

Razionale di utilizzo dell'acido bempedoico in pazienti intolleranti alle statine

A cura di Gaetano D'Ambrosio¹ e Damiano Parretti¹

¹ SIMG area cardio-vascolare

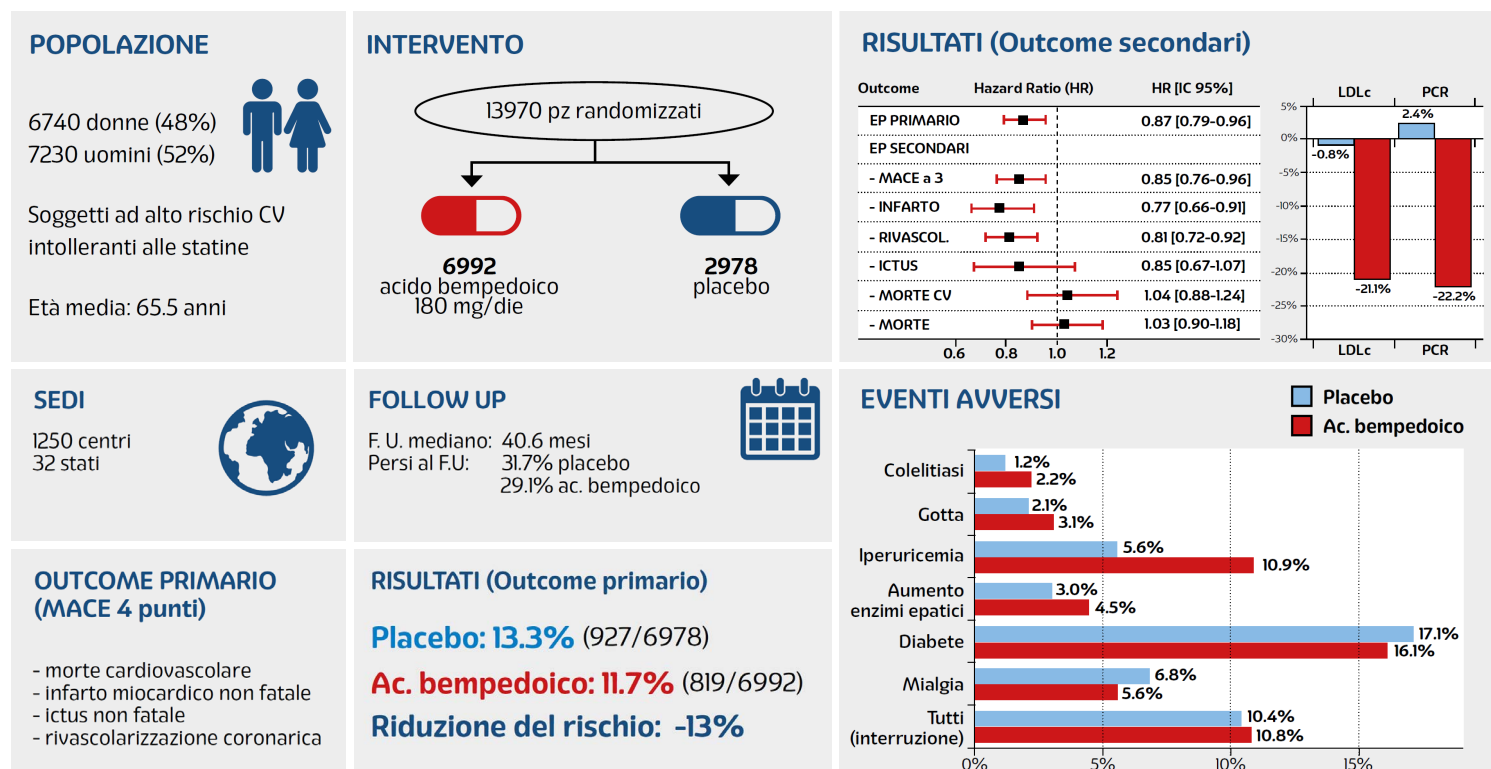


Razionale di utilizzo dell'acido bempedoico in pazienti intolleranti alle statine.
Rivista SIMG 2023;30 (03):8-9.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie.

La reale prevalenza della intolleranza alle statine è molto dibattuta. Non esiste, infatti, una definizione univoca, inoltre gli studi hanno fornito stime significativamente diverse nei trial, nei quali la prevalenza è risultata più bassa, rispetto agli studi osservazionali. Tale differenza è stata spiegata almeno in parte come prodotto del cosiddetto “effetto nocebo”. Una recente meta-analisi¹, adottando criteri forniti da varie società scientifiche ed esaminando studi eseguiti in diversi contesti, ha documentato una prevalenza complessiva del 9,1%, del 4,9% negli studi randomizzati e controllati, del 17% negli studi di coorte. Ricordiamo che le definizioni di “intolleranza alle statine” delle principali società scientifiche prevedono che si debba documentare un miglioramento del sintomo considerato effetto avverso dopo la sospensione della terapia e, possibilmente, la sua ricomparsa in seguito alla ripresa della terapia. Inoltre, è necessario verificare che nella genesi dell'evento avverso non abbiano contribuito fattori predisponenti o interazioni tra farmaci. In tutti questi pazienti definiti intolleranti alle statine, la ricerca di farmaci alternativi ma allo stesso tempo efficaci rappresenta l'obiettivo principale del clinico. Di recente, la somministrazione di acido bempedoico, alla dose di 180 mg/die, in soggetti ad alto rischio cardiovascolare intolleranti alle statine, ha dimostrato di ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL (LDLc) e di proteina C reattiva (PCR), traducendosi in una minore incidenza (-13%) rispetto al placebo di eventi cardiovascolari maggiori. E' il risultato di uno studio clinico multicentrico, randomizzato e controllato con placebo, pubblicato di recente sul New England Journal of Medicine² che ha coinvolto quasi 14.000 pazienti ad alto rischio cardiovascolare, di età compresa tra 18 e 85 anni, di cui il 48% donne e il 70% con malattia cardiovascolare documentata (prevenzione secondaria). In questo studio, i pazienti erano considerati eleggibili se non potevano o non

Figura 1 - Disegno e risultati dello studio CLEAR (Colesterolo Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen).



volevano assumere una statina a causa di un evento avverso occorso o peggiorato durante la terapia con statine ma che si era risolto o era migliorato dopo la sospensione del farmaco.

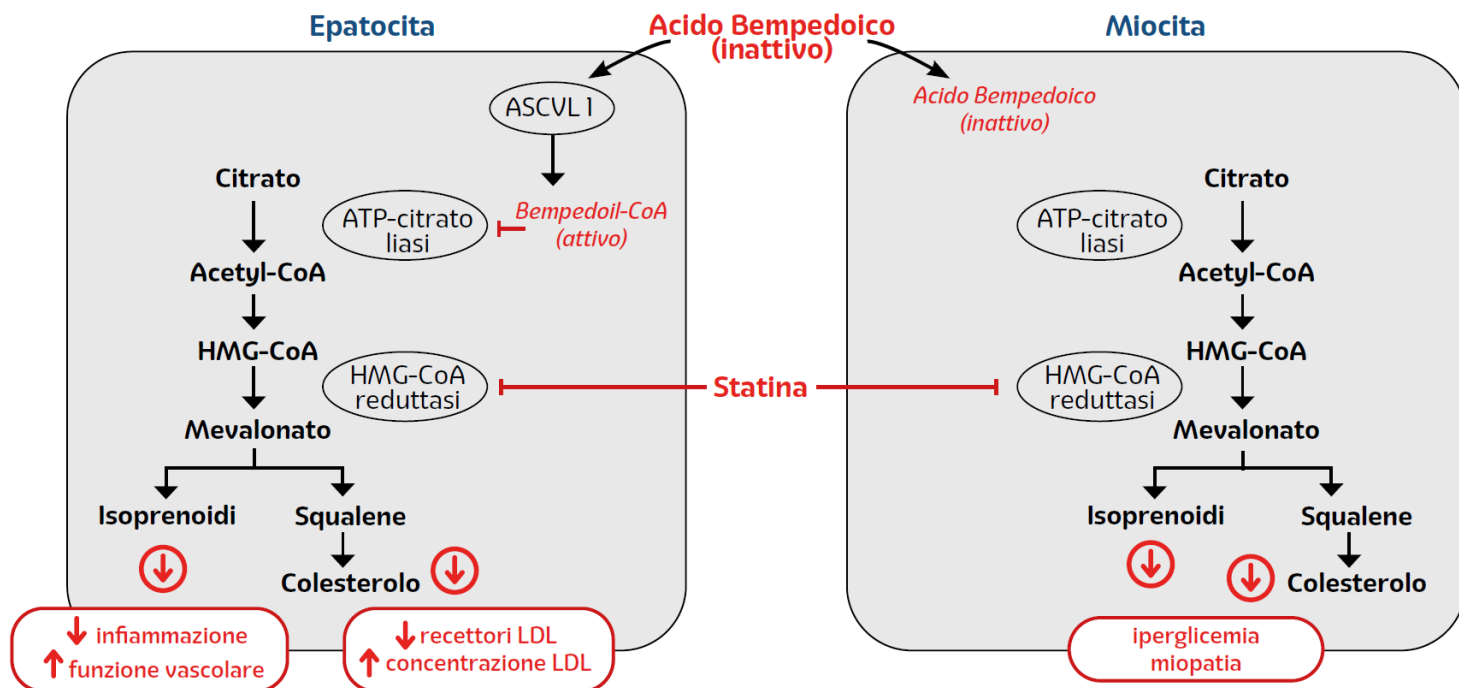
Le caratteristiche dello studio ed i principali risultati sono rappresentati nella *Figura 1*. Dopo sei mesi di trattamento, nel braccio di intervento si è osservata una riduzione di oltre il 20% delle concentrazioni plasmatiche di LDLc e PCR. Dopo un follow-up mediano di 40.6 mesi, l'incidenza dell'outcome primario (composto da: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e rivascolarizzazione miocardica) si è ridotta del 13% nei pazienti trattati con acido bempedoico rispetto ai controlli non trattati.

Per quanto riguarda la tollerabilità, l'incidenza degli eventi avversi tipici delle statine (mialgie e maggiore incidenza di diabete) nei pazienti trattati è risultata paragonabile o inferiore a quella del braccio di controllo mentre si è osservata una maggiore incidenza di iperuricemia, gotta e colelitiasi. Questi risultati sono particolarmente interessanti perché ottenuti in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, intolleranti alle statine, nei quali si rende necessario un approccio farmacologico alternativo.

Si tratta di una popolazione non trascurabile, infatti si stima che circa il 9% dei soggetti eleggibili al trattamento con statine rifiutano il trattamento a causa di effetti collaterali non sopportabili, soprattutto mialgie¹. Sappiamo che l'ezetimibe in monoterapia è in grado di determinare una riduzione della concentrazione di LDLc e dell'incidenza di eventi piuttosto modesta. Gli inibitori della proteina PCSK9 sono molto più efficaci ma anche molto più costosi e somministrabili solo per via parenterale.

La disponibilità di un nuovo farmaco, efficace per via orale, che non presenta gli effetti collaterali tipici delle statine, rappresenta pertanto un indubbio vantaggio.

Figura 2 - Meccanismo d'azione delle statine e dell'acido bempedoico. ASCVL1 = very long chain acyl-CoA synthetase 1, enzima che trasforma l'acido bempedoico in bempedoil-CoA rendendolo attivo nella cellula epatica.



La tollerabilità dell'acido bempedoico è dovuta al fatto che questa molecola, pur agendo con un meccanismo simile a quello delle statine, inibendo un enzima chiave della catena metabolica che dal citrato porta al mevalonato e alla sintesi del colesterolo (Figura 2), è in realtà un pro-farmaco che necessita di essere attivato da un enzima presente nell'epatocita ma non in molti altri tessuti periferici, compreso il muscolo scheletrico. In Italia l'AIFA ha da pochi mesi approvato la rimborsabilità dell'acido bempedoico, in monoterapia o in associazione pre-constituita con l'ezetimibe, per il trattamento dell'ipercolesterolemia nelle seguenti condizioni:

- in associazione con una statina o con una statina in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti non in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con la dose massima tollerata di una statina;
- in monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o nei quali ne è controindicato l'uso.

Bibliografia

1. Nissen SE, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353-1364.
2. Bytyçi I, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:3213-23.