

Furio Colivicchi

UOC Cardiologia, Presidio Ospedaliero S. Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma

Il ruolo della terapia di combinazione nella gestione dell'ipercolesterolemia

Come coniugare efficacia, sicurezza e appropriatezza con l'associazione di atorvastatina ed ezetimibe

Ipercolesterolemia, rischio cardiovascolare e terapia con statine

Gli studi epidemiologici condotti a partire dagli anni '60 del secolo scorso (*Seven Countries Study, Framingham Heart Study, MRFIT*), hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione diretta tra i livelli di colesterolo plasmatico e l'incidenza di manifestazioni cliniche della malattia cardiovascolare aterosclerotica (MCVA). In particolare, le evidenze scientifiche indicano la presenza di un rapporto semi-lineare tra incidenza di MCVA e valori di colesterolo plasmatico. Il numero di eventi avversi (infarto miocardico acuto, ictus ischemico, morte cardiaca improvvisa) cresce, infatti, in modo progressivo con l'aumento dei valori del colesterolo plasmatico. Ad esempio, nello studio MRFIT, per valori di colesterolo totale superiori a 180 mg/dl, a ogni ulteriore incremento di 20 mg corrisponde un incremento di circa 2 decessi per MCVA/1000 soggetti in un periodo di 6 anni di osservazione¹ (Fig. 1). I grandi trial di intervento con le statine, condotti negli ultimi 25 anni, confermano in modo inequivocabile i dati epidemiologici sopra citati². Le statine sono farmaci registrati per il trattamento dell'ipercolesterolemia e producono il loro effetto clinico fondamentale riducendo i livelli plasmatici di colesterolo totale e della sua frazione LDL, che riveste un ruolo centrale nello sviluppo e nella progressione della placca ateroscle-

rotica. Questa modificazione dell'assetto lipidico viene ottenuta mediante l'inibizione competitiva della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo, soprattutto a livello epatico. Di fatto, l'introduzione di questi farmaci nella pratica medica ha rivoluzionato l'approccio clinico al paziente con ipercolesterolemia, tanto in prevenzione cardiovascolare (CV) primaria che secondaria. In effetti, in tutti gli studi di intervento, la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si associa a una significati-

va riduzione nell'incidenza di manifestazioni della MCVA². Il fenomeno, inoltre, presenta un andamento sostanzialmente lineare. A ogni riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) di circa 40 mg/dl corrisponde, infatti, una riduzione del rischio relativo di eventi CV di natura ischemica di circa il 25% (Fig. 2). Gli studi clinici hanno anche consentito di definire il livello ottimale di C-LDL, che dovrebbe essere raggiunto nei singoli pazienti, al fine di ridurre in modo clinicamente rilevante gli eventi CV avversi. Nei pazienti con rischio CV molto elevato,

FIGURA 1.

Correlazione tra livelli di colesterolo e rischio relativo di morte per cardiopatia ischemica (CI) (da Stamler et al., 1986, mod.)¹.

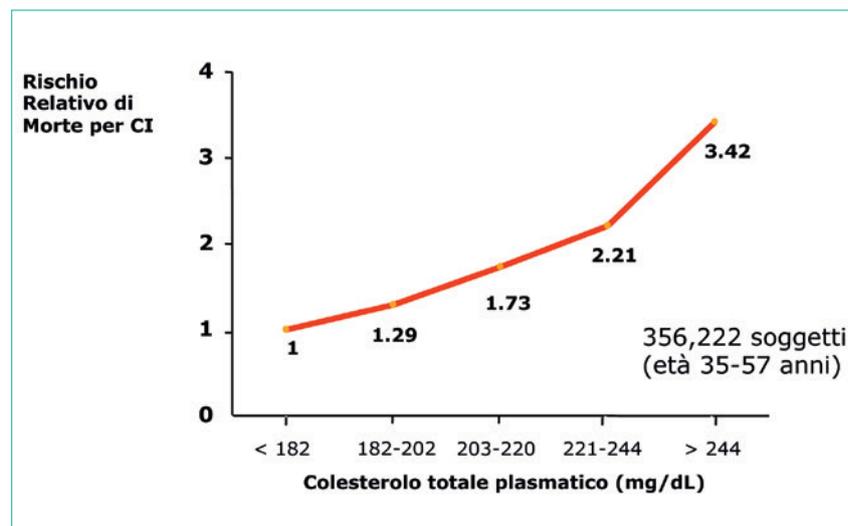
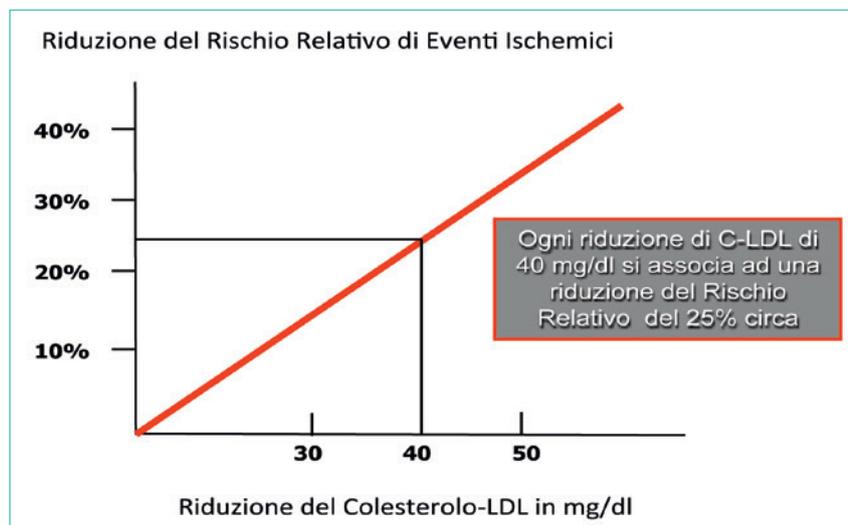


FIGURA 2.

Correlazione tra riduzione dei livelli di C-LDL e riduzione rischio relativo di eventi CV di natura ischemica (da CTT 2010, mod.)².



infatti, come in caso di pregresso infarto miocardico, angioplastica coronarica o ictus cerebrale, i valori di C-LDL devono essere ridotti al di sotto dei 70 mg/dl. In caso di rischio elevato, invece, come nei pazienti diabetici senza danno d'organo, i valori di C-LDL devono essere ridotti al di sotto dei 100 mg/dl. Questi obiettivi terapeutici sono raccomandati tanto nelle linee guida di prevenzione CV della Società Europea di Cardiologia³ che nelle più recenti indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Fig. 3). Anche l'ultima versione della nota 13 AIFA, pubblicata nel luglio del 2014, infatti, raccomanda il raggiungimento e il mantenimento di valori di C-LDL < 70 mg/dl nel soggetti con rischio CV molto elevato e almeno < 100 mg/dl nei soggetti con rischio elevato⁴. La nota 13 AIFA indica, inoltre, che, al fine di mantenere la necessaria appropriatezza terapeutica, senza disperdere inutilmente preziose risorse del Servizio Sanitario Nazionale, l'intervento farmacologico deve raggiungere gli obiettivi lipidici previsti e mantenerli nel tempo. Solo in questo modo si potranno effettivamente ridurre gli eventi CV avversi nelle popolazioni a maggiore rischio.

Un aspetto di rilievo della nota 13 AIFA, inoltre, è rappresentato dalle puntuali indicazioni in merito alla scelta della statina da utilizzare in rapporto al profilo di rischio del

singolo paziente. In particolare, negli individui con rischio CV elevato e molto elevato, la nota 13 AIFA raccomanda l'uso di atorvastatina come farmaco di prima scelta nella gestione dell'ipercolesterolemia. Questa statina presenta, infatti, il miglior rapporto costo-efficacia, riducendo il C-LDL del 37% nella dose di 10 mg/die, del 42% nella dose di 20 mg/die, del 47% nella dose di 40 mg/die e del 52% nella dose di 80 mg/die⁵. Atorvastatina rappresenta attualmente la statina maggiormente prescritta al mondo e la sua elevata efficacia nel ridurre il C-LDL e gli eventi CV avversi è stata testata e confermata in oltre 300 studi clinici nell'arco di circa 20 anni⁵.

La terapia di combinazione e il ruolo di ezetimibe

La riduzione del C-LDL rappresenta una assoluta priorità nella gestione dei pazienti con rischio CV elevato e molto elevato. Gli obiettivi relativi al C-LDL indicati nelle linee guida internazionali e nella nota 13 AIFA devono, quindi, essere raggiunti e mantenuti nel tempo. La monoterapia con statine, tuttavia, non è sempre sufficiente. Questi farmaci, infatti, non consentono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici in tutti i pazienti, soprattutto quando, come nel caso di pazienti con pregresso infarto miocardi-

co, si debbono raggiungere i 70 mg/dl di C-LDL. Il ricorso a dosi elevate di statine può, inoltre, determinare la comparsa di rilevanti effetti collaterali e di significative reazioni avverse.

Una nuova possibilità è offerta al medico pratico da un farmaco, diverso dalle statine, efficace nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL: ezetimibe. Si tratta di un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, appartenente alla classe dei 2-azetidiononi. Ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino, dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, agendo a livello di una proteina trans-membrana: la NPC1L1. Ezetimibe interagisce con questa proteina, inibendone la capacità di trasporto del colesterolo. La riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo, prodotta da ezetimibe, promuove, a sua volta, un consistente incremento della sintesi epatica di colesterolo, per un meccanismo di tipo compensatorio. La combinazione di una statina, che inibisce la sintesi epatica di colesterolo, con ezetimibe determina una interessante sinergia terapeutica, producendo la cosiddetta "doppia inibizione di produzione e assorbimento del colesterolo"⁶. In effetti, quando utilizzata da sola, ezetimibe riduce il C-LDL del 15-22%. L'associazione con una statina determina, invece, un effetto di particolare rilievo, favorendo una ulteriore riduzione dei valori di C-LDL di circa il 15-20%, rispetto al risultato inizialmente raggiunto con la sola statina⁷. Nel caso di atorvastatina, ad esempio, l'associazione di ezetimibe 10 mg con soli 10 mg di questa statina produce una riduzione del C-LDL di oltre il 50% (Fig. 4).

Si deve poi sottolineare che ezetimibe è l'unico farmaco non-statinico ad aver dimostrato di essere efficace nel migliorare la prognosi dei pazienti con rischio CV molto elevato. Nello studio IMPROVE IT, infatti, è stata valutata l'efficacia dell'associazione di ezetimibe con una statina in pazienti con recente sindrome coronarica acuta⁸. La terapia di associazione è stata confrontata, in doppio cieco, con la sola statina. Lo studio ha arruolato oltre 18.000 pazienti e si è caratterizzato per un lungo periodo di follow-up, durato mediamente più di 6 anni. Nel corso dello studio, i pazienti trattati con

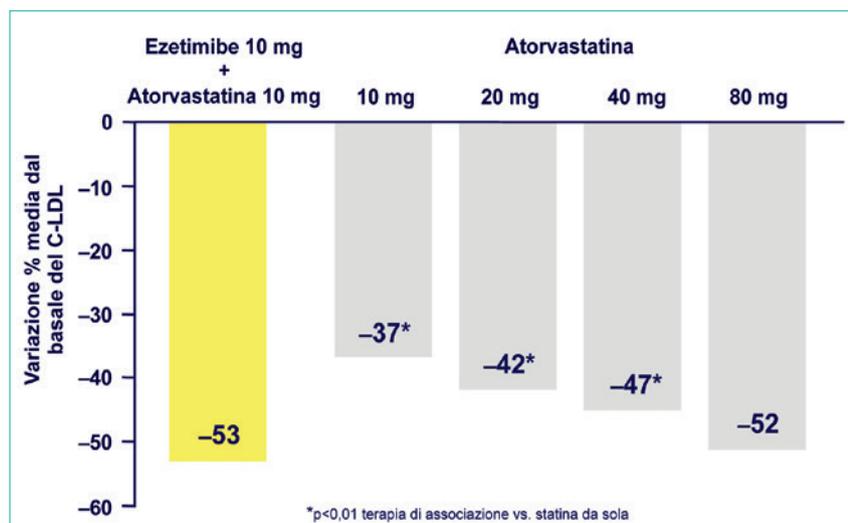
FIGURA 3.

Categorie di rischio nella nota 13 AIFA e nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia (LG ESC) in diverse tipologie cliniche di pazienti e relativi obiettivi terapeutici.

Tipologia clinica	Livello di rischio Nota 13 AIFA	Obiettivo terapeutico colesterolo-LDL Nota 13 AIFA	Livello di rischio LG ESC	Obiettivo terapeutico colesterolo-LDL LG ESC
Diabete mellito Tipo 2 e tipo 1 con fattori di rischio o danno d'organo	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto Alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Diabete mellito Tipo 2 e tipo 1 senza fattori di rischio o danno d'organo	Alto	< 100 mg/dl	Alto	< 100 mg/dl
Cardiopatía ischemica Pregresso infarto, pregresso by-pass aorto-coronarico Pregressa PTCA	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Pregresso ictus cerebrali, pregresso TIA	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Arteriopatia obliterante periferica, aneurisma aorta	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Malattia renale cronica severa (eGFR < 30 ml/min).	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Malattia renale cronica moderata (eGFR < 60 ml/min)	Alto	< 100 mg/dl	Alto	< 100 mg/dl

FIGURA 4.

Ezetimibe associato con atorvastatina: risultati dell'efficacia sul C-LDL (da Ballantyne et al., 2003, mod.)⁷.



l'associazione di ezetimibe e statina hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli di C-LDL rispetto a quelli trattati con sola statina. In particolare, nei pazienti in trattamento con sola statina il C-LDL era media-

mente pari a 69,5 mg/dl, mentre i pazienti trattati con l'associazione ezetimibe-statina mostravano, in media, un C-LDL di 53,7 mg/dl. A tale significativa riduzione del C-LDL è corrisposta una minore incidenza

di eventi CV avversi nel corso del follow-up. Nel gruppo trattato con l'associazione ezetimibe-statina, infatti, si è rilevata una riduzione del 6,4% del rischio di eventi CV avversi, con una riduzione del rischio di infarto del 13% e di ictus ischemico del 21% (Tab. I). Nel corso dello studio, infine, non sono stati rilevati segni di tossicità epatica (aumento delle transaminasi) o muscolare (rabbdomiolisi, elevazione delle CPK o miopatia), né un maggior numero di tumori nei soggetti trattati con ezetimibe rispetto al gruppo di controllo. Ezetimibe presenta, pertanto, un profilo di sicurezza comparabile con quello del placebo.

Associazione ezetimibe-atorvastatina: prospettive di impiego nella pratica clinica

Alla luce di quanto precedentemente esposto, appare evidente come la combinazione di ezetimibe e atorvastatina si presti all'implementazione di nuove ed efficaci strategie di prevenzione, soprattutto nei pazienti a maggiore rischio CV. In questi casi è,

TABELLA I.

Endpoint primario ed endpoint secondari nello studio IMPROVE IT (incidenza di eventi a 7 anni).

	Simvastatina 9077 pazienti	Ezetimibe/statina 9067 pazienti	Rischio relativo	p
Endpoint primario*	34,7%	32,7%	0,94	0,016
Mortalità totale	15,3%	15,4%	0,99	0,782
Infarto miocardico	14,8%	13,1%	0,87	0,002
Ictus	4,8%	4,2%	0,86	0,052
Ictus ischemico	4,1%	3,4%	0,79	0,008
Angina instabile	1,9%	2,1%	1,06	0,618
Rivascolarizzazione coronarica	23,4%	21,8%	0,95	0,107
Mortalità cardiovascolare/infarto miocardico/ictus	22,2%	20,4%	0,90	0,003

* Mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non-fatale, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica e ictus non-fatale.

infatti, necessario un intervento farmacologico efficace, sicuro e personalizzato. In effetti, entrambi i farmaci hanno dimostrato una chiara efficacia nel ridurre gli eventi CV avversi in pazienti con ipercolesterolemia. Inoltre, come già detto, il raggiungimento dei valori di C-LDL raccomandati nelle linee guida e nella nota 13 AIFA può essere particolarmente impegnativo. Pertanto, l'associazione di ezetimibe con dosi contenute di atorvastatina può consentire l'effettivo raggiungimento dell'obiettivo terapeutico evitando, tuttavia, il rischio di reazioni avverse potenzialmente associate alle dosi più elevate di statina.

Questo ruolo di ezetimibe è potenzialmente contenuto anche nelle indicazioni della nota 13 AIFA. L'AIFA riconosce, infatti, la possibilità di associare ezetimibe a una statina nei pazienti a rischio elevato e molto elevato,

con la finalità di raggiungere gli obiettivi lipidici raccomandati.

Bibliografia

- 1 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 screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA 1986;256:2823-8.
- 2 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT). *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 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Atherosclerosis 2016;252:207-4.
- 4 Agenzia Italiana del Farmaco. *Determinazione del 19 giugno 2014. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013*. GU Serie Generale n. 156 del 8-7-2014.
- 5 Adams SP, Tsang M, Wright JM. *Lipid-lowering efficacy of atorvastatin*. Cochrane Database Syst Rev 2015;(3):CD008226.
- 6 Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. *Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe*. Curr Med Res Opin 2006;22:511-28.
- 7 Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. *Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial*. Circulation 2003;107:2409-15.
- 8 IMPROVE-IT Investigators. *Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes*. N Engl J Med 2015;372:2387-97.

Efficacia, sicurezza e appropriatezza nella gestione del soggetto con elevato rischio cardiovascolare

Damiano Parretti, Gerardo Medea

SIMG

L'efficacia, la sicurezza e l'appropriatezza, soprattutto nel setting della Medicina Generale (MG), devono essere ricercate nella gestione globale delle specificità di ogni paziente. Le variabili legate agli stili di vita, agli aspetti clinici, alle comorbidità e alle eventuali politerapie devono essere tutte considerate per poter instaurare un adeguato e individualizzato programma di cura. Nell'ambito di questa valutazione trasversale, è essenziale una buona prevenzione cardiovascolare (CV).

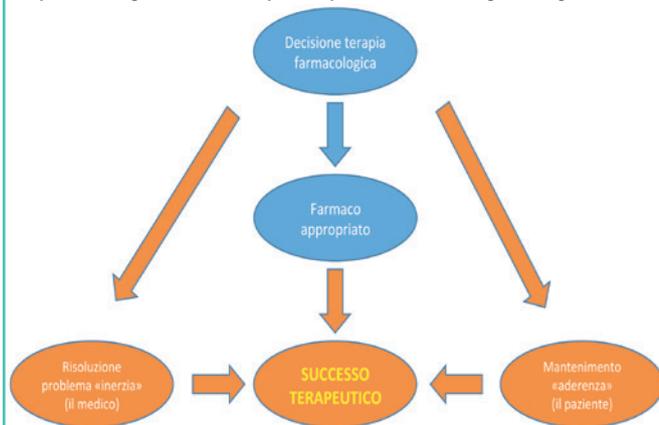
Nei soggetti a rischio CV gli interventi devono essere mirati al controllo massimale di tutti i fattori di rischio, alla ricerca dei danni d'organo, al rinforzo costante delle motivazioni del paziente a osservare adeguati stili di vita, e alla prescrizione di una adeguata terapia che abbia l'obiettivo del raggiungimento dei target terapeutici individuati nei diversi pazienti. Questa impostazione è contenuta in un fascicolo, pubblicato nel 2011 ma ancora attuale, scritto e condiviso da un gruppo di medici dell'Area Cardiovascolare SIMG insieme ad alcuni colleghi specialisti appartenenti a diverse società scientifiche. Il link è il seguente: www.progettoasco.it/supporti/area_cliniche/Cardiovascolare/supporti/altorischio_2011/32804%20vol%20simg%207B.pdf.

Appropriatezza gestionale nella terapia del paziente a elevato rischio CV

Gli elementi determinanti per una soddisfacente efficacia del trattamento sono:

- prescrivere il farmaco, o i farmaci, secondo le indicazioni, e secondo le condizioni e le caratteristiche del paziente; è necessaria la conoscenza personale del soggetto da trattare, la conoscenza dei farmaci e delle loro evidenze, e delle linee guida;
- individuare, quando previsto, i target da raggiungere;
- evitare l'inerzia terapeutica;
- verificare l'aderenza e la persistenza al trattamento.

Riportiamo graficamente questo percorso nella Figura seguente.



Il ruolo e i compiti del MMG nella gestione dei soggetti ad alto rischio CV

Si può sintetizzare nei seguenti punti:

- registrazione puntuale e sistematica dei fattori di rischio e dei dati clinici essenziali per la prevenzione CV. È essenziale che alcune informazioni note, come il fumo e la familiarità per eventi, soprattutto se insorti in età precoce, siano periodicamente verificate e aggiornate, e che altre non presenti, ma potenziali vengano fatte emergere, per esempio il diabete mellito;
- verifica periodica del livello di controllo dei fattori di rischio. È noto dalla letteratura internazionale il raggiungimento dei target non è per nulla ottimale, anche se in netto miglioramento negli ultimi anni. La verifica può e deve essere attuata sia nel singolo paziente tramite la cartella clinica, sia a livello di popolazione assistita grazie a sistemi elettronici di supporto professionale. In particolare i primi già ampiamente in uso tra i MMG italiani si stanno dimostrando molto efficaci nel migliorare le performance, riducendo soprattutto l'inerzia terapeutica. Quest'ultima è quasi sempre ingiustificata poiché oggi disponiamo di farmaci (per il trattamento dell'ipercolesterolemia, dell'ipertensione e del diabete) adeguatamente efficaci e potenti per ottenere il desiderato effetto terapeutico nella stragrande maggioranza dei casi;
- prescrizione dei farmaci raccomandati per il trattamento dei diversi fattori di rischio in base alle linee guida. Il trattamento deve essere il più possibile personalizzato cioè "cucito" addosso al singolo paziente, tenuto conto del suo profilo biopsicosociale, una valutazione molto coerente con le modalità di approccio ai problemi della MG. I casi più complessi andranno ovviamente demandati e cogestiti con lo specialista;
- sorveglianza sulla continuità e l'aderenza alle terapie e al follow-up. È certamente il compito più oneroso, ma è anche quello più pregnante e soddisfacente nella gestione dei soggetti ad alto rischio CV (e dei malati cronici più in generale) da parte dei MMG. Non è superfluo ricordare che per svolgere questo compito i MMG oggi hanno bisogno più che mai di un forte supporto organizzativo, che l'attuale SSN ancora non è in grado di offrire in modo sufficiente e globale.

In conclusione i punti chiave della buona gestione dei pazienti ad alto rischio CV da parte del MMG sono:

- l'occhio attento alla prevenzione primaria, che è determinante per ridurre l'incidenza dei soggetti ad alto rischio CV. Gli interventi di primo livello richiesti sono pochi ma "solidi": cessazione del fumo, "prescrizione" di attività fisica per almeno 30' per la maggior parte dei giorni della settimana, consegna di materiale scritto educativo su corretta alimentazione;
- una buona organizzazione dell'attività di monitoraggio e controllo della popolazione anche con moderni sistemi elettronici;
- la gestione condivisa con lo specialista, al bisogno in caso d'instabilità o di non raggiungimento degli obiettivi, o in modo programmato (con periodicità da stabilirsi caso per caso), in caso di rischio particolarmente elevato.