

Gestione terapeutica dell'ipercolesterolemia

MATTEO PIRRO

Introduzione

Il trattamento dell'ipercolesterolemia si avvale di interventi non farmacologici, tra cui soprattutto l'alimentazione corretta e le modificazioni dello stile di vita, nonché del ricorso a diverse classi di farmaci. L'intensità dell'azione terapeutica deve essere adeguata in funzione dell'entità dell'ipercolesterolemia e della coesistenza di fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, ed avere come obiettivo quello di garantire il raggiungimento dei livelli raccomandati di colesterolo LDL (LDL-C)¹.

Nei soggetti ipercolesterolemici è raccomandato il raggiungimento di livelli di colesterolo LDL specifici in funzione del rischio cardiovascolare globale del paziente (*Tabella 1*).

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In pazienti a rischio cardiovascolare molto alto è raccomandata una riduzione del colesterolo LDL al di sotto di 70 mg/dl o, in alternativa, per i pazienti con colesterolo LDL di partenza compreso tra 70-135 mg/dl, è raccomandata una riduzione di almeno il 50%.	I	B
In pazienti a rischio cardiovascolare alto è raccomandata una riduzione del colesterolo LDL al di sotto di 100 mg/dl o, in alternativa, per i pazienti con colesterolo LDL di partenza compreso tra 100-200 mg/dl, è raccomandata una riduzione di almeno il 50%.	I	B
In pazienti a rischio cardiovascolare basso o moderato è da considerare una riduzione del colesterolo LDL al di sotto di 115 mg/dl.	Ila	C

^aClasse della raccomandazione.

^bLivello di evidenza.

Tabella 1. *Categorie di rischio cardiovascolare ed obiettivi del trattamento ipocolesterolemizzante. Modificata da Catapano e coll.¹*

Terapia farmacologica delle ipercolesterolemie

La terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia va generalmente preceduta da interventi non farmacologici sullo stile di vita nei pazienti a rischio cardiovascolare basso o intermedio e comunque deve essere associata a questi interventi in tutti i pazienti. L'impiego di nutraceutici con documentata azione ipocolesterolemizzante può essere preso in considerazione nei pazienti in prevenzione primaria con lieve-moderato incremento della colesterolemia². L'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti, primi tra tutti le statine, trattamento di prima linea per efficacia e sicurezza, è necessario se le misure conservative non consentono il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. Oggi disponiamo di ulteriori strategie di intervento farmacologico ipocolesterolemizzante che aiutano ad integrare l'azione delle statine e, nei casi di intolleranza alle statine parziale o completa, a vicariarne l'azione ipocolesterolemizzante³. Tra i farmaci ipocolesterolemizzanti aggiuntivi ad oggi utilizzati per il trattamento del paziente ipercolesterolemico abbiamo l'ezetimibe, i sequestranti degli acidi biliari, gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9). L'impiego dell'afèresi delle lipoproteine e della lomitapide è riservato al trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Le statine⁴ (es. pravastatina, simvastatina, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, ecc.) limitano la biosintesi epatica del colesterolo, inibendo in modo reversibile l'attività dell'enzima idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi. La deplezione del colesterolo intracellulare promuove l'espressione dei recettori delle LDL e il catabolismo di queste lipoproteine; il risultato finale è una riduzione della colesterolemia, variabile in funzione del tipo e della dose della statina impiegata, che può raggiungere anche il 50%. Gli effetti indesiderati di questa classe di farmaci nella maggior parte dei casi sono di modesta entità. Tra questi ricordiamo nausea, astenia, insonnia o cefalea, mialgie, miopatia (caratterizzata da dolore e debolezza muscolare, con aumento consensuale dei livelli di creatinfosfochinasi). L'incremento delle transaminasi e l'epatite sono eventi non frequenti. La

rabdomiolisi da statine è un evento estremamente raro. La riduzione della colesterolemia si accompagna ad una riduzione lineare del rischio cardiovascolare e della mortalità cardiovascolare e totale, oltre che ad una minore progressione o, addirittura, una regressione sia pure modesta delle lesioni ateromasiche dell'albero coronarico. Il beneficio cardiovascolare derivante dall'intervento con statina si perde in caso di sospensione della terapia (Figura 1)⁵; da qui l'importanza di garantire aderenza e persistenza dei pazienti in trattamento.

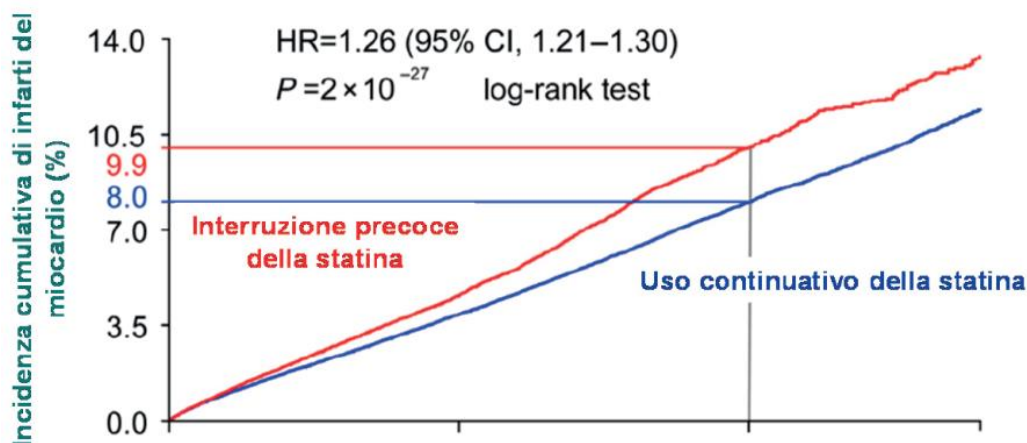


Figura 1. Incidenza cumulativa di infarti del miocardio in funzione della persistenza o dell'interruzione precoce dell'intervento con statina. CI, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio. Modificata da Nielsen e Nordestgaard⁵

L'ezetimibe⁶ è capace di inibire selettivamente l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, portando ad una riduzione dei livelli di colesterolo LDL di circa il 20%, senza influenzare i livelli plasmatici di trigliceridi e colesterolo HDL. Il meccanismo d'azione ipocolesterolemizzante disgiunto rispetto a quello delle statine rende ideale l'associazione di ezetimibe con le statine. Infatti, l'ezetimibe in associazione con le statine è efficace nel ridurre di un ulteriore 20% i livelli di colesterolo LDL rispetto a qualunque statina a qualunque dose impiegata. In soggetti ipercolesterolemici che non rispondono in modo adeguato alla monoterapia con statine, l'aggiunta di ezetimibe è in grado di aumentare significativamente la possibilità che i soggetti trattati con la terapia di associazione raggiungano i valori target di colesterolo LDL. Non sono stati segnalati gravi effetti indesiderati associati ad ezetimibe, per cui il suo impiego è particolarmente indicato in quei soggetti in cui sia necessaria una ulteriore significativa riduzione del colesterolo LDL oltre a quella già ottenuta mediante la somministrazione delle sole statine. Un dato rilevante è che l'impiego di ezetimibe in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare ha ridotto in modo significativo il rischio di eventi cardiovascolari futuri, tanto più importante quanto maggiore è stata la riduzione della colesterolemia prodotta dall'aggiunta di ezetimibe al trattamento con statina.

I sequestranti biliari, come la colestiramina, legano gli acidi biliari nell'intestino formando un complesso insolubile che viene escreto con le feci. Sono impiegati come agenti ipocolesterolemizzanti poiché, evitando il riassorbimento entero-epatico degli acidi biliari, stimolano la neosintesi degli stessi da parte degli epatociti, con conseguente riduzione del colesterolo intracellulare a livello epatico ed aumento consensuale dell'espressione di recettori per le LDL che favoriscono il catabolismo delle LDL circolanti¹. L'effetto netto è una riduzione della colesterolemia dal 15% al 25%. Questa classe di farmaci può favorire un modesto incremento della trigliceridemia. L'uso cronico di colestiramina può associarsi a stipsi, interferire con la digestione, l'assorbimento dei grassi e delle vitamine liposolubili (A, D, E, K). Dopo lunghi periodi di somministrazione è stata inoltre osservata una riduzione del folato sierico. Si sono dimostrati efficaci nel contribuire alla riduzione della colesterolemia anche nei soggetti già trattati con una statina. Il loro impiego è comunque molto limitato.

Evidenze recenti suggeriscono che l'aggiunta ai trattamenti ipocolesterolemizzanti convenzionali di un anticorpo anti-PCSK9⁷, quali ad esempio evolocumab ed alirocumab, permette di ridurre in modo rilevante la colesterolemia (fino al 60-70%) in aggiunta rispetto a quanto già fanno statine ed ezetimibe, garantendo il raggiungimento degli obiettivi terapeutici per la colesterolemia LDL in una larga percentuale di pazienti a diverso grado di rischio cardiovascolare. I farmaci di questa nuova classe, attualmente regolati dall'impiego di un piano terapeutico in Italia, sono in grado di ridurre la colesterolemia inibendo la degradazione del recettore delle LDL e, quindi, promuovendo la clearance delle LDL circolanti. Il buon profilo di tollerabilità di questa nuova classe di farmaci, associabili alle terapie ipocolesterolemizzanti esistenti, è stato di recente supportato dalla loro capacità di ridurre nel tempo il rischio di eventi cardiovascolari senza produrre effetti collaterali di rilievo a medio termine⁸. A tale proposito, l'impiego di evolocumab ed alirocumab in pazienti a rischio cardiovascolare molto alto, rispettivamente nei trials FOURIER⁸ ed ODYSSEY OUTCOMES⁹, ha portato ad una riduzione significativa e sovrapponibile del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. In aggiunta, l'uso di alirocumab in pazienti con recente sindrome coronarica acuta ha consentito di ridurre anche la mortalità per tutte le cause⁹. Nel complesso, i risultati dei trials con anticorpi anti-PCSK9 rinforzano ulteriormente il dato oramai incontrovertibile secondo cui la riduzione della colesterolemia LDL ben al di sotto di 70 mg/dL in pazienti a rischio cardiovascolare molto alto produce un beneficio clinico significativo, tanto più rilevante quanto maggiore è la riduzione della colesterolemia ottenuta. A conferma di quanto osservato, le linee guida ESC/EAS, oltre al già citato target LDL-C di 70 mg/dL, già raccomandano da tempo l'opzione di ridurre la colesterolemia LDL di almeno il 50% nei pazienti a rischio cardiovascolare molto alto che non ricevono un trattamento farmacologico ipolipemizzante e che hanno livelli di LDL-C compresi tra 70 mg/dL e 135 mg/dL¹. Più di recente, le linee guida multi-societarie americane sulla gestione della colesterolemia¹⁰ hanno ribadito che, in pazienti a rischio cardiovascolare molto alto e con LDL-C ≥ 70 mg/dL o non-HDL-C ≥ 100 mg/dL nonostante la terapia con statina ed ezetimibe, l'aggiunta di un inibitore di PCSK9 è ragionevole. Inoltre, anche nel paziente in prevenzione primaria con ipercolesterolemia familiare eterozigote (LDL-C non in trattamento ≥ 190 mg/dL), l'aggiunta di un anticorpo anti-PCSK9 può essere presa in considerazione allorché l'impiego di statina più ezetimibe non consentano di portare la colesterolemia LDL sotto 100 mg/dL¹⁰. È bene ricordare che, seppure le attuali evidenze scientifiche supportino l'impiego degli anticorpi anti-PCSK9 nelle categorie di pazienti indicate, l'impatto economico complessivo dell'introduzione degli anticorpi anti-PCSK9 nella pratica clinica è tuttora oggetto di acceso dibattito. Di certo, ovvie logiche di farmaco-economia e ripartizione della spesa sanitaria sottendono gli attuali limiti di rimborsabilità sanciti dai Registri di Monitoraggio AIFA dei medicinali evolocumab ed alirocumab.

La lomitapide ¹¹ è un nuovo farmaco indicato come adiuvante di una dieta a basso tenore di grassi e di altri farmaci ipolipemizzanti con o senza LDL aferesi in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. È un inibitore della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi e, come tale, è in grado di ridurre l'assemblaggio delle lipoproteine sia a livello epatico che intestinale. Tale attività permette a questo farmaco di consentire una riduzione media della colesterolemia LDL di circa il 40% oltre a ridurre la frequenza delle sedute aferetiche. Lomitapide può causare aumenti dell'alanina aminotransferasi, dell'aspartato aminotransferasi e steatosi epatica.

Conclusioni

Il colesterolo LDL deve essere considerato un target primario dell'intervento ipolipemizzante. La terapia farmacologica ipocolesterolemizzante deve essere finalizzata al raggiungimento di specifici obiettivi, definiti in funzione del rischio cardiovascolare stimato. Nel complesso, i dati della letteratura sono concordi nel sancire una relazione pressoché lineare tra l'entità della riduzione della colesterolemia e quella del rischio di eventi cardiovascolari; tale riduzione del rischio è altresì dipendente dalla durata della riduzione della colesterolemia e quindi del trattamento ipocolesterolemizzante ¹². Statine, impiegate fino alla massima dose tollerata, ezetimibe ed anticorpi anti-PCSK9 rappresentano strumenti farmacologici maneggevoli che hanno dimostrato di migliorare sensibilmente la prognosi cardiovascolare dei pazienti a diverso grado di rischio cardiovascolare. L'impiego ragionato di uno o più di questi strumenti, guidato dai risultati incoraggianti degli innumerevoli studi di intervento e dalle raccomandazioni delle

attuali linee guida, potrà consentire di ampliare in modo ancora più efficace l'impatto delle strategie di prevenzione cardiovascolare ad oggi a disposizione del clinico.

Take home messages
<ul style="list-style-type: none">• Nei soggetti ipercolesterolemici i livelli target di colesterolo LDL devono essere definiti in funzione del rischio cardiovascolare globale individuale.
<ul style="list-style-type: none">• L'entità della riduzione della colesterolemia ha una relazione pressoché lineare con la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari.
<ul style="list-style-type: none">• Il trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante di prima linea è costituito dalle statine, alle quali si aggiungono ezetimibe, sequestranti degli acidi biliari e, più recentemente, inibitori di PCSK9.
<ul style="list-style-type: none">• Il raggiungimento di livelli target di colesterolo non-HDL deve essere considerato un obiettivo secondario di trattamento.

Bibliografia

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37:2999-3058.
2. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27:2-17.
3. Parhofer KG. New approaches to address dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28:452-7.
4. Chang Y, Robidoux J. Dyslipidemia management update. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 33:47-55.
5. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. *Eur Heart J* 2016; 37:908-16.
6. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA, et al. Efficacy and safety of adding ezetimibe to statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *J Am Heart Assoc* 2017; 6:e006901.
7. Chaudhary R, Garg J, Shah N, et al. PCSK9 inhibitors: a new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol* 2017; 9:76-91.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-22.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Nov 8. pii: S0735-1097(18)39034-X.
11. Liu X, Men P, Wang Y, et al. Efficacy and safety of lomitapide in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2017; 17:299-309.
12. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, et al. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J* 2018; 39:2540-2545.

Con il supporto incondizionato di

