

## DISLIPIDEMIE: NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

Le malattie cardiovascolari sono la causa principale di decessi in Europa, con oltre 4 milioni di morti e un impatto economico di 106 miliardi di euro ogni anno. L'attenzione di medici e professionisti sanitari per prevenire queste patologie è quindi sempre molto alta, come ha confermato anche il congresso della Società Europea di Cardiologia, svoltosi a Roma dal 27 al 31 agosto 2016.

La presentazione, in occasione di questo congresso, delle nuove **Linee guida sulle dislipidemie**, redatte dalla stessa Società Europea di Cardiologia in collaborazione con la Società Europea per l'Aterosclerosi e recentemente pubblicate sull'*European Heart Journal*, rappresenta quindi un importante momento di aggiornamento per la pratica clinica sulla gestione del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria e secondaria, se si considera che l'80 per cento dei decessi per malattie cardiovascolari potrebbe essere evitato solo eliminando i comportamenti sbagliati.

In quest'ottica le nuove linee guida ribadiscono la necessità di ridurre i livelli di lipidi nei soggetti e nelle popolazioni ad alto rischio. In particolare raccomandano a tutti gli uomini oltre i 40 anni e alle donne oltre i 50 anni di età di effettuare uno screening lipidico (da anticipare nel caso di storia familiare con malattie cardiovascolari ischemiche o presenza di altri fattori di rischio come ipertensione, diabete, obesità, dislipidemie familiari, malattie autoimmuni o insufficienza renale cronica) e, in ragione delle evidenze relative alla indiscussa relazione tra riduzione di LDL e riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare, stabiliscono limiti più restrittivi per il livello target del colesterolo LDL da raggiungere. Se nei soggetti a rischio elevato il livello target LDL consigliato è inferiore ai 100 mg/dl, in tutti i pazienti a rischio molto elevato questo valore deve scendere sotto i 70 mg/dl e comunque si raccomanda che tutti i pazienti riducano di almeno il 50% il proprio colesterolo LDL. Questi nuovi target terapeutici sono definiti sulla base del rischio individuale a 10 anni di comorbilità e eventi cardiovascolari fatali. Se non vengono raggiunti, oltre che con gli interventi mirati alla correzione degli stili di vita, attraverso



una terapia a base di statine ai massimi dosaggi tollerati, è consigliata l'associazione con ezetimibe e, solo nei casi più resistenti, l'aggiunta dei nuovi anticorpi monoclonali inibitori della PCSK9.

L'approccio basato sul rischio individuale differenzia le linee guida europee da quelle statunitensi, che consigliano di somministrare una statina a tutti i pazienti ad alto rischio, a prescindere dal loro livello di colesterolo. La task force europea ha invece preferito un approccio personalizzato per evitare che il paziente ignori altri fattori di rischio come il diabete, l'ipertensione, la vita sedentaria, demandando la prevenzione all'assunzione di una pillola.

Un'altra delle novità contenute nelle raccomandazioni è che non viene più richiesto il digiuno prima di effettuare lo screening dei livelli di lipidi e che viene data molta più importanza ai corretti stili di vita e alla dieta, con un approfondimento specifico sui nutraceutici, ossia quei principi naturali contenuti nei cibi o in prodotti specifici che possono contribuire alla riduzione del colesterolo.

L'esistenza di un gap tra le raccomandazioni delle linee guida e il raggiungimento del target di colesterolo LDL nella pratica clinica è stata confermata dai risultati dello studio osservazionale DYSIS II (*Dyslipidemia International Study II*)\*, condotto su circa 11.000 pazienti provenienti da

\*Lo studio DYSIS II è stato condotto dal Gruppo di Studio DYSIS con il supporto di gruppi di ricerca Merck che sono coinvolti in attività di ricerca osservazionale e ricerca sull'efficacia comparativa, guidati dal CORE (*Center for Observational and Real-world Evidence*) all'interno dei Laboratori di Ricerca Merck.

21 Paesi diversi (Africa, Asia-Pacifico, Europa e Medio Oriente) tra il 2012 e il 2014.

I pazienti arruolati sono stati suddivisi in due gruppi: pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) e con cardiopatia coronarica (CHD). L'analisi includeva pazienti adulti ospedalizzati per un evento di ACS o con storia documentata di CHD sottoposti a terapia ipolipemizzante da almeno tre mesi o non sottoposti ad alcuna terapia. Il raggiungimento dei target di colesterolo LDL è stato valutato in base alle linee guida ESC/EAS del 2011 (<70 mg/dl). Lo studio ha calcolato la differenza tra i livelli di colesterolo LDL raggiunti con una terapia ipolipemizzante (monoterapia a base di statine nell'89,8% dei casi) e il target raccomandato.

I risultati indicano che, malgrado la terapia a base di statine, solo una minoranza dei pazienti raggiunge i livelli di colesterolo LDL raccomandati. DYSIS II segue lo studio originale DYSIS I, che aveva valutato la prevalenza di dislipidemia tra pazienti trattati con statine misurando i livelli di colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi in oltre 22.000 soggetti di età >45 anni in terapia con statine da almeno tre mesi. Dallo studio DYSIS I era emerso che il 48% dei pazienti non aveva raggiunto gli obiettivi di C-LDL e che pertanto era necessario favorire una migliore gestione dei livelli lipidici. Questi risultati sono coerenti con le evidenze emerse dallo studio IMPROVE.IT, vera e propria pietra miliare della ricerca cardiovascolare\*.

## Strategie vincenti per combattere le dislipidemie

A colloquio con **Aiberico L Catapano**

Presidente della Società Europea dell'Aterosclerosi e Professore Ordinario di Farmacologia, Università degli Studi di Milano

**L'ultimo congresso dell'European Society of Cardiology (ESC) ha dedicato grande attenzione al tema del colesterolo, in quanto gli alti livelli lipidici sono tra i nemici principali della salute delle coronarie. Alcuni studi hanno però dimostrato che, nonostante un trattamento a lungo termine con le statine, solo una percentuale molto bassa di pazienti (50% circa) raggiunge il target lipidico. Come intervenire?**

Le linee guida per il trattamento delle dislipidemie che abbiamo rilasciato in occasione di questo congresso hanno individuato nuovi obiettivi terapeutici per il colesterolo LDL, definiti sulla base del rischio individuale a 10 anni di comorbilità e di eventi cardiovascolari fatali. Abbiamo scelto una via di mezzo tra il livello target di LDL e la percentuale di riduzione per far sì che tutti i pazienti ottengano una riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL. Riguardo alla terapia, l'armamentario a disposizione sta sempre più migliorando, grazie alla possibilità di associare alle statine l'ezetimibe. Tra poco gli inibitori PCSK9 consentiranno a tutti i nostri pazienti ad alto e altissimo rischio di andare molto vicino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

**Quindi la strategia vincente è la terapia combinata statine-ezetimibe?**

Certo, come nell'ipertensione bisogna abituarsi a utilizzare le terapie combinate: combinare i farmaci vuol dire anche evitare in molti casi, e con le dosi appropriate, alcuni degli effetti avversi, presenti come per tutti i farmaci.

**Il congresso di quest'anno è stato un richiamo a una maggiore severità nel controllo sulla somministrazione delle terapie perché i pazienti ottengano i risultati sperati?**

Due sono stati i richiami importanti. Il primo, a ottenere il risultato e a impegnarsi per ottenerlo; il secondo, a sensibilizzare i medici perché verifichino che i propri pazienti seguano effettivamente la terapia. Questo è un altro discorso importante, perché l'aderenza e la persistenza nell'assunzione dei farmaci in tutte le patologie croniche è spesso modesto e va migliorato. ■

Intervista a cura di Daniele Amoruso

\*IMPROVE-IT è uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di confronto fra terapie, che ha coinvolto oltre 18.000 pazienti ad alto rischio con sindrome coronarica acuta, tra cui angina instabile, infarto miocardico acuto senza sovraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI).

Lo studio ha valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, misurati con endpoint composito del primo verificarsi di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, nuovo ricovero per sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione coronarica (che si è verificata a distanza di 30 o più giorni dall'evento iniziale), nel confronto fra ezetimibe e placebo su terapia preesistente con simvastatina.

I risultati dello studio, pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, hanno dimostrato che:

- la correlazione presente tra i valori di LDL e gli eventi cardiovascolari (che mostra una riduzione degli eventi per ogni riduzione delle LDL) è valida anche per valori di LDL estremamente bassi, ovvero al di sotto degli obiettivi terapeutici attuali;
- l'aggiunta di ezetimibe alla simvastatina, in pazienti che già avevano un controllo molto buono del colesterolo è stata in grado di fornire ulteriori benefici rispetto a quelli prodotti dalla sola statina, con un buon profilo di tollerabilità.

Cannon et al, *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.

## Malattie cardiovascolari in Europa

# L'ESIGENZA NON ANCORA SODDISFATTA

### CHE COSA SI INTENDE PER MALATTIA CARDIOVASCOLARE (MCV)?

LA MALATTIA CARDIOVASCOLARE È UN TERMINE GENERICO CHE DEFINISCE LE PATOLOGIE DEL CUORE O DEI VASI SANGUIGNI, TRA CUI:



Cardiopatia coronarica



Ictus/TIA



Arteriopatia periferica



Aneurisma aortico

### FATTORI DI RISCHIO DELLE MCV



Diabete



Sedentarietà



Sovrappeso o obesità



Valori elevati di lipoproteine a bassa densità (colesterolo LDL o C-LDL)



Ipertensione



Fumo



Storia familiare di cardiopatia prematura

### LE MCV IN NUMERI

LE MCV SONO LA CAUSA PRINCIPALE DI DECESSO IN EUROPA  
OGNI ANNO CAUSANO OLTRE 4 MILIONI DI DECESSI<sup>1</sup>

Quasi la metà (~47%) di tutti i decessi nella UE è causata da MCV.

\*dati del 2009

Sono la causa del:

**52%** di decessi femminili  
**42%** di decessi maschili

### ONERE FINANZIARIO DELLE MCV

NEL 2009 IL COSTO STIMATO DELLE MCV PER L'ECONOMIA DELLA UE ERA DI CIRCA  
**196 MILIARDI DI EURO<sup>1</sup>**



**54%**

per costi sanitari



**24%**

per perdite di produttività



**22%**

per cure informali a persone affette da MCV

### LINEE GUIDA SULLE MCV



Le linee guida europee del 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica forniscono consigli ai professionisti sanitari sulla prevenzione delle MCV negli individui e nelle popolazioni.<sup>2</sup>



I pazienti con livelli elevati di colesterolo, in particolare quelli con MCV conclamata, non sempre raggiungono gli obiettivi di trattamento, nemmeno con la massima dose di statine tollerata. Pertanto può rendersi necessaria una terapia combinata.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> M.Nichols et al, European Cardiovascular Disease Statistics, The European Heart Network and The European Society of Cardiology, 2012.

[https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf) (accesso: giugno 2016).

<sup>2</sup> The European Society of Cardiology, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, European Heart Journal, 2016, <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2016/06/08/eurheartj.ehw106> (accesso: giugno 2016).