

## *Ruolo della terapie ipolipemizzanti non statiniche per la riduzione delle LDL nella gestione del rischio cardiovascolare - ACC Expert Consensus Decision Pathway*

A cura di Ivana Pariggiano

**J Am Coll Cardiol. 2016;68(1):92-125. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.519**

Sebbene il trattamento con statine rappresenti l'attuale standard di cura per le dislipidemie, un numero significativo di pazienti, in particolare quelli ad alto rischio cardiovascolare, non raggiunge i livelli ottimali di LDL-C. Vi è quindi una crescente necessità di sviluppare nuove opzioni terapeutiche efficaci per ridurre le concentrazioni di colesterolo LDL.

L'American College of Cardiology (ACC) ha pubblicato un documento di consenso, approvato dal National Lipid Association, sul ruolo delle terapie non statiniche per la riduzione lipoproteine a bassa densità (LDL) nella gestione del rischio di malattia cardiovascolare. Lo scopo del documento è stato rilasciato di orientare nella pratica clinica sull'uso di diversi farmaci ipolipemizzanti, alla luce dei risultati dei recenti trial clinici, allo scopo di ridurre ulteriormente il rischio di patologia aterosclerotica, soprattutto in situazioni non contemplate dalle linee guida. Le linee guida ACC/AHA 2013 avevano identificato quattro principali gruppi di pazienti, suddivisi per età e morbilità cardiovascolare nota (ASCVD) e in base al profilo lipidico di partenza: (1) i pazienti di età > 21 anni con ASCVD clinica; (2) adulti di età ≥ 21 anni o più anziani con livelli di colesterolo LDL di almeno 190 mg/dL (in assenza di cause modificabili secondarie); (3) gli adulti di età compresa tra 40 e 75 anni senza ASCVD ma con diabete e un livello di colesterolo LDL di 70-189 mg/dL; e (4) gli adulti di età compresa tra 40 e 75 anni senza ASCVD o diabete che hanno un livello di colesterolo LDL di 70-189 mg/dL e un rischio stimato di 10 anni per ASCVD del 7,5% o superiore. Secondo tali linee guida, statine ad dosi moderate o alte sono indicate sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria, con aggiustamenti posologici in presenza di effetti avversi, età avanzata, interazioni farmacologiche, o comorbidità.

Il Consensus Panel amplia il quadro di riferimento sulla terapia ipolipemizzante non statinica fornendo raccomandazioni più dettagliate per specifici contesti clinici. Gli esperti hanno esaminato le popolazioni di pazienti e le situazioni in cui utilizzare altri ipolipemizzanti (ad esempio, quando la percentuale di riduzione di LDL colesterolo o il range di colesterolo LDL raggiunto in terapia risulti inferiore al target), la reale intolleranza alle statine e le opzioni di trattamento alternative, e in l'ordine con il quale considerare le differenti terapie in base alla tipologia di paziente. Si sottolinea inoltre l'importanza di uno stile di vita sano, che includa dieta equilibrata e attività fisica, come presupposto per un ogni approccio terapeutico.

Il profilo lipidico, e in particolare livelli di colesterolo LDL dovrebbero essere valutati regolarmente dopo l'inizio della terapia ipolipemizzante e ogni 3 a 12 mesi. Inoltre i valori target devono essere considerati in relazione alla situazione clinica del singolo paziente.

L'approccio alla sospetta intolleranza statine dovrebbe includere la sospensione temporanea della terapia con statine, l'utilizzo di un dosaggio più basso, la risomministrazione (preferibilmente con due o tre statine a diverse vie metaboliche), e somministrazione intermittente (da una a tre volte alla settimana).

In pazienti selezionati ad alto rischio, come quelli con ASCVD o LDL livello di colesterolo esistente di 190 mg/dL o superiore, l'uso di ipolipemizzanti non statinici può essere considerato se la terapia con statine massima tollerata non ha raggiunto la riduzione maggiore del 50% del colesterolo LDL dal basale.

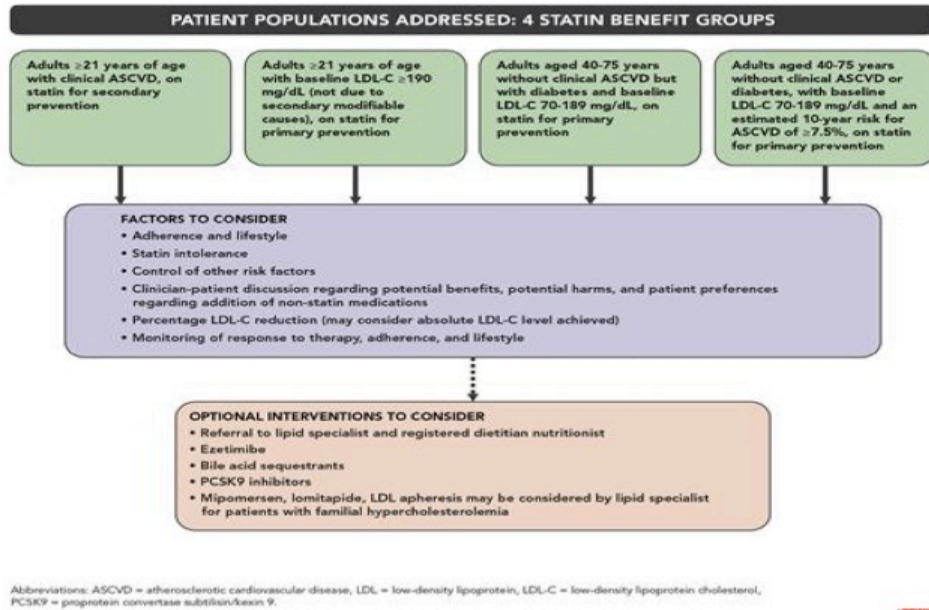
I percorsi forniscono anche indicazioni su altri fattori che dovrebbero essere considerati per quanto riguarda l'aggiunta di terapie, quali la sicurezza e la tollerabilità, il potenziale di interazioni farmacologiche. Anche la comodità di assunzione e la via di somministrazione dei farmaci devono essere considerate, in quanto possono essere causa di scarsa aderenza alla terapia. Secondo tale documento, l'Ezetimibe è il primo farmaco statine che dovrebbe essere considerato nella maggior parte dei contesti, data la sua sicurezza e tollerabilità, seppure è stata dimostrata una modesta efficacia quando aggiunto a statine in pazienti con sindrome coronarica acuta.

I sequestranti gli acidi biliari (BAS) possono essere considerati come terapia di seconda linea per i pazienti in cui ezetimibe non è tollerato, ma dovrebbero essere evitati nei pazienti con trigliceridi superiori a 300

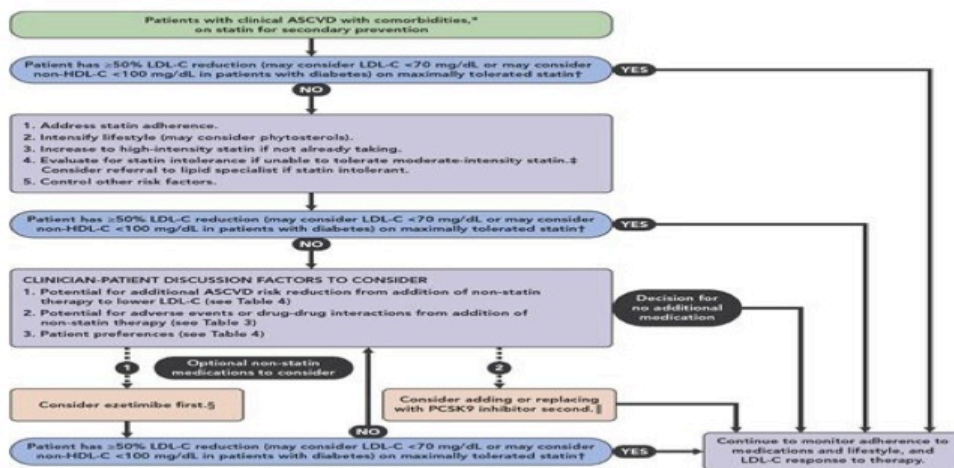
non sono stati raggiunti con statine alla dose massima tollerate e con ezetimibe in pazienti ad alto rischio clinico cardiovascolare o con ipercolesterolemia familiare. In attesa dei dati a lungo termine sulla sicurezza ed efficacia di questi agenti, attualmente, non sono raccomandati per l'uso in pazienti di prevenzione primaria in assenza di FH.

Per i pazienti con ipercolesterolemia omozigote, si raccomanda la terapia combinata di vari agenti ipolipemizzanti che possono includere oltre alle statine, ezetimibe, BAS. Particolare considerazione si riserva alle nuove molecole recentemente approvate in questa popolazione quali la Lomitapide e il Mipomersen. L'afèresi delle LDL rappresenta un presidio terapeutico di provata efficacia. LDL afèresi è inoltre approvata anche per eterozigote FH.

Questi modelli potranno anche fornire una tabella di marcia per la prossima serie di linee guida, insieme con i nuovi dati disponibili dei trial in corso, quali risultati a lungo termine con agenti PCSK9 e anacetrapib.



Donald M. Lloyd-Jones et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68(1):92-125



Abbreviations: ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease, BAS = bile acid sequestrant, LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol, PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin 9, RDN = registered dietitian/nutritionist.  
 \*Comorbidities are defined as diabetes, recent (<3 months) acute ASCVD event, ASCVD event while already taking a statin, baseline LDL-C ≥190 mg/dL not due to secondary causes, poorly controlled major ASCVD risk factors, elevated lipoproteins, and chronic kidney disease. Patients with ASCVD and baseline LDL-C ≥190 mg/dL are addressed in a separate algorithm. Patients with symptomatic heart failure, those on maintenance hemodialysis, and those with planned or current pregnancy require individualized care.  
 †The Expert Panel emphasizes that these are not firm triggers for adding medication, but they are factors that may be considered within the broader context of an individual patient's clinical situation. Due to increase in triglycerides often present in diabetes, may also consider combination therapy if non-HDL-C ≥100 mg/dL.  
 ‡See section on strategy for assessment and management of statin intolerance.  
 §Consider BAS if ezetimibe intolerant and triglycerides <300 mg/dL. Colesevelam may have modest salutary effects on HbA1c and may worsen hypertriglyceridemia.  
 ¶Consider only if on maximally tolerated statin and either ezetimibe or BAS, with persistent ≥50% LDL-C reduction or LDL-C ≥70 mg/dL. Strongly consider if fully statin intolerant and attempts to lower LDL-C with ezetimibe and/or BAS result in persistent ≥50% LDL-C reduction or LDL-C ≥70 mg/dL.

Fig 2 Algorithm for Patients ≥21 Years of Age with Clinical ASCVD with Comorbidities, on Statin for Secondary Prevention