

NUOVE TERAPIE PER L'IPERCOLESTEROLEMIA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

In un futuro molto prossimo sarà commercializzata una **nuova classe di farmaci ipocolesterolemizzanti**, gli **inibitori della pro-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)** (1). Sono anticorpi monoclonali che inibiscono l'azione di questa proteina e accelerano la *clearance* epatica del colesterolo LDL grazie a un aumento del numero dei suoi recettori epatici, che provoca una netta riduzione dei suoi livelli circolanti.

La somministrazione è **iniettiva**, per via sottocutanea, **ogni 2 o 4 settimane**.

Nel luglio scorso la FDA ha approvato l'uso di **alirocumab** per il trattamento dell'ipercolesterolemia e a breve sarà approvato un altro farmaco della stessa classe, **evolucumab**.

Una recente metanalisi (2) degli RCT di fase II e III, che hanno confrontato l'effetto del trattamento con gli inibitori della PCSK9 (con o senza statine e/o ezetimibe) vs trattamento senza inibitori della PCSK9 (con o senza statine e/o ezetimibe), ha documentato una **riduzione dei livelli di colesterolo LDL** (differenza media nella variazione percentuale vs basale: **circa il 50%**), del colesterolo totale (- 31%) e della lipoproteina (a) (- 26%) e un aumento del colesterolo HDL (+ 6.3%).

Sebbene il numero di eventi cardiovascolari (CV) osservati sia stato esiguo, è stata registrata una **significativa riduzione della mortalità generale** (19 casi/6187 vs 21/3971, con un tasso di mortalità di 0.31% vs 0.53%) e **dell'incidenza di infarto miocardico** (0.58% vs 1.0%), mentre l'effetto di riduzione della mortalità CV non ha raggiunto la significatività statistica.

Sono in corso alcuni studi per verificare l'effetto degli inibitori della PCSK9 sulla riduzione della morbilità e mortalità CV in pazienti ad alto rischio con un prevedibile maggior numero di eventi CV, in modo da aumentare la potenza statistica degli studi e la solidità dei risultati.

I nuovi farmaci ipolipemizzanti non hanno evidenziato problemi di sicurezza. Gli **effetti collaterali** riportati sono di scarso rilievo clinico: dolore nella sede di iniezione, rinofaringite, mialgie, rachialgie, cefalea.

Sono però **molto costosi** (costo alicumab = 14.600 \$/anno). Il loro **utilizzo** sarà quindi **limitato a particolari gruppi di pazienti a rischio alto o molto alto**, comprese le forme familiari, che non raggiungono gli obiettivi terapeutici con le statine (secondo linee guida europee ESC/EAS, 3) oppure nei pazienti intolleranti alle statine.

Il problema della spesa sanitaria per tali farmaci può rivelarsi molto più rilevante in America, poiché le linee guida americane ACC/AHA (4), pur considerando come obiettivo terapeutico i livelli di colesterolo LDL, non indicano livelli specifici di colesterolo LDL o colesterolo non-HDL da raggiungere in base al grado di rischio CV del paziente, ma consigliano in modo estensivo l'impiego della terapia più efficace (finora le statine ad alta intensità) sia in prevenzione secondaria sia primaria. Pertanto, gli inibitori della PCSK9 potrebbero trovare un vasto impiego clinico nel trattamento dell'ipercolesterolemia, con considerevole aumento della spesa sanitaria. La loro introduzione rappresenta pertanto un motivo di revisione delle linee guida ACC/AHA per un eventuale ritorno alla terapia *treat to target* adottata dalle linee guida europee.

In **conclusione**, se gli inibitori della PCSK9 confermeranno i dati preliminari di riduzione della morbilità e mortalità CV e di sicurezza, saranno un efficace ausilio nel trattamento dell'ipercolesterolemia dei pazienti a rischio CV alto o molto alto che non raggiungono gli obiettivi terapeutici con le statine o che sono intolleranti a quest'ultime. Il loro impiego è quindi perfettamente armonizzabile con le linee guida europee, mentre sarà motivo di ripensamento concettuale delle linee guida americane.

Bibliografia

1. Shrank WH, et al. New therapies in the treatment of high cholesterol: an argument to return to goal-based lipid guidelines. JAMA [2015, 314: 1443-4](#).
2. Navarese EP, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med [2015, 163: 40-51](#).
3. Catapano AL, et al; The Task Force for the management of dyslipidaemias of the ESC and the EAS. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis [2011, 217: 3-46](#).
4. Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol [2014, 63: 2889-934](#).



Massimo Procopio (mprocopio@cittadellasalute.to.it)

SCDU Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOU Città della Salute e della Scienza, Torino