



Clear Pathway: il progetto di Piemonte e Valle D'Aosta per ottimizzare la terapia ipolipemizzante

Un approccio condiviso per colmare il gap tra evidenze e real world

La riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) rappresenta uno degli obiettivi fondamentali della prevenzione cardiovascolare, grazie alla solida evidenza che associa in modo proporzionale l'abbattimento dei livelli lipidici alla riduzione degli eventi cardiovascolari. Nonostante ciò, numerosi dati di pratica clinica reale mostrano come una percentuale rilevante di pazienti non raggiunga i target raccomandati dalle linee guida internazionali. Tale mancato controllo lipidico contribuisce in maniera significativa al persistere di un rischio cardiovascolare residuo, evidenziando un divario ancora marcato tra le raccomandazioni teoriche e la loro effettiva applicazione nel real world. In questo contesto si inserisce il progetto Clear Pathway, "Il trattamento del paziente dislipidemico al centro", con l'obiettivo di proporre un modello decisionale pragmatico, condiviso e orientato alla personalizzazione della terapia ipolipemizzante, con particolare attenzione all'impiego integrato delle terapie orali ed al ruolo dell'acido bempedoico. L'iniziativa, coordinata dai dottori Federico Nardi, Giuseppe Musumeci, Ferdinando Varbella e dal Professor Giuseppe Patti, ha portato ad una pubblicazione nel Giornale Italiano di Cardiologia (G Ital Cardiol.

2026 Feb;27(2):130-140). Il progetto ha adottato una metodologia mini-Delphi per raccogliere il parere di un panel di 34 cardiologi ospedalieri provenienti da 26 strutture di Piemonte e Valle d'Aosta, selezionati per garantire un'adeguata rappresentatività delle diverse realtà cliniche e una consolidata esperienza nella gestione del paziente dislipidemico. Il panel ha valutato complessivamente 20 statement, suddivisi in tre macroaree tematiche: strategie di combinazione orale e formulazioni a dose fissa; utilizzo della distanza dal target di C-LDL come guida alle decisioni terapeutiche; personalizzazione del trattamento in relazione a specifici profili clinici. Ogni affermazione è stata votata mediante scala Likert a 5 punti ed è stata considerata approvata in presenza di un punteggio medio ≥ 4.0 . Dopo un primo round, 17 statement hanno raggiunto il consenso; i tre rimanenti sono stati riformulati e approvati nel secondo round, portando all'approvazione finale di tutti gli statement. Nella prima macroarea, dedicata alle strategie di combinazione orale e alle formulazioni a dose fissa, il panel ha espresso un ampio consenso sull'importanza di superare un approccio rigidamente sequenziale alla terapia ipolipemizzante. L'utilizzo precoce di combinazioni orali,

anche a dose fissa, è stato riconosciuto come strumento efficace per ottenere riduzioni più marcate e rapide del C-LDL, riducendo l'esposizione cumulativa al colesterolo nel tempo. In questo contesto, la combinazione di statine, ezetimibe e acido bempedoico consente di massimizzare l'efficacia ipolipemizzante mantenendo un profilo di tollerabilità favorevole. Un aspetto centrale di questa macroarea riguarda il ruolo dell'aderenza e della persistenza terapeutica: il panel ha sottolineato come la semplificazione dello schema terapeutico e l'impiego di formulazioni a dose fissa possano migliorare in modo significativo la continuità del trattamento, rappresentando un determinante cruciale dell'efficacia clinica nella pratica reale. La seconda macroarea ha esplorato il concetto di distanza dal target di C-LDL come criterio operativo per guidare le decisioni terapeutiche. Il panel ha condiviso che la valutazione del gap residuo rispetto all'obiettivo raccomandato rappresenta uno strumento utile per modulare l'intensità del trattamento, riducendo il rischio di inerzia terapeutica e favorendo un approccio più tempestivo e proporzionato. All'interno di questa macroarea si colloca la discussione relativa ai pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS), che ha rappresentato uno dei punti più complessi del processo di consenso. Uno statement iniziale proponeva l'impostazione di una triplice terapia ipolipemizzante orale (statina ad alta dose, ezetimibe ed acido bempedoico) con un percorso fast-track in pazienti ACS naïve al trattamento e con valori basali di C-LDL inferiori a 140 mg/dL (Figura 1). Tale affermazione non ha ottenuto inizialmente il consenso del panel. Nel corso della discussione è stato sottolineato come l'ACS non

rappresenti un'entità clinica omogenea e come esistano sottogruppi di pazienti caratterizzati da un rischio cardiovascolare particolarmente elevato, quali quelli con malattia coronarica multivasale, diabete mellito o arteriopatia periferica. In questi profili, le sottoanalisi del trial Fourier hanno evidenziato una risposta particolarmente marcata alla terapia con evolocumab, con un number need to treat (NNT) significativamente più basso rispetto alla popolazione complessiva. Alla luce di tali considerazioni, il panel ha ritenuto che in questi pazienti una strategia basata esclusivamente su una triplice terapia orale potesse non rappresentare l'opzione più appropriata. Lo statement è stato pertanto riformulato escludendo i pazienti ACS con questi fattori di rischio aggiuntivi, per i quali un approccio terapeutico più intensivo, includente precocemente l'impiego di un inibitore di PCSK9 in associazione alla terapia orale, è apparso più coerente con il profilo di rischio del paziente. La versione finale dello statement, così rielaborata, ha ottenuto il consenso del panel. La terza macro area ha approfondito il tema della personalizzazione della terapia ipolipemizzante in relazione a specifici profili clinici, sottolineando la necessità di adattare le strategie di trattamento alle caratteristiche individuali del paziente, in particolare nei contesti di maggiore complessità clinica. Il panel ha riconosciuto come, nella pratica reale, una quota significativa di pazienti ad alto e altissimo rischio presenti comorbidità, fragilità o problematiche di tollerabilità che possono limitare l'applicabilità di approcci terapeutici standardizzati. In questo contesto, il consenso è risultato particolarmente elevato nei pazienti intolleranti alle statine, nei quali l'acido bempedoico



Figura 1

rappresenta una valida opzione terapeutica grazie al suo meccanismo d'azione selettivo a livello epatico e al favorevole profilo di tollerabilità. In tale ambito, il panel ha richiamato l'importanza dei risultati del trial CLEAR Outcomes, che ha fornito evidenze solide sull'efficacia clinica dell'acido bempedoico nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti intolleranti alle statine, rafforzandone il razionale d'impiego in questa popolazione. Ulteriori profili clinici nei quali è stato riconosciuto un ruolo rilevante per le strategie di combinazione orale includono il paziente anziano, il paziente con diabete mellito, i soggetti con arteriopatia periferica e quelli con sindrome coronarica cronica. In questi contesti, la possibilità di ottenere riduzioni significative di C-LDL mediante terapie orali ben tollerate è stata considerata un elemento chiave per garantire persistenza terapeutica e sostenibilità del trattamento nel lungo periodo. Nel complesso, Clear Pathway

propone un modello di gestione della dislipidemia basato su terapie orali integrate, sull'utilizzo della distanza dal target come strumento decisionale e sulla personalizzazione del trattamento in base al profilo clinico del paziente. Le raccomandazioni emerse non intendono sostituire le linee guida, ma offrire un supporto operativo per facilitarne l'implementazione nella pratica clinica quotidiana. Questo approccio risulta coerente con l'aggiornamento 2025 delle linee guida ESC 2019 sulla gestione delle dislipidemie, nel quale l'acido bempedoico assume un ruolo più rilevante non solo nei pazienti intolleranti alle statine, ma anche nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto. In tale prospettiva, l'integrazione dell'acido bempedoico nelle strategie di combinazione orale può contribuire a migliorare il raggiungimento dei target di C-LDL e a ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari nella pratica reale. ♥