

**TERAPIA**

# I FARMACI CHE RIDUCONO LA MORTALITÀ: GLI IPOLIPEMIZZANTI

## Lipid-lowering drugs: Effect on all-cause and cardiovascular mortality

**PAOLA BIGOLIN, SABINA ZAMBON, LORENZO PREVIATO,  
SANDRA BERTOCCO, ALBERTO ZAMBON**

*Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova*

**SUMMARY**

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in Italy and in the 28 countries of the European Union. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is a key CVD risk factor. Results from the randomized intervention clinical trials with lipid-lowering agents strongly suggest that the reduction of fatal and non-fatal CVD events is associated with the absolute LDL-C reduction, in mg/dl or mmol/L, regardless of the lipid-lowering agent studied. Statins, by decreasing cholesterol synthesis in the liver, are associated with a large LDL-C reduction and with robust and convincing evidence of a significant reduction of all-cause, CVD and coronary heart disease (CHD) mortality. An LDL-C reduction by 39 mg/dl (1 mmol/L) on statin therapy is associated with a decrease by 10% ( $p < 0.0001$ ) in all-cause mortality, by 20% ( $p < 0.0001$ ) in CHD deaths and by 24% ( $p < 0.0001$ ) in major cardiovascular events. These results were often observed in secondary CVD prevention patients (4S, HPS and LIPID trials), independently of patients' gender and age, in patients on primary CVD prevention at high CV risk and in patients with type two diabetes. In patients with diabetes a 39 mg/dl (1 mmol/L) LDL-C reduction is associated with a decrease by 9% ( $p = 0.02$ ) in all-cause mortality, by 12% ( $p = 0.03$ ) and 13% ( $p = 0.008$ ) in deaths due to CHD and CVD causes respectively, and by 21% ( $p < 0.0001$ ) in major cardiovascular events. Data on CVD and CHD mortality regarding ezetimibe, fibrates and PCSK9 inhibitors are not nearly as robust as those with statin therapy: a significant reduction with these lipid-lowering agents has been observed in combined clinical endpoints including fatal and non-fatal CVD events while no significant reduction in all-cause, CVD or CHD mortality has been reported. This lack of positive results on CVD and CHD mortality should be interpreted in the light of remarkable changes in the background therapy to prevent CVD events seen in patients enrolled in the more recent trials where aggressive antihypertensive, antiplatelet and lipid-lowering therapy are common enrollment criteria for both control and active treatment groups.

**Key words:** *Cardiovascular disease mortality, coronary heart disease mortality, LDL cholesterol, statins, ezetimibe, fibrates, PCSK9 inhibitors.*

*Indirizzo per la corrispondenza*

Alberto Zambon  
Dipartimento di Medicina- DIMED  
Università degli Studi di Padova  
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova  
E-mail: alberto.zambon@unipd.it

**Introduzione**

Le malattie del sistema cardiovascolare rappresentano la principale causa di morte in Italia e nel gruppo dei 28 paesi dell'Unione Europea. Negli ultimi anni,

la mortalità per malattie cardiovascolari è in diminuzione in tutti i Paesi Europei. In Italia, dove il livello di mortalità è tra i più bassi d'Europa, i tassi sono diminuiti in modo diffuso su tutto il territorio raggiungendo nel 2013 un tasso pari a 369,1 eventi per 100 mila abitanti (1).

### **Colesterolo LDL ed eventi cardiovascolari**

Nelle ultime tre decadi le evidenze scientifiche provenienti da studi epidemiologici, trials clinici di intervento farmacologico e studi genetici di randomizzazione mendeliana hanno inequivocabilmente dimostrato la stretta associazione tra elevati livelli di colesterolo e rischio cardio-vascolare (2, 3), e confermato che tale associazione rimane valida nell'uomo come nella donna indipendentemente da età, gruppo etnico e presenza o meno di patologia cardiovascolare pregressa.

Diverse linee di evidenza hanno dimostrato che le lipoproteine a bassa densità (LDL) ricche di colesterolo e più in generale le lipoproteine contenenti l'apolipoproteina B (apoB), in particolare le lipoproteine a bassissima densità (VLDL) e i loro remnants, le lipoproteine a densità intermedia (IDL) e la lipoproteina(a) [Lp(a)], sono causalmente correlate allo sviluppo di eventi cardiovascolari di origine aterosclerotica (CVD) (4).

Tali evidenze sono supportate dai riscontri clinici e laboratoristici caratterizzanti le forme genetiche di alterazione del metabolismo lipidico, in particolare l'ipercolesterolemia familiare (FH), caratterizzata da livelli notevolmente elevati di LDL colesterolo (LDL-C) e da aterosclerosi precoce (5, 6). Anche se l'espressione fenotipica della FH è variabile, l'estensione dell'aterosclerosi e il rischio di eventi cardiovascolari nei soggetti eterozigoti e

in quelli omozigoti è proporzionale sia ai livelli elevati di LDL-C che alla durata, sin dai primi mesi di vita, dell'esposizione ad elevati livelli di LDL-C (7-9).

Questa conclusione è sostanzialmente rafforzata dalle osservazioni più recenti che evidenziano come mutazioni *gain of function* del gene di Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin tipo 9 (PCSK9), proteina chiave nel modulare il ciclo biologico del recettore delle LDL, comportino una concentrazione notevolmente elevata di LDL-C e un corrispondente maggior rischio di CVD, mentre mutazioni *loss of function* di PCSK9 si traducano in livelli ridotti di LDL-C e in un minore rischio di CVD (10).

Diverse metanalisi di studi epidemiologici prospettici osservazionali hanno fornito prove coerenti e consistenti che la concentrazione plasmatica di LDL-C è fortemente associata ad un aumento dose-dipendente del rischio di eventi CVD. In particolare, in due metanalisi condotte rispettivamente su 68 studi riguardanti 302.430 soggetti senza malattia vascolare al momento dell'arruolamento (Emerging Risk Factors Collaboration - ERFC) (11) e su 61 studi coinvolgenti 892.337 persone senza malattia di base (Prospective Studies Collaboration) (12), la concentrazione plasmatica di LDL-C è risultata associata ad un aumento del rischio di infarto miocardico (MI) non fatale o morte per malattie coronariche (CHD).

Gli studi di randomizzazione mendeliana introducono uno schema randomizzato in uno studio osservazionale specifico per valutare se un'associazione osservata tra l'esposizione ad un ipotetico fattore di rischio (es. LDL-C) e l'insorgenza di un determinato evento clinico possa essere causale (13). Studi di randomizzazione Mendeliana hanno dimostrato che varianti in oltre 50 geni associati a livelli ridotti di

LDL-C (ma non associati ad altri fattori di rischio confondenti) sono associati anche a un rischio proporzionalmente più basso di CVD (10, 14-17), fornendo così una ulteriore, robusta evidenza che LDL-C è associato in maniera causale al rischio di CHD. Inoltre, ognuna delle varianti genetiche associate a LDL-C ha un effetto simile sul rischio di CVD se valutata per unità di decremento di LDL-C (ad esempio 1 mmol/l di LDL-C), incluse le varianti di geni codificanti target terapeutici quali l'idrossi-metil-glutaril-coenzima A reduttasi (HMGCR) e PCSK9, senza alcuna evidenza di eterogeneità di effetto (15, 17, 18).

Un ulteriore, inequivocabile supporto al ruolo causale di LDL-C sul rischio di malattia cardiovascolare proviene dai numerosi studi clinici randomizzati che valutano l'effetto sul rischio di CVD delle terapie che riducono il LDL-C. Questi risultati concordano anche con i dati degli studi genetici di randomizzazione Mendeliana che hanno dimostrato che varianti comuni nei geni del HMGCR, enzima target della terapia con statine, e della proteina Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), che viene inibita dall'ezetimibe, hanno effetti biologicamente equivalenti sul rischio di malattia cardiovascolare se rapportati alla riduzione di un'unità di LDL-C (18, 19).

Recentemente lo studio FOURIER (20, 21) ha dimostrato che il trattamento per un periodo di circa 2 anni con evolocumab, inibitore di PCSK9, su un background di terapia con statina, ha abbassato LDL-C del 59% e ha ridotto del 15% ( $p < 0,001$ ) l'end-point composito primario (morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica). Anche il principale end-point composito secondario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) è stato raggiunto ( $p < 0,001$ ),

con una riduzione complessiva del 20% di questi eventi. I risultati del FOURIER supportano ulteriormente i dati dei trial clinici più recenti, valutati in una recente metanalisi (22), che suggeriscono in modo chiaro come i benefici clinici sulla riduzione degli eventi e della mortalità cardiovascolari siano riconducibili alla riduzione assoluta, in mg/dl o mmol/L, del colesterolo LDL indipendentemente dall'approccio terapeutico utilizzato (statine, farmaci non statinici, dieta, ecc.).

### **Terapia con statine e mortalità in prevenzione cardiovascolare secondaria**

La relazione esistente fra LDL-C e rischio di eventi cardiovascolari è risultata evidente sin dai primi trial clinici randomizzati condotti con le statine. Di seguito sono stati selezionati gli studi più significativi in tal senso. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (23) rappresenta una pietra miliare tra i trial clinici di prevenzione secondaria, il cui obiettivo è stato quello di valutare il beneficio di un intervento farmacologico ipocolesterolemizzante con simvastatina 20-40 mg al dì in pazienti affetti da cardiopatia ischemica con elevati valori di colesterolo plasmatico (LDL-C basale 187 mg/dl). L'endpoint primario, la mortalità totale, si è ridotto del 30% ( $p < 0,001$ ) nei pazienti in simvastatina rispetto al gruppo in placebo, una riduzione quasi interamente dovuta alla diminuzione del 42% ( $p < 0,001$ ) della mortalità coronarica. Tra gli endpoint secondari è stata osservata una riduzione significativa del 35% ( $p < 0,001$ ) degli eventi coronarici maggiori, nonché una diminuzione significativa dell'incidenza di ictus. Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi in merito alla mortalità per cause non cardiovasco-

lari, un dato rassicurante nel profilo di sicurezza di simvastatina. Un follow-up a lungo termine dello studio ha suggerito che i benefici della terapia ipocolesterolemizzante con simvastatina sulla mortalità totale e cardiovascolare si mantenevano nel tempo (24).

Lo studio Cholesterol and Recurrent Events (CARE) (25) ha coinvolto 4.158 pazienti con infarto miocardico pregresso trattati per 5 anni con 40 mg/die di pravastatina contro placebo, valori di colesterolo totale medi di 209 mg/dl e di LDL-C di 139 mg/dl. Il trattamento con pravastatina ha ridotto significativamente gli eventi coronarici fatali e non fatali del 24% ( $p=0,003$ ), la morte coronarica del 20%, le rivascolarizzazioni del 27% e l'ictus del 31%. In questo studio non è stata riscontrata una differenza significativa fra mortalità totale, mortalità cardiovascolare e mortalità non cardiovascolare fra i soggetti trattati e quelli non trattati. La novità rilevante introdotta dallo studio CARE consiste nella dimostrazione del beneficio dell'intervento con statina in soggetti in prevenzione secondaria con una modesta ipercolesterolemia.

Lo studio Heart Protection Study (HPS) (26) rappresenta la seconda pietra miliare nell'ambito degli studi di prevenzione secondaria condotti con statine. HPS è un trial prospettico, randomizzato, in doppio cieco che ha incluso 20.536 pazienti con coronaropatia (13.386 dei pazienti arruolati), o altra vasculopatia aterosclerotica, o diabetici ( $n=3.982$ ) trattati con simvastatina 40 mg al dì o placebo e seguiti per una durata media di 5 anni. L'outcome primario è stato identificato negli eventi fatali (mortalità totale), e cardiovascolari fatali e non fatali. Nel gruppo trattato con simvastatina, LDL-C si è ridotto in media di 1 mmol/L (39 mg/dl) con una riduzione della mortalità totale del 13% ( $p=0,0003$ ), degli eventi

vascolari fatali del 17% ( $p<0,0001$ ), e della mortalità coronarica del 18% ( $p=0,0005$ ). Inoltre, nel gruppo in simvastatina si è osservata una riduzione del 17% degli eventi coronarici maggiori ( $p<0,0001$ ), del 15% dell'ictus ( $p<0,0001$ ) e del 14% delle rivascolarizzazioni. Un messaggio chiave emerso dallo studio HPS è che tali risultati positivi sugli eventi cardiovascolari erano evidenziabili in tutti i pazienti indipendentemente dai livelli basali di LDL-C. Infine HPS ha confermato il buon profilo di sicurezza di simvastatina che non ha dimostrato alcun effetto su incidenza di neoplasie, mortalità attribuibile a neoplasie o a cause non vascolari).

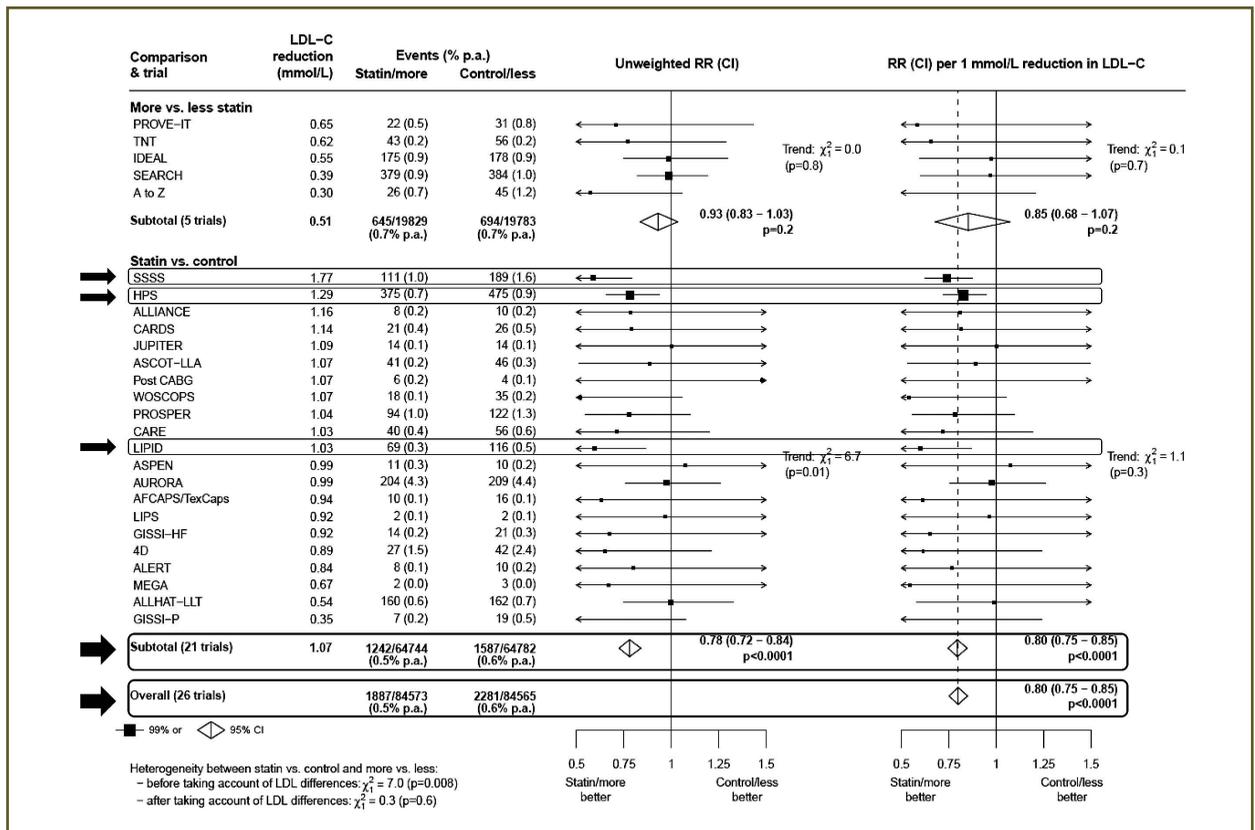
Nel Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) (27) è stato valutato il trattamento con 40 mg/die di pravastatina, paragonato a placebo, in 9.014 soggetti con livelli di colesterolo LDL (mediana LDL-C di 150 mg/dl) simili a quelli previsti nell'arruolamento dello studio CARE e con storia di infarto miocardico o ospedalizzazione per angina instabile. Il follow-up medio è stato di circa 6 anni. La mortalità coronarica è risultata ridotta del 24% ( $p<0,001$ ) nel gruppo in terapia con farmaco attivo; la mortalità totale è risultata ridotta del 22% ( $p<0,001$ ); si è inoltre assistito ad una significativa riduzione degli eventi coronarici maggiori (morte coronarica ed infarto non fatale) del 24%, interventi di rivascolarizzazione del 20% ed eventi ischemici cerebrali del 19%.

Gli studi sopra citati sono stati inclusi in un'ampia metanalisi di 26 trial di intervento con statine (28), comprendenti quasi 170.000 individui. I dati della metanalisi evidenziano che, per 1 mmol/L (39 mg/dl) di riduzione di LDL-C, il trattamento con statina si associa ad una riduzione del 24% ( $p<0,0001$ ) del rischio di eventi cardiovascolari maggiori, con una riduzione significativa del rischio di infarto miocar-

dico non fatale del 27% ( $p < 0,0001$ ) e della morte coronarica del 20% ( $p < 0,0001$ ). I dati relativi all'efficacia della terapia con statina sulla mortalità coronarica, nei singoli studi valutati nella metanalisi, sono riportati nella *figura 1*, che include sia gli studi con statina confrontata con gruppo di controllo, sia gli studi che hanno considerato gli effetti di una terapia massimale con statina nei confronti di un approccio convenzionale con gli stessi farmaci.

I risultati sulla riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolare messi in luce dagli studi di prevenzione cardiovascolare secondaria con statine, sono infine supportati dai dati dei trial di progressione/regressione della placca coronarica *in vivo* che hanno valutato le variazioni del

volume della placca coronarica mediante ultrasonografia intravascolare (IVUS) in pazienti con aterosclerosi coronarica. Tali studi hanno confermato che la progressione della placca coronarica può essere rallentata o arrestata quanto più si riducono i livelli di LDL-C con la terapia farmacologica. Il dato più interessante è tuttavia quello che indica che la placca coronarica può regredire, riducendosi di dimensioni, se, con l'utilizzo del dosaggio massimo disponibile di statine ad elevata efficacia (atorvastatina 80 mg/die o rosuvastatina 40 mg/die) si riescono a raggiungere livelli di LDL-C <70 mg/dl o addirittura <40 mg/dl, come recentemente evidenziato dallo studio GLAGOV con l'utilizzo di evolocumab, inibitore di



**Figura 1** - Efficacia della terapia con statine sulla mortalità coronarica: metanalisi su 170,000 individui in 26 trials clinici randomizzati. Modificata da Supplementary webappendix from Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Lancet 2010; 376: 1670-81.

PCSK9, in associazione alla terapia con massimale con statine (29-31).

Un commento a parte meritano gli studi con statine su pazienti in prevenzione secondaria e a rischio cardiovascolare molto elevato, pubblicati dal 2004 ad oggi. Una metanalisi del 2006 (32), coinvolgente 27.546 soggetti con malattia coronarica stabile o acuta provenienti da 4 studi (TNT, PROVE-IT, A-to-Z, IDEAL), ha confrontato il trattamento intensivo con statina verso un trattamento convenzionale sempre con statina. Questa analisi ha messo in luce in pazienti con terapia statinica ad alte dosi rispetto a quella standard una ulteriore riduzione del 16% ( $p < 0,00001$ ) della morte coronarica o dell'infarto miocardico e, analogamente, un ulteriore 16% ( $p < 0,00001$ ) di riduzione degli eventi cardiovascolari, in particolare attribuibile alla riduzione degli infarti miocardici, ictus, angina instabile e rivascolarizzazione. Nessuna differenza significativa è stata osservata sulla mortalità totale (6%,  $p = ns$ ) o non cardiovascolare nel gruppo in terapia con statine ad alte dosi. Da segnalare che è stata osservata una tendenza alla riduzione della morte cardiovascolare con statine ad alto dosaggio (riduzione del 12%,  $p = 0,054$ ). Un approccio più aggressivo alla riduzione del LDL-C con statine ad alte dosi comporta quindi un vantaggio significativo nella prevenzione di eventi cardiovascolari prevalentemente non fatali.

L'assenza di riduzioni significative della mortalità cardiovascolare dell'approccio intensivo con dosi massimali di statina (nella maggior parte degli studi atorvastatina 80 mg/die), lungi dal suggerire l'assenza di efficacia della terapia con statina sugli eventi cardiovascolari, fa invece riflettere sui cambiamenti/miglioramenti che hanno caratterizzato gli standard terapeutici ottimali di trattamento antiaggregante ed antipertensivo in

pazienti in prevenzione secondaria dagli anni novanta ad oggi.

### **Terapia con statine e mortalità in prevenzione cardiovascolare primaria**

Il ruolo delle statine nella prevenzione primaria è stato inizialmente messo in luce nel West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) (33), pubblicato nel 1995, che ha studiato 6.595 soggetti con elevati valori di colesterolo (LDL-C medio 192 mg/dl) senza storia clinica di malattia cardiovascolare, trattati per cinque anni con pravastatina 40 mg/die. La terapia con pravastatina ha ridotto LDL-C del 26%, un valore sicuramente modesto per gli standard attuali ma rilevante nel contesto clinico/temporale dello studio WOSCOPS, gli eventi coronarici non fatali del 31% ( $p < 0,001$ ), le procedure di rivascolarizzazione del 37%, la mortalità coronarica del 33% ( $p = 0,042$ ) e la mortalità per cause cardiovascolari del 33% ( $p = 0,033$ ); non si è assistito a modificazioni significative della mortalità per cause non cardiovascolari e la riduzione della mortalità totale (22%,  $p = 0,051$ ) ha quasi raggiunto la significatività statistica. I dati dello studio, ed in particolare l'importante riduzione degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali, indicano che pazienti ipercolesterolemici ad elevato rischio cardiovascolare in prevenzione primaria traggono significativi benefici clinici dalla terapia ipolipemizzante con statina (38). Questi dati, è utile puntualizzare, sono stati ottenuti in un contesto clinico di 22 anni orsono (background terapeutico meno aggressivo, placebo "vero") ma a fronte di una riduzione del LDL-C "solo" del 26%.

Mentre lo studio WOSCOPS ha valutato pazienti in prevenzione primaria ma con marcato aumento dei livelli di LDL-C,

lo studio Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex CAPS) (34), ha indagato i potenziali benefici di una terapia con lovastatina 20-40 mg al dì in prevenzione primaria in pazienti con livelli moderatamente elevati di LDL-C (150 mg/dl al basale). Il follow-up medio è stato di 5,2 anni e lovastatina ha ridotto il colesterolo LDL del 25% portandolo a 115 mg/dl. L'endpoint primario, comparsa del primo evento coronarico acuto fatale e non fatale, angina instabile o morte improvvisa cardiaca, è risultato ridotto del 37% ( $p < 0,001$ ), l'infarto miocardico fatale e non-fatale del 40% ( $p = 0,002$ ). Il numero di morti coronariche e di eventi cardiovascolari fatali non ha subito una riduzione significativa nei pazienti in terapia con lovastatina rispetto al gruppo in placebo, anche alla luce dello scarso numero di eventi fatali registrati nei 5 anni di follow-up.

Lo studio JUPITER (35-37), pubblicato nel 2008, ha coinvolto 17.802 soggetti sani, a basso rischio cardiovascolare, con livelli normali di colesterolo LDL (mediana LDL-C 108 mg/dl), ma livelli elevati di proteina C reattiva (PCR), trattati con rosuvastatina 20 mg *vs* placebo. Per ragioni etiche il trial è stato interrotto ben prima del previsto, dopo circa 2 anni di follow-up, alla luce dei significativi benefici nel gruppo trattato con rosuvastatina. Il colesterolo LDL si è ridotto del 50% (LDL-C 47 mg/dl) nel gruppo trattato con rosuvastatina 20 mg al dì. L'endpoint primario (un endpoint composito comprendente infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione e morte per cause cardiovascolari) si è ridotto del 44% ( $p < 0,00001$ ) nel gruppo in terapia con rosuvastatina rispetto al placebo. Si è inoltre osservata una riduzione significativa del 20% della mortalità per tutte le cause ( $p = 0,02$ ), del

56% dell'infarto miocardico fatale e non fatale ( $p = 0,0002$ ), del 48% del rischio di ictus ( $p = 0,002$ ) e del 47% del rischio di infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare ( $p < 0,00001$ ), mentre non sono stati presentati i dati sulla morte cardiovascolare scorporata dagli eventi non fatali.

### Terapia con statine e mortalità in pazienti diabetici

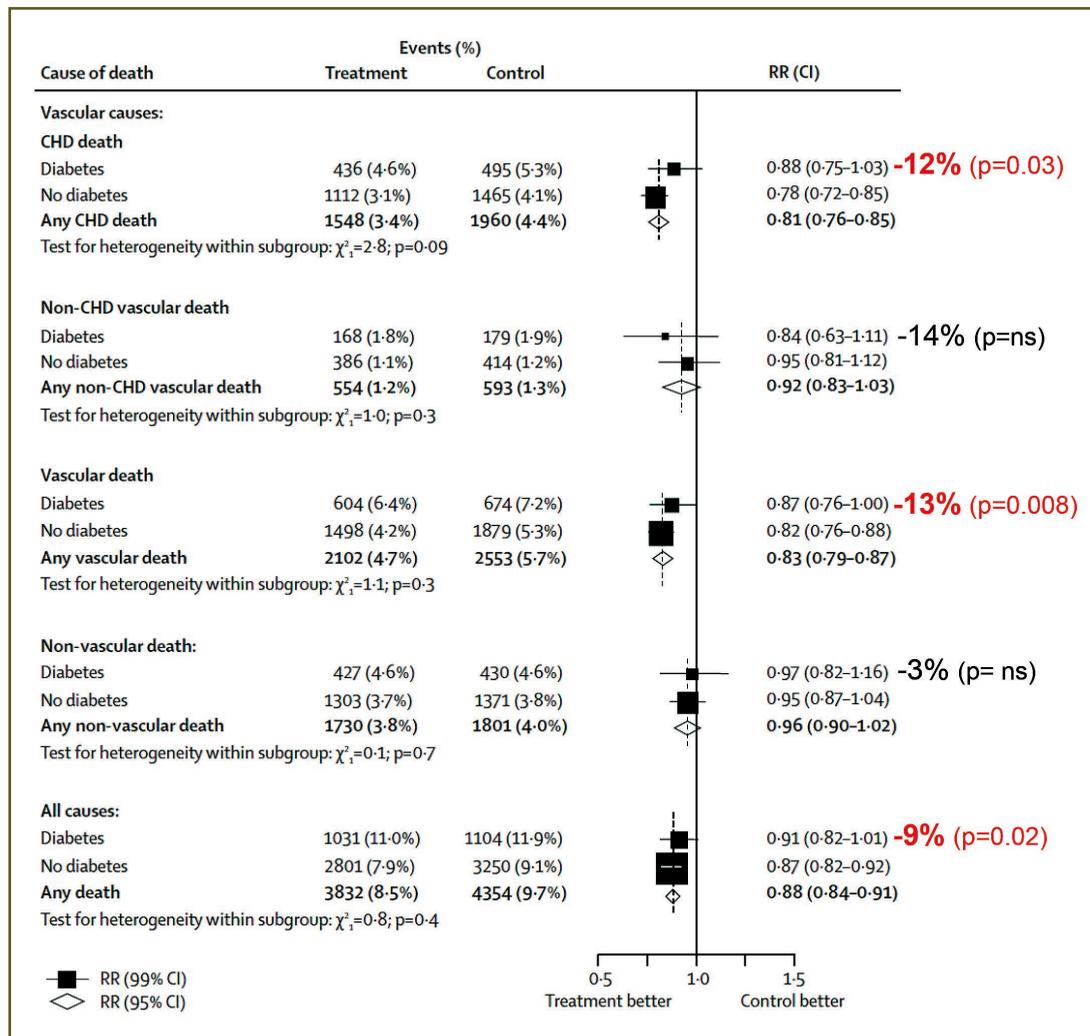
Il diabete mellito è considerato una vera e propria emergenza sanitaria a causa della sua elevata prevalenza, destinata ad aumentare ulteriormente nei prossimi anni. Sia il diabete tipo 1 che il tipo 2 presentano un maggior rischio di malattie aterosclerotiche, e nei due terzi dei pazienti con diabete la causa del decesso è da ricondurre a patologia cardiovascolare. Nei pazienti diabetici, le concentrazioni di LDL-C sono al più moderatamente aumentate rispetto alla popolazione normale, e tuttavia il fenotipo lipidico tipico del diabete è caratterizzato da LDL piccole, dense e particolarmente aterogene associate ad un incremento dei trigliceridi plasmatici ed a ridotti livelli di colesterolo HDL.

L'efficacia della terapia con statine in pazienti diabetici, sia in prevenzione primaria che secondaria, sul rischio di eventi cardiovascolari (mortalità totale e cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus non fatali, rivascolarizzazione miocardica) è stata analizzata in due metanalisi (38, 39). Dall'analisi emerge che l'intervento sul LDL-C induce nei soggetti diabetici effetti almeno pari a quelli ottenuti nei non diabetici (Figura 2): riduzione della mortalità totale (9%,  $p = 0,02$ ), coronarica (12%,  $p = 0,03$ ) e cardiovascolare (13%,  $p = 0,008$ ) e degli eventi cardiovascolari (21%,  $p < 0,0001$ ). La riduzione significativa sia del rischio relativo che assoluto di eventi cardiovascolari è risultata indipendente dal livello

di LDL-C iniziale, ed è presente sia in prevenzione primaria che secondaria. Nessun incremento della mortalità non correlata a cause cardiovascolari o coronariche è stata osservata.

Il trial clinico che rappresenta una pietra miliare nella valutazione dell'efficacia delle statine sugli eventi cardiovascolari fatali e non fatali nei pazienti diabetici è lo studio CARDS. Il Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) (40) è stato condotto su 2.838 soggetti diabetici senza

storia di precedente patologia cardiovascolare e con livelli di LDL-C di circa 160 mg/dl, randomizzati al trattamento con 10 mg/die di atorvastatina o placebo. Il trial è stato interrotto con due anni di anticipo rispetto al follow-up previsto per il raggiungimento degli endpoint prefissati. La durata mediana è quindi stata di 3,9 anni. Nel gruppo in atorvastatina vi è stata una riduzione del 40% del LDL-C ( $p<0,0001$ ), del 27% della mortalità per tutte le cause ( $p=0,059$ ), del 36% degli eventi coronarici



**Figura 2** - Effetti della riduzione di una mmol/L di colesterolo LDL sulla mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare in pazienti diabetici e non diabetici. *Modificata da Lancet 2008; 371: 117-25.*

acuti, del 31% della rivascolarizzazione coronarica e del 48% di ictus.

Oltre lo studio CARDS, non vi sono trials clinici con statine condotti esclusivamente su popolazione diabetica e con numerosità rilevante. Tuttavia, alcuni studi hanno incluso consistenti sottogruppi di diabetici tipo 2 nella popolazione esaminata ed hanno dimostrato che il trattamento della dislipidemia con statina mirato a ridurre il colesterolo LDL è associato ad una significativa riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolari nei pazienti diabetici tipo 2, sia in prevenzione secondaria, che in prevenzione primaria.

Nello Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (41) l'analisi del sottogruppo dei soggetti diabetici ha confermato i benefici apportati dalla terapia con simvastatina precedentemente ricordati, con una riduzione del 43% della mortalità per tutte le cause ( $p=0,087$ ), del 20% della mortalità coronarica ( $p=0,056$ ), del 35% degli eventi coronarici maggiori ( $p=0,002$ ) e del 37% degli eventi cardiovascolari complessivamente ( $p=0,018$ ). L'assenza di significatività dei dati sulla mortalità è da imputare al ridotto numero di pazienti con diabete (4,5% dei pazienti arruolati nello studio 4S), ma va nondimeno notato che i benefici osservati nei pazienti diabetici (le percentuali di riduzione degli eventi sopra riportate) sono sicuramente superiori a quelli riportati nella popolazione non diabetica dello studio 4S.

Lo Heart Protection Study (HPS) (42) includeva un consistente gruppo di pazienti con diabete ( $n=5.963$ ) di età media 62 anni con LDL-C 124 mg/dl al basale. Il gruppo in terapia con 40 mg/die di simvastatina ha riportato una riduzione di LDL-C di 39 mg/dl rispetto al gruppo in placebo ed una diminuzione del 22% ( $p<0,0001$ ) degli eventi cardiovascolari maggiori, del 27% ( $p<0,0001$ ) degli eventi coronarici fatali e

non fatali, e soprattutto del 20% della mortalità coronarica ( $p=0,02$ ). L'incidenza di ictus ischemico è risultata ridotta nei diabetici in simvastatina del 24% ( $p=0,01$ ) rispetto al gruppo in placebo. È interessante notare che i risultati significativi sopra riportati sono stati osservati indipendentemente dai livelli di LDL-C basali, dalla presenza o meno di patologia cardiovascolare pregressa, dalla durata di malattia diabetica, dal controllo glicemico, dall'età dei pazienti e dalla presenza di ipertensione arteriosa.

Nello studio ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) (43), nei 2.226 pazienti diabetici ipertesi senza precedente malattia cardiovascolare, l'atorvastatina (*vs* placebo) riduceva il rischio relativo di tutti gli eventi e le procedure cardiovascolari del 25% ( $p=0,038$ ). In prevenzione secondaria, sottogruppi dei trial GREACE (GREEk Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation) (44), TNT (Treating to New Targets) (45) e PROVE-IT IT (PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy) (46) hanno riportato risultati relativi al 15-25% dei partecipanti allo studio che avevano il diabete. Nel sottogruppo dei diabetici dello studio GREACE, l'atorvastatina (rispetto alla terapia convenzionale) ha ridotto significativamente il rischio relativo della mortalità totale del 52% ( $p=0,049$ ), della mortalità coronarica del 62% ( $p=0,042$ ), della morbilità coronarica del 59% ( $p<0,002$ ) e dell'ictus del 68% ( $p=0,046$ ). Nel sottogruppo TNT l'incidenza dell'endpoint primario era significativamente più bassa nei pazienti diabetici trattati con atorvastatina 80 mg/die rispetto al gruppo in terapia con atorvastatina 10 mg/die (13,8% *vs* 17,9%, rischio relativo 0,75,  $p=0,026$ ). Nel sottogruppo PROVE-IT, è stata riportata un'incidenza di eventi cardiovascolari significativamente più bassi per chi riceveva atorvastatina rispetto al

gruppo in di pravastatina (21,1% vs 26,6%;  $p=0,03$ ) e quindi una riduzione assoluta del rischio del 5,5% associata alla terapia con 80 mg/die di atorvastatina.

### Terapia con statine e mortalità negli anziani

Evidenze a supporto dell'efficacia della terapia con statine sugli eventi cardiovascolari nei pazienti anziani sono limitate,

in particolare per i soggetti con più di 80 anni di età.

Lo studio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) (47) è l'unico disegnato per i soggetti anziani (5.804 anziani ad alto rischio cardiovascolare di età media 75,5 anni), trattati con pravastatina e osservati per un periodo di tre anni. Pravastatina ha ridotto la concentrazione di LDL-C di circa il 34%. L'endpoint primario (morte coronarica,

Tabella I

Studio (farmaco)	Durata media del follow-up (anni)	Riduzione media di LDL-C	% di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari	Riduzione di mortalità
4S (simvastatina)	5.4	35 mg/dl	35% Eventi coronarici maggiori ( $p<0,001$ )	30% Mortalità totale ( $p<0,001$ ) 42% Mortalità coronarica ( $p<0,001$ )
CARE (pravastatina)	5.0	32 mg/dl	24% Infarto miocardico fatale e non-fatale ( $p=0,003$ ) 25% Infarto non-fatale ( $p=0,029$ ) 27% rivascolarizzazione ( $p<0,001$ )	Nessuna differenza significativa nella mortalità totale e cardiovascolare
HPS (simvastatina)	5.0	39 mg/dl	17% Eventi coronarici maggiori ( $p<0,001$ ) 15% Ictus ( $p<0,001$ ) 14% rivascolarizzazione ( $p<0,01$ )	13% Mortalità totale ( $p<0,001$ ) 17% Eventi vascolari fatali ( $p<0,001$ ) 18% Mortalità coronarica ( $p<0,001$ ).
LIPID (pravastatina)	6.0	37 mg/dl	29% Infarto miocardico ( $p<0,001$ ) 20% Rivascolarizzazioni ( $p<0,001$ ) 19% Ictus ischemico ( $p=0,048$ )	22% Mortalità totale ( $p<0,001$ ) 25% Mortalità cardiovascolare ( $p<0,001$ ) 24% Mortalità coronarica ( $p<0,001$ )
AFCAPS / TexCAPS (lovastatina)	5.2	36 mg/dl	37% Primo evento coronarico maggiore ( $p=0,001$ ) 40% Infarto miocardico fatale e non fatale ( $p=0,002$ ) 33% Rivascolarizzazioni ( $p=0,004$ ) 32% Angina instabile ( $p=0,02$ )	Nessuna differenza significativa nella mortalità totale e coronarica
WOSCOPS (pravastatina)	4.9	49 mg/dl	31% Eventi coronarici non-fatali ( $p<0,001$ ) 37% Rivascolarizzazioni ( $p=0,009$ ) 31% Coronarografie ( $p=0,007$ )	33% Mortalità coronarica ( $p=0,042$ ) 32% Mortalità cardiovascolare ( $p=0,033$ ) 22% Mortalità totale ( $p=0,051$ )

infarto miocardico non fatale, ictus fatale e non fatale) è apparso ridotto significativamente del 15%, mentre non ha dimostrato vantaggi sulla mortalità generale. Il vantaggio risultava statisticamente significativo solo nel sottogruppo di pazienti anziani in prevenzione secondaria (il beneficio si perde per l'ictus), mentre non era significativo nei pazienti in prevenzione primaria.

Una metanalisi che ha incluso 24.674 individui anziani di età >65 anni in prevenzione primaria e ad alto rischio cardiovascolare arruolati in 8 grandi trials con statine (48), ha dimostrato una riduzione del rischio di infarto del miocardio del 39% ( $p=0,003$ ) e di ictus del 24% ( $p=0,006$ ), in assenza di effetti su mortalità per tutte le cause (6%,  $p=0,21$ ) e morte cardiovascolare (9%,  $p=0,49$ ) nei pazienti trattati con statina rispetto ai controlli. La stessa metanalisi non ha messo in luce alcun effetto della terapia con statine sull'insorgenza di nuovi casi di cancro.

In merito alla prevenzione secondaria, ulteriori dati sulla popolazione anziana sono stati estrapolati valutando sottogruppi di età da studi condotti su popolazione adulta. Lo studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) (23) ha messo in luce una riduzione della mortalità a 5 anni nei pazienti randomizzati a simvastatina *vs* placebo con più di 60 anni in prevenzione secondaria. Nello studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events) (25), pravastatina ha ridotto il rischio di eventi coronarici maggiori, morte per coronaropatia ed ictus nei pazienti anziani che avevano già riportato un infarto del miocardio. Queste evidenze sono state confermate da una metanalisi (49) che includeva i sottogruppi di ultrasessantacinquenni (19.569 soggetti) di 9 studi clinici randomizzati controllati (RCT) arruolati a statina *vs* controllo, che riportava una riduzione a 5

anni del rischio di morte per tutte le cause del 22%, di morte per patologia coronarica del 30%, di infarto del miocardio non fatale del 26%, di rivascularizzazione del 30% e di ictus del 25%.

Le attuali Linee Guida hanno recepito le evidenze disponibili e suggeriscono il trattamento con statine nei pazienti anziani in prevenzione secondaria con una classe di raccomandazione I e livello di evidenza A, analogamente a quanto avviene anche nella popolazione di età <65 anni sempre in prevenzione secondaria (50).

I dati relativi all'efficacia degli altri ipolipemizzanti su eventi cardiovascolari fatali e non-fatali ed in particolare sulla mortalità coronarica e per tutte le cause sono molto meno robusti e le evidenze più scarse rispetto ai dati disponibili dai trials con statine. Tratteremo quindi brevemente solo alcuni degli altri approcci ipolipemizzanti ed in particolare le evidenze disponibili per ezetimibe, fibrati, ed inibitori della proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9). Non verranno discussi i dati su resine a scambio ionico ed acido nicotnico, peraltro ormai raramente utilizzati nella pratica clinica.

### **Inibitori dell'assorbimento intestinale di colesterolo: ezetimibe**

Ezetimibe è un inibitore dell'assorbimento di colesterolo che agisce a livello dei villi intestinali interagendo con la proteina Niemann-Pick C1-like protein 1 (NPC1L1), riducendo quindi la quantità di colesterolo in circolo proveniente dalla dieta e biliare (riduzione del circolo enteroepatico). Il ridotto apporto al fegato di colesterolo stimola la sintesi negli epatociti di recettori delle LDL ed un accelerato uptake delle LDL plasmatiche.

Gli studi clinici hanno dimostrato che ezetimibe riduce il colesterolo LDL nei

pazienti ipercolesterolemici del 15-22% in monoterapia e, se usata in combinazione con una statina, produce un'ulteriore riduzione del 15-20% rispetto alla statina considerata in monoterapia.

I trial clinici di intervento con ezetimibe sono sicuramente meno rispetto alla letteratura disponibile sulla terapia statinica e le evidenze cliniche sulla riduzione degli eventi cardiovascolari con ezetimibe non sono così robuste come nel caso della terapia con statina, riferendosi principalmente a studi di prevenzione secondaria in pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato ed in terapia di associazione statina-ezetimibe. Non sono disponibili trial randomizzati di intervento con endpoint clinici ove ezetimibe sia stata utilizzata in monoterapia.

Lo studio Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) (51), condotto su 1.873 pazienti con stenosi aortica lieve-moderata trattati con simvastatina 40 mg ed ezetimibe 10 mg (simva-eze 40/10) al dì o placebo, con un follow-up di poco più di 4 anni, non ha messo in luce una riduzione significativa dell'endpoint primario morte cardiovascolare, infarto ed ictus ischemico fatali, sostituzione valvolare aortica, by-pass aorto-coronarico, angioplastica coronarica percutanea (PTCA) ed ospedalizzazione per angina instabile nei pazienti trattati con simva-eze 40/10 rispetto al gruppo in placebo anche se una riduzione degli eventi ischemici cardiovascolari del 22% ( $p=0,02$ ) è stata osservata con simva-eze 40/10.

Lo studio Study of Heart and Renal Protection (SHARP) (52) condotto su 4.650 pazienti con insufficienza renale cronica (3.023 in dialisi e 6.247 non dializzati) e senza storia pregressa di infarto miocardico o rivascolarizzazione cardiaca, sono stati randomizzati a simva-eze 20/10 mg al dì o placebo con un follow-up mediano

di 4,9 anni. I pazienti in simva-eze 20/10 hanno messo in luce una riduzione del 17% ( $p=0,0021$ ) degli eventi aterosclerotici maggiori, una riduzione non significativa degli eventi coronarici fatali e non fatali mentre il rischio di ictus ischemico risultava ridotto del 28% ( $p=0,0073$ ) senza effetti sull'ictus emorragico. Non sono stati riportati effetti significativi di riduzione della mortalità per tutte le cause o coronarica.

Nello studio Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) (53), ezetimibe 10 mg è stata utilizzata in combinazione con simvastatina 40 mg con il gruppo di controllo trattato con simvastatina 40 mg al dì in pazienti con recente episodio di sindrome coronarica acuta. Lo studio ha incluso 18.144 pazienti, 5.314 dei quali ha riportato un evento cardiovascolare nei 7 anni di follow-up. I livelli di LDL-C in corso di terapia sono stati di 53 mg/dl nel gruppo simva-eze 40/10 e di 70 mg/dl nel gruppo di controllo, una differenza di circa 17 mg/dl di LDL-C. Ezetimibe associata a simvastatina ha ridotto del 6,4% ( $p=0,016$ ) l'endpoint primario (morte per cause cardiovascolari, eventi coronarici maggiori ed ictus non fatale), riducendo significativamente l'infarto non fatale del 13% ( $p=0,002$ ) e l'ictus ischemico del 21% ( $p=0,008$ ). Tali dati sono supportati da studi condotti con tecniche di imaging intravascolare quali il PRECISE-IVUS (54) e comprendenti pazienti trattati con ezetimibe. Nello studio IMPROVE-IT non sono state osservate benefici significativi per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari o coronariche, né variazioni di mortalità per cause non vascolari o per neoplasie. Il beneficio clinico osservato nello studio IMPROVE-IT è in linea con quanto osservato nei trial con statine (28) essendo proporzionale alla riduzione di 17 mg/dl (circa

0,4 mmol/L) riscontrata tra i due gruppi di trattamento. Tale dato, ottenuto per la prima volta con un approccio farmacologico non statinico, ezetimibe associato a simvastatina rispetto alla monoterapia con simvastatina, supporta in modo inequivocabile il ruolo centrale del colesterolo LDL come fattore chiave di rischio cardiovascolare. A supporto degli effetti positivi sul rischio di eventi cardiovascolari di ezetimibe vi sono i recenti dati provenienti da studi genetici su mutazioni di NPC1L1 (la proteina target di ezetimibe): mutazioni inattivanti NPC1L1 sono risultate associate a ridotti livelli di LDL-C e un diminuito rischio di eventi coronarici (55).

### Fibrati

I fibrati sono farmaci ipolipemizzanti che agiscono stimolando il peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) ed agendo sull'espressione di geni responsabili della sintesi di proteine chiave nel metabolismo lipidico e modulando quindi alcuni processi fondamentali del turnover lipoproteico. Di conseguenza i fibrati rappresentano un approccio terapeutico efficace nel ridurre i livelli di trigliceridi plasmatici sia a digiuno che in fase post-prandiale, riducendo le concentrazioni plasmatiche di remnants delle lipoproteine ricche in trigliceridi, riconosciuti recentemente come una classe lipoproteica marcatamente aterogena.

Sono stati pubblicati nelle ultime tre decadi cinque trial prospettici randomizzati che hanno valutato l'effetto dei fibrati su endpoint clinici cardiovascolari: Helsinki Heart Study (HHS) (56), Veterans Affairs High density lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) (57), Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study (58), Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) (59) and Action to

Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study (60), quest'ultimo con fenofibrato associato a terapia con statina.

Nel HHS (56) è stata riportata una significativa riduzione del 34% ( $p=0,02$ ) degli eventi coronarici fatali e non fatali con gemfibrozil 600 mg due volte al dì in 4.081 uomini dislipidemic, ma nessun effetto significativo sulla mortalità per tutte le cause o cardiovascolare. Anche lo studio VA-HIT (57) condotto su 2.531 pazienti con pregressa malattia coronarica a bassi livelli di HDL-C (HDL-C < 40 mg/dl) ed un follow-up di 5 anni, ha messo in luce come gemfibrozil, pur riducendo del 22% ( $p=0,006$ ) il rischio di eventi coronarici fatali e non fatali, non riduceva in modo significativo la mortalità per tutte le cause e cardiovascolare. Nel più recente studio FIELD (59), la terapia con fenofibrato 200 mg al dì (in monoterapia) *vs* placebo in 9.795 pazienti diabetici seguiti per 5 anni, non ha ridotto significativamente (11%,  $p=0,16$ ) l'endpoint primario rappresentato da morte coronarica ed infarto miocardico non fatale. In FIELD, la terapia con fenofibrato ha ridotto del 21% ( $p=0,035$ ) gli eventi cardiovascolari, del 24% ( $p=0,01$ ) gli infarti non fatali, del 21% ( $p=0,003$ ) le rivascolarizzazioni. Nessun effetto significativo è stato riportato per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause e cardiovascolare. Lo studio ACCORD (60) è l'unico studio, a tutt'oggi, ad aver analizzato i benefici di una terapia di associazione fenofibrato-statina paragonata a statina monoterapia in 5.518 pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare con un follow-up di 4,7 anni. L'associazione fenofibrato-simvastatina non ha ridotto significativamente (8%,  $p=0,32$ ) l'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatali) né la mortalità per tutte le cause o cardiovascolare.

Mentre una recente metanalisi (61) ha confermato l'assenza di effetti della terapia con fibrati sulla mortalità per tutte le cause e per cause cardiovascolari, altre metanalisi (62) hanno suggerito che i fibrati, sia in monoterapia che in associazione a statina (ACCORD) siano associati ad una riduzione significativa degli eventi coronarici e cardiovascolari in pazienti caratterizzati da elevati livelli di trigliceridi (TG>200 mg/dl) e ridotto HDL-C (HDL-C<40 mg/dl). Tale dato è confermato da uno studio metanalitico di Sacks FM et al. (63) che ha messo in luce una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali (35%,  $p<0,01$ ) nei pazienti trattati con fibrato in monoterapia o in associazione (ACCORD 31%,  $p<0,01$ ) contro placebo solo nei pazienti caratterizzati da ipertrigliceridemia (TG>200 mg/dl) e ridotti livelli di HDL-C. In assenza di tale fenotipo lipidico la terapia con fibrati o fenofibrato-statina non è associata a benefici significativi (6%,  $p=ns$ ) sugli eventi cardiovascolari. Da notare infine che anche in queste due ultime metanalisi (62, 63) la terapia con fibrati non ha prodotto effetti significativi sulla mortalità per tutte le cause o per cause cardiovascolari.

### **Inibitori della proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9)**

Negli ultimi anni è stata identificata e studiata per le sue prospettive terapeutiche, una proteina, denominata proprotein convertase subtilisin/kexin 9 o PCSK9, che riveste un ruolo centrale nel destino metabolico del recettore delle LDL. L'inibizione di PCSK9 mediante l'utilizzo di anticorpi monoclonali è associata ad una riduzione significativa del LDL-C del 50-70%, indipendentemente dal background terapeutico nel contesto del quale viene utilizzata (monoterapia o in associazione

alla terapia ipolipemizzante attualmente disponibile, ad es. statina+ezetimibe) (64). Sino a marzo 2017, l'assenza di dati su endpoint clinici cardiovascolari lasciava inavaso il quesito se la riduzione di LDL-C ottenuta con gli inibitori di PCSK9, su un background di terapia ottimale con statina, eventualmente più ezetimibe, fosse associata ad una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari.

La recente pubblicazione del trial "Further Cardiovascular Outcome Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk", FOURIER (21), ha fornito l'evidenza clinica che evolocumab, un inibitore di PCSK9, riduce significativamente gli eventi cardiovascolari in pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato già in terapia con statina. Nello studio FOURIER, 27564 pazienti con pregresso infarto miocardico, ictus ischemico o storia di vasculopatia periferica sintomatica e valori di LDL-C $\geq$ 70 mg/dl (1,8 mmol/L) o di non-HDL colesterolo  $\geq$ 100 mg/dl (2,6 mmol/L) in corso di terapia con statina (nel 70% dei casi ad elevata efficacia), sono stati randomizzati ad evolocumab 140 mg sottocute ogni 2 settimane o 420 mg una volta al mese ( $n=13.784$ ), oppure a placebo (terapia con statina ottimizzata,  $n=13.780$ ). L'endpoint clinico primario era rappresentato da morte cardiovascolare, ictus e infarto miocardico non fatali, ospedalizzazione per angina instabile e rivascolarizzazione coronarica. L'endpoint secondario, dal punto di vista strettamente clinico sicuramente più robusto, era costituito da morte cardiovascolare, ictus ed infarto miocardico non fatali. La durata dello studio era prevista in funzione del raggiungimento di almeno 1.630 eventi inclusi nell'endpoint secondario (event-driven study). I livelli di LDL-C, al basale pari a 92 mg/dl (mediana), si sono ulteriormente ridotti del 60% nel gruppo trat-

tato con evolocumab rispetto al gruppo in placebo (mediana a 26 mesi LDL-C=30 mg/dl,  $p<0,001$  vs placebo). L'aggiunta di evolocumab alla terapia con statina ha prodotto una riduzione significativa del 15% ( $p<0,001$ ) dell'endpoint primario e del 20% ( $p<0,001$ ) dell'endpoint secondario. In particolare, riferendoci alle componenti dell'endpoint secondario, il rischio di ictus ischemico si è ridotto del 25% e del 27% quello di infarto miocardico. Nessuno studio di prevenzione cardiovascolare secondaria ha evidenziato un risultato significativo su endpoint clinici cardiovascolari in un periodo di follow-up mediano di soli 26 mesi. Tali benefici sono stati osservati in tutti i sottogruppi considerati, ad es. statine ad elevata o intermedia efficacia, differenti livelli di LDL-C basali ecc. La durata mediana del follow-up dei pazienti nello studio FOURIER è stata di soli 26 mesi e questo d'altro canto può rappresentare anche uno dei limiti maggiori di questo studio. A tal proposito vale la pena notare che la riduzione dell'endpoint primario è stata del 12% il primo anno ed è salita al 19% dal secondo anno in poi suggerendo che un più

lungo follow-up avrebbe verosimilmente prodotto risultati più consistenti. Non vi sono state variazioni significative sulla mortalità cardiovascolare nei pazienti in evolocumab rispetto al gruppo di controllo [morti cardiovascolari  $n=251$  (1,8%) vs  $n=240$  (1,7%) evolocumab vs placebo; HR 1,05 (0,88-1,25)  $p=0,62$ ]. A spiegare tale dato può contribuire:

- 1) la brevità dello studio, 2,2 anni di follow-up, periodo entro il quale nemmeno studi con marcate riduzioni della mortalità totale e coronarica quali il 4S avevano evidenziato benefici significativi sulla mortalità cardiovascolare;
- 2) il background terapeutico sostanzialmente diverso rispetto agli studi con statina di metà-fine anni '90 e dei primi anni 2000 (doppia antiaggregazione, doppia terapia antipertensiva e statina ad elevata efficacia nel gruppo in placebo di FOURIER) che ha portato la mortalità nel gruppo di controllo dello studio FOURIER ad essere meno di un terzo di quella osservata nello studio 4S e poco meno della metà di quanto rilevato nel Heart Protection Study.

#### RIASSUNTO

Le malattie del sistema cardiovascolare rappresentano la principale causa di morte in Italia e nel gruppo dei 28 paesi dell'Unione Europea. Il colesterolo LDL (LDL-C) è causalmente correlato allo sviluppo di eventi cardiovascolari di origine aterosclerotica (CVD). I risultati dei trials clinici di intervento con ipolipemizzanti suggeriscono inequivocabilmente come i benefici clinici sulla riduzione degli eventi cardiovascolari siano riconducibili alla riduzione assoluta, in mg/dl o mmol/L, del colesterolo LDL indipendentemente dall'approccio terapeutico utilizzato. Le statine rappresentano l'unica classe di ipolipemizzanti con robuste evidenze di impatto significativo su mortalità cardiovascolare e coronarica. Una riduzione del colesterolo LDL di 39 mg/dl (1 mmol/L), in corso di terapia con statine, si associa ad una riduzione significativa del 10% ( $p<0,0001$ ) della mortalità complessiva, del 20% ( $p<0,0001$ ) del rischio di morte coronarica e del 24% ( $p<0,0001$ ) del rischio di eventi cardiovascolari maggiori. Tali dati sono particolarmente evidenti nei pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria (studi 4S, HPS e LIPID), indipendentemente dall'età e dal sesso, nei pazienti in prevenzione primaria ad elevato rischio CV, e nei pazienti diabetici, ove 1 mmol/L di riduzione del colesterolo LDL si associa ad una riduzione della mortalità complessiva (9%,  $p=0,02$ ), coronarica (12%,  $p=0,03$ ), cardiovascolare (13%,  $p=0,008$ ) e degli eventi cardiovascolari complessivi fatali e non fatali (21%,  $p<0,0001$ ).

I dati relativi all'efficacia degli altri ipolipemizzanti, ezetimibe, fibrati ed anticorpi monoclonali inibenti PCSK9, sono significativi in particolare se riferiti alla riduzione degli eventi cardiovascolari non fatali o considerati nel loro complesso (infarto e ictus fatali e non fatali) mentre non sono riportate riduzioni significative della mortalità cardiovascolare e coronarica. L'assenza di effetti significativi sulla mortalità coronarica e cardiovascolare, osservata negli studi più recenti con ipolipemizzanti, va considerata alla luce dei rilevanti cambiamenti che hanno caratterizzato, negli ultimi 10-15 anni, gli standard terapeutici per la prevenzione cardiovascolare e che hanno portato all'arruolamento di pazienti, sia nei gruppi di controllo che in quelli di trattamento attivo, già sottoposti a terapie aggressive ipolipemizzanti, antiaggreganti ed antipertensive.

**Parole chiave:** *Mortalità cardiovascolare, Morte coronarica, Colesterolo LDL, Statine, Ezetimibe, Fibrati, PCSK9 inibitori.*

## Bibliografia

1. Istat, Rilevazione sui decessi e le cause di morte. Eurostat, Public health. Osservatorio nazionale sulla salute nelle regioni italiane, Rapporto Osserva salute, 2013.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al., for the 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: 1267-1278.
3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937-952.
4. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015; 161: 161-172.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478-3490.
6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2146-2157.
7. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *Jam Coll Cardiol*. 2016; 67: 2578-2589.
8. Raal FJ, Pilcher GJ, Waisberg R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol bulk is the pivotal determinant of atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 1330-1333.
9. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, et al. Relationship of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1996; 77: 575-580.
10. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1264-1272.
11. Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. for the Emerging Risk Factors Collaboration Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012; 307: 2499-2506.
12. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. 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. Prospective Studies Collaboration. *Lancet*. 2007; 370: 1829-1839.
13. Lawlor DA, Harbord RM, Sterne JA, et al. Mendelian randomization: using genes as instruments for making causal inferences in epidemiology. *Stat Med*. 2008; 27: 1133-1163.
14. CARDIoGRAMplusC4D Consortium. A comprehensive 1000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015; 47: 1121-1130.
15. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian random-

- ization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60: 2631-2639.
16. Linsel-Nitschke P, Gotz A, Erdmann J, et al. Lifelong reduction of LDL-cholesterol related to a common variant in the LDL receptor gene decreases the risk of coronary artery disease: a Mendelian Randomisation study. *PLoS One.* 2008; 3: e2986.
  17. Holmes MV, Asselbergs FW, Palmer TM, et al. Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2015; 36: 539-550.
  18. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2x2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65: 1552-1261.
  19. Lauridsen BK, Stender S, Frikke-Schmidt R, et al. Genetic variation in the cholesterol transporter NPC1L1, ischemic vascular disease and gallstone disease. *Eur Heart J.* 2015; 36: 1601-1608.
  20. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardio-vascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk (FOURIER) Trial. *Am Heart J.* 2016; 173: 94-101.
  21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1713-1722.
  22. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016; 316: 1289-1297.
  23. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
  24. Strandberg TE, Pyörälä K, Cook TJ et al., for the 4S Group\*. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet.* 2004; 364: 771-777.
  25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996; 335: 1001-1009.
  26. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. Heart Protection Study Collaborative Group\* *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
  27. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1998; 339: 1349-1357.
  28. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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: 1670-1681.
  29. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 2006; 295: 1556-1565.
  30. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2078-2087.
  31. Puri R, Nissen SE, Somaratne R, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: Rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV) *Am Heart J.* 2016; 176: 83-92.
  32. Cannon CP, Steimberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48: 438-445.
  33. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 333: 1301-1307.
  34. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA.* 1998; 279: 1615-1622.
  35. Ridker PM, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation.* 2003; 108: 2292-2297.
  36. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with

- elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-207.
37. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al., for the JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet.* 2009; 373: 1175-1182.
  38. Costa J, Borges M, David C, et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2006; 332: 1115-1124.
  39. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al., for Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008; 371: 117-125.
  40. Colhoun HM, Betteridge JD, Durrington PN, et al., on behalf of the CARDS investigators Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 685-696.
  41. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Diabetes Care.* 1997; 20: 614-620.
  42. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 2005-1206.
  43. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial- Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet.* 2003; 361: 1149-1158.
  44. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18: 220-228.
  45. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *NEJM.* 2005; 352: 1425-1435.
  46. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1495-1504.
  47. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 1623-1630.
  48. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: 2090-2099.
  49. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 37-45.
  50. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2999-3058.
  51. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1343-1356.
  52. Baigent C, Landray CR, 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377: 2181-2192.
  53. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2387-2397.
  54. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66: 495-507.
  55. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. Stitzel NO, Won HH, Morrison AC, et al. Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2014; 371: 2072-2082.
  56. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety

- of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1237-1245.
57. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 341: 410-418.
  58. Lipids and lipoproteins in symptomatic coronary heart disease. Distribution, intercorrelations, and significance for risk classification in 6,700 men and 1,500 women. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group, Israel. *Circulation.* 1992; 86: 839-848.
  59. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1849-1861.
  60. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1563-1574.
  61. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ.* 2014; 349: 4379.
  62. 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: 492-498.
  63. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010; 692-695.
  64. Farnier M. Proprotein convertase subtilisin kexin type 9 inhibitors: update from clinical trials to real-world experience. *Curr Opin Lipidol.* 2016; 27: 597-604.