

**COLLANA EDITORIALE AMD
AGGIORNAMENTI 2013**

Direttore Scientifico: Carlo B. Giorda

L'Innovazione nel trattamento delle Dislipidemie

Il valore di Ezetimibe

Alberto Corsini, Stefano Bellosta, Carlo B. Giorda, Enzo Manzato,
Gerardo Medea, Roberto Pontremoli, Massimo Uguccioni

a cura di Carlo B. Giorda



In collaborazione con:

Società Italiana di Farmacologia (SIF)

Associazione Medici Diabetologi (AMD)

Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (SISA)

Società Italiana di Nefrologia (SIN)

Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

© Copyright 2013 by Pacini Editore S.p.A. – Pisa

Realizzazione editoriale e progetto grafico

Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca 1
56121 Pisa
www.pacineditore.it
info@pacineditore.it

Fotolito e Stampa

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla Ditta produttrice

Servizio scientifico offerto ai Sigg. Medici da MSD Italia s.r.l.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della MSD Italia s.r.l.

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org



Finito di stampare nel mese di Dicembre 2013
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it

INDICE

L'opinione del Farmacologo

Il trattamento delle dislipidemie

A. Corsini, S. Bellosta..... 4

L'opinione del Diabetologo

La terapia delle dislipidemie nei pazienti con diabete mellito

C.B. Giorda..... 11

L'opinione del Geriatra/Lipidologo

Il valore dell'ezetimibe nel paziente anziano

E. Manzato..... 16

L'opinione del Medico di Medicina Generale

La gestione delle dislipidemie, del rischio cardiovascolare e la nuova Nota 13 AIFA: opportunità e problemi

G. Medea..... 20

L'opinione del Nefrologo

Il trattamento delle dislipidemie nel paziente nefropatico: focus su ezetimibe

R. Pontremoli..... 28

L'opinione del Cardiologo

Il trattamento delle dislipidemie nel paziente a rischio cardiovascolare: l'importanza di raggiungere i target di C-LDL

M. Uguccioni..... 32

Il trattamento delle dislipidemie:

Alberto Corsini, Stefano Bellosta

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano

Introduzione

Numerosi studi clinici controllati con obiettivi quali mortalità e morbilità per cause cardiovascolari (CV) e mortalità per tutte le cause hanno documentato il beneficio della terapia ipolipemizzante ¹. Da questi studi risulta evidente l'importanza clinica di un corretto trattamento farmacologico delle dislipidemie.

Numerosi farmaci sono attualmente disponibili in terapia e il loro effetto sul profilo lipidico è riassunto in Tabella I ².

In questo capitolo si tratteranno i principali farmaci oggi disponibili per il trattamento delle dislipidemie, con particolare riferimento alle loro proprietà farmacologiche.

Inibitori della sintesi del colesterolo: statine

Gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) riduttasi, l'enzima chiave della via biosintetica del colesterolo, o statine, sono la classe di farmaci di elezione per il trattamento delle ipercolesterolemia e sono in grado di ridurre il rischio di morbilità e mortalità CV in pazienti a rischio, perfino in quelli con livelli normali di

lipoproteine a bassa densità (LDL) ¹. Le statine esercitano il loro effetto principale, la riduzione dei livelli di colesterolo-LDL (C-LDL), inibendo competitivamente la HMG-CoA riduttasi e, quindi, la sintesi endogena di colesterolo a livello epatico. La ridotta disponibilità di colesterolo cellulare determina un aumento dell'espressione dei recettori per le LDL sulla superficie degli epatociti con una aumentata rimozione delle LDL circolanti, riducendo così i livelli plasmatici del C-LDL ³.

Effetti sui livelli di C-LDL

Le statine sono in grado di abbassare i livelli di C-LDL dal 20% al 55% a seconda del dosaggio e della statina somministrata, con un effetto dose-risposta lineare. I livelli di C-LDL si riducono del 6% ogni volta che la dose di statina viene raddoppiata, e l'effetto massimo sui livelli plasmatici di colesterolo viene raggiunto dopo 15-30 giorni dall'inizio del trattamento. Le statine sono efficaci in tutti i pazienti con livelli elevati di C-LDL, e con pari efficacia, anche nei pazienti normocolesterolemici. Fanno eccezione

TABELLA I. Impatto delle terapie farmacologiche esistenti sui parametri lipidici.

Classe o farmaco	Effetti sui parametri lipidici		
	C-HDL	C-LDL	TG
	(%)		
Fibrati	↑ 10-20	↓ 5-20	↓ 20-50
Statine	↑ 5-15	↓ 18-55	↓ 7-30
Resine a scambio ionico	↑ 3-5	↓ 15-30	Nessun effetto o ↑
Ezetimibe	↑ 3	↓ 19	↓ 8
Acidi grassi omega 3	↑ o neutro	↑ o neutro	↓ 20-50

↑: aumento; ↓: riduzione; TG: trigliceridi.

i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote che rispondono poco alle dosi abituali di statine poiché entrambi gli alleli del gene del recettore per le LDL codificano per recettori inattivi; la risposta parziale che si osserva (con una riduzione fino al 25% dei livelli di C-LDL) è dovuta a una riduzione della sintesi epatica di VLDL (lipoproteine a bassissima densità) associata all'inibizione della sintesi del colesterolo mediata dalla HMG-CoA riduttasi³.

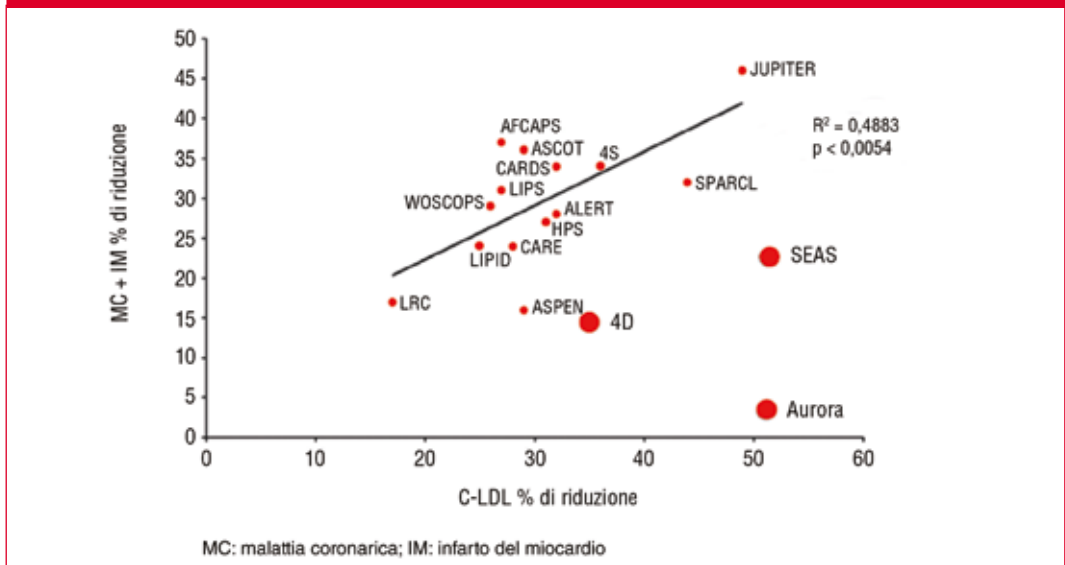
Studi clinici

Effetti cronici delle statine

Numerosi studi clinici controllati, sia di prevenzione primaria sia secondaria, hanno documentato l'efficacia delle statine nel ridurre gli eventi CV fatali e non fatali, l'ictus e la mortalità totale. Il trattamento con le statine ha determinato una riduzione media dei livelli plasmatici di C-LDL del 30% associata a una simile riduzione media dell'incidenza sia delle morti coronariche sia dei casi non fatali di infarto del miocardio. Come mostrato nella Figura 1, il beneficio clinico è in relazione diretta con l'abbassamento

delle LDL⁴, a evidenziare che gli effetti pleotropici delle statine, inclusi gli effetti antinfiammatori (e.g. abbassamento della PCR [della proteina C reattiva]) sono da attribuirsi essenzialmente alla riduzione di queste lipoproteine che di per sé sono infiammatorie. Inoltre, questi studi clinici hanno documentato come il trattamento con statine possa determinare riduzioni significative del C-LDL fino a un 50%, a cui si associa una riduzione degli eventi cardiovascolari del 40-45%. Lo studio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention*) ha evidenziato come il raggiungimento di livelli di C-LDL nell'intorno dei 50 mg/dl sia associato a una riduzione significativa degli eventi CV nei pazienti con rischio CV moderato e caratterizzati da livelli normali di C-LDL ma da elevati livelli di PCR⁵. È importante ricordare che tutti gli studi di intervento condotti a tutt'oggi con statine, compreso lo studio JUPITER, hanno alla base della riduzione degli eventi clinici esclusivamente la riduzione del C-LDL. Ne consegue che abbassare il C-LDL in modo importante e significativo si associa effettivamente a una riduzione del rischio CV.

FIGURA 1. Riduzione del C-LDL (%) e della frequenza degli eventi CV (infarto del miocardio non fatale + morte cardiaca) nei principali studi clinici con ipolipemizzanti. I dati degli studi SEAS, 4D e Aurora non sono stati utilizzati per calcolare la linea di regressione.



Un recente studio di meta-analisi su più di 170.000 pazienti ha dimostrato che le statine, per ogni ulteriore riduzione di 1 mmol/L (~40 mg/dL) di C-LDL, riducono di circa un quinto il rischio di infarto, rivascolarizzazione e ictus ischemico ¹. Non è stata dimostrata l'esistenza di alcun valore soglia all'interno dell'intervallo dei livelli di colesterolo studiati, facendo ipotizzare che una riduzione del C-LDL di 2-3 mmol/L porterebbe a una riduzione del rischio di circa il 40-50%, senza un aumento del rischio di cancro o morti non CV ¹.

Sulla base delle evidenze epidemiologiche, fisiopatologiche, farmacologiche e cliniche, le recenti linee guida sia internazionali sia le raccomandazioni nazionali (Nota 13) ⁶ evidenziano il ruolo del C-LDL ⁶ come principale bersaglio della terapia farmacologica per la prevenzione del rischio CV. In particolare, i livelli proposti di C-LDL da ottenere sono correlati con il rischio CV del paziente e prevedono una strategia ipolipidemizzante che ha come primo intervento l'impiego delle statine in monoterapia e, in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi, la terapia di combinazione di statine con altri farmaci ipocolesterolemizzanti con particolare riferimento a ezetimibe ^{2,6}.

Effetti acuti delle statine

I dati sembrerebbero confermare che gli effetti pleiotropici (indipendenti dall'abbassamento del colesterolo) delle statine possono avere un ruolo rilevante dopo un trattamento precoce e con dosaggi importanti di statine quali atorvastatina 80 mg, nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Vi è una minor incidenza di infarto periprocedurale e un periodo prolungato senza eventi cardiaci dopo l'intervento di PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*) a seguito della somministrazione di statine entro le 48 ore dall'evento ⁷. Lo studio ROMA recentemente pubblicato ha dimostrato che un'alta dose da carico di rosuvastatina (40 mg) entro le 24 ore precedenti un intervento di PCI riduce l'incidenza di necrosi periprocedurale del miocardio durante un follow-up di 12 mesi, rispetto alla procedura standard ⁸. Gli effetti pleiotropici delle statine si manifesterebbero grazie a un'azione inibitoria diretta delle statine a livello epatico sulla sintesi e secrezione di mevalonato e dei suoi derivati isoprenici ⁹. Questi effetti sono osservati poche

ore dopo la somministrazione delle statine, mentre l'abbassamento dei livelli di C-LDL si inizia a manifestare solo dopo 24-48 ore.

L'impiego delle statine oggi è ben consolidato e l'inizio della terapia permette di portare la maggior parte (> 65%) dei nostri pazienti a quei livelli soglia di LDL raccomandati ¹⁰. Tuttavia, l'adesione al trattamento con statine risulta critica, mentre più del 50% dei pazienti smette di utilizzare in modo appropriato le statine dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia ¹¹. Questo dato è molto preoccupante in quanto studi recenti hanno dimostrato che la scarsa aderenza al trattamento con statine e il mancato mantenimento dei valori soglia (abbandono) comporta un aumentato rischio CV ¹².

Le motivazioni di questo fallimento terapeutico sono svariate tra cui terapie concomitanti, fattori genetici ed effetti collaterali. È noto come elevati dosaggi di statine siano associati ad aumentato rischio di miopatie, dei livelli degli enzimi epatici, di insorgenza di diabete di tipo 2 e anche della mortalità non CV ³. Queste ultime considerazioni suggeriscono come una terapia combinata sia potenzialmente più favorevole rispetto a una terapia con dosaggi elevati di statine nel ridurre il C-LDL.

Inibitori dell'assorbimento del colesterolo: ezetimibe

L'assorbimento del colesterolo proveniente dalla dieta prevede un meccanismo specifico mediato da una proteina trasportatrice localizzata a livello dell'orletto a spazzola degli enterociti, la proteina *Niemann-Pick C1 Like 1 Protein* (NPC1L1) fondamentale nel controllare l'omeostasi del colesterolo. In particolare, la sua espressione è modulata dal contenuto intracellulare di colesterolo nell'enterocita. È bene ricordare che il colesterolo presente nell'intestino deriva solo parzialmente dalla dieta e per la maggior parte ha origine endogena ¹³.

L'ezetimibe inibisce in modo specifico l'attività della proteina NPC1L1 impedendo così il trasferimento del colesterolo dal lume intestinale all'interno della cellula e favorendone l'escrezione per opera di altri trasportatori. L'inibizione a livello dell'orletto a spazzola evita tutte quelle interazioni che sono state documentate con l'impiego dei sequestranti degli acidi biliari (resine) che impediscono l'assorbimento non solo di

acidi biliari, ma anche di una serie di molecole lipofile di notevole importanza biologica quali vitamine liposolubili e ormoni steroidei ¹⁴.

Razionale dell'impiego della combinazione statine-ezetimibe per il raggiungimento degli obiettivi di C-LDL

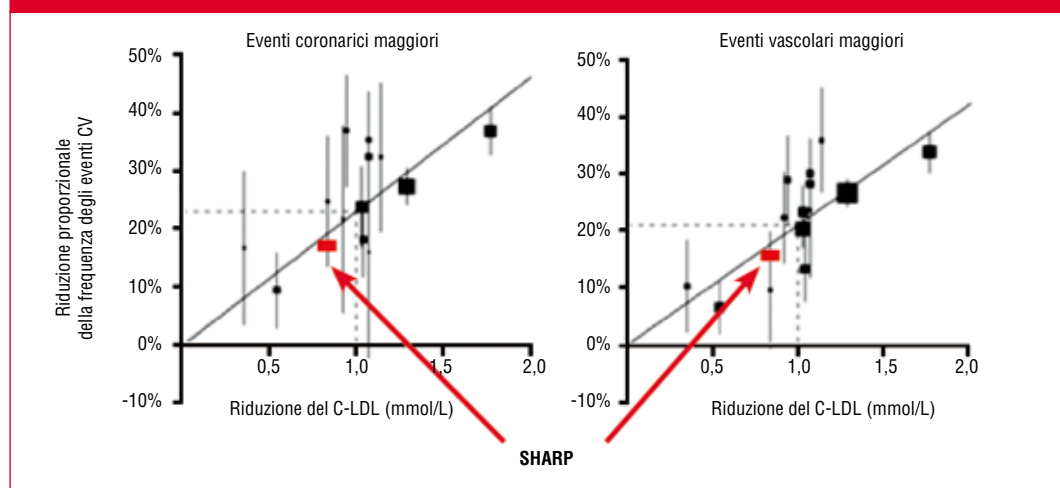
Il trattamento con statine, associato all'inibizione della sintesi di colesterolo, determina una risposta omeostatica dell'organismo alla necessità di colesterolo che si traduce in un aumento della quota di colesterolo assorbito. Per ottenere un controllo ottimale dei livelli plasmatici di colesterolo è necessario quindi un duplice effetto di inibizione dell'assorbimento e dell'aumentata sintesi endogena di colesterolo. Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di ezetimibe 10 mg/die nell'aumentare del 15-26% l'effetto ipolipemizzante di qualsiasi statina ¹⁵. Questo approccio consente di portare e mantenere un maggior numero di pazienti a quei valori soglia LDL raccomandati per un controllo ottimale del rischio CV soprattutto a livello ambulatoriale.

La doppia inibizione, a livello dell'enterocita operata da ezetimibe e a livello dell'epatocita dalla statina, costituisce l'approccio terapeutico ottimale delle dislipidemie proprio per le diver-

se caratteristiche farmacodinamiche dei due agenti terapeutici e per la selettività della loro azione ³. Lo studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) ¹⁶, condotto in 9.270 pazienti con malattia renale cronica (di cui 3.023 dializzati) trattati con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg vs. placebo, ha permesso di documentare che il trattamento ha ridotto sia gli eventi vascolari maggiori del 16,1%, sia gli eventi aterosclerotici maggiori del 17,0%. Il trattamento con l'associazione ezetimibe/simvastatina è ad oggi l'unico trattamento che abbia dimostrato un beneficio clinico in questa tipologia di pazienti. Un'analisi dei sottogruppi dello studio HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*) ha confermato che la riduzione del C-LDL ottenuta con la combinazione ezetimibe/statina fornisce una riduzione del rischio CV simile a quella della statina in monoterapia ^{8,17}.

È importante notare (Fig. 2) che la relazione tra riduzione del C-LDL e riduzione degli eventi vascolari è in accordo con i risultati di tutti gli altri studi clinici condotti con statine in diverse tipologie di pazienti (e.g. diabetici, ipertesi, coronaropatici, dislipidemic) a sottolineare che l'obiettivo della terapia ipolipemizzante è l'abbassamento del C-LDL sia in monoterapia sia in combinazione.

FIGURA 2. Relazione tra la riduzione proporzionale dell'incidenza degli eventi coronarici e vascolari maggiori e la riduzione assoluta del C-LDL a 1 anno (da Baigent et al., 2005, mod. ¹⁸).



Acido nicotinic

L'acido nicotinic (niacina) è l'unico farmaco in grado di modificare il quadro lipidico in modo completo. La sua azione ipolipemizzante si esplica essenzialmente a livello epatico, mediante l'inibizione di DGAT (diacil-glicerolo-acetiltransferasi), l'enzima chiave nella sintesi dei trigliceridi (TG) che, come conseguenza, provoca una riduzione della secrezione delle VLDL e ovviamente una diminuzione del C-LDL e dei TG. L'effetto di innalzamento del C-HDL (lipoproteine ad alta densità) è ascrivibile invece a un ridotto catabolismo epatico delle HDL e all'aumentata sintesi di ApoA1. Infine, anche l'inibizione di lipasi ormono-sensibili negli adipociti può contribuire all'effetto ipotrigliceridemico³. Purtroppo, il suo uso terapeutico è severamente limitato da vampate (*flushing*, nell'80% dei pazienti) e conseguenti rossore, bruciore e prurito cutaneo su viso e torace, che compromettono l'adesione del paziente al trattamento e rallentano il raggiungimento del dosaggio adeguato³. Tale effetto, indipendente da quello sui lipidi, deriva dal rilascio di prostaglandina D₂ dalle cellule di Langerhans dell'epidermide che, stimolando il recettore DP1 nelle cellule muscolari lisce delle arteriole, provoca vasodilatazione e rossore. Per ridurre questo fenomeno, è stato introdotto in Italia una combinazione fissa (in compressa) di niacina (1 g) e laropiprant (20 mg), un inibitore del recettore DP1, con l'obiettivo di ottenere un mezzo farmacologico efficace sul profilo lipidico e contemporaneamente in grado di inibire il *flushing*, aumentando in ultima analisi l'adesione del paziente alla terapia. Vari studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del laropiprant sia da solo, sia in aggiunta alla niacina a rilascio controllato: infatti esso diminuisce significativamente il *flushing* grave (14 vs. 33%) e moderato (30 vs. 56%), senza modificare gli effetti sul quadro lipidico della niacina¹⁹.

Associazione acido nicotinic/statine

La combinazione acido nicotinic-statine potrebbe rappresentare una teorica valida opzione terapeutica sulla base degli effetti complementari dei due trattamenti sul profilo lipidico. In particolare, le statine sono molto efficaci nel ridurre i livelli di C-LDL, e l'acido nicotinic nell'aumentare i livelli di C-HDL e nel ridurre i livelli di TG. Una metanalisi condotta da Bruckert²⁰ mostra come

la niacina, sia in monoterapia sia in combinazione con altri ipolipemizzanti, riduca significativamente eventi coronarici maggiori (-25%), ictus (-26%) e qualsiasi evento CV (-27%). Inoltre, nei pazienti trattati con acido nicotinic sono anche documentati rallentamento o addirittura regressione della placca coronarica.

Nonostante queste premesse, le evidenze del beneficio clinico dell'associazione statina-nicotinic rimangono da definirsi. La recente pubblicazione dello studio AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic syndrome with low HDL/High triglycerides: Impact on Global Health*)²¹ non ha infatti permesso di evidenziare un beneficio clinico dopo l'aggiunta di acido nicotinic a una statina + ezetimibe. Infine, lo studio HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events trial*), condotto in oltre 25.000 pazienti con patologia CV conclamata con l'obiettivo di valutare acido nicotinic/laropiprant in aggiunta a statina con o senza ezetimibe sulla riduzione degli eventi CV, è stato interrotto in quanto l'associazione non ha dimostrato alcun beneficio sulla riduzione degli eventi CV e ha causato un aumento significativo del rischio di miopatie²². Questo ha portato al ritiro dal commercio di acido nicotinic/laropiprant. Sulla base di questi recenti studi, il ruolo dell'acido nicotinic è stato fortemente ridimensionato.

Fibrati

I fibrati determinano una serie di effetti sul profilo lipidico e lipoproteico che interessano il metabolismo delle lipoproteine ricche in TG, la sintesi di componenti lipidici e di apoproteine a livello intestinale ed epatico, e l'espressione di alcuni enzimi chiave del metabolismo lipoproteico, come la lipasi lipoproteica (LPL)³. Il bersaglio molecolare dell'azione dei fibrati è una proteina specifica appartenente alla famiglia delle proteine cellulari denominate *peroxisomal proliferator activated receptor* (PPAR), responsabile degli effetti sul metabolismo lipidico e lipoproteico³. I fibrati agiscono come deboli agonisti dell'isofoma α del PPAR. Dopo attivazione da parte dei ligandi, quali i fibrati, il PPAR α dimerizza con il recettore X del retinoide (RXR) formando un complesso che si lega al PPRE (*peroxisomal proliferator response element*) presente nelle re-

gioni regolatorie di geni bersaglio coinvolti nel metabolismo lipidico modulandone l'espressione, inducendo la sintesi della LPL e delle ApoAI e ApoAII e inibendo quella dell'ApoCIII. Questi effetti portano alla riduzione dei livelli plasmatici dei TG (VLDL). L'aumento causato dai fibrati del C-HDL è dovuto alla stimolazione, mediata da PPAR α , della sintesi e dell'espressione di apoAI e ApoAII. L'effetto dei fibrati sul profilo lipidico globale è riportato in Tabella II.

Associazione fibrati/statine: terapia dell'iperlipidemia mista

Numerosi studi hanno documentato come la combinazione statine/fibrati rappresenti la combinazione terapeutica per il controllo del profilo lipidico della maggior parte dei pazienti con iperlipidemia mista (profilo lipidico essenzialmente caratterizzato da bassi livelli di C-HDL, elevati livelli di TG e LDL quantitativamente nelle norma ma qualitativamente piccole e dense) quali i pazienti affetti da sindrome metabolica e diabetici. In particolare, la combinazione permette di ridurre i livelli elevati di TG e di aumentare in modo significativo il C-HDL, ma anche di diminuire i livelli di LDL dense, determinando quindi una modificazione sia qualitativa sia quantitativa della dislipidemia². Nonostante il razionale farmacologico e la documentata efficacia clinica, la combinazione statina/fibrato è associata a un aumentato rischio di miopia, in particolare con gemfibrozil^{23,24}. Il fibrato di prima scelta è il fenofibrato, per la sua maggior sicurezza in caso di associazione con una statina. È importante ricordare che l'aggiunta di un fibrato è una strategia terapeutica successiva alla riduzione delle LDL ottenuta con statina + ezetimibe²⁵.

Studi clinici con i fibrati

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che i fibrati riducono in modo significativo gli eventi

CV, in particolare gli eventi coronarici non fatali, senza manifestare effetti sulla mortalità CV e totale²³. Un'analisi sistematica e una meta-analisi documentano che i benefici clinici dei fibrati si osservano in modo particolare solo nei pazienti caratterizzati dalla contemporanea presenza di elevati livelli di TG e bassi livelli di HDL^{26,27}. Riassumendo, le attuali conoscenze sulla terapia ipocolesterolemizzante evidenziano l'importante contributo clinico, in particolare delle statine, nei pazienti ad alto rischio CV, ma sottolineano anche come la terapia di combinazione rappresenti un'importante opzione terapeutica (Tab. II).

Prospettive future

Sempre più interesse suscitano gli acidi grassi omega-3 che sono ben tollerati e abbassano il colesterolo non-HDL e i TG in pazienti con ipertrigliceridemia²⁸. Vi sono poi numerosi composti in diverse fasi di sviluppo clinico (I-III) disegnati per colpire nuovi bersagli farmacologici con l'obiettivo di ottimizzare la terapia ipolipemizzante. Di estremo interesse sono i nuovi farmaci biologici quali anticorpi monoclonali contro la proteina PCSK9 e oligonucleotidi antisense, quali mipomersen^{29,30} che inibiscono la sintesi di ApoB100 e sono in grado di ridurre il C-LDL del 60 e 24%, rispettivamente. Inoltre, la lopitamide, un inibitore della proteina che trasferisce i trigliceridi a livello dei microsomi, si è dimostrata efficace e sicura nella gestione dell'ipercolesterolemia familiare omozigote³¹. Infine, vanno ricordati gli inibitori della CETP (tra cui anacetrapib e evacetrapib) in grado di aumentare in modo significativo le HDL del 120% e di ridurre le LDL del 40%²⁸. Questa ultima classe di farmaci, malgrado alcuni dubbi iniziali, rappresenta un'importante opzione futura che ci permetterà di valutare, in modo definitivo, il ruolo delle HDL come bersaglio terapeutico.

TABELLA II. Terapia ipolipemizzante combinata.

Classe di farmaco	Riduzione C-LDL	Riduzione non-C-HDL	Aumento C-HDL	Riduzione TG
Statine	++++	++++	+	++
Ezetimibe	+++	+++	+	+
Fibrati	+	+	++	++++

Bibliografia

- 1 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.* Lancet 2010;376:1670-81.
- 2 Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).* Atherosclerosis 2011;217:3-46.
- 3 Bersot T. *Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia.* In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York: McGraw-Hill 2011.
- 4 Poli A, Corsini A. *Reversible and non-reversible cardiovascular risk in patients treated with lipid-lowering therapy: analysis of SEAS and JUPITER trials.* Eur J Intern Med 2010;21:372-3.
- 5 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. *Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.* N Engl J Med 2008;359:2195-207.
- 6 AIFA. *Nota 13. Determina AIFA del 26/03/2013.* Gazzetta Ufficiale 83 del 09/04/2013.
- 7 Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. *Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial.* J Am Coll Cardiol 2007;49:1272-8.
- 8 Sardella G, Conti G, Donahue M, et al. *Rosuvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis: the ROMA trial.* Catheter Cardiovasc Interv 2013;81:E36-43.
- 9 Arnaboldi L, Corsini A. *Do structural differences in statins correlate with clinical efficacy?* Curr Opin Lipidol 2010;21:298-304.
- 10 Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. *Low- and high-density lipoprotein cholesterol goal attainment in dyslipidemic women: The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP) 2.* Am Heart J 2009;158: 860-6.
- 11 Perreault S, Blais L, Dragomir A, et al. *Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease.* Eur J Clin Pharmacol 2005;61:667-74.
- 12 Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. *Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction.* JAMA 2007;297:177-86.
- 13 Jia L, Betters JL, Yu L. *Niemann-pick C1-like 1 (NPC1L1) protein in intestinal and hepatic cholesterol transport.* Annu Rev Physiol 2011;73:239-59.
- 14 Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. *Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption.* Science 2004;303:1201-4.
- 15 Goldberg AC, Sapre A, Liu J, ET AL. *Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Mayo Clin Proc 2004;79:620-9.
- 16 Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2011;377:2181-92.
- 17 Masana L, Cabre A, Plana N. *HPS2-THRIVE results: bad for niacin/laropirant, good for ezetimibe?* Atherosclerosis 2013;229:449-50.
- 18 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet 2005;366:1267-78.
- 19 Paolini JF, Bays HE, Ballantyne CM, et al. *Extended-release niacin/laropirant: reducing niacin-induced flushing to better realize the benefit of niacin in improving cardiovascular risk factors.* Cardiol Clin 2008;26:547-60.
- 20 Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. *Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis.* Atherosclerosis 2010;210:353-61.
- 21 Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. *Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy.* N Engl J Med 2011;365:2255-67.
- 22 Group H-TC. *HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropirant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment.* Eur Heart J 2013;34:1279-91.
- 23 Bellosta S, Corsini A. *Statin drug interactions and related adverse reactions.* Expert Opin Drug Saf 2012;11:933-46.
- 24 Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. *Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions.* Circulation 2004;109:1150-57.
- 25 Farnier M, Retterstol K, Steinmetz A, et al. *Comparative efficacy and safety of f. enofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipidaemia and cardiovascular disease.* Diab Vasc Dis Res 2012;9:205-15.
- 26 Jun M, Foote C, Lv J, et al. *Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis.* Lancet 2010;375:1875-84.
- 27 Lee M, Saver JL, Towfighi A, et al. *Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis.* Atherosclerosis 2011;217:492-8.
- 28 Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ, et al. *A Highly Bioavailable Omega-3 Free Fatty Acid Formulation Improves the Cardiovascular Risk Profile in High-Risk, Statin-Treated Patients With Residual Hypertriglyceridemia (the ESPRIT Trial).* Clin Ther 2013;35:1400-11.
- 29 Drakopoulou M, Toutouzas K, Stefanadis C. *Novel pharmacotherapies of familial hyperlipidemia.* Pharmacol Ther 2013;139:301-12.
- 30 Geary RS, Crooke R, Bhanot S, et al. *Antisense therapy for cardiovascular metabolic disease.* Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies 2013.
- 31 Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. *Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study.* Lancet 2013;381:40-6.

La terapia delle dislipidemie nei pazienti con diabete mellito

Carlo Bruno Giorda

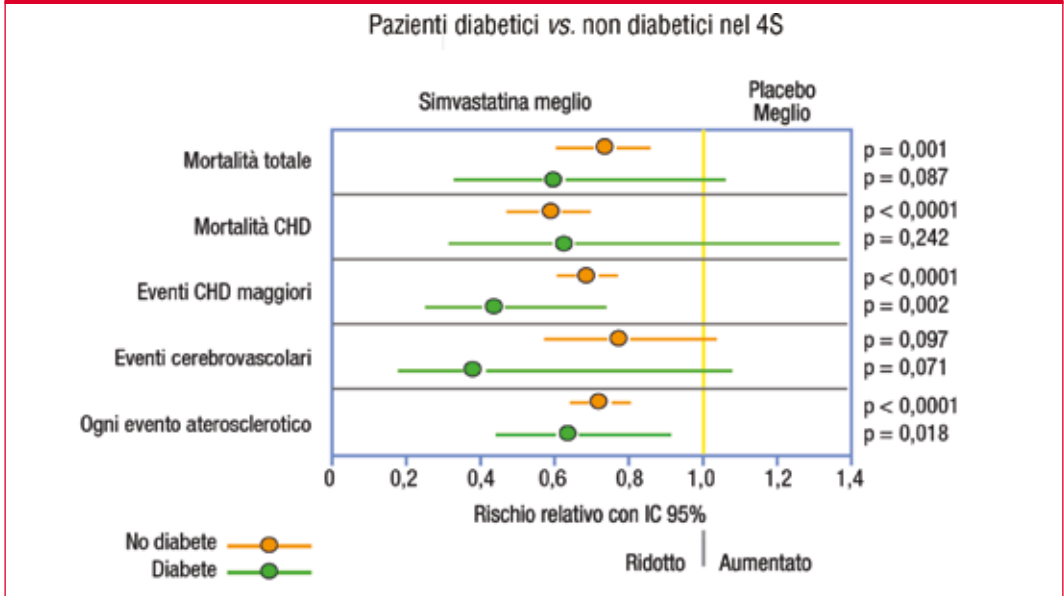
Direttore della Struttura complessa Malattie Metaboliche e Diabetologia, ASL Torino 5

Negli ultimi 20 anni, sostanzialmente dallo storico studio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) in poi (Fig. 1) ¹, si sono accumulate forti evidenze a supporto del concetto che il trattamento stretto della dislipidemia che caratterizza la malattia diabetica, pur con modalità diverse sia nel tipo 1 sia nel tipo 2, rappresenta uno degli interventi più efficaci disponibili per la prevenzione delle complicanze cardiovascolari (CV). L'alterazione lipidica più comune e più tipica del diabete è rappresentata dall'ipertrigliceridemia, che si associa ad altre alterazioni strettamente interrelate dal punto di vista fisiopatologico, quali diminuzione del colesterolo-HDL (C-HDL), aumento delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e alta densità (HDL) più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in trigliceridi in fase postprandiale ^{2,3}. L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta dislipidemia diabetica, che sicuramente contribuisce all'aumentato rischio CV caratteristico dei soggetti con diabete. Anche se l'aumento del colesterolo-LDL (C-LDL) non dipende strettamente dalla presenza del diabete, esso rimane il principale fattore lipidico di rischio CV da considerare anche nel paziente con diabete.

Al momento non è possibile parlare di prevenzione e trattamento delle complicanze del diabete senza dare la giusta attenzione alla terapia ipolipemizzante che attualmente detiene la palma di maggior efficacia tra tutti gli interventi farmacologici possibili. Alla luce del forte cambiamento culturale degli ultimi 15 anni, non vi è linea guida, raccomandazione o percorso dia-

gnostico terapeutico al mondo che non riporti come il controllo del profilo lipidico completo (colesterolo totale, C-HDL e trigliceridi) debba essere effettuato almeno annualmente e a intervalli di tempo più ravvicinati in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico ⁴⁻⁶. Il rapporto apoB/apoA1 può costituire un ulteriore indice di rischio CV nel diabetico (rischio elevato: uomini maggiore di 0,9, donne maggiore di 0,8), ma è corretto segnalare che raramente nella routine quotidiana la definizione del rischio globale del paziente necessita di questi ulteriori indici che vanno utilizzati in casi particolari. Per quanto attiene agli obiettivi della terapia il C-LDL continua a essere considerato l'obiettivo primario della terapia e l'obiettivo terapeutico da raggiungere è rappresentato da valori inferiori a 100 mg/dl. Nei diabetici con malattia CV o danno arterioso documentato e/o fattori multipli di rischio CV non correggibili, valori di C-LDL inferiori a 70 mg/dl sono unanimemente considerati un obiettivo terapeutico da perseguire per una ancora più efficace azione preventiva. A goal così stretti e ambiziosi ha contribuito la potenza dei farmaci in uso senza i quali non si sarebbe potuta testare l'efficacia reale di una riduzione del C-LDL così marcata in trial rigorosi. Ma il C-LDL non è l'unica variabile da considerare, ulteriori obiettivi della terapia sono il raggiungimento di valori di trigliceridi inferiori a 150 mg/dl e di C-HDL superiori a 40 mg/dl nell'uomo e 50 mg/dl nella donna ^{7,8}. Recentemente, è cresciuta nella comunità diabetologica e cardiologica l'attenzione per il parametro del colesterolo lipo-

FIGURA 1. Lo studio 4S fu il primo grande trial a dimostrare la maggior efficacia del trattamento con statine nel sottogruppo di pazienti con diabete.

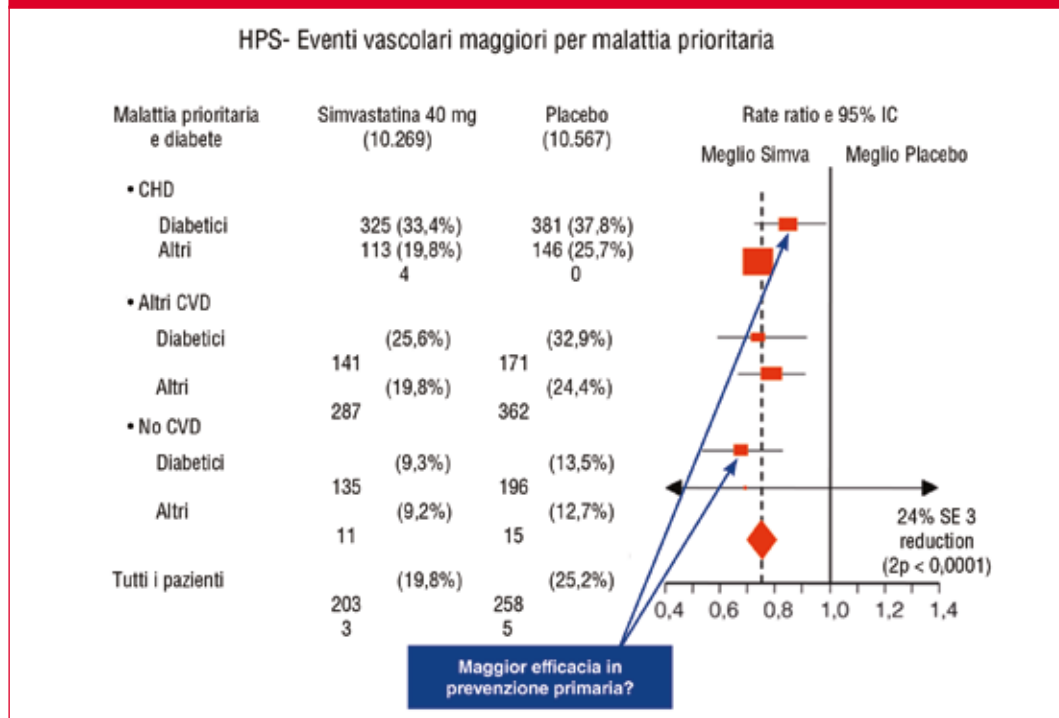


proteico non veicolato dalle HDL. Il colesterolo non HDL può essere effettivamente utilizzato come obiettivo secondario (30 mg in più rispetto ai valori di C-LDL), in particolare nei soggetti diabetici con trigliceridemia superiore a 200 mg/dl, soluzione che riduce il rischio di errori per calcoli del C-LDL in presenza di trigliceridi elevati⁵. Anche i valori di apoB (inferiore a 90 mg/dl o 80 mg/dl nei pazienti a rischio molto elevato) possono essere utilizzati come obiettivo secondario in particolare nei pazienti con trigliceridemia superiore a 200 mg/dl, considerando però i costi aggiuntivi e i limiti dovuti alle metodiche di dosaggio che non sono ancora uniformemente standardizzate. Nella gestione della terapia è fondamentale un approccio non ideologico^{9,10}, aperto a considerare il valore aggiunto di agire sui due fronti, comportamentale e farmacologico, scevro da contrapposizioni. Stile di vita e uso di farmaci, non solo per quanto attiene ai lipidi, devono sempre coesistere, in modo da massimizzare il risultato ottenibile^{11,12}. Nei pazienti diabetici con dislipidemia sono fondamentali le modificazioni delle abitudini alimentari e del regime di sedentarietà che caratterizza la

nostra società. Una dieta a basso tenore di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, unitamente all'incremento dell'attività fisica devono essere concetti costantemente ribaditi nel follow-up periodico del soggetto con diabete, meglio se con particolari metodiche di educazione terapeutica¹³. Parimenti, la correzione di tutti i fattori di rischio CV (ottimizzazione del compenso glicemico e della pressione arteriosa, sospensione del fumo) è un messaggio che non può essere relegato soltanto al momento della diagnosi e della presa in carico.

Le statine sono i farmaci di prima scelta per la prevenzione della malattia CV nel diabete. Uno dei principali dati a sostegno dell'importanza dell'effetto ipocolesterolemizzante come mediatore dell'azione protettiva cardiovascolare delle statine è lo stretto parallelismo tra la riduzione del C-LDL e la riduzione degli eventi CV: infatti in quasi tutti gli studi pubblicati, quanto maggiore è stata la prima, tanto maggiore è stata la seconda⁴. Laddove gli effetti ipocolesterolemizzanti sono stati inferiori, ad esempio nello studio ALLHAT-LLT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack*) (abbas-

FIGURA 2. Gli eccezionali risultati dello studio HPS del trattamento con simvastatina dei pazienti con diabete hanno per primi generato l'ipotesi che il trattamento di questi soggetti dovesse essere attuato indipendentemente dal livello di C-LDL.



samento del C-LDL del 17%, riduzione degli eventi del 4%), anche gli effetti sugli endpoint cardiovascolari sono stati inferiori e, in qualche caso, non significativi. È stato anche dimostrato che esiste un effetto combinato sul decremento del rischio CV sia della durata del trattamento sia della diminuzione del C-LDL. La relazione di riduzione del rischio CV a fronte della riduzione del C-LDL si è mostrata quantitativamente simile a quella osservata negli studi con statine: approssimativamente l'1% di riduzione della colesterolemia LDL produce un decremento dell'1% dell'incidenza di eventi coronarici maggiori⁶. Se l'effetto delle statine fosse mediato da altri meccanismi, oltre a quello ipocolesterolemizzante, la riduzione degli eventi CV dovrebbe essere maggiore. Ancora oggetto di dibattito è se il farmaco debba essere dato sempre, per la sola presenza di diabete, come era stato proposto dopo i risul-

tati dello studio HPS (Fig. 2), o solo in presenza di valori soglia di LDL o condizioni particolari di rischio CV. Le linee guida italiane (Standard di cura italiani per la cura del diabete) propongono una ragionevole soluzione all'impasse. Nei diabetici a elevato rischio CV (presenza di malattia CV o età maggiore di 40 anni e uno o più fattori di rischio CV) la terapia farmacologia ipolipemizzante deve essere aggiunta alle modifiche dello stile di vita indipendentemente dal valore di C-LDL. Nei diabetici di età inferiore a 40 anni e nessun fattore aggiuntivo di rischio CV, la terapia farmacologica con statine in aggiunta alle variazioni dello stile di vita è indicata per valori di C-LDL maggiore 130 mg/dl con l'intento di raggiungere l'obiettivo terapeutico. Tale impostazione è assolutamente in linea con la nuova Nota 13 emessa nel 2013 dall'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) che norma la prescrizione

delle terapie ipolipemizzanti rimborsate dal Servizio Sanitario Nazionale.

Fino al 2010 secondo le principali linee guida, la terapia con fibrati (da soli o in associazione a farmaci appartenenti ad altre classi) poteva essere presa in considerazione nei soggetti con elevati livelli di trigliceridi (> 400-500 mg/dl) per il rischio di pancreatite acuta o allo scopo di aumentare il C-HDL, in caso di livelli di LDL lievemente superiori al target (100-130 mg/dl). L'associazione statina più fibrato che veniva presa in considerazione per raggiungere gli obiettivi terapeutici in presenza della cosiddetta "triade aterogena" ha recentemente subito una battuta d'arresto con la pubblicazione dello studio ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) LIPID. Partendo dalla considerazione che il numero di eventi nei pazienti diabetici rimaneva elevato rispetto ai non diabetici, nonostante il raggiungimento del valore target per il C-LDL, e che esisteva l'evidenza per la quale, nei pazienti diabetici a target per il C-LDL, la riduzione dei trigliceridi e l'aumento del C-HDL ottenuta con i fibrati comporta benefici aggiuntivi, è stato disegnato lo studio ACCORD LIPID. Il trial ha testato l'ipotesi che una strategia terapeutica con un fibrato per aumentare il C-HDL e ridurre il livello dei trigliceridi (TG) insieme a una statina che riduce il C-LDL fosse in grado di ridurre ulteriormente gli eventi macrovascolari e le complicanze microvascolari rispetto alla sola statina in pazienti a target per il C-LDL (< 100 mg/dl). Contrariamente a quanto sinceramente si attendeva la comunità lipidologica internazionale, il risultato è stato deludente. Non vi è stato nessun effetto benefico in quanto nei 5 anni, la combinazione di fenofibrato e simvastatina ha mostrato approssimativamente la stessa incidenza e tipologia di eventi della simvastatina in monoterapia. Un effetto favorevole del trattamento con fenofibrato più simvastatina è risultato nel solo sottogruppo di pazienti con TG elevati e HDL basso, in cui si è avuta una riduzione del 31% di eventi cardiovascolari maggiori. Le indicazioni attuali all'uso dei fibrati, peraltro riportate anche nella nuova Nota 13, rimangono le severe ipertrigliceridemie soprattutto per ridurre il rischio di pancreatiti.

L'acido nicotinico emergeva nel panorama del trattamento delle dislipidemie del diabete in quanto possiede il maggior effetto di incremen-

to dell'HDL e di riduzione delle lipoproteine a (Lp[a]) (unico tra i farmaci a esercitare questo effetto, insieme agli estrogeni). La molecola, che aveva dalla sua trial di intervento che ne dimostrano l'efficacia di prevenzione CV, è gravata da un elevato tasso di abbandono per disturbi cutanei (*flushing*, rossore al volto, pruriti). La recente conclusione dello studio (*HPS2-THRIVE [Heart Protection Study 2: Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events trial]*), che non ne ha provato l'efficacia in combinazione con le statine, impone una pausa di riflessione su un farmaco che non ha confermato precedenti aspettative.

Infine ezetimibe, il farmaco fondamentale in diabeteologia. Per ridurre il colesterolo si è agito per anni sulla sola fonte epatica attraverso l'utilizzo degli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reduttasi, oggi, grazie alla nuova classe di farmaci CAI (*Cholesterol Absorption Inhibitors*), di cui ezetimibe è il primo e unico rappresentante, ci è data la possibilità di agire anche sulla fonte intestinale, andandola a inibire in modo mirato.

Ezetimibe in monoterapia, agendo solo sull'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, riesce a diminuire i livelli di C-LDL del 20,4% e di colesterolo totale del 15,1%. L'azione di ezetimibe, infatti, oltre che sulle micelle di colesterolo alimentare, si esplica anche sul riassorbimento degli acidi biliari. Ma i risultati più interessanti si possono ottenere utilizzando ezetimibe in associazione con una statina.

Ezetimibe in associazione a una statina offre un incremento della riduzione del C-LDL fino al 25%. In altre parole, se raddoppiando il dosaggio iniziale di una statina si riesce a ottenere un incremento nella riduzione del C-LDL del 6% circa, associando ezetimibe alla dose iniziale della stessa statina si ottiene una riduzione incrementale del 25%, quindi una riduzione equivalente a tre raddoppi della dose iniziale di statina. Di notevole interesse, sono anche i dati di efficacia in determinate situazioni con pazienti particolarmente complicati.

Ezetimibe in associazione con una statina ha dimostrato notevoli benefici su tutti i parametri lipidici rispetto alla statina in monoterapia sia sui pazienti diabetici (LDL -27%; TG -16%; HDL +2%), sia sui pazienti con sindrome metabolica (LDL -25%; TG -15%; HDL +3%).

Lo studio EASE (*Ezetimibe Add-on to Statin for Effectiveness*) ha inoltre dimostrato che grazie alla doppia inibizione della sintesi e dell'assorbimento intestinale del colesterolo sia di origine biliare sia alimentare, si può portare una percentuale maggiore di pazienti (70%) all'obiettivo terapeutico rispetto alla statina in monoterapia (20,6%)¹⁴. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, l'associazione di ezetimibe a qualunque statina mostra un favorevole profilo di tollerabilità, paragonabile a quello della statina in monoterapia. In sintesi, la novità più attuale nel trattamento delle ipercolesterolemie nel diabete è l'associazione statina più ezetimibe, un'associazione che a tutt'oggi non ha messo in evidenza effetti collaterali o indesiderati e che permette di agire in modo nuovo sul metabolismo lipidico e raggiungere così più agevolmente gli obiettivi terapeutici proposti dalle linee guida.

Nella nuova Nota 13 AIFA del 9 aprile 2013, il diabete è considerato condizione di rischio alto di per sé e di rischio molto alto se associato a uno o più fattori di rischio CV e/o danno d'organo. L'ezetimibe vede riconosciuto il suo ruolo importante nella flow-chart di trattamento: è infatti riportato fra i trattamenti ipolipemizzanti di secondo livello nei pazienti che non riescono con la sola statina a raggiungere il target terapeutico e anche in monosomministrazione in quelli intolleranti alle statine.

Bibliografia

- 1 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. *Lancet* 1994;344:1383-9.
- 2 Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14(Suppl.2):S1-113.
- 3 McBride P. *Triglycerides and risk for coronary artery disease*. *Curr Atheroscler Rep* 2008;10:386-90.
- 4 Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis*. *Lancet* 2008;371:117-25.
- 5 AMD (Associazione Medici Diabetologi), SID (Società Italiana di Diabetologia). *Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010*. www.aemmedi.it.
- 6 Grundy S, Cleeman J, Merz C, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation* 2004;110:227-39.
- 7 Barter P, Puranik R, Rye K. *New insights into the role of HDL as an anti-inflammatory agent in the prevention of cardiovascular disease*. *Curr Cardiol Rep* 2007;9:493-8.
- 8 Gitt A, Drexel H, Feely J, et al. *Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada*. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:221-30.
- 9 European Heart Network. *EuroHeart Work Package 5. Cardiovascular disease prevention in Europe. The unfinished agenda, 2009*. www.ehnheart.org/euroheart/publications-wp5-wp-6/publication/119-cvd-prevention-in-europe-the-unfinished-agenda.html
- 10 Ferrières J, Gousse E, Fabry C, et al. *Assessment of lipid-lowering treatment in France. The CEPHEUS study*. *Arch Cardiovasc Dis* 2008;101:557-63.
- 11 Giorda CB, Guida P, Avogaro A, et al.; EFFECTUS Steering Committee. *Association of physicians' accuracy in recording with quality of care in cardiovascular medicine*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:722-8.
- 12 Waters D, Brotons C, Chiang C, et al. *Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals*. *Circulation* 2009;120:28-34.
- 13 Poirier P, Giles T, Bray G, et al.; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism*. *Circulation* 2006;113:898-918.
- 14 Pearson T, Denke M, McBride P, et al. *Effectiveness of the addition of ezetimibe to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and attaining low-density lipoprotein cholesterol goals in older and elderly patients: subanalyses of data from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:218-28.

Il valore dell'ezetimibe nel paziente anziano

Enzo Manzato

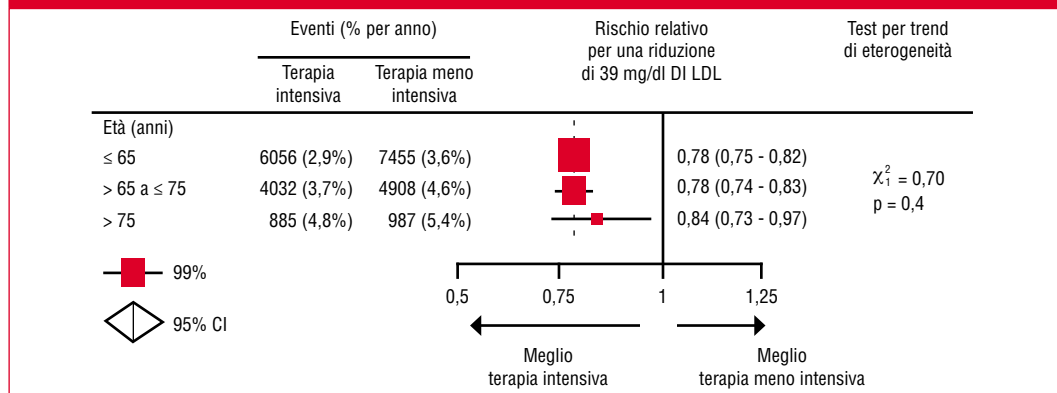
Dipartimento di Medicina, Università di Padova

Il progressivo invecchiamento della popolazione porta con sé un costante incremento delle malattie cardiovascolari (CV), che costituiscono non solo una delle più frequenti condizioni patologiche, ma anche una importante causa di complicanze, come la disabilità e la perdita dell'autosufficienza.

Data l'alta prevalenza delle patologie vascolari nell'anziano anche un fattore associato a un basso rischio relativo diviene, a livello di popolazione, un fattore molto importante, perché finisce con il favorire un numero molto elevato di eventi in assoluto. Nell'anziano l'aumento del rischio relativo di vasculopatie collegato al valore della colesterolemia (totale e specificamente LDL [lipoproteine a bassa densità]) è modesto, ma a causa del grande numero di eventi vascolari che si osservano nelle età avanzate il peso assoluto di questo fattore è particolarmente rilevante. Una meta-analisi di 10 grandi studi prospettici ha preso in considerazione l'effetto dell'età sul rapporto tra colesterolemia e malattie CV ¹. Da questa meta-analisi appare che l'ipercolesterolemia diviene progressivamente meno importante nel predire la coronaropatia, nonostante essa resti un fattore di rischio almeno fino a tarda età. Il rischio relativo per ogni unità di aumento del colesterolo si va infatti riducendo con l'aumentare dell'età, ma resta peraltro significativo fino a 70-89 anni. A nessuna età è invece evidente un rapporto tra colesterolemia ed eventi cerebrovascolari. Lo stesso lavoro ha confermato che bassi livelli di colesterolo-HDL (lipoproteine ad alta densità, C-HDL) si associano a tutte le età a un aumento del rischio coronarico, ma non di quello cerebrovascolare. Tenendo quindi conto che anche nell'età avanzata l'ipercolesterolemia

resta un fattore di rischio per eventi vascolari, è opportuno stabilire se e come la sua riduzione incida su questi eventi negli anziani. Ormai gli studi clinici randomizzati e controllati su questo argomento sono numerosi ed è pertanto più utile e comodo rifarsi ad alcune recenti meta-analisi di questi studi ed esaminare in particolare i dati riguardanti le persone anziane. Occorre anzitutto sottolineare che si dispone oggi di informazioni attendibili almeno fino alla fascia di età compresa tra gli 80 e gli 85 anni (è questo il caso dello studio HPS [*Heart Protection Study*]). Fino a queste età le meta-analisi dimostrano che la riduzione della colesterolemia ottenuta con statine si accompagna a una proporzionale riduzione degli eventi vascolari ² (Fig. 1). Tale riduzione è di maggiore entità in assoluto tra gli anziani ad alto rischio (e cioè i pazienti con precedenti eventi clinici cardiovascolari, ipertesi o diabetici) rispetto a quelli a più basso rischio (sostanzialmente i soggetti senza precedenti eventi vascolari o in prevenzione primaria). Per tale motivo l'intervento di riduzione della colesterolemia deve essere proporzionale non solo all'entità dell'aumento delle LDL ma anche al grado di rischio globale del paziente e quindi al beneficio atteso dalla riduzione delle LDL. Occorre ricordare inoltre che la riduzione del colesterolo si accompagna a una riduzione anche degli eventi vascolari cerebrali, fatto questo di notevole rilevanza per la popolazione anziana ³. Il numero medio di anni che una persona può aspettarsi di vivere a partire dalla sua nascita costituisce la speranza di vita. Diverso è il valore dell'aspettativa di vita una volta che una persona abbia raggiunto una certa età, che resta comunque dell'ordine di diversi anni an-

FIGURA 1. Effetto sugli eventi vascolari maggiori per ogni 39 mg/dl di riduzione del C-LDL in 26 studi clinici randomizzati e controllati nei pazienti suddivisi per fasce di età (da Cholesterol treatment trialists' Collaboration, 2010, mod. ²).



che in persone nella ottava o nona decade di vita. Questo ultimo indicatore è molto importante quando si intenda valutare se un procedimento diagnostico o un intervento terapeutico trovi una giustificazione, dal momento che nessuna procedura sarà giustificabile se i risultati benefici ai quali essa possa eventualmente portare siano prevedibili oltre il limite di questa aspettativa. Nel calcolare l'aspettativa di vita deve essere valutato anche quanto della rimanenza di vita sia prevedibilmente da trascorrere in condizioni di autosufficienza (cioè senza disabilità) oppure in condizioni di disabilità. Un intervento medico che, pur non modificando la aspettativa di vita, sia in grado di modificare in senso positivo la condizione di disabilità troverà quindi una sua giustificazione. La riduzione degli eventi vascolari (sia cardiaci sia cerebrali) è senz'altro da considerare uno strumento importante per prevenire la disabilità dell'anziano.

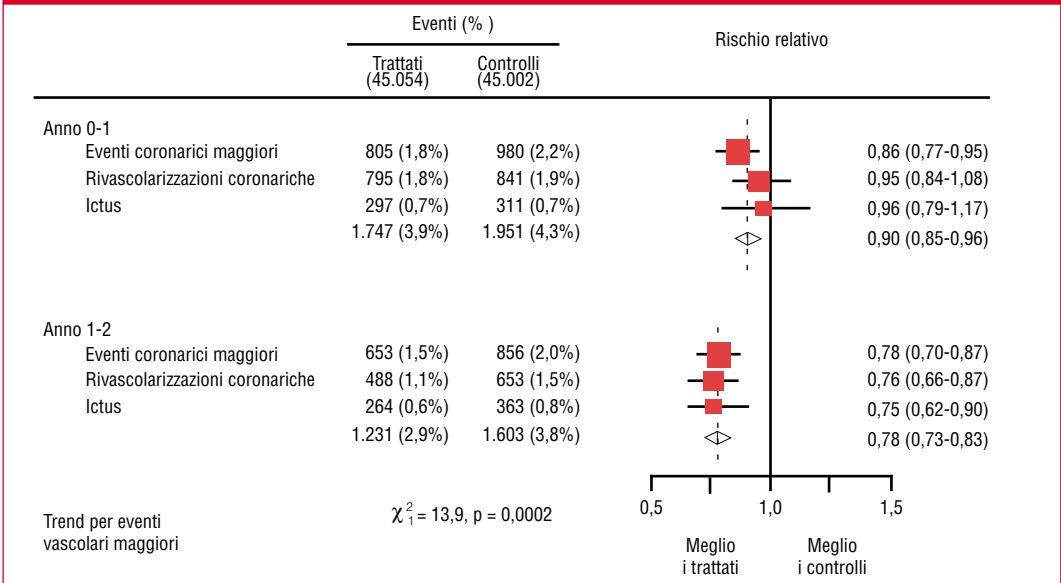
Dai singoli studi di prevenzione con ipolipemizzanti e dalle loro meta-analisi è possibile stabilire che il beneficio clinico in termini di riduzione degli eventi si manifesta già dopo il primo anno di terapia ⁴ (Fig. 2). Questa osservazione è dunque particolarmente importante per le persone anziane, visto che in Italia l'aspettativa media di vita per un soggetto di 65 anni di età è di circa 17 anni se uomo e 21 se donna, e che anche a 80 anni vi è ancora un'aspettativa di vita

rispettivamente di circa 7 e 8 anni: aspettative quindi che sono del tutto compatibili con l'impostazione di una efficace prevenzione cardiovascolare, ove non vi siano altri fattori limitanti le attese di vita ⁵.

Gli obiettivi della terapia ipocolesterolemizzante nell'anziano sono fissati da diverse linee guida. In particolare, le più recenti linee guida europee nel capitolo riguardante gli anziani sottolineano che il giudizio clinico deve guidare le decisioni circa il trattamento ipolipemizzante nei soggetti molto anziani ⁶. Le stesse linee guida segnalano che la prevenzione primaria tra gli anziani dimostra una riduzione del rischio relativo di eventi non diversa da quella tra i giovani. Alcuni studi clinici di prevenzione secondaria tra gli anziani hanno dimostrato che il numero di soggetti che è necessario trattare per 5 anni per prevenire un evento coronarico maggiore è pari a 11, ed è di 22 quello necessario per prevenire una morte coronarica ⁶.

Poiché gli studi clinici potrebbero non includere sempre tutti i pazienti che si incontrano nella pratica medica, diviene utile considerare (in particolare per gli anziani) quali siano gli eventi che si registrano nelle osservazioni di grandi popolazioni. Diversi di questi dati sono presenti in letteratura; uno dei registri più recenti e consistenti riguarda la popolazione svedese dei pazienti infartuati ⁷. Queste osservazioni di-

FIGURA 2. Effetto sugli eventi vascolari maggiori per ogni 39 mg/dl di riduzione del C-LDL in 14 studi clinici randomizzati e controllati suddivisi per anno di follow-up (da Baigent et al., 2005, mod. 4).

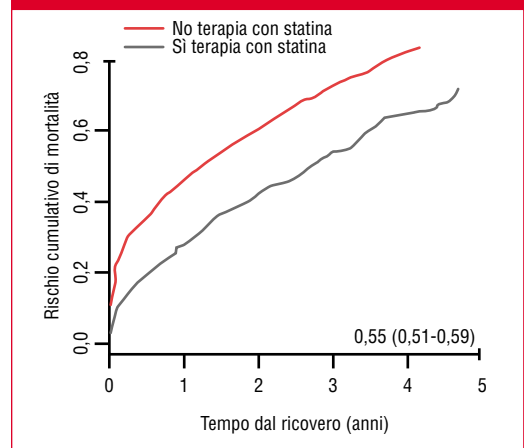


mostrano che nella vita reale il trattamento con statine nei soggetti molto anziani con pregresso infarto si accompagna a una minore mortalità, senza alcun incremento del rischio di neoplasie (Fig. 3).

Poiché spesso gli anziani sono affetti da polipatologie, divengono anche dei pazienti trattati con molti farmaci e quindi esposti al rischio di effetti collaterali non solo a causa di un singolo principio attivo, ma anche per le interazioni tra i diversi farmaci in uso. Inoltre, con il progredire dell'età, modificazioni sia della farmacocinetica sia della farmacodinamica possono rendere più problematiche le scelte terapeutiche⁸. Infatti la finestra terapeutica va riducendosi con l'aumentare degli anni, al tempo stesso gli effetti avversi aumentano, con il risultato che il margine di effettivo vantaggio terapeutico si va progressivamente assottigliando. La mialgia e/o miopatia, con o senza aumento della creatina fosfochinasi (CPK), fino alla rhabdomiolisi, devono essere tenute in considerazione nel trattamento ipolipemizzante degli anziani. A questo scopo diviene importante non utilizzare dosaggi elevati di qualsiasi statina dal momento che questi si

associano a un aumento sia dei casi di miopatia sia di alterazioni delle transaminasi⁹.

FIGURA 3. Rischio cumulativo aggiustato di morte per qualsiasi causa nella popolazione totale di età superiore a 80 anni ricoverata per infarto e divisa in base alla terapia con statine (da Gränsbo et al., 2010, mod. 7).



Le linee guida europee sopra citate raccomandano negli anziani di iniziare la terapia con statine a basse dosi e di incrementare quindi il loro dosaggio fino a raggiungere gli stessi obiettivi terapeutici di colesterolo-LDL (C-LDL) previsti per i soggetti più giovani e ciò vale in particolare per i pazienti affetti da patologie CV. Non vi è dubbio che per ottenere una riduzione della colesterolemia è necessario iniziare con modificazioni degli stili di vita in particolare delle abitudini alimentari. A tal proposito va tenuto presente che ottenere una diminuzione della colesterolemia del 10% deve essere considerato un successo dell'intervento dietetico e che non ci si può aspettare molto di più, soprattutto negli anziani.

Il raggiungimento degli obiettivi terapeutici fissati dalle linee guida, limitando la dose di statina, è facilitato dall'associazione con ezetimibe. Questo farmaco, che in associazione con simvastatina ha dimostrato di ridurre gli eventi vascolari nei pazienti nefropatici, è stato estesamente studiato per i suoi effetti ipocolesterolemizzanti e di sicurezza anche nelle popolazioni anziane. In soggetti di età superiore ai 65 anni a rischio CV, l'aggiunta di 10 mg al giorno di ezetimibe alla terapia con 10 mg al giorno di atorvastatina ha permesso di ottenere più facilmente gli obiettivi terapeutici di C-LDL rispetto all'aumento del doppio (20 mg) e del quadruplo (40 mg) del dosaggio base (10 mg) giornaliero di atorvastatina¹⁰.

In un altro analogo studio l'uso dell'associazione di ezetimibe con simvastatina (10/20 e 10/40 mg rispettivamente) ha portato a un miglioramento dei parametri lipidici con frequenza maggiore rispetto all'uso di 10 o 20 mg di atorvastatina per il dosaggio più basso dell'associazione o di 40 mg di atorvastatina nel caso del dosaggio più alto. In entrambi questi studi gli effetti collaterali osservati sono stati simili per tutti i gruppi in terapia¹¹. Molto spesso in medicina si ricorre all'associazione di più di un principio attivo per rendere ottimale il rapporto tra sicurezza ed efficacia: un esempio molto comune è la terapia di associazione con farmaci anti-ipertensivi⁹. Con l'utilizzo di ezetimibe si applica il medesimo concetto anche nella terapia ipolipidemizzante. Anche la più recente revisione (9 aprile 2013) della Nota 13 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), che regola la rimborsabilità dei farmaci ipolipidemizzanti, ha confermato questa impo-

stazione terapeutica. Ezetimibe può infatti essere prescritto a carico del Servizio Sanitario Nazionale sia in associazione estemporanea sia preconstituita con statine (oppure in monoterapia nei pazienti che siano intolleranti alle statine) quando non venga raggiunto il target terapeutico di C-LDL con la sola statina. In conclusione la prevenzione cardiovascolare con interventi ipolipidemizzanti nei pazienti anziani deve sempre valutare il rapporto tra l'efficacia dell'intervento e la possibilità di effetti avversi legati all'intervento stesso: l'appropriatezza terapeutica nell'anziano inizia da scelte che permettano di rendere ottimale il rapporto tra sicurezza ed efficacia.

Bibliografia

- 1 Prospective Studies Collaboration. *Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths*. Lancet 2007;370:1829-39.
- 2 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. Lancet 2010;376:1670-81.
- 3 Amarencu P, Labreuche J. *Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention*. Lancet Neurol 2009;8:453-63.
- 4 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. Lancet 2005;366:1267-78.
- 5 Holmes HM. *Rational prescribing for patients with a reduced life expectancy*. Clin Pharmacol Ther 2009;85:103-6.
- 6 The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*. Eur Heart J 2011;32:1769-818.
- 7 Grånsbo K, Melander O, Wallentin L, et al. *Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment*. J Am Coll Cardiol 2010;55:1362-9.
- 8 Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, et al. *Adverse drug reaction risk factors in older outpatients*. Am J Geriatr Pharmacother 2003;1:82-7.
- 9 Fleg JL, Aronow WS, Frishman WH. *Cardiovascular drug therapy in the elderly: benefits and challenges*. Nat Rev Cardiol 2011;8:13-28.
- 10 Zieve F, Wenger NK, Ben Yehuda O, et al. *Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up-titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] study)*. Am J Cardiol 2010;105:656-63.
- 11 Foody JAM, Brown WV, Zieve F, et al. *Safety and efficacy of ezetimibe/simvastatin combination versus atorvastatin alone in adults > 65 years of age with hypercholesterolemia and with or at moderately high/high risk for coronary heart disease (the VYTELD Study)*. Am J Cardiol 2010;106:1255-63.

La gestione delle dislipidemie, del rischio cardiovascolare e la nuova Nota 13 AIFA: opportunità e problemi

Gerardo Medea

Area Metabolica SIMG, Brescia

Nel novembre 2012 (e successiva revisione nel marzo 2013) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato una nuova versione della Nota 13 con modifiche sostanziali che comportano un notevole impatto sulla gestione delle dislipidemie e del rischio cardiovascolare (RCV) in Italia (www.AIFA.it).

I fatti salienti della nuova Nota 13 sono i seguenti:

1. l'adozione delle carte del rischio ESC per la valutazione del RCV;
2. l'inclusione dei farmaci ipolipemizzanti in differenti livelli di trattamento ai fini della rimborsabilità a carico del SSN;
3. la filosofia dei valori "soglia" o target di colesterolemia LDL per l'inizio del trattamento e la scelta della molecola da utilizzare.

Vale la pena ricordare che per quanto riguarda il punto 1, si tratta di un ritorno al passato in quanto nella Nota 13 precedente a quella pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del luglio 2011, per il calcolo del RCV in prevenzione primaria erano già state considerate le Carte del Rischio, anche se quelle "italiane" del progetto Cuore ISS, mentre nella versione successiva, in vigore dal luglio 2011 a novembre 2012, le carte erano state sostituite con una valutazione del rischio non più probabilistica, ma "sommatoria" attraverso un set di fattori di rischio tratti dalle linee guida americane 2004 del *National Cholesterol Education Program*¹. I principi contenuti nei punti 2 e 3, invece, erano presenti anche nella versione pubblicata nel luglio 2011, ma sono stati sostanzialmente modificati.

Analizziamo uno per uno questi 3 punti e vediamo le loro pratiche conseguenze dal punto di vista della gestione del RCV.

1. L'adozione delle carte del rischio ESC per la valutazione del RCV

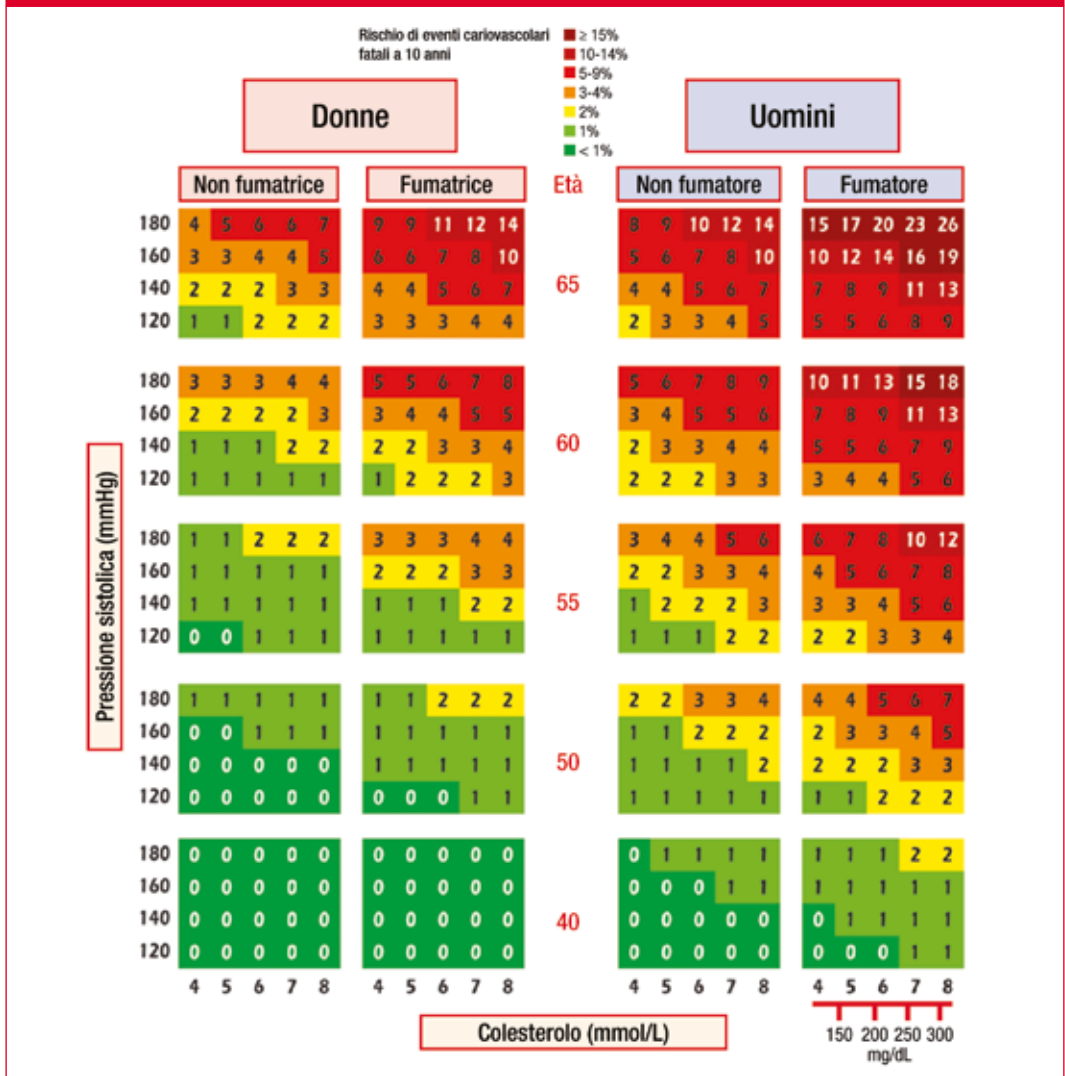
Ai fini della rimborsabilità dei farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e l'ipercolesterolemia poligenica, il calcolo del RCV secondo le carte dell'*European Society of Cardiology* (ESC 2012) (Fig. 1)² va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia cardiovascolare in atto e/o le altre condizioni che permettono di accedere alla rimborsabilità (dislipidemie familiari e indotte da farmaci, insufficienza renale cronica).

Sono state individuate 5 categorie di rischio per CVD (*Cardio-Vascular-Disease*) fatale a 10 anni:

1. *basso*: score risk 0-1% (l'unico gruppo in cui è esclusa la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti);
2. *medio*: score risk 2-3%;
3. *moderato*: score risk 4-5%;
4. *alto*: risk score > 5%* e < 10%. Oltre ai soggetti senza evidenza di malattia, sono inclusi in questo gruppo i pazienti con:
 - a. dislipidemie familiari;
 - b. ipertensione severa;

* In un'altra parte del testo della Nota 13 (p. 30) il gruppo "alto rischio" è definito invece dal limite inferiore del $\geq 5\%$ (invece che $> 5\%$).

FIGURA 1. Carta per il calcolo del RCV dell'European Society of Cardiology (ESC 2012).



- c. diabete, ma senza fattori di rischio cardiovascolare e senza danno d'organo;
 - d. insufficienza renale cronica (IRC) moderata (FG 30-59 ml/min/1,73 m²);
 5. *molto alto*: risk score ≥ 10%. Oltre ai soggetti senza evidenza di malattia sono inclusi in questo gruppo i pazienti con:
 - a. malattia coronarica;
 - b. stroke ischemico;
 - c. arteriopatie periferiche;
 - d. pregresso infarto;
 - e. bypass aorto-coronarico;
 - f. diabete e uno o più fattori di rischio cardiovascolare e/o marker di danno d'organo (come la microalbuminuria);
 - g. IRC grave (FG 15-29 ml/min/1,73 m²).
- Infine, una novità assoluta è l'inserimento in modo trasversale ai gruppi 2-3-4 e 5 di una ulte-

riore categoria di soggetti a rischio, vale a dire coloro che, sia pur già in trattamento con statine, presentano ancora il colesterolo-HDL basso (< 40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle femmine) e/o trigliceridi elevati (> 200 mg/dl).

L'uso della carta è intuitivo ed è anche molto utile per comunicare efficacemente con il paziente circa il suo livello di rischio e come esso cambierebbe intervenendo su alcuni fattori di rischio modificabili (ad esempio, eliminando il fumo). I parametri da prendere in considerazione sono: l'età (dai 40 ai 65 anni), il sesso, il fumo, la pressione sistolica da 120 a 180 mmHg (+20 mmHg per blocco) e il colesterolo totale da 4 a 8 mmol/L (+1 mmol per ogni blocco). Il colore verde (o verdone) identifica in modo immediato i soggetti che non necessitano di trattamento farmacologico, ma solo dello stile di vita. Le femmine sono sempre a più basso rischio rispetto ai maschi. Tre motivi possono rendere un po' complesso l'uso delle carte:

- il passaggio da una categoria all'altra deve necessariamente essere fatto per "approssimazione verso l'alto" via via che la persona si avvicina al livello successivo di età, pressione sistolica o colesterolo. È evidente che un algoritmo matematico è molto più preciso (come quello del progetto Cuore-ISS);
- è più difficile e meno preciso categorizzare i pazienti per livelli di colesterolo espressi in mg/dl (come avviene comunemente ancora oggi in Italia) piuttosto che in mmol/L;
- per i soggetti di età > 65 anni (problema comune a tutte le carte), il calcolo del RCV è solo per approssimazione.

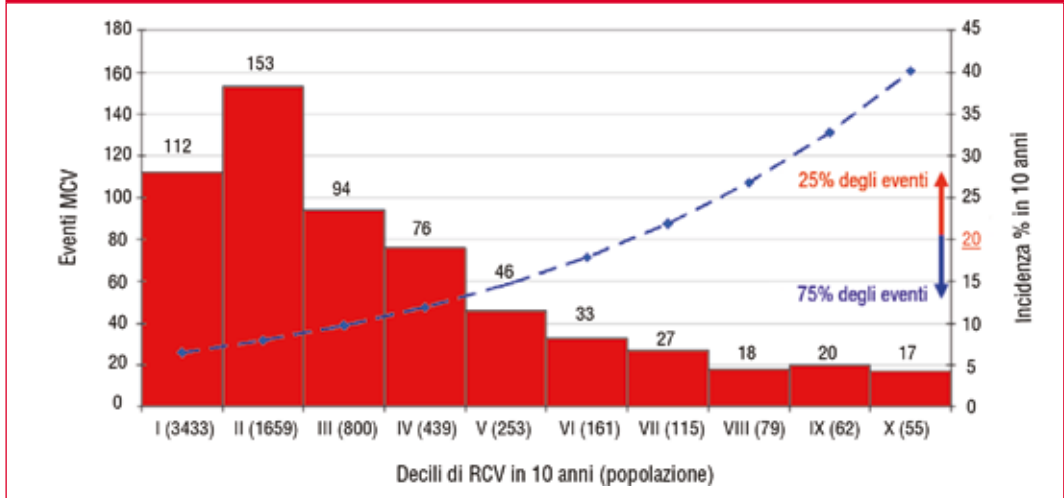
Un altro problema poi comune a tutte le carte (o algoritmi) di rischio è che esse prendono necessariamente in considerazione solo "alcuni" dei tanti possibili e spesso importanti fattori di RCV. A tal proposito si può solo ricordare che l'algoritmo Cuore-ISS considerava anche i valori del colesterolo-HDL, la presenza di diabete e il trattamento antipertensivo in atto e che non a caso il documento originale ESC³ consiglia di rimodulare il livello di rischio calcolato nelle persone socialmente svantaggiate e quelle appartenenti a minoranze etniche e se è presente: sedentarietà, obesità centrale, sovrappeso-obesità (soprattutto nei giovani piuttosto che negli anziani), familiarità di 1° grado per CVD prematura (< 55 anni nei maschi, 65 anni nelle donne),

HDL basso, aumento dei trigliceridi/fibrinogeno/apolipoproteina B (apo-B)/lipoproteina(a) Lp(a)/proteina C-reattiva ad alta sensibilità (PCR-hs). Anche nella nuova Nota 13, tuttavia, è sottolineata l'attenzione verso molti di questi fattori di RCV aggiuntivi.

Il modello di calcolo del RCV proposto presenta dal punto di vista clinico sia vantaggi che qualche criticità:

- I. L'estensione, rispetto alla Nota 13 in vigore fino a luglio 2011 al rischio medio e moderato della rimborsabilità delle statine (memori del fatto che la maggior parte [2/3] degli eventi cardiovascolari avvengono proprio in questa fascia di soggetti, Fig. 2) offre, di fatto, una straordinaria opportunità di intervento sulla salute della popolazione e sulla prevenzione cardiovascolare. Vi è, dunque, un allargamento della popolazione che è possibile sottoporre a trattamento con statine in prevenzione primaria. Infatti, alcuni calcoli effettuati post hoc sul campione randomizzato di assistiti di età 40-79 anni reclutati nello studio CHECK 3, realizzato in collaborazione tra SEFAP e SIMG, ha evidenziato che in questa fascia d'età in base alla Nota 13 in vigore fino a luglio 2011, il 22,1% dei soggetti rientrava nei criteri di rimborsabilità; ma già nella Nota 13 successiva (in vigore dal luglio 2011 al novembre 2012) questa percentuale era aumentata al 32,7%.
- II. Per la valutazione del rischio CV, oltre alla possibilità di mantenere il precedente Algoritmo (ISS-CUORE), l'Agenzia Italiana del Farmaco aveva la possibilità di adottare linee guida più autorevoli come le NICE (<http://www.snlg-iss.it/cms/files/metodo%20lpercolesterolemia.pdf>) al 1° posto per gli item valutativi del Sistema AGREE (versione del 2007).
- III. L'efficienza dell'estensione del trattamento al rischio medio-moderato, infine, non è stata ancora determinata con certezza. In una recente pubblicazione della Società Italiana di Medicina Generale⁴ è stato affrontato il problema dell'impatto economico dell'allargamento della rimborsabilità al rischio moderato con i criteri della Nota 13 in vigore fino a novembre 2012. Infatti, se da un lato può essere indubbio che il trattamento con statine di un numero maggiore di pazienti

FIGURA 2. Eventi cardiovascolari maggiori (barre) in relazione all'incidenza in 10 anni (curva tratteggiata) per decile di rischio di malattia cardiovascolare (MCV): uomini 35-69 anni (Vannuzzo et al., 2004, mod. ⁵).



possa portare a una riduzione degli eventi avversi (in termini di ospedalizzazioni e decessi), dall'altro rimane da chiedersi se tale intervento possa essere giustificato in termini di rapporto costi-benefici. A tal fine, è stata condotta un'analisi di costo efficacia sui dati disponibili nel database Health Search. L'obiettivo dell'analisi è stato di verificare se i costi aggiuntivi necessari per il trattamento con statine dei pazienti "con rischio moderato" sulla base dell'algoritmo dell'NCEP 2004 in uso nella Nota 13 valida fino a luglio 2011, potessero essere controbilanciati dai risparmi in termini di costi sanitari "diretti" (ospedalizzazioni) in cui gli stessi possono incorrere se non trattati adeguatamente. Ebbene il risultato finale è stato che l'efficienza terapeutica che ne deriva è pari a circa la metà rispetto a quella garantita dalle disposizioni della nota in vigore fino a luglio 2011. Questi risultati (in corso di riverifica) non inficiano il principio di trattare la popolazione a rischio moderato, ma gli autori "richiamano la necessità di definire un algoritmo di selezione dei pazienti, che meglio rispecchi il profilo di RCV della popolazione generale italiana e che sia in grado di identificare i pazienti per i

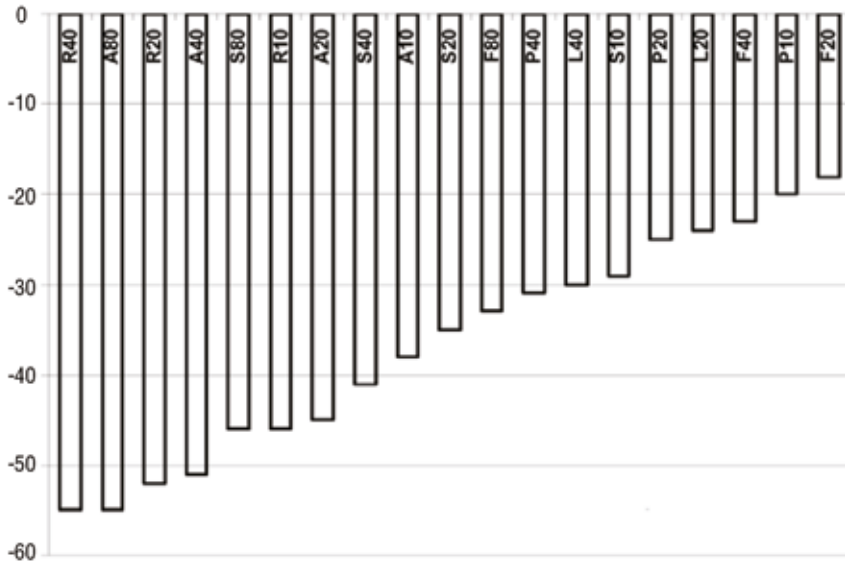
quali da un lato le probabilità di ospedalizzazione sono più alte e dall'altro l'efficacia delle statine sia maggiore in termini di riduzione di questa probabilità".

2. Suddivisione dei farmaci ipolipemizzanti in due o tre livelli di trattamento ai fini della rimborsabilità a carico del SSN

I farmaci ipolipemizzanti per il trattamento dell'ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e dell'ipercolesterolemia poligenica sono stati riclassificati in 2 livelli di trattamento ai fini della rimborsabilità a carico del SSN. Tale classificazione è in funzione sia della potenza ipolipemizzante della singola molecola (Fig. 3) sia del livello di rischio sia della condizione clinica del soggetto da curare. In particolare:

- simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina e atorvastatina devono essere utilizzate come trattamento di 2° livello nel rischio "medio" (il 1° livello è rappresentato da almeno 6 mesi di modifica dello stile di vita), e come trattamento di 1° livello nel rischio "moderato", "alto" e "molto alto", in particolare nel rischio alto l'atorvastatina è preferenziale come farmaco di 1° scelta

FIGURA 3. Figura riassuntiva tratta dal testo della Nota 13 AIFA circa la potenza ipolepimizzante delle singole statine a diversi dosaggi.



A: atorvastatina; F: fluvastatina; P: pravastatina; R: rosuvastatina; S: simvastatina; L: Lovastatina.
La dose è indicata allocata dopo la lettera che indica il farmaco.

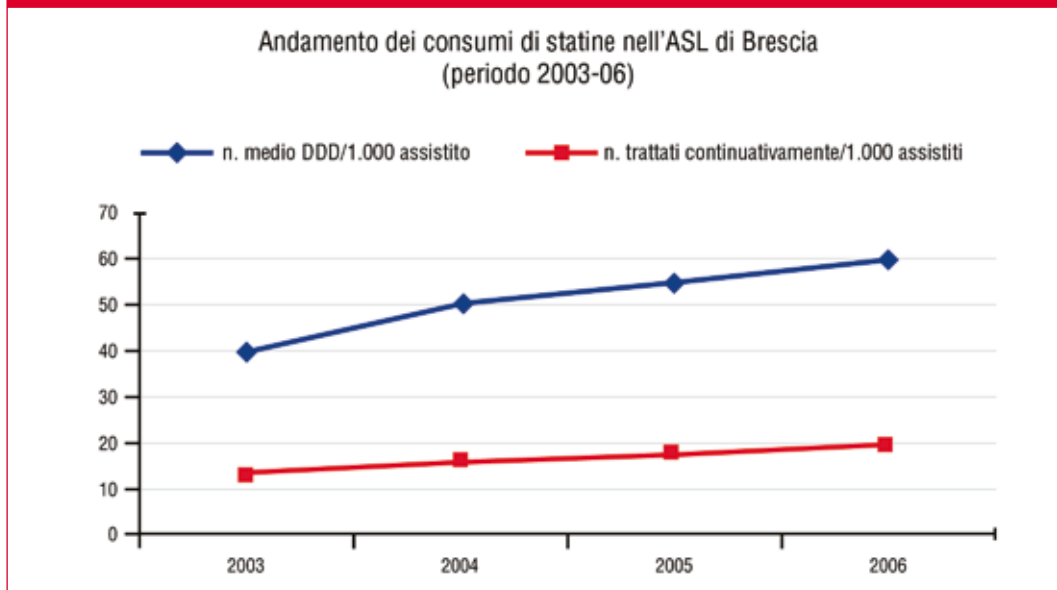
se è necessario ridurre il colesterolo-LDL > 50%;

- rosuvastatina è il trattamento di 2° livello nel rischio "alto" e di 1° scelta nel "molto alto", ma in quest'ultimo caso solo nei soggetti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine;
 - ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) è il trattamento di 2° livello sia nel rischio "alto" sia nel "molto alto";
- a. i fibrati (raccomandato l'uso del fenofibrato soprattutto in associazione alle statine per minimizzare il rischio di miopatia) si possono prescrivere nei soggetti che sono già in trattamento con statine, ma che presentano ancora HDL basse (< 40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle femmine) e/o trigliceridi elevati (> 200 mg/dl);
 - b. per qualsiasi livello di rischio nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico, è sempre concessa la rimborsabilità del trattamento con

ezetimibe in monoterapia. A tal proposito la Nota 13 riferisce testualmente "l'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo e che, utilizzato in monoterapia, riduce i livelli di colesterolo-LDL dal 15 al 22% dei valori di base. Mentre il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di colesterolo-LDL è, perciò, molto limitato, l'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale; l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo tende ad aumentare la sua biosintesi a livello epatico. Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione a una statina può determinare un'ulteriore riduzione di colesterolo-LDL (indipendentemente dalla statina utilizzata e dalla sua posologia) del 15-20%".

È da rilevare, invece, che non è più prevista, rispetto alla precedente Nota 13, la rimborsabilità dei PUFA-N3 nell'indicazione "Prevenzione se-

FIGURA 4. Aderenza al trattamento con statine (numero medio DDD e numero dei soggetti trattati in modo continuo) nell'ASL di Brescia (www.aslbrescia.it) negli anni 2003-06.



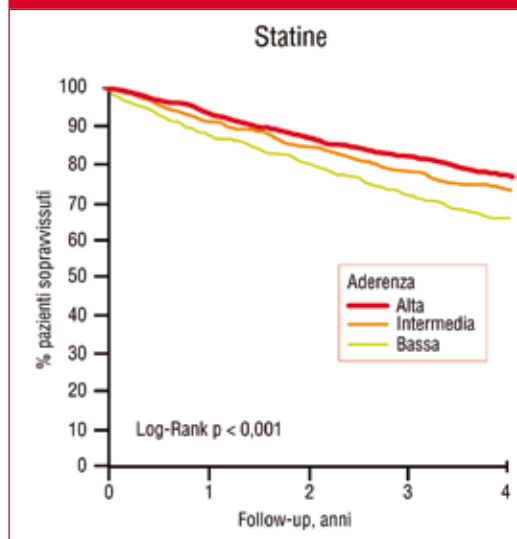
condaria in soggetti con pregresso infarto miocardico”.

Ci sono poi alcune importanti raccomandazioni generali circa la scelta e l'uso delle molecole ipolipemizzanti:

- a. nel rischio “basso” (0-<1%) non è prevista la rimborsabilità di nessuna molecola, ma è indicata solo la modifica dello stile di vita;
- b. la terapia con ipolipemizzanti deve essere iniziata dopo un tentativo di modifica dello stile di vita: minimo 6 mesi nel rischio “medio”, minimo 3 mesi nel rischio “moderato” e in maniera contestuale nel rischio “alto” e “molto alto”;
- c. nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea deve essere utilizzata atorvastatina a dosaggio elevato (≥ 40 mg);
- d. l'uso dei farmaci deve essere continuativo e non occasionale. La raccomandazione circa l'aderenza al trattamento è molto importante poiché questi farmaci sono gravati da un'elevata percentuale di abbandono e/o da una modalità di assunzione “intermittente”. Ad

esempio, dati del 2006 dell'ASL di Brescia (Fig. 4), indicano che mentre la DDD/1000 assistiti è 60, il numero di trattati in modo continuativo con statine è “solo” di 20/1000, a indicare che molti pazienti assumono statine in modo intermittente o sospendono la terapia. Ma è ampiamente noto e dimostrato che la bassa aderenza si associa a una maggiore incidenza di eventi avversi cardiovascolari (Fig. 5)⁶. È sempre necessario assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione. L'impiego di farmaci di seconda scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo-LDL e/o della riduzione di almeno il 50% del colesterolo-LDL o abbia indotto effetti collaterali. È necessario a tal fine un attento monitoraggio clinico per poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la sua associazione con altri farmaci;

FIGURA 5. Riduzione della sopravvivenza nei soggetti a bassa aderenza di assunzione delle statine (da Rasmussen et al., JAMA 2007, mod.)⁶.



e. nei diabetici dovrebbe essere considerato anche il dosaggio dell'apoB sia per stabilire il momento di inizio della terapia, sia per quanto riguarda il target terapeutico da raggiungere. L'apoB, infatti, è indicativo del numero di particelle circolanti dato che ogni particella di LDL contiene una molecola di apoB. Il dosaggio dell'apoB sarebbe utile anche nei soggetti con sindrome metabolica e nei pazienti con insufficienza renale cronica. Il colesterolo non HDL (colesterolo totale meno HDL), inoltre, può risultare utile se non è possibile il dosaggio dell'apoB.

La classificazione dei farmaci ipolipemizzanti in diversi livelli di trattamento si pone il preciso obiettivo di favorire la scelta della molecola più appropriata in funzione del target terapeutico da raggiungere e dei costi. Essa, per quanto fin troppo dettagliata, al punto che non risulta scontato ricordare la posizione e l'indicazione di ogni singola molecola, offre comunque al clinico sufficienti margini di manovra per ottenere il risultato terapeutico ottimale. L'unica eccezione sono forse quei casi, certamente rari, in cui, dovendo abbattere il colesterolo-LDL in percentuali supe-

riori al 60-70%, potrebbe essere immediatamente necessario l'uso di molecole ad altissima potenza ipolipemizzante, ma classificate dalla nota come trattamento di 2^a linea. In tal caso sarà necessario sostituire in un secondo momento il farmaco scelto con uno più potente (o aggiungere l'ezetimibe), con una finestra di inefficacia terapeutica non consigliabile se in prevenzione secondaria.

Per quanto riguarda gli altri problemi clinici in cui è concessa la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti, la nota offre chiare tabelle, cui si rimanda per la consultazione, circa la scelta appropriata delle molecole. In particolare:

1. nelle dislipidemie familiari i farmaci sono classificati in 3 livelli di trattamento: statine, ezetimibe più statine, rosuvastatina, PUFA N3, fibrati in associazione a PUFA N3 e resine sequestranti gli acidi biliari;
2. nell'insufficienza renale cronica moderata e grave, per livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dl è possibile utilizzare i PUFA-N3, e per l'LDL ≥ 130 mg/dl è consentito l'uso in 1^a scelta di ezetimibe più simvastatina e in 2^a scelta delle altre statine a minima escrezione renale (quindi soprattutto l'atorvastatina);
3. nelle iperlipemie indotte da farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi è autorizzato l'uso delle statine e/o dei fibrati se prevale l'aumento dei trigliceridi oppure dell'ezetimibe per i pazienti che non tollerano le statine o che hanno delle controindicazioni al loro uso.

3. Valori "soglia" di colesterolemia LDL per l'inizio della terapia e la scelta della molecola e target terapeutici

I valori target per ciascuna categoria di rischio sono i seguenti:

1. rischio medio : LDL < 130 mg/dl;
2. rischio moderato: LDL < 115 mg/dl;
3. rischio alto: LDL < 100 mg/dl;
4. rischio molto alto: LDL < 70 mg/dl (con riduzione di almeno il 50%), e per i pazienti diabetici: apoB ≤ 80 mg/dl
6. HDL basso: > 40 mg/dl nel maschio, > 50 mg/dl nella femmina;
7. trigliceridi alti: < 200 mg/dl;
8. dislipidemie familiari: la nota non indica in maniera esplicita un target, ma afferma che

dato l'alto RCV "l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia ai valori più bassi possibile". Inoltre, la nota assimila questa categoria di pazienti al gruppo "alto rischio", per cui si desume che l'obiettivo terapeutico minimo potrebbe essere LDL < 100 mg/dl;

9. IRC: grado moderato C-LDL < 100 mg/dl; grado severo C-LDL < 70 mg/dl anche se in un'altra sezione del testo il livello di intervento farmacologico è fissato a un LDL ≥130 mg/dl;
10. iperlipidemie indotte da farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi: target non indicato.

La nuova Nota 13 abbraccia, dunque, in pieno la filosofia dei valori 'soglia' o target di colesterolemia, anche se tale orientamento era già presente nella versione pubblicata nel luglio 2011. La questione dei target, tuttavia, è ancora oggetto di accese discussioni in ambito scientifico e non ancora del tutto chiarita. Infatti, se in prevenzione secondaria i target sono da tutti accettati, per gli interventi dedicati alla prevenzione primaria non sono condivisi da linee guida di qualità come la NICE 2008⁷, per le quali si consiglia di somministrare simvastatina 40 mg/die senza preoccuparsi di raggiungere valori soglia. Non v'è dubbio, tuttavia, che da un punto di vista pratico il sistema dei target semplifica la gestione e le scelte dei clinici per tarare la terapia ipolipemizzante poiché è possibile scegliere la statina sulla base della prevista potenza ipolipemizzante e del target terapeutico.

Conclusioni

A prescindere dalle nuove modalità di gestione del RCV che la nuova Nota 13 determinerà in Italia nei prossimi mesi, bisogna ricordare che rimangono "a monte" e non ancora del tutto risolti, molti problemi:

- scarsa conoscenza/registrazione dei fattori di RCV proprio in quella fascia di pazienti a rischio medio-moderato a cui la nuova Nota allarga la possibilità prescrittiva in regime di rimborso SSN (per cui essi in realtà non possono essere identificati e trattati);

- l'appropriata prescrizione dei farmaci raccomandati che è nettamente più bassa rispetto al bisogno (anche in prevenzione secondaria in pazienti a rischio "alto" e "molto alto");
- la bassa aderenza terapeutica che riduce gravemente l'efficacia del trattamento. Aumentare l'aderenza terapeutica può avere un impatto sulla salute della popolazione molto maggiore rispetto al miglioramento di specifici trattamenti terapeutici e forse dello stesso rigido raggiungimento dei target.

Bibliografia

- 1 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. *Circulation* 2004;110:227-39.
- 2 Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. *Atherosclerosis* 2012;223:1-68.
- 3 Poli A, Tragni E, Casula M, et al.; CHECK Group Nutrition. *How many patients need statin treatment in a low-cardiovascular-risk country? Low-density lipoprotein-cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:327-36.
- 4 Atella V, Battaglia A, Brignoli O, et al. *La (nuova) nota 13 AIFA e i suoi effetti professionali, clinici ed economici*. Pisa: Pacini Editore 2011.
- 5 Vanuzzo D, Uguccioni M, Pede S, et al. *Raccomandazioni operative a conclusione della III Conferenza Nazionale sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari*. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 8):122S-135S.
- 6 Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. *Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction*. *JAMA* 2007;297:177-86.
- 7 NICE (National Institute for Clinical Excellence). *TA94 Cardiovascular disease. Statins: guidance*. <http://guidance.nice>.

Il trattamento delle dislipidemie nel paziente nefropatico: focus su ezetimibe

Roberto Pontremoli

Università di Genova e IRCCS, AOU San Martino-IST, Genova

La malattia renale cronica (MRC) costituisce ormai un importante problema di salute pubblica su scala mondiale¹. La prevalenza della MRC varia in rapporto all'età media della popolazione di riferimento e alle condizioni socio-economiche. È stimabile che, sebbene più bassa rispetto agli USA, ove la frequenza della MRC è dell'ordine del 20%, nella popolazione adulta italiana circa 1 individuo ogni 7 (13%) abbia un grado d'insufficienza renale moderata, cioè una funzione renale dimezzata o più che dimezzata rispetto alla norma. Si prevede che con l'aumento dell'aspettativa di vita e dell'incidenza di fattori di rischio quali ipertensione, diabete e obesità il numero dei pazienti nefropatici sia destinato a salire ulteriormente nel prossimo futuro.

Malattie renale cronica e rischio cardiovascolare

L'aumento del rischio cardiovascolare (CV) connesso alla presenza di malattia renale cronica è più evidente nelle fasce d'età più giovani, prima che l'età stessa diventi il determinante principale del rischio di morte, e si osserva anche in caso di danno renale lieve: la presenza di microalbuminuria ad esempio, conferisce un rischio CV simile a quello di pazienti con coronaropatia conclamata e il rischio è anche più elevato quando coesista una riduzione del filtrato glomerulare. Per molti di questi pazienti, il danno renale rappresenta un vero e proprio fattore di rischio CV prima ancora che di progressione verso l'uremia, al punto che la maggior parte dei pazienti con malattia renale cronica muore per cause CV prima di raggiungere lo stadio terminale della malattia renale cronica. La coesistenza di fattori di rischio tradizionali come l'ipertensione e

la dislipidemia, e altri strettamente dipendenti dalla riduzione del filtrato glomerulare quali ad esempio l'anemia, l'iperparatiroidismo secondario, il sovraccarico di volume, le alterazioni elettrolitiche, l'infiammazione subclinica e la disfunzione endoteliale, rende ragione dell'eccesso di morbilità e mortalità CV osservata nei pazienti nefropatici. Nei pazienti in trattamento sostitutivo della funzione renale il rischio di un evento CV raggiunge livelli estremamente elevati e l'efficacia del trattamento si riduce considerevolmente, anche a causa dei molteplici effetti collaterali che impediscono l'utilizzo di molti farmaci. Ne consegue che l'identificazione precoce del danno renale e una più aggressiva e completa correzione dei fattori di rischio a esso collegati costituiscono la strategia terapeutica di scelta e forse l'unica destinata a produrre favorevoli ricadute sulla salute pubblica.

Ruolo della terapia ipolipemizzante nella riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente nefropatico

Sulla base di quanto sopra esposto, e dell'ottimo rapporto costo efficacia dimostrato dal trattamento ipolipemizzante nella prevenzione degli eventi CV in prevenzione primaria e secondaria, il paziente nefropatico sembrerebbe il destinatario ideale di una terapia ipolipemizzante intensiva. In generale, infatti, i pazienti nefropatici presentano un profilo lipidico analogo a quello riscontrato nei pazienti diabetici e caratterizzato da un modesto ma significativo aumento del colesterolo LDL (C-LDL) con prevalenza di componenti altamente aterogene (lipoproteine piccole e dense), non di rado associato a ipertriglicerici-

demia. Tuttavia i dati di trial condotti fino a pochi anni or sono su pazienti in emodialisi (*Deutsche Diabetes Dialyse Studie* [4D] e *A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events* [AURORA])^{2 3} hanno fornito risultati deludenti non riuscendo a dimostrare un beneficio significativo della riduzione dei valori di C-LDL mediante statine (atorvastatina e rosuvastatina, rispettivamente). Ciò aveva portato a teorizzare che un intervento ipolipemizzante iniziato più precocemente nella storia naturale della malattia renale potesse essere caratterizzato da un miglior rapporto costo-efficacia rispetto a un trattamento iniziato in fase tardiva. In accordo con questa ipotesi, alcuni studi per lo più di tipo osservazionale e alcune analisi post-hoc di grandi trial, condotte invero su piccoli gruppi di pazienti con danno renale, avevano dimostrato un significativo beneficio dal trattamento con statine relativamente agli endpoint CV.

Lo studio SHARP

In questo contesto è stato ideato e realizzato lo studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*)⁴, nel quale sono stati arruolati 9.438 pa-

zienti con malattia renale cronica a diversi stadi (in trattamento dialitico o in trattamento conservativo), senza precedenti di natura cardiovascolare e pertanto senza indicazione precisa al trattamento ipolipemizzante. L'endpoint primario era la riduzione degli eventi aterosclerotici maggiori (morte coronarica, infarto miocardico, ictus non emorragico o rivascolarizzazione); tra gli endpoint secondari vi erano alcuni eventi vascolari e la progressione del danno renale. Nel primo anno di studio, i pazienti sono stati randomizzati a placebo o associazione fissa ezetimibe più simvastatina 10 mg/20 mg, con un ulteriore gruppo di 1.000 pazienti randomizzati a ricevere simvastatina 20 mg da sola per verificare il profilo di sicurezza di ezetimibe nei pazienti nefropatici. Dopo un anno, i pazienti inizialmente assegnati al trattamento con la sola simvastatina sono stati nuovamente randomizzati a placebo ovvero all'associazione ezetimibe più simvastatina, così che al termine dello studio la comparazione è avvenuta solo con il braccio placebo verso il braccio trattato con l'associazione fissa. Dopo una media di osservazione di 5 anni, i pazienti randomizzati a ricevere l'associazione fissa presentavano una riduzione di circa il 17% dell'incidenza di eventi aterosclerotici maggiori rispetto al gruppo placebo (Fig. 1), nonostante

la scarsa compliance osservata (circa pari a 2/3, dato atteso considerando la tipologia di pazienti e la necessità di politerapia). L'effetto era più evidente nei pazienti non in dialisi, ma la non eterogeneità tra i due gruppi (dializzati e non) nei 5 anni di follow-up e il fatto che molti pazienti inizialmente randomizzati in fase conservativa avessero successivamente trascorso la maggior parte del periodo di studio in trattamento sostitutivo (fatto che porta a sottostimare il beneficio di ezetimibe più simvastatina quando si attui un'analisi del tipo "intention to treat") suggeriscono di affermare che il

FIGURA 1. Il grafico mostra la significativa riduzione di incidenza (-17%) nell'end-point primario combinato (eventi aterosclerotici maggiori) osservata con l'associazione ezetimibe/simvastatina 10/20 mg rispetto al placebo nei pazienti con malattia renale cronica nello studio SHARP.

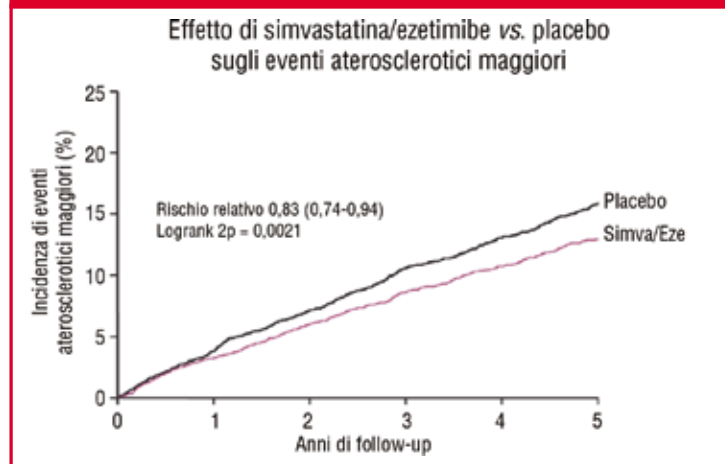


FIGURA 2. Nello studio SHARP il profilo di sicurezza di ezetimibe 10 mg (Eze) + simvastatina 20 mg (Simva) è risultato essere sovrapponibile a quello del placebo.

SHARP: Profilo di sicurezza	Eze/Simva (n = 4650)	Placebo (n = 4620)
Miopia CK > 10 x MA ≤ 40 x LSN CK > 40 x LSN	17 (0,4%) 4 (0,1%)	16 (0,3%) 5 (0,1%)
Epatite	21 (0,5%)	18 (0,4%)
ALT/AST > 3 x LSN persistentemente elevate	30 (0,6%)	26 (0,6%)
Complicanze da litiasi biliare	85 (1,8%)	76 (1,6%)
Altri ricoveri per litiasi biliare	21 (0,5%)	30 (0,6%)
Pancreatite senza litiasi biliare	12 (0,3%)	27 (0,6%)

CK: creatin-chinasi; LSN: livello superiore di normalità; ALT: alanina amino transferasi; AST: aspartato aminotransferasi.

beneficio osservato è valido per tutti i gradi di funzione renale. Ciò significa che trattando per 5 anni 1.000 pazienti con la terapia di associazione si risparmierebbero 30 eventi tra i pazienti non in dialisi e 40 eventi tra pazienti in dialisi. Nessuna differenza fra i due gruppi di studio è stata invece notata nel rallentamento della progressione della malattia renale, un dato per certi versi sorprendente alla luce della letteratura precedente. Non sono stati osservati problemi di sicurezza e tollerabilità, né in termini di miopatie o epatiti (Fig. 2), né in termini di tumori, pur trattandosi di pazienti immunodepressi, cioè esposti a un rischio aumentato di neoplasie.

L'analisi globale che consideri i risultati dello studio SHARP insieme con quelli degli studi 4D e AURORA, evidenzia anche in questi ultimi un trend favorevole per quanto riguarda gli endpoint tipicamente aterosclerotici. È dunque possibile che studi come 4D e AURORA fossero sottodimensionati per valutare il beneficio del trattamento ipolipemizzante su un endpoint strettamente di tipo "aterosclerotico", considerato che nell'insieme generico degli "eventi CV", in questa tipologia di pazienti, è rilevante la quota di eventi che riconoscono una patogenesi complessa e multifattoriale, spesso di tipo aritmico, per la quale non è lecito attendersi un beneficio diretto dalla terapia ipolipemizzante. Rimane il fatto che l'efficacia del trattamento ipolipemizzante così evidente nei pazienti con malattia renale cronica agli stadi 3-4 si riduce nei pazienti in dialisi come confermato anche da

alcune recenti metanalisi che includono i risultati di SHARP ⁵.

Conclusioni

Per comprendere appieno questi risultati, anche in termini fisiopatologici, è necessario ricordare come l'esito cardiovascolare nel paziente nefropatico sia riconducibile all'interazione a lungo termine di fattori di rischio diversi, la cui rilevanza si modifica e aumenta col passare del tempo e al progredire della malattia. Il margine di intervento, il gap tra rischio attuale e rischio residuo, è maggiore nelle fasi precoci della nefropatia e successivamente si riduce a causa del moltiplicarsi dei fattori di rischio lungo il cosiddetto *continuum* cardiorenale. Resta il fatto che lo studio SHARP rimane a oggi l'unico studio prospettico su ampia casistica che ha dimostrato in pazienti nefropatici come l'intervento farmacologico sul C-LDL sia utile e caratterizzato da un buon rapporto costo beneficio e possa essere raccomandato sistematicamente anche in presenza di livelli di colesterolemia normale. Le implicazioni cliniche di questi risultati sono di particolare importanza per vincere l'inerzia terapeutica nei confronti di una classe di pazienti, i nefropatici appunto, che potrebbero giovare di un trattamento più precoce e intensivo sui fattori di rischio. Sulla scorta di questi risultati, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha recentemente modificato i criteri di rimborsabilità dei farmaci ipolipemiz-

zanti (Nota 13), riconoscendo l'indicazione al trattamento di prima scelta con l'associazione ezetimibe/ simvastatina nei pazienti con malattia renale cronica e valori di filtrato glomerulare tra 60 e 15 ml/ min al fine di raggiungere l'obiettivo terapeutico di ridurre il C-LDL al di sotto di 70 mg/dl in caso di MRC grave (rischio molto alto) ovvero al di sotto di 100 mg/dl in caso di MRC moderata (rischio alto).

Bibliografia

- ¹ Center for Disease Control and Prevention (USA). *Prevalence of chronic kidney disease and associated risk factors - United States, 1999-2004*. MMWR 2007;56:161-5 (www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5608a2.htm).
- ² Wanner C, Krane V, Marz W, et al. *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. N Engl J Med 2005;353:238-48.
- ³ Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al.; AU-RORA Study Group. *Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis*. N Engl J Med 2009;360:1395-407.
- ⁴ Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2011;377:2181-92.
- ⁵ Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. *Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis*. Ann Intern Med 2012;157:263-75.

Il trattamento delle dislipidemie nel paziente a rischio cardiovascolare: l'importanza di raggiungere i target di C-LDL

Massimo Uguccioni

*Azienda Sanitaria RM C, Ospedale C.T.O. "A. Alesini"
Presidente Sezione Regionale ANMCO Lazio*

Le patologie cardiovascolari, nonostante i progressi registrati negli ultimi decenni nel campo della prevenzione dei fattori di rischio e della terapia, rappresentano ancora la principale causa di morbilità e mortalità in Italia. Secondo i dati dell'*European Heart Network*, relativi all'anno 2008, infatti, oltre il 47% dei decessi nel nostro paese è causato da una malattia cardiovascolare (CV) e circa 5 persone adulte ogni 1.000 abitanti presentano una grave disabilità permanente a causa di una patologia cardiocircolatoria¹. Uno dei maggiori fattori di rischio per le malattie CV è certamente rappresentato dall'ipercolesterolemia. Sul piano epidemiologico, la correlazione tra aumento dei livelli plasmatici di colesterolo e incremento della probabilità di eventi coronarici è continua e crescente e appare priva di un livello "soglia": non esiste, infatti, un valore della colesterolemia al di sotto del quale la correlazione con il rischio di eventi coronarici venga meno². Nel contempo, studi osservazionali hanno dimostrato che a ogni riduzione della colesterolemia corrisponde una riduzione del rischio relativo di eventi coronarici, indipendentemente dal valore di partenza della colesterolemia e dal livello di rischio della popolazione esaminata³. L'introduzione nella pratica clinica degli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMGCoA) riduttasi (statine) ha determinato un radicale cambiamento nell'approccio terapeutico; le statine si sono, infatti, dimostrate parti-

colarmente efficaci nel ridurre i livelli plasmatici del colesterolo con un significativo miglioramento della prognosi in varie categorie di pazienti a elevato rischio CV. Una meta-analisi su oltre 90.000 pazienti pubblicata dal *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators* nel 2005 ha confermato che il trattamento con statine riduce non soltanto gli eventi coronarici sia fatali che non fatali e le procedure di rivascolarizzazione coronarica, ma anche gli eventi vascolari e cerebrovascolari globalmente considerati, con la sola eccezione dell'ictus emorragico. Tale riduzione si può quantificare in una riduzione del rischio relativo di eventi CV pari al 24% per ogni riduzione di colesterolo-LDL (C-LDL) di circa 38 mg/dl⁴. Si può, pertanto, affermare che ridurre i livelli di colesterolo totale e LDL è *uno degli interventi di maggiore efficacia* in prevenzione CV sia primaria sia secondaria. Tuttavia, poiché la popolazione dei pazienti affetti da malattia coronarica è a maggior rischio assoluto di eventi rispetto ai soggetti esenti da malattia, a parità di riduzione di rischio relativo la diminuzione del numero di eventi nei coronaropatici è superiore a quella osservata nei soggetti esenti da malattia, in altri termini, il beneficio clinico è maggiore nei soggetti a rischio più elevato. Da ciò deriva l'attuale impostazione a identificare target diversi in funzione di livelli di rischio diversi riservando i target lipidici più aggressivi (C-LDL < 70 mg/dl) ai soggetti a rischio più elevato⁵.

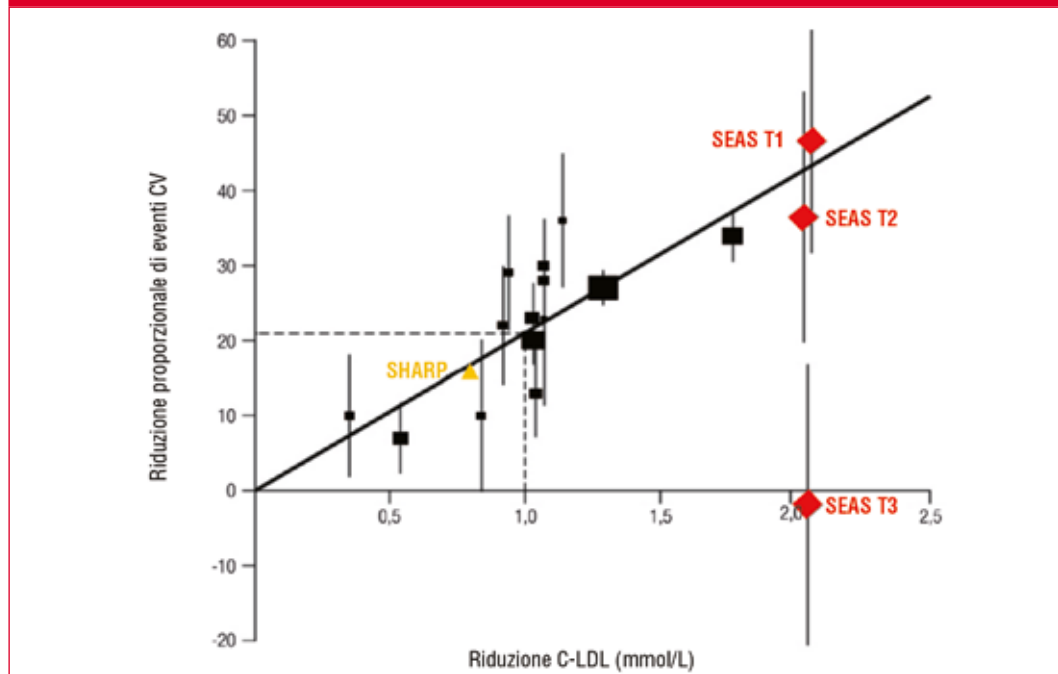
Le linee guida ESC (*European Society of Cardiology*) / EAS (*European Atherosclerosis Society*) 2011 per il trattamento delle dislipidemie sono le prime a definire con chiarezza le caratteristiche cliniche dei pazienti a rischio CV più elevato per i quali è necessario raggiungere un target di C-LDL inferiore a 70 mg/dl o comunque una riduzione maggiore del 50% rispetto ai livelli di LDL di partenza⁶. Definire la riduzione percentuale necessaria al raggiungimento del target è indispensabile per una corretta scelta sia della molecola sia del dosaggio da utilizzare, dal momento che l'efficacia ipocolesterolemizzante delle diverse statine è prevedibile sulla base delle evidenze di farmacologia clinica e che è inoltre noto che il raddoppio della dose di statina può determinare una riduzione ulteriore della colesterolemia LDL non superiore al 6% rispetto a quanto ottenuto con la dose di partenza⁷. Occorre poi aggiungere che, anche attuando un trattamento "intensivo" ad alte dosi, alcuni pazienti continuano a presentare eventi CV ricorrenti e d'altra parte l'impiego di dosaggi molto elevati di statine solleva dubbi e incertezze sulla loro sicurezza e tollerabilità nel mondo reale⁸. Altre molecole disponibili nell'uso clinico, come le resine a scambio ionico, hanno dimostrato un'efficacia ipocolesterolemizzante largamente inferiore alle statine, oltre che una ridotta tollerabilità. Ezetimibe, che agisce inibendo l'assorbimento di colesterolo a livello intestinale con meccanismo di azione sinergico con le statine, ha dimostrato in associazione con simvastatina un'efficacia ipocolesterolemizzante superiore a quella ottenibile con il trattamento in monoterapia con una riduzione dei valori di C-LDL di circa il 55-60% rispetto ai valori di partenza⁹. Tale efficacia di azione rende più probabile il raggiungimento del target di C-LDL < 70 mg/dl, riservato, secondo la Nota 13, ai soggetti a rischio CV più elevato come i pazienti con malattia coronarica conclamata associata a diabete o a fattori di rischio multipli o non controllati¹⁰.

Le evidenze a favore di ezetimibe sulla riduzione di endpoint "hard" in ambito cardiologico si riferiscono prevalentemente ai dati dello studio SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*) relativo a pazienti con stenosi aortica asintomatica senza patologia coronarica clinicamente manifesta¹¹. In questo studio randomizzato, in doppio cieco, il trattamento con

ezetimibe 10 mg e simvastatina 40 mg è stato testato contro placebo in una popolazione di 1.873 pazienti con stenosi aortica lieve o moderata e bassi livelli di C-LDL al basale con l'obiettivo di valutarne l'efficacia sia nei confronti della necessità di sostituzione valvolare aortica che del rischio di morbilità e mortalità CV. L'endpoint primario era un composito di eventi CV (mortalità CV, sostituzione chirurgica della valvola aortica, infarto miocardico non-fatale, insufficienza cardiaca dovuta alla progressione della stenosi aortica, intervento di bypass coronarico o di angioplastica coronarica, ictus non emorragico e ospedalizzazione per angina instabile), mentre gli endpoint secondari erano costituiti dalle due diverse componenti dell'endpoint primario, singolarmente considerate, cioè gli eventi legati alla patologia valvolare aortica e gli eventi CV ischemici. Lo studio non ha mostrato differenze significative relativamente all'endpoint primario e all'endpoint secondario relativo agli eventi connessi con la patologia valvolare aortica, mentre si è osservata una riduzione relativa del 22% del rischio di eventi coronarici ($p = 0,024$) nel gruppo trattato con ezetimibe/simvastatina con una riduzione media dei livelli di C-LDL pari al 53,8% rispetto al gruppo placebo, senza differenze tra i due gruppi per eventi clinici avversi correlati al trattamento.

Dal momento che il risultato dello studio (riduzione del 22% degli eventi coronarici) è stato inferiore a quanto atteso in base alla riduzione della colesterolemia LDL ottenuta nel gruppo in trattamento, gli stessi autori del SEAS hanno ritenuto opportuno condurre una sottoanalisi in cui i pazienti dello studio principale sono stati suddivisi in terzili in base alla gravità della stenosi aortica stimata sulla velocità di picco del flusso aortico; ciò al fine di valutare per ogni terzile la relazione tra entità della riduzione dei livelli di colesterolo a un anno e diminuzione degli eventi CV ischemici ottenuta rispetto a quella attesa. Nei 1.570 pazienti dello studio, dei quali erano disponibili informazioni sulla severità della stenosi aortica, la riduzione dell'incidenza di eventi CV ischemici nel 1°, 2° e 3° terzile risultava rispettivamente del 47, 36 e 2%, correlata significativamente alla riduzione dei valori di colesterolo solo nel 1° e 2° terzile, formati da pazienti con stenosi aortica meno avanzata¹², a conferma del fatto che uno stadio più avanzato della valvulopatia rappre-

FIGURA 1. Riduzione proporzionale di eventi ischemici da una riduzione media del C-LDL (mmol/L) nel *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS) trial (terzili 1, 2, e 3 per la gravità della stenosi della valvola aortica) rispetto a 14 studi clinici randomizzati nel *Cholesterol Treatment Trialists meta-analysis* (da Holme, et al., 2010, mod. ¹²).



senta di per sé un fattore di rischio per eventi CV, che risente poco di un intervento farmacologico, relativamente di breve durata, sul profilo lipidico. La Figura 1 mostra la riduzione degli eventi CV osservata nel SEAS per i diversi terzili di gravità della stenosi aortica, e collocata sul grafico metanalitico del CTT; si può chiaramente osservare come la riduzione di eventi sia strettamente correlata per i primi due terzili alla riduzione della colesterolemia LDL analogamente a quanto osservato nella meta-analisi del CTT. Lo studio SHARP condotto su pazienti con malattia renale cronica (MRC) ¹³ è analizzato in dettaglio in un altro capitolo; vi sono tuttavia aspetti di interesse anche dal punto di vista del cardiologo, in considerazione dell'elevata prevalenza di pazienti con malattia coronarica cronica che presentano una funzione renale ridotta. In primo luogo, nello SHARP circa i 2/3 dei pazienti arruolati (pari a oltre 6.000 soggetti) non erano in tera-

pia dialitica all'ingresso nello studio e, al termine del follow-up, pur senza significative eterogeneità tra i due gruppi, i benefici maggiori in termini di riduzione di eventi aterosclerotici maggiori sono stati osservati proprio nel gruppo in terapia conservativa all'arruolamento (Fig. 2). La riduzione è statisticamente significativa per due dei tre endpoint singolarmente considerati come si evince dalla Figura 3. Il dato conferma come la riduzione del C-LDL sia efficace nella prevenzione della malattia CV aterosclerotica nei pazienti con MRC e che probabilmente lo sia ancora di più se il trattamento ipolipemizzante è avviato precocemente, ovvero nei pazienti con compromissione della funzione renale meno avanzata. In secondo luogo occorre considerare che nello studio SHARP, nonostante fossero stati esclusi pazienti con storia di infarto miocardico e/o di procedure di rivascolarizzazione coronarica, il rischio di eventi aterosclerotici maggiori è risul-

FIGURA 2. Studio SHARP. Il grafico mostra la riduzione di incidenza nell'endpoint primario combinato (eventi aterosclerotici maggiori), in funzione del tipo di status renale in corso alla randomizzazione, osservata con l'associazione ezetimibe/simvastatina rispetto al placebo (SHARP, 2011¹⁴).

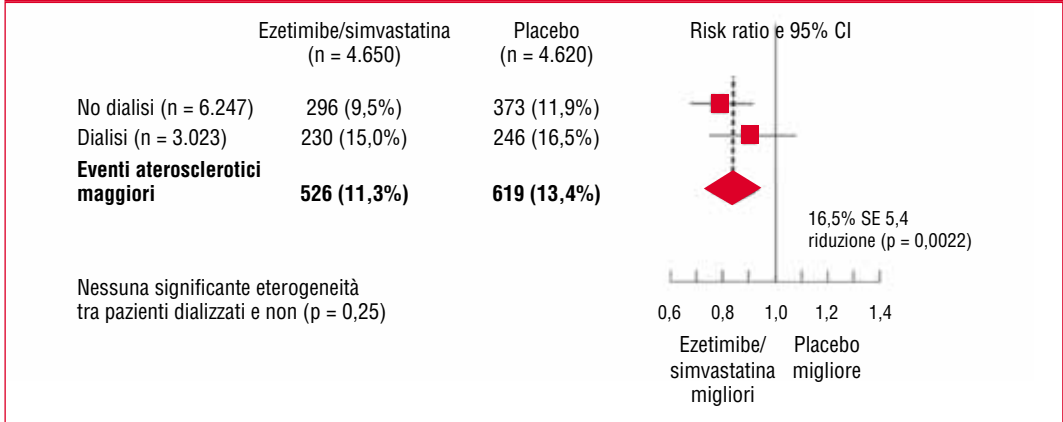
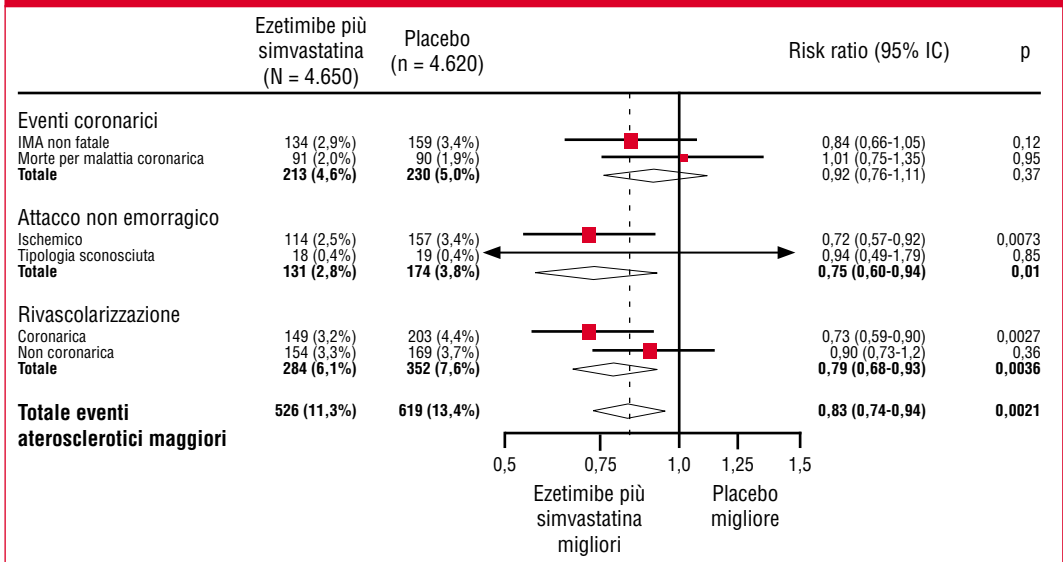


FIGURA 3. Studio SHARP. La figura mostra gli eventi aterosclerotici maggiori suddivisi nei 3 singoli endpoint. Si osserva una riduzione statisticamente significativa sia delle procedure di rivascularizzazione sia dell'incidenza di ictus non emorragico nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo (da Baigent et al., 2011, mod. 13).



tato superiore al 2% per anno, ben al di sopra di quel valore soglia oltre il quale la terapia ipolipemizzante è fortemente raccomandata con una riduzione potenziale del rischio di eventi di circa

un quarto; ciò fa ipotizzare una prevenzione di 30-40 eventi aterosclerotici maggiori in 5 anni per ogni 1.000 pazienti trattati con caratteristiche cliniche simili ai pazienti dello SHARP. Se

si dovessero considerare anche i pazienti con malattia renale con storia di malattia coronarica, che presentano un rischio CV assoluto due-tre volte superiore, e che appaiono più vicini alla tipologia di soggetti comunemente osservati in ambito cardiologico, sarebbe lecito attendersi un beneficio assoluto ancora maggiore da un più ampio utilizzo della terapia ipolipemizzante nei pazienti con ridotta funzione renale.

Resta, infine, da ricordare che, per le prospettive future di ezetimibe in ambito cardiologico saranno certamente cruciali i risultati dello studio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), attualmente in corso su una popolazione di 18.000 pazienti con sindrome coronarica acuta e livelli relativamente bassi di C-LDL, randomizzati a simvastatina 40 mg ed ezetimibe 10 mg vs. simvastatina 40 e placebo¹⁵.

Bibliografia

- ¹ British Heart Foundation, Health Promotion Research Group. *European Cardiovascular Disease Statistics 2008*. Department of Public Health, University of Oxford.
- ² Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA 1986;256:2823-8.
- ³ Assmann G, Cullen P, Schulte H. *The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years*. Eur Heart J 1998;19:A2-11.
- ⁴ Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statin*. Lancet 2005;366:1267-78.
- ⁵ Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.
- ⁶ Catapano A, Reiner Z, de Backer G, et al. *ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force on the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. Eur Heart J 2011;32:1345-61.
- ⁷ Mahley RW, Bersot T. *Terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia e delle dislipidemie*. In: Brunton L, Lazo J, Parker K, editors. *Goodman & Gilman Le basi farmacologiche della terapia*. 11^a ed. Milano: McGraw Hill 2006.
- ⁸ Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S. *Statins in acute coronary syndromes. Do the guideline recommendations match the evidence?* J Am Coll Cardiol 2009;54:1425-33.
- ⁹ McCormack T, Harvey P, Gaunt R, et al. *Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets*. Int J Clin Pract 2010;64:1052-61.
- ¹⁰ AIFA. Nota 13. Gazzetta Ufficiale n. 163 del 15 luglio 2011 Serie Generale.
- ¹¹ Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. *Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis*. N Engl J Med 2008;359:1343-56.
- ¹² Holme I, Rossebø AB, Pedersen T. *Observed and predicted reduction of cardiovascular events in the simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) trial*. Am J Cardiol 2010;105:1802-8.
- ¹³ Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2011;377:2181-92.
- ¹⁴ *The results of the SHARP trial*. June 2011 Lancet publication DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3. <http://www.sharpinfo.org/slides.htm>
- ¹⁵ Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. *An update on the IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design*. Am Heart J 2010;159:705-9.