

Inflammation revisited...

➡ Γεώργιος Σ. Γκουμάς

Διευθυντής Καρδιολογικής Κλινικής, Ευρωκλινική Αθηνών

Δεν έχουν περάσει πολλά χρόνια από τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης Jupiter, στο περιοδικό *New England Journal of Medicine*, το 2008. Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκαν σε πρόσωπα, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής παθήσεως, 20 mg ροσουβαστατίνης, με την προϋπόθεση να έχουν σχετικά χαμηλά επίπεδα LDL χοληστερίνης (κάτω από 130 mg/dl) και αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά, με μείωση του πρωτεγενοούς τελικού σημείου κατά 44% αλλά και της ολικής θνησιμότητας κατά 20%. Οι συγγραφείς σημείωναν ότι τα αποτελέσματα αυτά, ενός φαρμάκου που μειώνει ταυτόχρονα την LDL χοληστερίνη και τη φλεγμονή, ενισχύουν την υπόθεση ύπαρξης σχέσης ανάμεσα στη φλεγμονή και την αθηρωμάτωση. Επιπλέον, εξέφραζαν την ελπίδα, ότι τα στοιχεία αυτά θα έδιναν ώθηση στην περαιτέρω ανάπτυξη στοχευμένων αντιφλεγμονωδών παρεμβάσεων με σκοπό τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Βέβαια, η μελέτη αυτή δεν επέτρεψε την υιοθέτηση της hsCRP ως ανεξάρτητου προγνωστικού δείκτη για καρδιαγγειακά επεισόδια αλλά και για απάντηση σε θεραπεία, για δυο λόγους: πρώτον, γιατί στη μελέτη δεν υπήρχε ομάδα με χαμηλή LDL χοληστερίνη αλλά και χαμηλή hsCRP, για να γίνουν οι απαραίτητες συγκρίσεις και, δεύτερον, γιατί η θετική προγνωστική αξία της hsCRP στην Jupiter ήταν πολύ χαμηλή.

Λίγα χρόνια αργότερα, το 2017, δημοσιεύθηκαν στο ίδιο περιοδικό και από τον ίδιο συγγραφέα τα αποτελέσματα της μελέτης CANTOS, όπου δοκιμάστηκε η κανακινουμάμπη, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που επιλεκτικά μπλοκάρει τη φλεγμονώ-

δη οδό της ιντερλευκίνης-1β. Πολλές μελέτες μέχρι τότε είχαν αναδείξει το σημαντικό ρόλο της IL-1β, μέσω αύξησης της φλεγμονής, στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης. Η κανακινουμάμπη χορηγήθηκε σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο, ιστορικό εμφράγματος και αυξημένα επίπεδα C αντιδρώσας πρωτεΐνης και μείωσε στατιστικά σημαντικά κατά 15% το πρωτογενές τελικό σημείο της μελέτης. Επιπλέον, στην προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων, φάνηκε ότι στους ασθενείς που πέτυχαν σημαντική μείωση της hsCRP μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου, η μείωση του πρωτογενοούς τελικού σημείου ήταν ακόμη μεγαλύτερη και έφτανε το 27%. Και πάλι, στη μελέτη αυτή δεν υπήρχε ομάδα ασθενών με χαμηλή hsCRP, όμως τα αποτελέσματά της ήταν πολύ πιο χρήσιμα για την τεκμηρίωση της θεωρίας που συνδέει τη φλεγμονή με την αθηρωμάτωση: σε αυτήν χρησιμοποιήθηκε ένα εξ ορισμού αντιφλεγμονώδες φάρμακο και όχι απλώς μια υπολιπιδαιμική παρέμβαση, που η αντιφλεγμονώδης δράση της ανήκει στις θεωρητικές πλοιοτρόπους δράσεις της. Όμως, το πιο πιθανό είναι, ότι δεν θα έχουμε ποτέ την κανακινουμάμπη στη διάθεσή μας με καρδιαγγειακή ένδειξη! Η Novartis υπέβαλε το φάκελο στο FDA ζητώντας έγκριση για τη χορήγηση του φαρμάκου όχι στο σύνολο των ασθενών της μελέτης αλλά στην υποομάδα αυτών που αντέδρασαν άμεσα με μείωση της hsCRP αμέσως μετά την πρώτη δόση. Όμως, παρά το γεγονός ότι στην υποομάδα αυτή η συνολική θνησιμότητα μειώθηκε κατά 31%, η πιθανότητα να έδινε την έγκριση το FDA ήταν πολύ μικρή, αφού αυτή η ανάλυση θεωρήθηκε ευάλωτη σε στατιστικό λάθος, δεδομένου ότι

στηρίχτηκε σε τιμές μεταβλητής μετά την αρχική τυχαιοποίηση. Επιπλέον, ακόμη και αν αυτά τα ευρήματα ήταν πραγματικά, υπήρχαν σοβαρά θέματα στη σχέση κόστους και αποτελεσματικότητας της κανακινουμάμπης. Η απορριπτική απάντηση του FDA συνοδεύτηκε από μια επιστολή, που ζητούσε από τη Novartis να διερευνήσει ορισμένα θέματα και να επανέλθει. Η Novartis, το Δεκέμβριο του 2018, απέσυρε την αίτηση για καρδιαγγειακή ένδειξη του φαρμάκου, δηλώνοντας αδυναμία να διερευνήσει τα θέματα αυτά τη δεδομένη χρονική στιγμή και κάπως έτσι έκλεισε, χωρίς επιτυχία, άλλη μια προσπάθεια αντιφλεγμονώδους παρέμβασης στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Επί του παρόντος, το φάρμακο αυτό έχει ένδειξη, ως ορφανό φάρμακο, για κάποιες ασθένειες ανάμεσα στις οποίες και η συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα. Αν αποκτούσε όμως και ένδειξη για την πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων, η Novartis θα έπρεπε να μειώσει δραστικά την τιμή του, σε ποσοστό που θα μπορούσε να φτάσει ακόμη και το 98%, προκειμένου να έχει οικονομικό νόημα η χρήση του στο μεγάλο αριθμό ασθενών που θα είχαν την ανάλογη ένδειξη. Όμως, η οικονομική προοπτική στην περίπτωση αυτή δεν ήταν εξασφαλισμένη, αφού θα ήταν δεδομένοι οι περιορισμοί στην ευρεία κυκλοφορία του φαρμάκου από τις ρυθμιστικές αρχές σε κάθε κράτος, ενώ παράλληλα θα μειωνόταν πολύ και η τιμή του και για τις περιπτώσεις ασθενειών που επί του παρόντος είναι πολύ υψηλή.

Έπρεπε να περάσει σχεδόν ένας χρόνος από τότε, και ενώ είχε μεσολαβήσει η αποτυχία της μελέτης CIRT με τη μεθοτρεξάτη, ώστε να φανεί και πάλι λίγο φως στο σκοτεινό τούνελ που οδηγεί στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων μέσω αντιμετώπισης της φλεγμονής. Στη μελέτη CIRT χορηγήθηκε πολύ μικρή δόση μεθοτρεξάτης, 10 mg την εβδομάδα, σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο. Στη δόση αυτή δεν πέτυχε μείωση της ιντερλευκίνης 6 ούτε της C αντιδρώσας πρωτεΐνης και η μελέτη σταμάτησε πρόωρα, λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, αφού δεν κατάφερε να μειώσει ούτε τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Όμως, το Νοέμβριο του 2019 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης COLCOT, όπου σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα

μυοκαρδίου χορηγήθηκε μικρή δόση κολχικίνης 0.5 mg μια φορά την ημέρα και συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο. Το αποτέλεσμα της μελέτης, σχετικά με το πρωτογενές τελικό σημείο, ήταν στατιστικά σημαντικό και αφορούσε σε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 23% (από 7.1% σε 5.5%) για καρδιαγγειακό θάνατο, ανάνηψη σε καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό ή επείγουσα νοσηλεία για στηθάγχη που οδηγεί σε στεφανιαία επαναγγείωση. Επιπλέον, όταν έγινε εκτίμηση του κινδύνου τόσο για τα πρώτα όσο και τα υποτροπιάζοντα συμβάματα, η μείωση του σχετικού κινδύνου αυξήθηκε ακόμη περισσότερο στο 34%. Αν και από τις παραπάνω συνιστώσες του πρωτογενούς τελικού σημείου, μεμονωμένη στατιστικά σημαντική μείωση διαπιστώθηκε μόνο σε δυο από αυτές, η τάση ήταν η ίδια για όλες και πάντα προς τα κάτω. Ο σχετικά μικρός αριθμός των συμμετεχόντων, που ήταν κάτω από 5.000, δεν βοήθησε προς αυτήν την κατεύθυνση, όμως παραμένουν σημαντικά τα ευρήματα αυτής της μελέτης, που ασφαλώς αποτελεί λόγο και ερέθισμα για ακόμη περισσότερες αντίστοιχες τέτοιες στο μέλλον. Ήδη ανακοινώθηκε από τους συγγραφείς της μελέτης COLCOT η σύντομη έναρξη της μελέτης COLCOT-T2D, η οποία θα μελετήσει τη χορήγηση κολχικίνης σε 10.000 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, αλλά χωρίς γνωστό ιστορικό στεφανιαίας νόσου.

Δεν υπάρχει αμφιβολία, ότι η χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή συμμετέχει αποφασιστικά σε όλα τα στάδια της διαδικασίας της αθηρωμάτωσης, από την έναρξη και εξέλιξη της μέχρι και τη ρήξη της πλάκας με τη δημιουργία θρόμβου. Μελέτες βασικής έρευνας δείχνουν με σαφήνεια ότι οι κυτταρικές και μοριακές αλληλεπιδράσεις, που χαρακτηρίζουν την αθηρωμάτωση, δεν διαφέρουν ουσιαστικά από αυτές που χαρακτηρίζουν χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, όπως είναι για παράδειγμα η ρευματοειδής αρθρίτιδα. Οι κλινικές μελέτες που έχουμε στη διάθεσή μας, τα τελευταία χρόνια, επιβεβαιώνουν σε μεγάλο βαθμό αυτά τα ευρήματα των βασικών μελετών και γεννούν ελπίδες ότι αντιφλεγμονώδεις παρεμβάσεις θα αποτελέσουν στο μέλλον πολύτιμα εργαλεία για την περαιτέρω μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. ■