



Gli inibitori di PCSK9: presente e futuro della terapia ipocolesterolemizzante

PCSK9 inhibitors: present and future of cholesterol-lowering therapy

Laura Ermini¹, Marco Prastaro², Chiara Villani³

¹SIMG Bologna; ²SIMG Cosenza; ³SIMG Taranto

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Gli inibitori di PCSK9: presente e futuro della terapia ipocolesterolemizzante Rivista SIMG 2026; 33 (03):8-11.

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



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza: solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

IL CONTESTO

È ormai un dato consolidato che la concentrazione di lipoproteine aterogene non è soltanto un fattore di rischio cardiovascolare, ma un vero e proprio fattore eziologico e che l'esposizione prolungata a livelli più bassi di colesterolo LDL (LDL-c) nel sangue è associata ad una riduzione significativa del rischio di coronaropatia¹. Per tali motivi, la concentrazione di LDL-c rappresenta uno degli obiettivi cardine della prevenzione cardiovascolare e deve essere controllata efficacemente, il più precocemente possibile e il più a lungo possibile. Per comprendere tutti questi aspetti, è stato coniato il termine di "burden LDL" ovvero di esposizione cumulativa a livelli elevati di LDL-c, misurabile come "cholesterol-years", in analogia a quanto si fa, per esempio, con l'esposizione al fumo di tabacco.

L'aggiornamento delle linee guida ESC/EAS 2025 sul trattamento delle dislipidemie² ribadisce obiettivi terapeutici particolarmente stringenti: nei soggetti a rischio molto alto, il target di LDL-C resta <55 mg/dL in prevenzione primaria, mentre nei pazienti a rischio "estremo" (ovvero affetti da malattia aterosclerotica accertata pluridistrettuale o da eventi cardiovascolari ricorrenti) arriva a <40 mg/dL.

Per il Medico di Medicina Generale (MMG), tali indicazioni non hanno soltanto un valore prescrittivo, ma delineano un quadro operativo in cui la stima del rischio, il monitoraggio e la rivalutazione periodica della risposta terapeutica, nonché l'identificazione precoce dei pazienti non a target diventano parte integrante delle misure di prevenzione attuate quotidianamente.

Nonostante la disponibilità di terapie ipolipemizzanti efficaci (Figura 1), il raggiungimento di target sempre più ambiziosi è spesso insoddisfacente nella pratica clinica. Questo fenomeno è particolarmente evidente nei pazienti che hanno subito una sindrome coronarica acuta (SCA), nei quali le statine restano il trattamento di prima linea e hanno modificato in modo sostanziale

non solo la storia naturale della dislipidemia, ma più in generale la prognosi cardiovascolare. Tuttavia, solide evidenze indicano che, in questa categoria di pazienti, la terapia ipolipemizzante intensiva viene prescritta non costantemente e che, dopo la dimissione, vengono effettuati pochi aggiustamenti posologici, con il risultato che la maggior parte dei pazienti non raggiunge il target terapeutico³.

Il mancato raggiungimento degli obiettivi di LDL-c nei pazienti in terapia con agenti ipolipemizzanti potrebbe essere ricondotto a diversi fattori, tra cui la non ottimale aderenza e persistenza alla terapia (dal 25 al 50% dei pazienti non assume correttamente le statine), l'inerzia prescrittiva del medico, il timore ingiustificato verso livelli molto bassi di LDL-c, che si sono dimostrati invece, ben tollerati. Tutto ciò in contrasto con il principio "the lower, the earlier, the better", ormai consolidato in ambito di prevenzione cardiovascolare e supportato da una ampia letteratura. Già nel 2022, un consenso di esperti dell'American College of Cardiology aveva indicato la necessità, in casi selezionati, di associare o sostituire le statine con altri agenti ipolipemizzanti⁴. In questo contesto si collocano gli inibitori della Proproteina Convertase Subtilisin/Kexin tipo 9 (PCSK9i).

Introdotti nel 2015, evolocumab e alirocumab hanno ampliato in modo significativo le possibilità terapeutiche. Questi anticorpi monoclonali sono in grado di ridurre l'LDL-c fino al 60% e hanno dimostrato, in ampi trial randomizzati condotti in pazienti in prevenzione secondaria già trattati con statine, di ridurre significativamente il rischio di eventi cardiovascolari^{6,7}.

In Italia, la prescrizione dei PCSK9i resta oggi affidata ai centri specialistici, con definizione della rimborsabilità attraverso piano terapeutico. In questo contesto il ruolo del MMG è centrale nella stratificazione del rischio, nel corretto invio dei pazienti candidabili, nella verifica dell'aderenza e nell'integrazione del follow-up con lo specialista.

LA FARMACOLOGIA

La farmacodinamica dei PCSK9i si fonda sulla modulazione del *turnover* del recettore LDL. Diversamente dalle statine, che regolano la sintesi di colesterolo mediante blocco selettivo e competitivo della HMG-CoA reduttasi, e dall'ezetimibe, che ne riduce l'assorbimento enterico, i PCSK9i agiscono bloccando la proteina che promuove la degradazione dei recettori per le LDL (**Figura 2**). Ne consegue un aumento del numero dei recettori disponibili sulla cellula epatica e una più attiva rimozione delle LDL dal circolo⁵. Mentre gli anticorpi monoclonali neutralizzano la proteina già sintetizzata, un altro farmaco già presente in commercio, l'inclisiran, ne riduce la sintesi agendo sull'RNA. Evolocumab e alirocumab sono anticorpi monoclonali completamente umani (presenza di sequenze amminoacidiche di origine umana che determinano usualmente un rischio di immunogenicità inferiore rispetto agli anticorpi chimerici o umanizzati.), il cui impiego è ormai ampiamente collaudato in lipidologia clinica.

La posologia prevede per evolocumab la somministrazione di 140 mg ogni due settimane oppure 420 mg una volta al mese; alirocumab è invece impiegato alla dose di 75 o 150 mg ogni due settimane, con possibilità di formulazioni mensili in specifici contesti clinici. La riduzione di LDL-c è marcata e stabile nel tempo, con valori attesi superiori al 50–60% rispetto al basale (**Figura 1**). L'aggiunta di un PCSK9i, quindi, consente spesso di raggiungere target di LDL-c che risultano difficilmente ottenibili con la sola associazione statina-ezetimibe. Studi randomizzati e controllati hanno ormai documentato la capacità degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 di

attenuare il rischio di eventi cardiovascolari. Lo studio FOURIER, condotto su oltre 27.000 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, già in terapia con statine, ha mostrato una riduzione di LDL-c del 59% e una significativa riduzione del 15% degli eventi cardiovascolari⁶.

Risultati analoghi sono emersi dallo studio ODYSSEY OUTCOMES, che ha coinvolto quasi 19.000 pazienti con recente SCA, già in terapia con statine ad alta intensità. In questo studio l'aggiunta di alirocumab ha determinato una riduzione del colesterolo LDL di circa il 60% associata ad una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo⁷.

Nella pratica clinica i PCSK9i sono generalmente ben tollerati. Gli effetti indesiderati più frequenti sono rappresentati da lievi reazioni di lieve entità nel sito di iniezione e sintomi simil-influenzali.

Un ulteriore vantaggio dei PCSK9i è la capacità di ridurre anche la concentrazione di Lp(a), sebbene in misura inferiore rispetto ai farmaci specificamente sviluppati per questo bersaglio⁸.

Alla luce di tali evidenze, i PCSK9i rappresentano una valida opzione terapeutica nei pazienti dislipidemici ad alto rischio cardiovascolare, intolleranti alle statine o non a target, nonostante alcune limitazioni che possono condizionarne l'impiego nella pratica clinica, quali il costo elevato, la somministrazione parenterale e l'approvvigionamento presso le farmacie territoriali.

LE PROSPETTIVE

Le terapie anti-PCSK9 sono nate come opzione di nicchia per pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare, spesso già seguiti

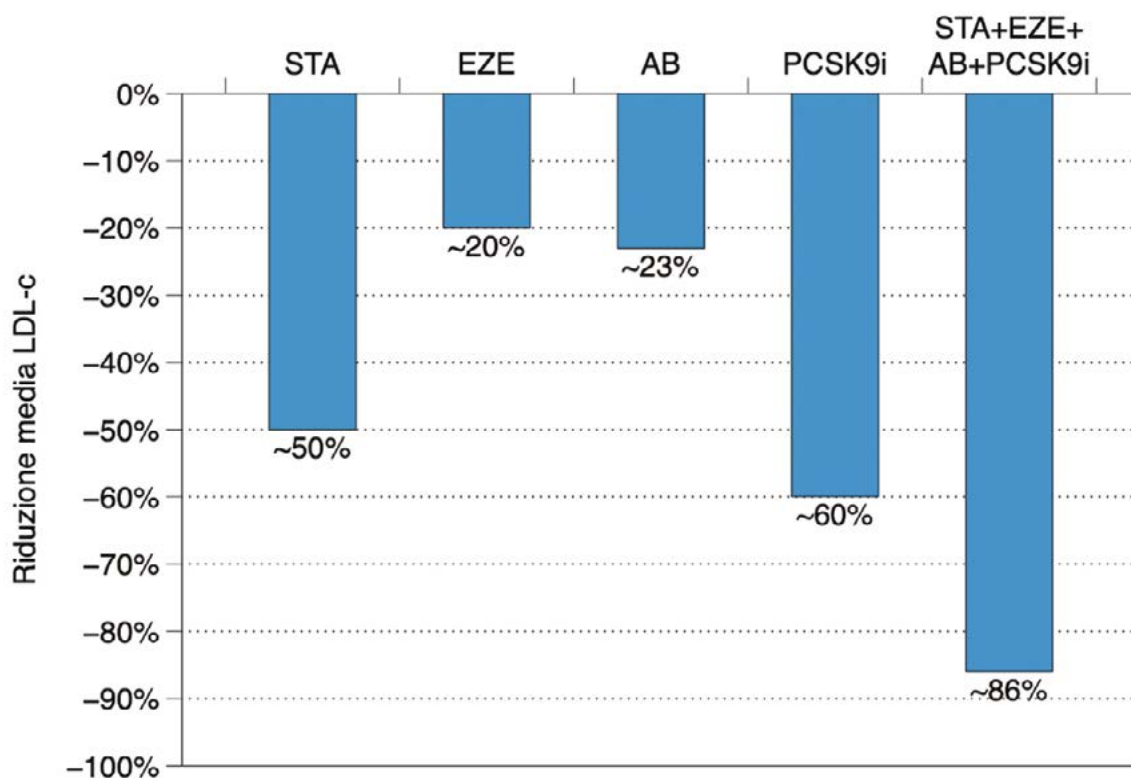


Figura 1 – Efficacia dei farmaci ipocolesterolemizzanti espressa come riduzione percentuale media del colesterolo LDL. STA: statine ad alta efficacia; EZE: ezetimibe; AB: acido bempedoico; PCSK9i: inibitori dell'enzima PCSK9

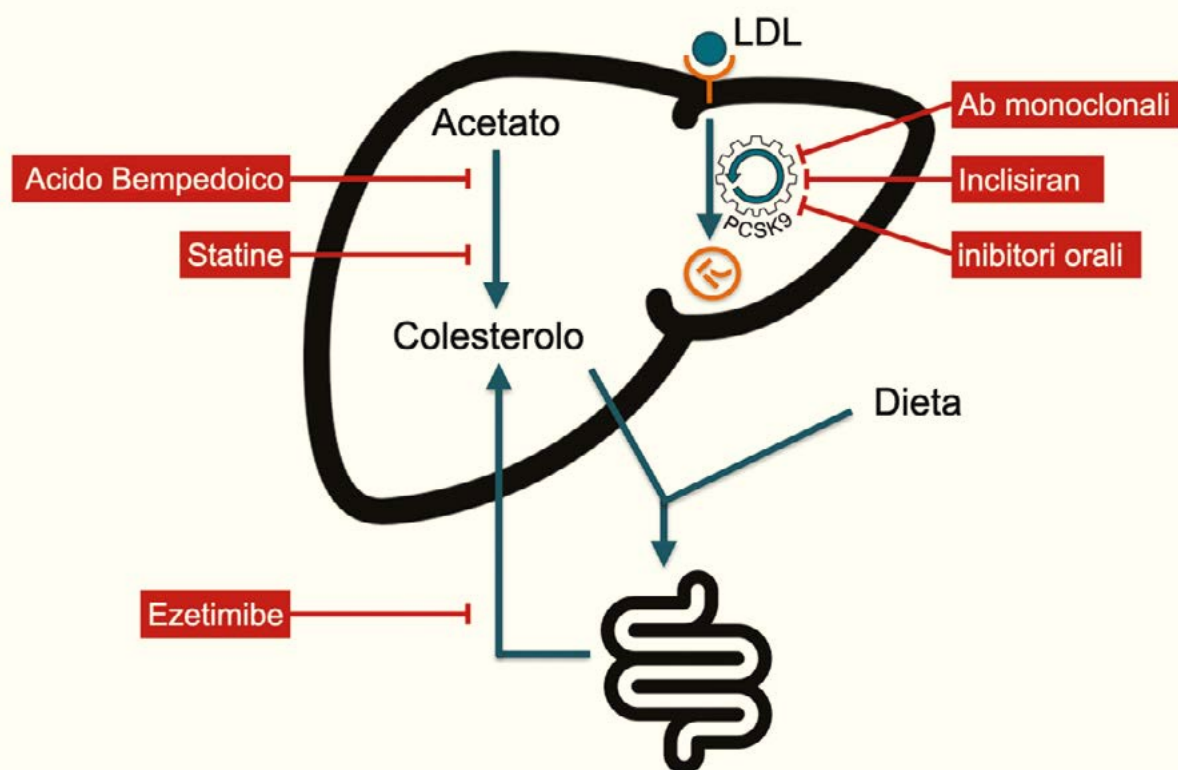


Figura 2 - Meccanismo d'azione dei farmaci ipocolesterolemizzanti

in ambito specialistico, che non raggiungono il target di LDL-c nonostante statine ad alta intensità ed ezetimibe. A prima vista sembrerebbe quindi un terreno lontano dalla pratica quotidiana del MMG. In realtà, l'evidenza disponibile consente di delineare un ruolo già oggi significativo per la Medicina Generale e, soprattutto, scenari futuri in cui il MMG potrebbe diventare il principale regista di queste terapie.

a. Il ruolo attuale del MMG

Il primo compito della Medicina Generale è l'identificazione dei candidati alla terapia. Le linee di ricerca indicano i PCSK9i per pazienti a rischio alto e molto alto, con malattia aterosclerotica documentata o ipercolesterolemia familiare che non raggiungono i target nonostante terapia con statine/ezetimibe al massimo dosaggio consentito. Il MMG, che conosce storia clinica, familiarità, stile di vita e aderenza del paziente, è in una posizione ideale per identificare chi rientra in questi profili e pianificare l'invio allo specialista o ai centri dedicati.

I dati di "vita reale" sono particolarmente rilevanti per il territorio. Nel registro italiano AT-TARGET-IT, 798 pazienti trattati con alirocumab o evolocumab hanno ottenuto una riduzione mediana di LDL-c del 64.9%, con il 63.8% a target; aderenza e persistenza sono risultate molto elevate (oltre il 95% fino a 18 mesi) e solo il 3.5% ha interrotto la terapia⁹. Tuttavia, una recente metanalisi ha evidenziato una progressiva riduzione dell'aderenza nel tempo e una quota non trascurabile di interruzioni della terapia, indicando la necessità di un supporto continuativo, tipico della medicina generale¹⁰.

Oggi, i PCSK9i sono ancora poco prescritti rispetto alla numerosità dei pazienti eleggibili: dati di *real world*¹¹ dimostrano che meno dell'1% dei soggetti con dislipidemia o coronaropatia riceve un PCSK9i, pur con un uso in crescita negli anni. Questo suggerisce un'ampia sottoutilizzazione e un margine di miglioramento in cui il MMG può giocare un ruolo chiave nel sollecitare la valutazione specialistica quando la terapia convenzionale non basta.

b. Nuove formulazioni e impatto organizzativo

La prima generazione di PCSK9i è rappresentata dagli anticorpi monoclonali (alirocumab, evolocumab), la necessità di iniezioni frequenti e i costi elevati hanno finora limitato l'adozione su larga scala. L'arrivo di inclisiran, un siRNA, introduce un modello diverso: poche somministrazioni annue, con controllo prolungato dei livelli di LDL-c. Questa caratteristica si presta a percorsi strutturati, potenzialmente gestibili anche in ambito territoriale (*day service*, sedute programmate in casa di comunità o ambulatori multiprofessionali).

Ancora più interessante per il futuro del MMG è lo sviluppo di molecole orali antiPCSK9 (piccole molecole e peptidi mimetici) pensate proprio per superare i limiti di costo e somministrazione degli anticorpi e dei siRNA. Queste terapie hanno già dimostrato, nel medio periodo, una efficacia ed una tollerabilità paragonabili alle formulazioni parenterali¹², caratteristiche che, se confermate in studi a lungo termine, potrebbero aprire la strada ad un uso esteso ed essere affidate al MMG in modo analogo alle altre terapie ipolipemizzanti.

c. Il futuro

Guardando avanti, diversi filoni di ricerca prefigurano un cambiamento di scenario:

- I PCSK9i vengono ormai considerati una componente strutturale delle strategie di prevenzione, insieme a statine, ezetimibe e altre molecole emergenti. Ciò significa che, con la progressiva riduzione dei costi e la semplificazione delle modalità di somministrazione, è plausibile un loro impiego più precoce e ampio, anche in prevenzione primaria ad alto rischio, ambito tipicamente "territoriale".
- Nuove piattaforme come vaccini antiPCSK9 e *gene therapy/editing* mirano a effetti di lunghissima durata o addirittura "one-shot". In questi scenari, il ruolo del MMG si sposterebbe dal solo invio alla valutazione dell'opportunità di interventi così intensivi, alla gestione del *follow-up* a lungo termine per sicurezza, comorbidità e interazioni.
- Poiché PCSK9 è coinvolta anche in altre patologie (infiammazione, NAFLD, alcune forme di cancro, sepsi), si aprono ipotesi di impiego extra-cardiovascolare. Qualora alcune di queste indicazioni si consolidassero, il MMG potrebbe trovarsi a integrare gli inibitori di PCSK9 in percorsi complessi, condivisi con oncologi, epatologi e altri specialisti.

In questi scenari, in realtà ancora piuttosto lontani dalla pratica clinica, al MMG potranno essere richieste competenze crescenti nel gestire il "*cholesterol lowering intensivo*": valutare chi beneficia davvero di livelli di LDL-c estremamente bassi, come integrare queste terapie con le altre cure croniche del paziente, come sostenere l'aderenza, come monitorare eventuali effetti a lungo termine.

CONCLUSIONI

Gli inibitori di PCSK9 rappresentano oggi uno strumento potente ma ancora poco sfruttato nella pratica clinica dove molti pazienti ad alto rischio restano lontani dai target di LDL-c. La Medicina Generale ha già ora un ruolo decisivo nel riconoscere i candidati alla terapia, facilitare l'accesso e sostenere aderenza e persistenza. Le innovazioni tecnologiche (siRNA, terapie orali, *gene editing*) e l'ampliamento delle indicazioni promettono di spostare sempre più la gestione di queste terapie verso il territorio, trasformando il MMG da semplice "segnalatore" a vero coordinatore di percorsi di prevenzione cardiovascolare intensiva.

MESSAGGI CHIAVE

- Il colesterolo LDL non è solo un fattore di rischio, ma un fattore causale dell'aterosclerosi; la riduzione precoce e prolungata dell'esposizione alle LDL ("LDL burden") è associata a una minore incidenza di eventi cardiovascolari.
- Molti pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto non raggiungono i target raccomandati di LDL-c nonostante la disponibilità di terapie efficaci.
- Gli inibitori di PCSK9 possono ridurre il colesterolo LDL di circa il 60% e hanno dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti in prevenzione secondaria.
- Il MMG svolge un ruolo fondamentale nell'identificazione dei pazienti candidabili, nella verifica dell'aderenza terapeutica e nell'invio appropriato ai centri specialistici.
- Inclisiran e i nuovi inibitori orali di PCSK9 potrebbero favorire una più ampia diffusione delle strategie di riduzione intensiva del colesterolo LDL anche in ambito territoriale.
- Il futuro della prevenzione cardiovascolare sarà sempre più orientato verso interventi precoci, personalizzati e finalizzati al raggiungimento di target lipidici più stringenti.

Bibliografia

1. Ference BA, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2631-39.
2. Mach F, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2025;46:4359-78.
3. Ray KK, et al. EU-wide crosssectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279-89.
4. Lloyd-Jones DM, et al. 2022 ACC expert consensus decision pathway on the role of nonstatin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022;80:1366-418.
5. Garwood CL, et al. Current and emerging PCSK9-directed therapies to reduce LDL-C and ASCVD risk: a state-of-the-art review. *Pharmacotherapy* 2025;45:54-65.
6. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
7. Schwartz GG, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
8. Mulligan MD, et al. Lipoprotein(a) reduction with inclisiran, alirocumab, evolocumab, enlicotide, and lerodalcibep: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Lipidol* 2026;S1933-2874(26)00091-7.
9. Gargiulo P, et al. Strike early-stroke strong lipid-lowering strategy with proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in acute coronary syndrome patients: real-world evidence from the AT-TARGET-IT registry. *Eur J Prev Cardiol* 2024;31:1806-16.
10. Blais JE, et al. Adherence to PCSK9 inhibitors in clinical practice: systematic review and meta-analysis of observational studies. *JACC Adv* 2026;5:102733.
11. Chamberlain AM, et al. PCSK9 inhibitor use in the real world: data from the National Patient-Centered Research Network. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011246.
12. Olmastroni E, et al. Efficacy and safety of oral PCSK9 inhibitors: insights from a meta-analysis of RCTs. *Eur J Prevent Cardiol* 2026;