Oltre il colesterolo: infiammazione coronarica e marcatori surrogati

Data 10 settembre 2026
Categoria cardiovascolare

I risultati dello studio ZEUS confermano che l'efficacia di un trattamento deve essere valutata su endpoint clinici importanti e non valutando marker surrogati.

Attualmente la placca aterosclerotica non è più considerata solo un mero accumulo passivo di lipidi, ma un processo dinamico guidato dall'infiammazione vascolare che diventa un importante momento casuale della vulnerabilità della placcastessa.
In passato si tendeva a considerare la placca volumetrica con stenosi severa come la sola responsabile degli eventi acuti, lasciando intendere che provocasse esclusivamente angina da sforzo. La realtà clinica è più complessa. Una placca piccola ma infiammata ostruisce magari solo il 20-30% del lume e non dà alcun sintomo da sforzo. Tuttavia, ha un guscio fibroso sottile e un'intensa infiltrazione di cellule infiammatorie. Quando l'infiammazione indebolisce il guscio, questo si fessura: il contatto tra il core lipidico e il sangue attiva le piastrine, formando un trombo occlusivo immediato (causa classica dell'infarto fulminante di Tipo 1 senza preavviso).
Una placca volumetrica e stenotica (es. >80%) è ricca di calcio e tessuto fibroso. Oltre a causare la classica angina stabile da sforzo per riduzione cronica del flusso, può anch'essa precipitare in un evento acuto, pur senza la classica rottura di guscio con vari meccanismi: erosione superficiale che innesca una trombosi sul lume già fortemente ristretto oppure, in condizioni di stress sistemico (febbre, tachicardia, anemia, sforzo intenso), il poco flusso residuo non soddisfa l'aumentata domanda di ossigeno del miocardio, provocando necrosi ischemica acuta o ancora un'iper-reattività della muscolatura liscia del vaso ostruito (vasospasmo) può azzerare istantaneamente il calibro residuo.

Per anni ci siamo affidati a marcatori ematici surrogati come la Proteina C-Reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) per stratificare il rischio residuo. Tuttavia, la letteratura recente sottolinea una netta dissociazione tra ciò che circola nel sangue e ciò che accade nella parete arteriosa. L'hs-CRP è un marcatore del tutto aspecifico. Un valore elevato indica una risposta infiammatoria sistemica (un'artrite, un'infezione o adipe viscerale), ma non conferma la presenza di infiammazione coronarica attiva.

Il problema dei marcatori surrogati è stato confermato dal fallimento clinico di un importante studio di fase III: il trial ZEUS. L'uso di un anticorpo monoclonale (ziltivekimab 15 mg una volta al mese) diretto contro l'interleuchina-6 (IL-6) ha portato a una drastica riduzione della hs-CRP e della IL-6 circolanti, ma non ha ridotto gli eventi cardiovascolari (infarto, ictus, morte cardiovascolare). Questo dimostra che azzerare un marcatore infiammatorio sistemico non equivale a spegnere l'infiammazione all'interno della placca.
In realtà il risultato non sarebbe una sconfitta dell'ipotesi infiammatoria, ma di una sua versione troppo semplificata. Hs-CRP e IL-6 sono mediatori di infiammazione sistemica ma non necessariamente identificano l'infiammazione attiva della parete arteriosa responsabile dell'instabilità di placca. Ciò potrebbe spiegare perchè non è successo lo stesso per un farmaco datato come la colchicina a basso dosaggio (0,5 mg/die). Come abbiamo visto in alcune pillole questo farmaco ha dimostrato nei trial clinici (es: COLCOT, LoDoCo2) una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari (fino al 25-45%).
In realtà l'efficacia della colchicina si basa nel suo meccanismo d'azione multilivello (pleiotropico):
- inibisce l'NLRP3 all'interno dei macrofagi vascolari, bloccando la risposta cellulare innescata dai cristalli di colesterolo;
- altera la dinamica dei microtubuli, impedendo la migrazione e l'adesione dei neutrofili nella parete vascolare.
- agisce direttamente sul processo infiammatorio cellulare locale della placca, anziché limitarsi a modificare un parametro di laboratorio.

Stabilito quindi che non possiamo affidarci a dei marker surrogati per determinare la presenza dell'infiammazione coronarica, come possiamo identificarla prima che provochi un evento? La risposta arriva dalle nuove tecnologie di imaging non invasivo. Grazie all'integrazione di algoritmi di Intelligenza Artificiale nelle Angio-TAC coronariche, è oggi possibile analizzare l'indice di attenuazione del grasso pericoronarico (Fat Attenuation Index - FAI). Le cellule adipose che circondano le coronarie cambiano densità e composizione in risposta ai segnali infiammatori rilasciati dalla parete arteriosa. L'IA è in grado di quantificare queste alterazioni e fornire una mappa dell'infiammazione vascolare reale, indipendentemente dalla presenza di calcio o stenosi visibili. Peraltro nessuno studio ha dimostrato che la riduzione del FAI ha un effetto terapeutico su end-point clinici.

Chedire?

Il trial ZEUS ci ricorda un principio cardine della medicina pratica: la plausibilità fisiopatologica e la riduzione dei marcatori surrogati sono prerequisiti affascinanti, ma mai garanzie di efficacia. Nella clinica quotidiana ciò che conta davvero non è 'aggiustare' un esame del sangue, ma dimostrare una reale riduzione degli endpoint clinici importanti (mortalità, infarto, ictus). Fino a quando un farmaco non supera questa prova sul campo, il nostro punto di riferimento resta la gestione rigorosa dei fattori di rischio tradizionali ed eventualmente l'uso della colchicina nei pazienti ad alto/altissimo rischio nonostante terapia ottimale.

Renato Rossi e Giampaolo Collecchia

Bibliografia

Novo Nordisk A/S. Novo Nordisk provides update on the ZEUS phase 3 trial in people with ASCVD, CKD and inflammation. Company Announcement No. 45/2026, Bagsværd, Denmark; 31 luglio 2026. :globenewswire.com/news-release/2026/07/31/ …