazioni nel suo complesso.

È evidentemente uno studio molto ambizioso, brillante e potenzialmente rivoluzionario, destinato in caso di esito positivo a modificare radicalmente l'approccio al paziente cardiovasculopatico. Lo study design costituisce sostanziante una *summa* molto ben congegnata di tutte le evidenze raccolte nell'ambito della ricerca sul RIR negli ultimi vent'anni e si propone di dimostrare definitivamente il nesso causale tra IL-6, PCR e morte cardiovascolare: sperando che vengano raggiunti i livelli di significatività necessari, il trial è destinato a cambiare non solo le conoscenze scientifiche del settore ma anche la pratica clinica quotidiana e forse il modo stesso in cui intendiamo ed approcciamo la patologia cardiovascolare e la malattia renale cronica.

Partecipare allo studio significa pertanto essere coinvolti in una vera e propria rivoluzione clinica nel trattamento di queste patologie, forse addirittura divenire pionieri nell'uso degli antinfiammatori nella prevenzione cardiovascolare.

D'altro canto, non si può non considerare alcuni punti critici del trial stesso; tra questi in particolare:

- Elevata difficoltà di arruolamento: lo studio, come detto, presentava tre criteri di inclusione e moltissimi criteri di esclusione. È stato pertanto molto complesso trovare pazienti idonei sia in termini di anamnesi sia di dati di laboratorio: questi ultimi spesso non venivano confermati alle misurazioni svolte presso il laboratorio centrale alla visita di screening (inizialmente necessarie - solo successivamente è stato avvallato un emendamento che rendeva validi anche i dosaggi eseguiti in loco, a patto che fossero prossimi alla data dello screening). Il tutto si è tradotto a livello mondiale in un'altissima percentuale di screening failure (quasi il 61% dei pazienti sottoposti a screening!) con altrettante ricadute negative in termini di tempo impiegato dagli sperimentatori e morale dei medesimi[d].
- Elevata complessità: come spiegato il trial presenta un iter molto complesso ed oneroso non solo per gli sperimentatori ma anche per i pazienti. Dal momento che il possesso di tutti i criteri di inclusione necessari molto spesso si associava ad una elevata età del paziente, la popolazione dello studio è risultata essere per lo più costituita da anziani: a questo ha

[d] Per arginare parzialmente questo problema il nostro centro di ricerca ha deciso, nelle fasi iniziali dello studio, di sottoporre a screening solamente i pazienti che presentavano a più misurazioni un andamento di hsPCR elevata e stabile nel tempo, così da massimizzare le probabilità di successo allo screening. In effetti nel nostro caso abbiamo avuto complessivamente solo il 29% di screening failure, molto al di sotto della media nazionale e mondiale.

conseguito maggior difficoltà da parte dei soggetti a mantenere il passo con le scadenze ed in particolare utilizzare la applicazione sul cellulare per notificare l'autosomministrazione del farmaco. Questa criticità, emersa a livello globale, avrebbe potuto essere a mio avviso risolta da Novo Nordisk rendendo più snello l'iter delle visite ed eliminando l'uso della app; tuttavia, benché modifiche di questo tipo siano state più volte proposte da numerosi centri in Italia ed all'estero, esse non sono mai state accettate. L'insieme di questi elementi ha portato molti pazienti ad abbandonare lo studio (nel 17.5% dei casi) o minacciare di farlo, comportando un ulteriore utilizzo di risorse da parte degli sperimentatori per le attività di *retention*.

- Alto tasso di decessi: l'elevata età media della popolazione dello studio, unitamente al lungo periodo di trattamento (come detto, 4 anni) ha comportato ovviamente un alto tasso di mortalità dei soggetti (ben il 15.5% del totale), determinando una riduzione progressiva del numero di soggetti in trattamento.

Al netto di quanto sopra il trial ZEUS sarà comunque destinato a costituire una pietra miliare nello studio del paziente nefro-cardiovasculopatico. Non rimane che attendere il termine delle visite ed osservare i risultati che saranno stati ottenuti.

Zeus e la sua famiglia

Dopo ZEUS, sull'Olimpo dello Ziltivekimab hanno preso posto numerosi altri studi, volti a dimostrare l'efficacia del farmaco nella riduzione del RIR in diverse tipologie di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare.

Trial randomizzati

Quattro studi internazionali randomizzati in doppio cieco per l'utilizzo di Ziltivekimab vs. placebo sono attualmente in corso, oltre al trial ZEUS.

HERMES

A maggio 2023 ha preso avvio lo studio Hermes, volto a valutare gli effetti dello Ziltivekimab in pazienti con insufficienza cardiaca cronica a frazione di eiezione (FE) preservata o moderatamente ridotta ed infiammazione sistemica.

I pazienti arruolati devono presentare, al momento dello screening:

- hsPCR >2mg/L
- Anamnesi positiva per HFmrEF o HFpEF con classe NYHA II-IV
- Almeno uno tra 1) incremento dell'NT-proBNP (>300pg/ml nei non fibrillanti o >600pg/ml nei fibrillanti) e 2) storia di scompenso cardiaco acuto necessitante di ricovero/visita urgente e diuretici e.v. negli ultimi 9 mesi

I pazienti vengono randomizzati a ricevere mensilmente Ziltivekimab o placebo in rapporto 1:1, per un periodo di 4 anni. Lo studio presenta un endpoint primario composito di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco o visita urgente per scompenso cardiaco.

ATHENA

Similmente ad Hermes, questo trial studia i pazienti con HFmrEF o HFpEF ed infiammazione sistemica (data anche in questo caso da una hsPCR allo screening >2mg/L).

Avviato nell'aprile 2024, Athena presenta tuttavia alcune differenze rispetto al fratello maggiore: innanzitutto sono ammessi solamente pazienti con classe NYHA II-III e che presentino capacità di camminare almeno 100 metri al 6MWT. Quindi i soggetti vengono valutati in base al Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Clinical Summary Score (KCCQ-CSS), uno strumento clinico volto a quantificare l'impatto dei sintomi dello scompenso cardiaco sulla vita quotidiana; i pazienti vengono quindi randomizzati a ricevere Ziltivekimab o placebo per un totale di 16 mesi.

L'endpoint primario dello studio è dato proprio dalla modifica del KCCQ-CSS, così da comprendere quali siano le reali capacità del farmaco nell'alleviare i sintomi dello scompenso cardiaco in *real life*.

ARTEMIS

Il trial Artemis, avviato nel giugno 2024, è invece volto a studiare gli effetti di Ziltivekimab in pazienti affetti da cardiopatia ischemica. I criteri di inclusione prevedono l'arruolamento di soggetti ricoverati per IMA (STEMI o NSTEMI) sottoposto a PCI che presentino altresì in anamnesi almeno uno tra ASCVD (pregresso IMA o stroke, nota stenosi carotidea, PAD), diabete mellito o malattia renale

cronica stadio III-IV. I pazienti vengono randomizzati durante il ricovero, in fase acuta di malattia (entro 36h dall'ingresso in ospedale per gli STEMI, entro 48h per i NSTEMI).

Segue la somministrazione mensile di Ziltivekimab o placebo, per un periodo di follow-up di due anni. Lo studio presenta un endpoint primario composito di morte cardiovascolare, IMA non fatale, stroke non fatale.

Come si vede, a differenza dei precedenti, questo trial non considera nei criteri di arruolamento la presenza di valori incrementati di PCR: lo studio è volto infatti a dimostrare come gli effetti positivi dell'immuno-modulazione svolta dallo Ziltivekimab possano manifestarsi anche in assenza di evidenza biochimica di incremento del rischio infiammatorio residuo.

ZEPHYR

Iniziato a dicembre 2025, l'ultimo arrivato della famiglia presenta caratteristiche ben più complesse dei suoi predecessori. In questo caso vengono studiate le caratteristiche evolutive delle placche aterosclerotiche coronariche di pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto.

I soggetti arruolati devono infatti risultare ospedalizzati per IMA (STEMI o NSTEMI) sottoposto a PCI con trattamento di almeno una placca *culprit*; nel corso della procedura devono inoltre essere individuate due coronarie maggiori interessate da stenosi tra 20 e 50% del lume. Non possono essere inclusi i vasi che presentino lesioni trattate al momento della procedura aggiudicante o che verosimilmente andranno incontro a PCI nei sei mesi successivi alla randomizzazione (di fatto, quindi, vengono arruolati pazienti con malattia trivasale, dove una delle coronarie viene trattata al momento del ricovero e le altre due seguite al follow-up).

I pazienti vengono quindi randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere Ziltivekimab o placebo, possibilmente entro 48h dalla PCI aggiudicante, e mantenuti in trattamento per 12 mesi. L'endpoint primario dello studio è costituito dalla variazione percentuale di ostruzione della stenosi target a successivo controllo angiografico.

Poseidon: uno sguardo d'insieme

A differenza di suo fratello Zeus e dei suoi nipoti, POSEIDON non si propone di studiare gli effetti dello Ziltivekimab, bensì di valutare la prevalenza dell'infiammazione sistemica nei pazienti affetti da ASCVD o insufficienza cardiaca cronica, così da comprendere quante persone potrebbero realmente trarre benefici dall'utilizzo del farmaco.

Dei partecipanti vengono registrati, oltre all'anamnesi, la FE del ventricolo sinistro, i livelli di hsPCR, l'eGFR ed i livelli plasmatici di IL-6 e NT-proBNP. I partecipanti con ASCVD vengono suddivisi sulla base della presenza/assenza di CKD, mentre i soggetti con insufficienza cardiaca vengono distinti in un gruppo con FE>40% (HFpEF/HFmrEF) ed uno con FE<40% (HFrEF); infine, di ciascun gruppo viene misurata la prevalenza di soggetti con hsPCR >2mg/L (sinonimo, come sempre, di infiammazione sistemica residua in assenza di altre cause).

Lo studio ha preso avvio nel novembre del 2023 e si è concluso a maggio 2025. Stando agli ultimi dati a disposizione, sono stati reclutati 18.300 partecipanti (sul totale previsto di 20.000 pazienti), dei quali il 30% presenta ASCVD con CKD, il 42% ASCVD senza CKD, il 32% HFrEF ed il 31%

HFmrEF/HFpEF[e]. NovoNordisk non ha ancora diffuso i dati di prevalenza dei soggetti con livelli di infiammazione sistemica incrementati.

Insomma, che si tratti di trial clinici o studi di prevalenza, il mondo dello Ziltivekimab sta raccogliendo una gran quantità di dati sui pazienti affetti da rischio infiammatorio residuo, e al contempo sta diffondendo cultura medica circa l'importanza della fenotipizzazione del paziente cardiovasculopatico e dell'utilizzo dei farmaci immuno-modulatori in questi soggetti. Non resta che attendere la conclusione degli studi e la pubblicazione dei loro dati per "tirare le somme" di quanto fatto e, si spera, ottenere la registrazione di quello che potrebbe essere un farmaco rivoluzionario.

[e] Dati aggiornati al 17 marzo 2025, in prossimità della chiusura del periodo indice per la raccolta dei casi.

Discussione e conclusioni

La storia dello studio ZEUS si inserisce in un panorama di generale cambiamento dell'approccio alla malattia cardiovascolare. L'esperienza di questi anni di ricerca ha dimostrato in modo ineludibile come l'infiammazione svolga un ruolo fondamentale nella definizione del rischio cardiovascolare e come lo studio dei mediatori flogistici e della cascata delle citochine non sia solo appannaggio di immunologi ed infettivologi bensì costituisca un ambito imprescindibile di cardiologia, nefrologia e medicina interna.

Lo sviluppo dello Ziltivekimab, primo anticorpo monoclonale progettato specificamente nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari maggiori, da un lato apre nuovi orizzonti di studio, ma contemporaneamente pone numerose domande.

L'importanza della fenotipizzazione

Gli studi in atto su Ziltivekimab sottolineano in maniera decisa l'importanza di individuare quei pazienti affetti da ASCVD che presentano un elevato RIR e che pertanto meritano terapie dedicate. Concetto questo da un lato ormai assodato a livello teorico ma di fatto quasi mai preso davvero in considerazione. L'uso della colchicina nel trattamento del rischio cardiovascolare residuo è tutt'altro che pratica clinica quotidiana benché raccomandato dalle linee guida.

ZEUS e la sua famiglia di studi clinici ci indicano quindi in primis quanto importante sia fenotipizzare i pazienti anche in questo campo, così da garantire loro le migliori cure.

Una mano sul cuore, una sul portafoglio

Occorre poi considerare l'impatto globale che la diffusione di un farmaco come questo (od altri simili che eventualmente seguiranno) potrà avere: la popolazione affetta da ASCVD e CKD è molto numerosa, non solo nel mondo Occidentale ma anche nei Paesi in via di sviluppo, a mano a mano che questi migliorano le proprie condizioni sanitarie generali ed incrementano l'aspettativa di vita media delle loro genti. L'invecchiamento generale della popolazione mondiale e la sua crescita in termini numerici faranno sì che negli anni a venire la malattia renale cronica e le patologie cardiovascolari vadano a colpire sempre più persone; e se questi aspetti riguarderanno il futuro del Mondo, in Italia – dove registriamo un'età media tra le più elevate del globo – essi sono già realtà.

In questo panorama un eventuale farmaco monoclonale per il trattamento del RIR risulterebbe sostenibile dal punto di vista economico? Non essendone ancora stato registrato uno, non si conoscono i costi con i quali potrà essere commercializzato, né tantomeno quale prezzo riuscirà a contrattare l'AIFA qualora venga effettivamente introdotto in Italia; certo è che, prendendo a modello proprio lo Ziltivekimab e considerando quanto oneroso è stato il suo sviluppo, nonché osservando la media dei prezzi degli anticorpi monoclonali già in commercio, sarebbe irrealistico immaginare un costo contenuto per una molecola di questo tipo. Avendo quindi a che fare con un farmaco dispendioso dotato di indicazione al trattamento di una fetta di popolazione molto ampia, come potremo garantire a tutti queste cure in modo economicamente sostenibile? È probabile che si ricorrerà, come spesso accade, al sistema delle *note* AIFA, e che i monoclonali verranno usati solo in seconda-terza linea in

caso di insuccesso delle terapie tradizionali (un po' come già si fa nel trattamento delle dislipidemie con i PCSK9-inibitori od Inclisiran).

Tuttavia, sarebbe a mio avviso opportuno valutare tutte le opzioni sul tavolo: la già citata colchicina potrebbe costituire un'alternativa validata, efficace e sostenibile (in Italia una confezione da 60 compresse di colchicina 0.5mg – valevole quindi per 2 mesi di terapia - costa 6,02€[f]); e se da un lato è innegabile che questa molecola spesso presenti effetti collaterali (peraltro in genere costituiti da disturbi gastroenterici lievi) e che non possa essere somministrata in caso di CKD in stadio IV e V, è pur vero che la maggior parte dei pazienti affetti da ASCVD potrebbe essere eleggibile ad assumerla, e che statisticamente solo una piccola percentuale di questi andrebbe incontro a reazioni avverse. Insomma, ben venga la stratificazione dei pazienti ed il trattamento del RIR, ma nel farlo non abbandoniamo a prescindere il vecchio per il nuovo.

Il dibattito sulla colchicina

Proprio sul tema della colchicina vale la pena di spendere ancora qualche parola all'avvento di una possibile messa in commercio dei farmaci monoclonali per il trattamento del RIR. Come già detto, questa molecola non solo è stata ampiamente studiata in questo ambito nel corso degli anni, ma ha anche raccolto buoni livelli di evidenza negli studi che l'hanno riguardata, dal LoDoCo2 a quelli a seguire. E proprio per questo le linee guida internazionali ESC, tra le più influenti al mondo, ne consigliano l'uso ormai da circa cinque anni.

Tuttavia, sul finire del 2024 l'uso della colchicina in ambito cardiologico è ritornato al centro del dibattito a seguito della pubblicazione dei risultati dello studio CLEAR-SINERGY (OASIS 9): il trial, che ha studiato il rischio di IMA, stroke o morte cardiovascolare in pazienti con pregressa storia di IMA sottoposto a PCI, non ha infatti dimostrato alcun miglioramento nei soggetti trattati con colchicina rispetto a quelli in placebo.

Ciononostante, anche questo trial dovrebbe essere valutato nell'insieme globale delle ricerche svolte sul tema: sebbene di indubbio impatto, il CLEAR-SINERGY si trova in totale controtendenza rispetto alle evidenze scientifiche raccolte negli anni e, dal momento che ha dimostrato una riduzione dei valori di PCR nei pazienti trattati in assenza di miglioramento degli outcome cardiovascolari, prevederebbe una revisione completa del concetto di rischio infiammatorio residuo; ne consegue che prima di gettare tutto il lavoro precedente "alle ortiche" occorra valutare questo singolo studio *cum grano salis* (tanto per cominciare considerando che è stato svolto a cavallo della pandemia da Covid-19 e che il 26% dei pazienti ha deciso di sospendere il trattamento).

Al netto di ciò, le dichiarazioni di S. Jolly (Principal Investigator dello studio), che il giorno della pubblicazione ha affermato "Mio padre ha avuto un infarto e per questo lo trattavo con la colchicina: gliel'ho appena sospesa; la colchicina non è una pillola magica" risultano alquanto gravose ed a mio avviso più ricche di sensazionalismo che di obiettività. D'altro canto, lo stesso P. Ridker, grande esperto di RIR e ideatore di RESCUE, ZEUS e di tutta la ricerca sullo Ziltivekimab (e che quindi – mi permetto di dire – avrebbe tutto l'interesse nel veder fallire la colchicina) continua a consigliare l'utilizzo di questo farmaco insieme alle statine nella pratica clinica quotidiana al fine di ridurre le recidive di MACE.

[f] Prezzo come da prontuario AIFA aggiornato al gennaio 2026

Al netto del dibattito, l'European Heart Journal ha pubblicato nel maggio 2025 una metanalisi comprendente il CLEAR-SINERGY che ha confermato la validità della colchicina nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari[53]: un'ottima notizia, tantopiù che – come detto – questo farmaco risulterebbe una valida opzione da impiegare nel trattamento del RIR soprattutto nei Paesi che non potranno permettersi l'uso esteso dei farmaci monoclonali.

Prevenire prima che curare

Lo studio ZEUS e l'intero mondo degli studi sul rischio infiammatorio residuo pongono l'attenzione sul fondamentale tema della riduzione delle recidive, ovvero della prevenzione secondaria. In ambito di malattia aterosclerotica (come in molti altri campi della medicina), tanto importante è trattare lo stato morboso acuto, tanto lo è scongiurare gli eventi futuri: su ciò si basa l'indicazione all'utilizzo dei farmaci che quotidianamente prescriviamo a chi ha avuto un recente evento cardiovascolare maggiore (statine, antiaggreganti, beta-bloccanti, ecc.), e in questo senso si è mossa tutta la ricerca nell'ambito del rischio residuo (infiammatorio e non).

Quello che, a mio avviso, non viene mai sottolineato abbastanza però, è l'importanza della prevenzione primaria. Per quanto ottimamente trattato, un paziente che è andato incontro ad un evento cardiovascolare maggiore vedrà la sua prognosi peggiorare per aspettativa di vita, per qualità della stessa o per entrambe. Prevenire il *primo* evento è il vero nocciolo della questione, e per farlo noi medici non dovremmo mai smettere di educare, valutare e trattare la popolazione. Consigliare una corretta alimentazione, promuovere l'esercizio fisico, scongiurare il tabagismo, diagnosticare precocemente ipertensione, diabete mellito e dislipidemie, trattare queste patologie con la *optimal medical therapy*: questi sono tutti tasselli di un processo che può scongiurare buona parte degli eventi cardiovascolari ed evitare che altrettante persone si ammalino. Proprio per le sue importanti ricadute positive, non solo in ambito sanitario ma anche sociale ed economico, la prevenzione primaria deve, a mio parere, rimanere il fondamento di tutta l'attività medica da noi svolta.

Non dimentichiamo il buon senso

Da ultimo mi permetto una postilla sulla personalizzazione ed appropriatezza delle cure, che spero riguarderà anche l'impiego dello Ziltivekimab o degli altri farmaci per il trattamento del RIR che lo seguiranno. Ormai da anni è noto come, di fronte ad una popolazione sempre più anziana e sempre più pluri-comorbida, pensare di "fare tutto a tutti" sia non solo insostenibile ma anche scarsamente etico: come si consiglia di non avviare trattamenti ipolipemizzanti oltre gli ottant'anni, come si tende ad ammorbidire i cut-off per trattare l'ipertensione negli anziani, come si cerca di rimodulare la terapia anticoagulante od antiaggregante nei pazienti fragili, così auspico che la fenotipizzazione del rischio cardiovascolare residuo ed il trattamento del RIR verranno praticati solo quando il paziente difronte a noi potrà davvero giovarne. Insomma, spero che in futuro l'utilizzo degli antinfiammatori nella prevenzione secondaria cardiovascolare divenga pratica clinica quotidiana, ma al contempo mi auguro che lo Ziltivekimab, la colchicina o chi per essi, non vengano distribuiti a pioggia a qualsiasi paziente sia andato incontro ad un evento maggiore, indipendentemente dalle sue condizioni generali.

Da ultimo, a conclusione di questa tesi, desidero ricordare il ruolo del medico – e tanto più dell'internista – nel districare tutte le opzioni terapeutiche sul tavolo e ritagliarle a misura del paziente in base alle sue caratteristiche, finanche a considerare la "sola" terapia palliativa e di supporto come la strada preferibile per accompagnare la vita del nostro assistito nel migliore dei modi, fino al

sopraggiungere del suo termine naturale che (non dimentichiamolo) rimane un punto di arrivo incontrovertibile.

D'altro canto, "*è il viaggio, non la meta, ciò che conta"* (T.S. Eliot).

Ringraziamenti

Questi cinque anni di percorso, fatti di lavoro, apprendimento, crescita professionale e non solo, sono stati tanto preziosi quanto – a tratti – faticosi e complessi. Nel loro insieme mi hanno portato, da medico neolaureato ed inesperto, a divenire specialista in una delle discipline più complete della medicina, una di quelle (poche oramai, mi permetto di dire), che possono davvero prendere in carico il paziente in toto; contestualmente mi hanno permesso di lavorare in vari ambiti diversi tra loro per livello di intensità di cura, figure professionali con cui rapportarsi e setting di assistenza, e di avvicinarmi a quel livello di completezza che tanto mi sta a cuore e a cui aspiravo quando mi sono laureato, per diventare insomma un medico "*medico"* come si suol dire. Certo non sono mancati momenti di difficoltà e scoramento, lungo una strada spesso in salita e priva di piazzole di sosta; ma anche questo fa parte del gioco.

Ebbene, al termine di questo percorso, vorrei ringraziare di cuore il Professor Pontremoli per avermi accompagnato fin dagli anni dell'Università, per avermi sostenuto nelle mie attività, per aver sempre creduto in me (spesso più di quanto non abbia fatto io), e per avermi insegnato ben più che una semplice professione.

Ringrazio i medici strutturati della Medicina Interna 2 dell'Ospedale San Martino, per avermi trasmesso così tanto sia in ambito lavorativo sia umano, e per essere stati spesso non solo colleghi ma anche amici.

Ringrazio il Dr. Fusco, la Dr.ssa Mazzarello e la Dr.ssa Massoni della S.C. Cure Palliative di Asl3 genovese, per avermi accolto e mostrato un ambito di lavoro così distante da quello al quale mi ero abituato, eppure così ricco, stimolante, e pieno di significato per un giovane internista come me.

Ringrazio Martina, Giulia, Sara e i Lorenzi, compagni di viaggio preziosissimi, con i quali ho potuto condividere gioie e dolori, entusiasmo e fatica, frustrazioni e soddisfazioni, oltre che – più preziosa di tutto – una vera amicizia.

Ringrazio la mia famiglia e i miei amici Stefano, Lupo, Tommaso, Bruno e Valentina, per avermi incoraggiato e sostenuto negli anni, anche nei frangenti più complessi, nelle decisioni più difficili e nei momenti di incomprensione.

Ringrazio Mari, compagna della mia vita: senza di te non ce l'avrei mai fatta.

Lista acronimi

- 6MWT: six minues walking test
- ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease): malattia cardiovascolare aterosclerotica
- CABG (coronary artery bypass graft): bypass aorto-coronarico
- CAD (coronary artery desease): malattia coronarica
- CKD (chronic kidney disease): malattia renale cronica
- DM: diabete mellito
- eGFR (estimated glomerular filtration rate): volume di filtrazione glomerulare stimato
- FE: frazione di eiezione
- GLP1: Glucagon-like Peptide 1
- HFmrEF (heart failure mildly reduced ejection fraction): insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione lievemente ridotta
- HFpEF (heart failure preserved ejection fraction): insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione preservata
- HFrEF (heart failure reduced ejection fraction): insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta
- HFrEF: scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta
- hsPCR: proteina C reattiva ad alta sensibilità
- IMA: infarto miocardico acuto
- LDL (low density lipoprotein): lipoproteine a bassa densità
- MACE (major adverse cardiovascular event): evento avverso cardiovascolare maggiore
- NSTEMI (non ST elevation myocardial infarction): infartomiocardico senza sopraslivellamento del segmento ST
- NYHA: New York Heart Association
- PAD: periferal artery desease
- PCI (percutaneous coronary intervention): angioplastica percutanea
- PCR: proteina C reattiva
- RIR (residual inflammatory risk): rischio infiammatorio residuo
- SGLT2: Sodium Glucose Transporter 2
- STEMI (ST elevation myocardial infarction): infarto miocardico con sopraslivellamento del segmento ST

Riferimenti

[1] Vanuzzo et al. *The epidemiological concept of residual risk,* Intern Emerg Med 2011; 6 Suppl 1: 45-51
[2] *2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*, European Heart Journal (2025) 00, 1–20
[3] *2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes*, European Heart Journal (2024) 45, 3415–3537
[4] Berman AN et al. *Lipoprotein(a) and major adverse cardiovascular events in patients with or without baseline atherosclerotic cardiovascular disease,* J Am Coll Cardiol 2024;83:873–86.
[5] Nissen SE et al. *Lepodisiran — A Long-Duration Small Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a),* N Engl J Med 2025;392:1673-1683
[6] *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes*, European Heart Journal (2023) 44, 4043–4140
[7] Grundy SM et al. *Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high risk patient for primary prevention: medical office assessment*. Circulation. 2000;101 e3–e11
[8] Carrero et al. *hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study,* J Am Heart Assoc 2019; 8(11): e012638
[9] Kalkman et al. *Residual inflammatory risk and the impact on clinical outcomes in patients after percutaneous coronary interventions,* Eur Heart J 2018; 39(46): 4101-4108
[10] Ridker PM. *Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week,* J Am Coll Cardiol 2018;72:3320–3333
[11] Pearson et al. *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association,* Circulation 2003; 107(3): 499-51
[12] Mitchel NR and Schoen FJ, *Blood vessels' pathology.* In Kumar V. et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases* 2010; p486-493
[13] Ridker et al. *From CANTOS to CIRT to COLCOT to Clinic,* Circulation 2020;141:787–789
[14] Lawler PR et al. *Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation*, Euro Heart J 2021; 42, 113-131
[15] Mitchel NR and Schoen FJ, *Blood vessels' pathology.* In Kumar V. et al. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Diseases* 2010; p486-493
[16] Scirica BM, Morrow DA. *C-reactive protein in acute coronary syndromes*. In: PM Ridker, N Rifai, eds. *C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease*. Montrael, QC, Canada: MediEdition; 2006. p63–84
[17] Liuzzo D et al. *Enhanced response of blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide-challenge in patients with recurrent unstable angina*, Circulation 2001;103:2236–2241
[18] Crea F, Libby P. *Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment*. Circulation 2017; 136:1155–1166
[19] Cristell N et al. *High-sensitivity C-reactive protein is within normal levels at the very onset of first ST-segment elevation acute myocardial infarction in 41% of cases: a multiethnic case-control study*. J Am Coll Cardiol 2011; 58:2654–2661.
[20] Lawler PR et al. *Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation*, Euro Heart J 2021; 42, 113-131
[21] Ter Horst R et al. *Host and environmental factors influencing individual human cytokine responses*. Cell 2016; 167:1111–1124.e13
[22] Ridker et al. *Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin,* Euro Heart J 2016; 37(22): 1720-1722
[23] Bohula EA et al. *Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial*. Circulation 2018;138: 131–140
[24] Lawler PR et al. *Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation*, Euro Heart J 2021; 42, 113-131
[25] Ridker PM. *Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week,* J Am Coll Cardiol2018;72:3320–3333
[26] Ridker PM et al., *Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials*, Lancet 2023; 401: 1293–301
[27] Ridker PM et al., *JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein*. N Engl J Med 2008; 359:2195–2207
[28] Maier W et al. *Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction: locally increased interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein,* Circulation 2005;111:1355–1361
[29] Trion A. et al. *No effect of C-reactive protein on early atherosclerosis development in apolipoprotein E*3-leiden/human C-reactive protein transgenic mice*. Arterioscler Thromb Vasc Biol.2005;25:1635–1640.
[30] Ridker PM et al. *Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators*. Circulation 1999;100:230–235.

[31] Carrero JJ et al. *hsCRP Level and the Risk of Death or Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Myocardial Infarction: a Healthcare-Based Study*, J Am Heart Assoc. 2019 Jun 4;8
[32] Pearson et al. *Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association,* Circulation 2003; 107(3): 499-51
[33] Ridker et al. *Residual inflammatory risk: addressing the obverse side of the atherosclerosis prevention coin,* Euro Heart J 2016; 37(22): 1720-1722
[34] Estruch R. *Anti-inflammatory effects of the Mediterranean diet: the experience of the PREDIMED study*. Proc Nutr Soc 2010; 69:333–340
[35] Ridker PM et al. *Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease*, N Engl J Med 2017; 377:1119-31.
[36] Martínez GJ et al. *The NLRP3 inflammasome and the emerging role of colchicine to inhibit atherosclerosis-associated inflammation*. Atherosclerosis 2018; 269:262–71
[37] Nidorf SM et al. *Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease*. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 404-10.
[38] Nidorf S.M. et al. *Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease*, N Engl J Med 2020;383:1838-47
[39] Tardif JC et al. *Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction* N Engl J Med 2019; 381:2497–2505
[40] *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*, European Heart Journal (2021) 42, 3227-3337
[41] *2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes*, European Heart Journal (2024) 45, 3415–3537
[42] Kelly P et al. *Long-term colchicine for the prevention of vascular recurrent events in non-cardioembolic stroke (CONVINCE): a randomised controlled trial*. Lancet 2024;404:125–33
[43] D'Entremont, Poorthuis, Fiolet et al. *Colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis of trials*, European Heart Journal (2025) 46, 2564–2575
[44] Ridker PM, et al. *Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events*. N Engl J Med 2019; 380: 752-62
[45] Ridker PM, *From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection*, Circ Res. 2016 Jan 8;118(1):145-56
[46] Sarwar et al. *Interleukin-6 receptor pathways in coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of 82 studies*, Lancet 2012 Mar 31;379(9822):1205-13
[47] Ridker PM e Rane M, *Interleukin-6 Signaling and Anti-Interleukin-6 Therapeutics in Cardiovascular Disease*, Circ Res 2021 May 28;128(11):1728-1746
[48] Ridker PM, *From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection*, Circ Res. 2016 Jan 8;118(1):145-56
[49] Nowak KL et al. *A Phase 1 Randomized Dose-Escalation Study of a Human Monoclonal Antibody to IL-6 in CKD*, Kidney360. 2020 Dec 4;2(2):224–235
[50] Ridker PM et al. *IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial*, Lancet 2021; 397: 2060–69
[51] Spoto B et al. *Association of IL-6 and a functional polymorphism in the IL-6 gene with cardiovascular events in patients with CKD*. Clin J Am Soc Nephrol 2015; 10: 232–40
[52] Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. *Inhibition of interleukin-1ß by canakinumab and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease*. JAm Coll Cardiol 2018; 71: 2405–14.
[53] D'Entremont, Poorthuis, Fiolet et al. *Colchicine for secondary prevention of vascular events: a meta-analysis of trials*, European Heart Journal (2025) 46, 2564–2575