



Colesterolo LDL inferiore a 55 mg/dL nei pazienti a rischio elevato o molto elevato

Data 02 aprile 2026
Categoria cardiovascolare

I risultati dello studio Ez-PAVE suggeriscono che nei pazienti con patologia aterosclerotica a rischio elevato o molto elevato è utile arrivare a target di colesterolo LDL inferiori a 55 mg/dL.

Nei soggetti con rischio cardiovascolare alto o molto alto, soprattutto in prevenzione secondaria, si consiglia un target di colesterolo LDL inferiore a 55 mg/dl. Tuttavia questa raccomandazione deriva da evidenze di tipo indiretto estrapolate da studi precedenti che confrontavano farmaci tra loro o verso placebo, mentre mancavano RCT che avessero confrontato due target di LDL tra loro. A colmare questa lacuna arriva ora lo studio Ez-PAVE.

I ricercatori hanno arruolato 3.048 pazienti in 17 centri in Corea del Sud. I partecipanti avevano un'età media di 64 anni e il 21% erano donne. Tutti avevano patologia cardiovascolare definita dalla presenza di una delle seguenti condizioni: sindrome coronarica acuta (SCA) pregressa, angina stabile con evidenza obiettiva, rivascolarizzazione, ictus o TIA, o arteriopatia periferica. La coorte riflette complessivamente una popolazione ad alto/altissimo rischio, per l'elevata prevalenza di SCA pregressa, rivascolarizzazione e diabete. I pazienti assegnati al target < 55 mg/dL erano trattati con statina da sola o statina + ezetimibe. Anche nel gruppo < 70 mg/dL i pazienti erano trattati allo stesso modo. Era incoraggiata la titolazione delle dosi e l'aggiunta di ezetimibe prima di ricorrere agli inibitori di PCSK9. Il follow up mediano è stato di 3 anni.

L'endpoint primario (composito di morte cardiovascolare, IMA non fatale, ictus non fatale, qualsiasi rivascolarizzazione o ospedalizzazione per angina instabile) si è verificato nel 6,6% del gruppo target < 55 mg/dL e nel 9,7% del gruppo target < 70 mg/dL, con una riduzione del rischio in termini relativi del 33% a favore del target più aggressivo (NNT = 32 in 3 anni). Questo beneficio era dovuto principalmente dalla riduzione dell'infarto non fatale e delle rivascolarizzazioni. Anche l'endpoint composto da morte cardiovascolare, IMA o ictus risultava significativamente inferiore nel gruppo più intensivo (2,3% vs 3,6%; NNT = 76).

Il livello mediano di LDL-C si era ridotto a 56 mg/dL nel gruppo intensivo e a 66 mg/dL nel gruppo meno intensivo. Non si sono notate differenze di risultato tra i vari sottogruppi e questo suggerisce che i benefici siano validi per un'ampia gamma di pazienti con malattia cardiovascolare.

Non si sono osservate differenze significative nel profilo di sicurezza tra i due gruppi, con tassi simili di sintomi muscolari e diabete di nuova insorgenza. L'elevazione della creatinina era meno frequente nel gruppo intensivo (effetto nefroprotettivo?).

Non vanno taciuti però alcuni limiti. Lo studio non era in cieco, in quanto i clinici dovevano conoscere il target di LDL assegnato. Inoltre, il trial è stato condotto interamente in Corea del Sud con partecipanti di etnia est-asiatica, limitando potenzialmente la generalizzabilità ad altre popolazioni. Nel gruppo intensivo, il 39% dei pazienti non ha mai raggiunto il target < 55 mg/dL. Durante il periodo dello studio, terapie non-statiniche più recenti come inclisiran e acido bempedoico non erano disponibili in Corea del Sud, e l'uso degli inibitori di PCSK9 era limitato.

Un editoriale di commento osserva che il meccanismo del beneficio osservato non è del tutto chiaro. È possibile che la popolazione est-asiatica studiata sia più propensa a beneficiare di livelli più bassi di LDL. Inoltre sottolinea che esistono pochi dati su come la riduzione del rischio possa differire in una popolazione est-asiatica rispetto ad altre popolazioni, e questo richiede la conferma in studi futuri. Infine non è chiaro se anche nei pazienti in prevenzione primaria ad alto/altissimo rischio si debba puntare a livelli di LDL-C inferiori a 70 mg/dL.

Che dire? Le nuove linee guida ACC/AHA 2026 sulla dislipidemia enfatizzano una strategia "earlier and lower for longer", raccomandando target di LDL-C più intensivi, in particolare nei pazienti con fattori di rischio o malattia aterosclerotica subclinica, per massimizzare la riduzione del rischio cardiovascolare a lungo termine. Lo studio Ez-PAVE, pur con i suoi limiti, giustifica tali raccomandazioni, almeno fino a che non ci saranno altri RCT di conferma o smentita (la storia della ricerca in medicina ci ha abituati a improvvisi testa-coda con raccomandazioni smentite da evidenze successive).

Renato Rossi

Bibliografia

Lee YJ, Lee S et al. Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease for the Ez-PAVE Investigators. N Engl J Med. March 28, 2026. DOI: 10.1056/NEJMoa2600283

2. Probstfield JL, Branch KRH. Paving the Road toward Targeted Lipid Lowering. N Engl J Med. March 28, 2026. DOI: 10.1056/NEJMe2601725