

L'Evolocumab riduce gli eventi cardiovascolari. Il FOURIER trial

Il **FOURIER trial** (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), è il primo studio che ha valutato l'effetto, su endpoint clinici, di un inibitore del PCSK9, l'Evolocumab.

L'Evolocumab, anticorpo monoclonale completamente umano, si lega al PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9), una proteina che "marca" i recettori LDL nel fegato affinché siano degradati. Abbassare i livelli di PCSK9 porta a un maggior numero di recettori LDL sulla superficie epatica che possono asportare il Colesterolo-LDL (C-LDL) dal sangue.

Lo studio ha arruolato oltre 27000 pazienti di età compresa tra 40 e 85 anni, con rischio CV molto alto per storia di pregresso infarto miocardico, ictus ischemico o arteriopatia periferica sintomatica e già in terapia con statine a intensità moderato-alta, in associazione o meno a ezetimibe. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere Evolocumab oppure placebo. I criteri di inclusione prevedevano un livello di C-LDL \geq a 70 mg/dL. Il valore mediano di C-LDL al basale era di 92 mg/dL, valore che al termine dello studio si è abbassato sino a 30 mg/dL con una riduzione del 59% nel gruppo Evolocumab, senza alcuna attenuazione degli effetti per l'intera durata dello studio. A un follow-up mediano di 2,2 anni, l'endpoint primario, costituito da un composito di infarto miocardico, ictus, ospedalizzazione per angina, rivascolarizzazione coronarica o morte per cause cardiovascolari, si è verificato nell'11,3% dei pazienti del gruppo placebo contro il 9,8% del gruppo evolocumab, pari a una riduzione complessiva del 15%. Dopo il primo anno di trattamento è stata osservata, inoltre, anche una riduzione del 20% dell'endpoint secondario composito – infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare - confermando quanto già osservato negli studi in aperto eseguiti in precedenza. Nell'esaminare i singoli risultati, vi è stata una riduzione statisticamente significativa del 27% sull'infarto miocardico e una riduzione del 21% dell'ictus cerebrali. I dati hanno anche mostrato un maggiore vantaggio nel tempo: l'endpoint secondario è stato significativamente ridotto del 16% nel primo anno e il 25% oltre il primo anno. Le riduzioni degli endpoint primari e secondari sono stati coerenti in tutti i principali sottogruppi quali età, sesso, diversi tipi di malattie cardiovascolari, intensità della terapia con statine, regime di dosaggio di Evolocumab e livelli di C-LDL basali. Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi di trattamento nella frequenza totale degli eventi avversi.

Il tempo relativamente breve del follow-up rappresenta uno dei limiti del trial, ma è già in programma uno studio di estensione in aperto, che includerà, non solo i partecipanti del FOURIER, ma anche altre popolazioni ad alto rischio quali ad esempio i diabetici senza patologia coronarica nota, per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine

In conclusione ridurre i livelli di C-LDL, oltre quanto già raggiungibile con la migliore terapia attualmente disponibile, conduce ad un'ulteriore riduzione di eventi CV maggiori (infarto, ictus e rivascolarizzazione coronarica) confermando la teoria del "the lower, the better".

N Engl J Med 2017; 376:1713-1722