

■ DISLIPIDEMIE

Progressi nella terapia ipocolesterolemizzante

Negli ultimi anni si stanno presentando all'orizzonte nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti, con meccanismi d'azione completamente innovativi. Gli inibitori di PCSK9 si stanno affacciando sulla scena terapeutica per il trattamento dell'ipercolesterolemia LDL, lasciando intravedere la possibilità di migliorare ulteriormente (e in maniera molto significativa) la cura di diverse popolazioni di pazienti, in particolare quelli a elevato rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia primaria, quelli con ipercolesterolemia familiare eterozigote e pazienti intolleranti alle statine.

“Per una serie di motivi - spiega **Marcello Arca**, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche dell'Università “Sapienza” di Roma - abbiamo un non raggiungimento dei target ottimali in diverse popolazioni di pazienti, sia a rischio cardiovascolare intermedio sia a rischio elevato o elevatissimo, per scarsa aderenza o non tolleranza dei farmaci”. Per questo, pur avendo già ottenuto risultati molto importanti, in particolare con le statine, la ricerca sugli agenti ipocolesterolemizzanti non si è mai fermata. Gli studi realizzati finora sugli inibitori di PCSK9 stanno dando pienamente ragione alle aspettative, mostrando

tassi di riduzione del colesterolo LDL (C-LDL), in aggiunta alla terapia con statine, veramente notevoli.

L'ultimo studio pubblicato è il trial “ODYSSEY Long Term”, comparso sull'edizione online del *New England Journal of Medicine* (NEJM 2015; DOI: 10.1056/NEJMoA1501031) prima della versione cartacea.

► ODYSSEY Long Term

Il trial, in doppio cieco, ha incluso 2.341 pazienti con ipercolesterolemia ad alto rischio cardiovascolare non adeguatamente controllati con terapia ipolipemizzante e ha confrontato alirocumab, somministrato tramite iniezione sc ogni due settimane alla dose di 150 mg, con placebo. Tutti i pazienti ricevevano la massima dose tollerata di statine e altri eventuali ipolipemizzanti, quindi si trattava di pazienti già sottoposti al migliore trattamento disponibile.

Rispetto al placebo, alirocumab ha determinato dopo 24 settimane di trattamento, una riduzione altamente significativa dei livelli di C-LDL del 62% ($p < 0.001$) e tale differenza si è mantenuta costante anche a 78 settimane.

Il 79.3% dei pazienti trattati con aliro-

cumab ha raggiunto il target pre-specificato di LDL di 70 mg/dL alla settimana 24 rispetto all'8.0% di pazienti nel gruppo placebo ($p < 0.001$). Un'analisi post-hoc ha calcolato che il tasso di eventi cardiovascolari maggiori (mortalità coronarica, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico fatale e non fatale o angina instabile richiedente il ricovero) è stato significativamente più basso rispetto al placebo (1.7% vs 3.3%), con una riduzione del 48% ($p = 0.02$).

Alirocumab è un anticorpo monoclonale sperimentale completamente umano che blocca PCSK9, proteina che riduce la disponibilità di recettori LDL sugli epatociti: i recettori che captano il colesterolo circolante nel sangue non vengono quindi più distrutti e possono continuare a trasportare il C-LDL all'interno del fegato, riducendo la colesterolemia.

Inoltre, l'inibizione della PCSK9 viene valutata come meccanismo complementare per ridurre il colesterolo LDL in combinazione all'uso di statine.

Degli altri studi del programma di ricerca clinica su alirocumab attualmente in corso, il più ampio e rilevante è lo studio ODYSSEY Outcomes, previsto su 18mila pazienti con l'obiettivo di valutare l'effetto del farmaco sul verificarsi di eventi cardiovascolari.



Attraverso il presente QR-Code è possibile visualizzare con tablet/smartphone l'intervista a Marcello Arca