

TERAPIA

IMPIEGO DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE NEI PAZIENTI A RISCHIO ALTO E MOLTO ALTO IN EUROPA: DISCREPANZA TRA LINEE GUIDA E PRATICA CLINICA REALE

Use of lipid-lowering therapy in high and very high-risk patients in Europe: discrepancy between guidelines and actual clinical practice

TIZIANA MONTALCINI

Professore Ordinario di Scienze Dietetiche, Internista, Università degli Studi Magna Graecia,
Catanzaro

SUMMARY

The latest ESC/EAS guidelines have proposed new LDL-C reduction targets to be achieved in subjects belonging to very high, high and moderate cardiovascular risk categories. Today, for the treatment of hypercholesterolemia, in addition to statins, we have new and powerful drugs such as PCSK9 inhibitors, inclisiran and the bempedoic acid-ezetimibe combination, which are able to safely reduce the levels of C- LDL to values never reached before. This review analyzed the achievement of LDL-C targets in high and very high-risk patients at the European level, to understand whether current therapeutic strategies allow reaching the targets established by the guidelines. Overall, real-world studies conducted in Europe show a significant discrepancy between guideline recommendations, current therapeutic options and clinical practice, with a low percentage of patients at target. Furthermore, the majority of patients are on statin monotherapy and few on combination therapies with ezetimibe or more innovative drugs. The results underscore the importance of combination therapy as the first-line strategy in high- and very-high-risk patients.

Key words: Guidelines, LDL-C target, statins, ezetimibe, PCSK9i, inclisiran, bempedoic acid.

Indirizzo per la corrispondenza

Tiziana Montalcini
E-mail: tmontalcini@unicz.it

Introduzione

La prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari mira a migliorare la qualità della vita dei pazienti riducendo il rischio di progressione della malattia aterosclerotica, di ricoveri e di mortalità.

Una gestione subottimale della terapia ipolipemizzante, soprattutto nei pazienti a rischio alto e molto alto, influenza negativamente il raggiungimento degli obiettivi di colesterolo LDL (C-LDL) nonché la comparsa di eventi cardiovascolari e la loro recidiva. A tal proposito, le statine sono state a lungo, e rimangono ancora nel nostro Paese, la prima opzione per la riduzione del C-LDL, anche a causa delle limitazioni sulla rimborsabilità delle altre terapie ipolipemizzanti, e hanno realizzato indubbiamente risultati eccezionali in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari. Ci possiamo ritenere soddisfatti del controllo del C-LDL che otteniamo utilizzando questi farmaci?

Scopo di questa rassegna è quello di analizzare il raggiungimento dei target di C-LDL nei pazienti a rischio alto e molto alto a livello Europeo, comprendere se le attuali strategie terapeutiche consentono il raggiungimento dei target stabiliti dalle linee guida e, alla luce delle nuove evidenze, tracciare un percorso terapeutico semplificato e condivisibile tra tutti i professionisti che hanno in cura questa tipologia di pazienti.

I nuovi target di C-LDL

La pubblicazione dell'aggiornamento del 2019 delle linee guida ESC/EAS ha prodotto nuove raccomandazioni sugli obiettivi di C-LDL da raggiungere nei soggetti appartenenti alle categorie di rischio cardiovascolare molto alto, alto e moderato (1).

I nuovi target di C-LDL nascono dall'esigenza di incorporare in nuove linee guida, le recenti evidenze derivate dagli studi clinici con farmaci innovativi che, insieme agli studi con ezetimibe (2) e a quelli di randomizzazione mendeliana, hanno dimostrato che è possibile ottenere maggiori benefici clinici riducendo il C-LDL a valori bassissimi. Sebbene il concetto "the lower the better" sia, a livello teorico, ben consolidato in ambito lipidologico (3, 4), non è ancora chiaro come ottimizzare la terapia ipolipemizzante nei pazienti a rischio alto o molto alto per raggiungere i più bassi livelli di C-LDL e ridurre ulteriormente gli eventi cardiovascolari. Le attuali linee guida propongono, in tal senso, un approccio aggressivo raccomandando nuovi target di riduzione del C-LDL che risultano, quindi, più bassi rispetto alle precedenti linee guida del 2016 (1). Le nuove linee guida ESC/EAS forniscono raccomandazioni aggiornate relativamente ai trattamenti (modifiche dello stile di vita, nutraceutici e farmaci) che, in base alle categorie di rischio (aggiornate rispetto alle vecchie linee guida) e all'obiettivo da raggiungere, riducono i livelli dei lipidi plasmatici e, quindi, il rischio cardiovascolare. Oltre al raggiungimento dei target specifici per categoria di rischio, le attuali linee guida raccomandano, in tutti i pazienti a rischio alto o altissimo, una riduzione del C-LDL almeno del 50% indipendentemente dal livello di partenza (1). Questo è un aspetto distintivo delle attuali linee guida rispetto alle precedenti. Inoltre le linee guida 2019 suggeriscono un target di C-LDL molto basso (<40 mg/dl) per i pazienti che vanno incontro ad un ulteriore evento cardiovascolare entro 2 anni dal primo, il che rappresenta un'altra novità rispetto alla versione precedente delle linee guida (Tabella 1).

Tabella 1 - Target di LDL-C da raggiungere nei diversi gruppi di rischio secondo le nuove linee guida ESC/EAS.

	A rischio molto alto	A rischio molto alto in trattamento con secondo evento entro 2 anni dal primo	Ad alto rischio	A rischio moderato	A basso rischio
Obiettivi	Riduzione di LDL-C di almeno il 50% rispetto al valore basale e inferiore a 1,4 mmol/l (<55 mg/dl)	Riduzione di LDL-C inferiore a 1,0 mmol/l (<40 mg/dl)	Riduzione di LDL-C di almeno il 50% rispetto al valore basale e inferiore a 1,8 mmol/l (<70 mg/dl)	Riduzione di LDL-C inferiore a 2,6 mmol/l (<100 mg/dl)	Riduzione di LDL-C inferiore a 3,0 mmol/l (<116 mg/dl)
Intervento	Modifiche dello stile di vita + trattamento farmacologico (Statine AI alta dose; terapia di combinazione)	Modifiche dello stile di vita + trattamento farmacologico (Statine AI alta dose; terapia di combinazione)	Modifiche dello stile di vita + trattamento farmacologico (iniziare con Statine AI; terapia di combinazione)	Modifiche dello stile di vita; considerare il trattamento farmacologico (iniziare con Statine MI)	Modifiche dello stile di vita

AI, alta efficacia; MI, moderata intensità.

Un nuovo armamentario per raggiungere il goal terapeutico

Sono ormai disponibili forti evidenze provenienti da studi sperimentali, trial clinici, epidemiologici e genetici che dimostrano che la riduzione dei livelli di C-LDL, anche a valori estremamente bassi, non rappresenta un pericolo per la salute (5). È indubbio che le statine siano dei farmaci efficaci e sicuri che consentono di raggiungere i target di C-LDL e ottenere quella riduzione del 50% del C-LDL raccomandata dalle linee guida. Purtroppo spesso i clinici sono costretti a prescrivere la “dose massima tollerata” di una statina o a sospendere la stessa a causa della persistenza di sintomi mialgici (6). Esiste, inoltre, una variabilità interindividuale della risposta alle statine (7), sia relativamente agli effetti terapeutici che alle reazioni avverse. Questa variabilità dipende da fattori di tipo genetico, metabolico, di genere, può essere legata all'età o alle interazioni farmacologi-

che (8). Pertanto diversi fenomeni limitano l'efficacia delle statine in monoterapia.

Le evidenze suggeriscono in maniera netta che è più vantaggioso, nei pazienti a rischio alto e molto alto, associare altre terapie non statiniche, come ezetimibe, piuttosto che aumentare il dosaggio delle statine (9). Negli ultimi anni il panorama dei trattamenti per l'ipercolesterolemia si è, altresì, arricchito grazie allo sviluppo e commercializzazione di nuovi e potenti farmaci come gli inibitori di PCSK9, inclisiran e la combinazione acido bempedoico-ezetimibe, che sono in grado di ridurre, in tutta sicurezza, i livelli di C-LDL a valori mai raggiunti in precedenza (10, 11) *Tabella 2*. L'associazione di una statina con ezetimibe consente di sfruttare il meccanismo della “doppia inibizione” e quindi ridurre maggiormente la colesterolemia. L'ezetimibe inibisce in modo specifico l'attività della proteina trasportatrice Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) impedendo il trasferimento del colesterolo dal lume intestinale all'in-

Tabella 2 - Riduzione % di C-LDL con farmaci ipolipemizzanti in monoterapia e terapia di combinazione (IO, II).

	Riduzione % di C-LDL: in monoterapia	Riduzione % di C-LDL: in combinazione con statine MI	Riduzione % di C-LDL: in combinazione con statine HI	Riduzione % di C-LDL: in combinazione con statine HI + Ezetimibe	Riduzione % di C-LDL: in combinazione con statine HI + Ezetimibe + Ac. Bempedoico
Statina MI	40				
Statina HI	50				
Ezetimibe	25	55	63		
Ac. Bempedoico	23 (18) ^a	51	59	69	
Ac. Bempedoico + Ezetimibe	42 (38) ^a	63	69		
Evolocumab 140 (due volte al mese)	65	79	83	87	89
Alirocumab 150 (due volte al mese)	62	77	81	85	88
Alirocumab 75 (due volte al mese)	53	72	77	82	85
Alirocumab 300 (una volta al mese)	52	71	76	82	85
Inclisiran (due volte all'anno)	50	70	75	81	85

(Tratto da L. Masana et al. *Pharmacol Res.* 2023; 190: 106738).

Legenda: MI: moderata intensità; HI: alta intensità; a: % Riduzione di C-LDL con statine.

terno dell'enterocita e favorendone l'escrezione. Sebbene ezetimibe determini una risposta compensatoria all'inibizione dell'assorbimento, aumentando la sintesi endogena di colesterolo, la sua azione risulta cooperativa, in quanto previene l'aumentato assorbimento indotto dalle statine e, viceversa, la statina inibisce l'aumentata sintesi indotta da ezetimibe. Con la combinazione statine-ezetimibe-acido bempedoico oppure statine-ezetimibe-iPCSK9, o negli intolleranti alle statine, ezetimibe-acido bempedoico, o ancora, ezetimibe-bempedoico- iPCSK9, si sfruttano diversi meccanismi di inibizione epatica della sintesi del

colesterolo oltre ad aumentare l'espressione dei recettori per C-LDL e, in concomitanza, inibire l'assorbimento a livello intestinale. PCSK9 è un enzima della classe delle proteasi che, giunto a maturazione, viene secreto nel sangue andando a legare LDLR nella sua porzione extra-cellulare promuovendone la degradazione lisosomiale e quindi bloccando il suo riciclo sulla membrana cellulare. Attualmente l'approccio più avanzato, dal punto di vista clinico, è rappresentato dall'utilizzo degli anticorpi monoclonali (mAbs) antiPCSK9, i quali hanno come effetto finale una maggiore espressione del recettore delle LDL (LDLR)

a livello epatico, che determina un importante diminuzione del C-LDL oltre ad una riduzione dei livelli di lipoproteina (a) e di trigliceridi. La terapia con gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 è in grado di abbassare i livelli circolanti di C-LDL anche fino al 60% in monoterapia o in aggiunta alla terapia con statine (12, 13). Inclisiran è il capostipite di una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti che agisce con un meccanismo di silenziamento genico che determina la degradazione dell'RNA messaggero responsabile della sintesi della PCSK9. Ne consegue un aumento dell'espressione di LDLR sulla superficie degli epatociti e una riduzione del C-LDL del 50% (14). L'acido bempedoico è il primo farmaco appartenente alla classe degli inibitori dell'ATP citrato liasi (ACL) che, in mono somministrazione giornaliera, riduce la biosintesi del colesterolo. L'acido bempedoico è un profarmaco che viene attivato dalla acil-CoA sintetasi a catena molto lunga-1 (ACSVL1). L'assenza di ACSVL1 nel muscolo scheletrico permette all'acido bempedoico di espletare effetti ipocolesterolemizzanti senza provocare la miotossicità che è descritta con le statine (15). L'associazione acido bempedoico/ezetimibe riduce il C-LDL del 38% rispetto ad un trattamento di base con statine alla dose massima tollerata (16).

Gli studi di "real-world" in Europa

Una significativa discrepanza tra le conoscenze acquisite in tema di trattamento delle dislipidemie, le possibilità terapeutiche attuali e la pratica clinica è stata ampiamente evidenziata da una serie di studi osservazionali di "real-world" condotti in Europa, che complessivamente giungono alla conclusione che le raccomandazioni delle linee guida risultano, nel corso degli anni, sempre disattese e i goal terapeutici vengono raggiunti in una percentuale insoddisfa-

cente di pazienti (17). Per esempio, l'analisi 2013-17 dei dati dei registri nazionali di Svezia (*SWEDHEART*), ha focalizzato l'attenzione sui pazienti con IMA recente andando a valutare la terapia ipolipemizzante e il raggiungimento degli obiettivi di C-LDL in base alle linee guida ESC/EAS 2011 e 2016, a 6-10 settimane e successivamente 12-14 mesi dopo l'evento (18). Sebbene la maggior parte dei pazienti, ad un anno dall'evento, fosse in trattamento con statine ad alta intensità, solo un paziente su tre raggiungeva il livello di C-LDL raccomandato dalle linee guida del 2011. Tra coloro che avevano raggiunto un livello di C-LDL <70 mg/dl, due su cinque non avevano ottenuto la riduzione del C-LDL del 50% contemplata dalle linee guida ESC/EAS 2016 (18). In questa rilevazione, il 69% dei pazienti risultava in terapia con statine ad alta intensità e solo il 10,2% assumeva, a 12-14 mesi dall'evento, una statina associata ad ezetimibe. Questi dati suggerivano, già allora, l'importanza di un cambio di rotta nel management del paziente dislipidemico a rischio molto alto, facendo emergere la necessità di ricorrere alla terapia di combinazione statina-ezetimibe, eventualmente, anche con inibitori del PCSK9.

Lo studio *SAFEHEART* è stato uno studio nazionale spagnolo, prospettico, con 5 anni di follow-up condotto in una coorte di pazienti FH eterozigote accertati molecularmente, inclusi nel registro *SAFEHEART* (19). La coorte era composta da 1.264 FH, con età media di 49,5 anni e storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) nel 13,0% dei pazienti. Circa l'80% dei pazienti analizzati in questo studio assumeva una dose massima di ipolipemizzanti. Il valore medio di C-LDL era di 165 mg/dl e la statina più ampiamente prescritta risultava atorvastatina (nel 46,6% dei pazienti trattati). Alla prima valutazione, ben il 96,5% dei pazienti non raggiungeva l'o-

biiettivo di C-LDL (C-LDL <100 mg/dl). Al follow-up, la prescrizione di rosuvastatina aumentava dal 12,5% al 35,4% e la concentrazione plasmatica di C-LDL diminuiva in media del 16%, raggiungendo un valore di circa 137 mg/dl. Il target di C-LDL è stato raggiunto in meno del 10% dei partecipanti allo studio. La percentuale di pazienti che raggiungeva il target al follow-up è risultata maggiore tra coloro che assumevano una terapia di combinazione (19). Questo studio ha ben sottolineato che i pazienti con FH, che sono affetti da una delle malattie genetiche più comunemente associata a malattia coronarica precoce, necessitano di una terapia ipolipemizzante più aggressiva per prevenire la ASCVD prematura e sono candidati a ricevere una terapia di combinazione, anche con nuovi farmaci come gli inibitori di PCSK9.

Lo studio *EYESHOT Post-MI* è stato uno studio osservazionale, trasversale, multicentrico, iniziato nel 2017 (20) che ha avuto l'obiettivo principale di valutare l'utilizzo a lungo termine (da 1 a 3 anni) delle terapie raccomandate dalle linee guida internazionali in pazienti con pregresso IMA afferenti a strutture cardiologiche (reparti e/o ambulatori italiani di cardiologia) (20). Questo studio ha rivelato, nel nostro Paese, importanti cambiamenti sia nelle caratteristiche demografiche che nelle strategie di trattamento di questi pazienti a rischio molto alto. Tra i vari risultati è emerso che, all'aumentare della categoria di rischio, incrementava la prescrizione di farmaci "cardiologici", che ovviamente rappresenta un fenomeno atteso, mentre i farmaci ipolipemizzanti registravano un inaspettato sostanziale calo (20). Nello specifico, l'impiego di statine e ezetimibe è risultato paradossalmente inferiore nei pazienti a più alto rischio di nuovi eventi cardiovascolari rispetto a quelli a basso rischio (21).

Nella stessa direzione vanno i risultati

della survey *EUROASPIRE V* (2016-2017) (22), che aveva coinvolto 131 centri in 27 paesi europei e aveva incluso pazienti ospedalizzati per un evento coronarico con un follow-up tra i 6 mesi-2 anni. L'indagine ha rivelato nella maggior parte dei pazienti coronarici, sulla base delle raccomandazioni delle linee guida "Joint European Societies" (JES) 2016, il mancato raggiungimento degli obiettivi di C-LDL, pressione arteriosa, glicemia nonché di tutti quelli che attengono alle modifiche dello stile di vita. L'indagine *EUROASPIRE V* ha rivelato in più di due terzi dei pazienti un controllo dei lipidi nel sangue insoddisfacente (C-LDL >70 mg/dl). La maggior parte dei pazienti era in trattamento con statine, ma solo la metà con statine ad alta intensità. Inoltre questa indagine ha evidenziato un sottoutilizzo delle statine nelle donne (22).

In anni più recenti, lo studio trasversale *DA VINCI* ha confermato la persistenza, in Europa, di un divario tra le linee guida (sia 2016 che 2019) e la pratica clinica nella gestione delle dislipidemie (17). Questo studio aveva arruolato consecutivamente 5888 adulti in 18 paesi europei, tra il giugno 2017 e il novembre 2018, in terapia con farmaci ipolipemizzanti e provenienti sia dal setting ospedaliero che delle cure primarie. Di questi, 3.000 individui erano in prevenzione primaria e 2.888 in prevenzione secondaria, dei quali il 97% era affetto da malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD) accertata, il 22% da malattia coronarica, il 41% cerebrale e il 37% periferica. L'obiettivo era descrivere, nella maniera più esaustiva possibile, le strategie terapeutiche messe in campo per raggiungere il target di C-LDL in Europa per la prevenzione primaria e secondaria di ASCVD, in diversi contesti sanitari e di popolazione. Nel complesso è risultato che solo il 54% dei pazienti aveva raggiunto i goal terapeutici

delle raccomandazioni del 2016. Gli obiettivi di C-LDL erano stati raggiunti maggiormente tra gli individui classificati a basso rischio cardiovascolare. Sebbene gli obiettivi ESC/EAS di C-LDL per i pazienti ad altissimo rischio non sono distinguibili tra prevenzione primaria e secondaria, fu osservato un maggior utilizzo di statine ad alta intensità nei pazienti in prevenzione secondaria. Tra i pazienti trattati con statine ad alta intensità in monoterapia, gli obiettivi di C-LDL sono stati raggiunti solo nel 22% dei pazienti in prevenzione primaria a rischio molto alto e nel 45% dei pazienti con ASCVD accertata. Tra i pazienti con ASCVD, l'uso di statine ad alta intensità risultava significativamente maggiore tra quelli affetti da malattia coronarica rispetto ai soggetti con vasculopatia periferica o cerebrale (17).

Al completamento dello studio DA VINCI, furono pubblicate le linee guida ESC/EAS 2019. Analizzando i dati alla luce di queste ultime raccomandazioni ancora più stringenti, solo un quinto dei partecipanti allo studio raggiungeva gli obiettivi di C-LDL (17). Alla luce di questi risultati, gli autori dello studio hanno suggerito, per coloro che sono ad alto rischio e non raggiungono il goal terapeutico, una terapia aggiuntiva non statinica, come ezetimibe o inibitori di PCSK9, che determinerebbe un'ulteriore riduzione del C-LDL del 20-25% e 50-60%, rispettivamente. Questo effetto è coerente con il concetto che il raddoppio delle dosi di statine determina, in media, solo un ulteriore 6% di riduzione del C-di LDL (9).

A tal proposito, nello studio ZETELD (23), condotto in 1053 pazienti di età superiore ai 65 anni con ipercolesterolemia, ad alto rischio cardiovascolare, l'aggiunta di ezetimibe ad atorvastatina in alternativa al raddoppio della dose di quest'ultima, ha determinato una maggior riduzione del C-LDL rispetto al raddoppio della dose di sta-

tina sia a 6 che a 12 settimane (dopo 12 settimane: -23% con la combinazione *vs* -18% con statina in monoterapia), senza differenze relativamente al profilo di sicurezza. Anche la percentuale di soggetti che raggiungeva i livelli target di C-LDL risultava significativamente maggiore con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia (obiettivo <70 mg/dl a 6-12 settimane in 44-47% *vs* 18-32%). L'aggiunta di ezetimibe si è rivelata molto più efficace rispetto al raddoppio della dose di statina in numerosi studi clinici e soprattutto nei pazienti ad alto rischio. Un'analisi aggregata dei dati di oltre 21.000 pazienti, che ha valutato sistematicamente i fattori associati all'efficacia della terapia ipolipemizzante, ha dimostrato che la co-somministrazione di ezetimibe con una statina determina riduzioni significativamente maggiori di C-LDL, così come un maggiore raggiungimento degli obiettivi raccomandati dalle linee guida per il C-LDL, nei soggetti naïve così come in coloro che sono già in terapia con una statina (24). Una sottoanalisi dello studio IMPROVE-IT, che ha analizzato la popolazione arruolata (post sindrome coronarica acuta) in base a tre livelli di rischio, ha dimostrato come la terapia di associazione con ezetimibe realizzava una significativa riduzione del rischio assoluto di un primo evento CV soprattutto nei pazienti ad alto rischio (25).

A conferma di ciò, nello studio DA VINCI sopra citato, la maggiore percentuale di soggetti a target si è registrata tra coloro che assumevano una terapia di associazione (58% *vs* 22% in base alle linee guida 2019) (17).

Il progetto *Treat to Target* ha fornito una prova schiacciante della superiorità dell'uso della terapia di combinazione rispetto alla monoterapia con statina (26). In questo studio, circa 3.000 pazienti con una storia di ictus ischemico o attacco ischemi-

co transitorio sono stati randomizzati per essere trattati con farmaci ipolipemizzanti al fine di ottenere un C-LDL inferiore a 70 mg/dl o tra 90 e 110 mg/dl, indipendentemente dalla tipologia di farmaci. Il gruppo con l'obiettivo più basso di C-LDL ha registrato una riduzione del 30% nell'endpoint primario (MACE a cinque componenti). È interessante che per raggiungere questi obiettivi sono stati utilizzate statine in monoterapia nel 93% dei pazienti nel braccio con colesterolo più alto mentre il 40% dei pazienti nel braccio con C-LDL più basso ha ricevuto una terapia di combinazione (statina più ezetimibe).

Anche lo studio *SANTORINI*, più recentemente, tra marzo 2020 e febbraio 2021, ha valutato, in un contesto "real world" Europeo, l'attuale gestione del paziente dislipidemico a rischio cardiovascolare alto o molto alto (27). Si è trattato di uno studio osservazionale, prospettico e multinazionale che ha arruolato 9.044 individui in circa 800 centri di 14 paesi Europei. Circa il 70% dei partecipanti proveniva dal setting ospedaliero e circa il 78% era affetto da ASCVD. All'esame iniziale, i livelli medi di C-LDL sono risultati di 93 mg/dl, al di sopra dei livelli raccomandati sia dalle linee guida ESC/EAS del 2019 che quelle del 2016, e solo il 20% della popolazione è risultata a target. La maggior parte dei pazienti dello studio *SANTORINI* era in monoterapia (53%) con una statina alla massima dose tollerata, mentre una terapia di combinazione veniva riscontrata solo nel 25,6% dei partecipanti, essendo rappresentata prevalentemente dalla combinazione di una statina con ezetimibe. Una simulazione basata sui dati del registro *SANTORINI* ha dimostrato che l'aggiunta di ezetimibe ad una statina a moderata/alta efficacia farebbe incrementare dal 23% al 40% il tasso di pazienti a target. L'ulteriore aggiunta di acido bempedoico, l'ultima novità per il tratta-

mento dell'ipercolesterolemia, determinerebbe il raggiungimento del target in ben il 60% dei pazienti.

Lo scenario futuro

Gli studi hanno ormai fatto chiarezza sull'efficacia dei modelli terapeutici basati sull'associazione di più farmaci, un approccio largamente utilizzato in altri ambiti per il controllo di fattori di rischio cardiovascolare, come ad esempio l'ipertensione. Questo approccio rimane ancora scarsamente praticato per la terapia ipolipemizzante. Alla luce della mole di dati oggi disponibili, l'atteggiamento troppo prudente dei clinici e dei decisori politici Europei in ambito di ipercolesterolemia è da stigmatizzare. Ogni riduzione di 1,0 mmol/L del livello di C-LDL comporta una riduzione del 12% della mortalità vascolare (28). Pertanto, preso atto dei rilevanti limiti delle statine in monoterapia quali agenti terapeutici nella gestione clinica dell'ipercolesterolemia, altre possibilità dovrebbero essere prese in considerazione. L'associazione, ad una statina, di nuovi farmaci efficaci e sicuri risulta fondamentale per la prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari. È necessario ribadire per i pazienti con FH la forte raccomandazione all'utilizzo di una terapia di combinazione, magari già come terapia di primo livello. A tal proposito continua ad esserci un importante divario tra le attuali modalità di trattamento e le indicazioni che provengono dai recenti studi clinici, con molto spazio per il miglioramento in termini di utilizzo di iPCSK9 e, in prospettiva, di inclisiran.

Le statine rimangono certo il caposaldo nel trattamento dell'ipercolesterolemia nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare ma la terapia con queste molecole è gravata da un rischio non trascurabile di intolleranza,

riscontrabile nel 10-20% dei pazienti avviati a tale terapia. Negli intolleranti alle statine, la nuova molecola acido bempedoico può svolgere un ruolo importantissimo, ponendosi, specie se associata ad ezetimibe, come alternativa scientificamente credibile alle statine. Infatti è stato di recente dimostrato nei pazienti in prevenzione primaria o secondaria che non possono assumere le dosi di statine raccomandate dalle linee guida, che l'acido bempedoico riduce significativamente il rischio di un eventi cardiovascolari maggiori (morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale) o di rivascularizzazione del 13% rispetto al placebo dopo circa 40 mesi di follow-up, con una differenza assoluta nell'incidenza tra i gruppi di 1,6 punti percentuali (29).

Conclusioni

Mai come oggi viviamo dei cambiamenti profondi in ambito lipidologico e della prevenzione delle malattie cardiovascolari grazie all'innovazione farmaceutica che ha rivoluzionato le cure. La medicina personalizzata è oggi realizzabile e deve essere realizzata perché ogni persona è unica, anche nella malattia. I dati acquisiti nella pratica clinica quotidiana (real world data) insieme alle informazioni che derivano dai test genetici e quelle fornite da biomarcatori hanno trasformato il modo di trattare i pazienti dislipidemici con elevato rischio cardiovascolare e consentono di arrivare a formulare la migliore terapia da adottare. Pertanto, la terapia di combinazione, personalizzata, oggi può e deve rappresentare la strategia di prima linea nei pazienti a rischio alto e altissimo (30).

RIASSUNTO

Le ultime linee guida ESC/EAS hanno proposto nuovi target di riduzione del C-LDL da raggiungere nei soggetti appartenenti alle categorie di rischio cardiovascolare molto alto, alto e moderato. Il trattamento per l'ipercolesterolemia si è, altresì, arricchito, oltre alle statine, grazie allo sviluppo e commercializzazione di nuovi e potenti farmaci come gli inibitori di PCSK9, inclisiran e la combinazione acido bempedoico-ezetimibe, che sono in grado di ridurre, in tutta sicurezza, i livelli di C-LDL a valori mai raggiunti in precedenza. Questa rassegna ha analizzato il raggiungimento dei target di C-LDL nei pazienti a rischio alto e molto alto a livello Europeo, per comprendere se le attuali strategie terapeutiche consentono il raggiungimento dei target raccomandati dalle linee guida. Nel complesso, gli studi di "real-world" realizzati in Europa mostrano una notevole discrepanza tra le raccomandazioni delle linee guida, le possibilità terapeutiche attuali e la pratica clinica, con una bassa percentuale di pazienti a target. Inoltre, la maggioranza dei pazienti è in monoterapia con statine e pochi con terapie di combinazione con ezetimibe o con farmaci più innovativi. I risultati sottolineano l'importanza della terapia di combinazione che deve rappresentare la strategia di prima linea nei pazienti a rischio alto e molto alto.

Parole chiave: *Linee guida, C-LDL target, statine, ezetimibe, PCSK9i, inclisiran, acido bempedoico.*

Bibliografia

1. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk Eur Heart J. 2020; 41: 111-188.
2. 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.
3. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. JAMA Cardiol. 2017; 2: 547-555.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008; 359: 2195-2207.
5. Karagiannis AD, Mehta A, Dhindsa DS, et al. How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL)

- LDL cholesterol. *European Heart Journal*. 2021; 42: 2154-216.
6. Pigna G, et al. *Giornale Italiano dell'arteriosclerosi- GIA*. 2011; 2 (4).
 7. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 485-494.
 8. Ridker PM, Mora S, Rose L, JUPITER Trial Study Group. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1373-1379.
 9. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al., (the ACTE Study). Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011; 108: 523-530.
 10. Masana L, Plana N, Andreychuk N, Ibarretxe D. Lipid lowering combination therapy: From prevention to atherosclerosis plaque treatment. *Pharmacol Res*. 2023; 190: 106738.
 11. Toth PP, Bray S, Villa G, et al. Network Meta-Analysis of Randomized Trials Evaluating the Comparative Efficacy of Lipid-Lowering Therapies Added to Maximally Tolerated Statins for the Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11: e025551.
 12. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 4 (376): 1713-1722.
 13. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 29 (379): 2097-2107.
 14. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023; 11 (2): 109-119.
 15. Thompson PD, MacDougall DE, Newton RS, et al. Treatment with ETC-1002 alone and in combination with ezetimibe lowers LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients with or without statin intolerance. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 556-567.
 16. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27: 593-603.
 17. Ray KK, et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020 Aug 28. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
 18. Allahyari A, Jernberg T, Lautsch D, et al. Low-density lipoprotein-cholesterol target attainment according to the 2011 and 2016 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines in patients with a recent myocardial infarction: nationwide cohort study, 2013-17. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021; 7: 59-67.
 19. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF, Mata N. Attainment of LDL-Cholesterol Treatment Goals in Patients with Familial Hypercholesterolemia: 5-Year SAFEHEART Registry Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 1278-1285.
 20. De Luca L, Piscione F, Colivicchi F, et al. Contemporary management of patients referring to cardiologists one to three years from a myocardial infarction: The EYESHOT Post-MI study. *Int J Cardiol*. 2018; 273: 8-14.
 21. Colivicchi F, Di Fusco SA, Gulizia MM, et al. Risk stratification and secondary prevention post-myocardial infarction: insights from the EYESHOT Post-MI study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2021; 22: 478-485.
 22. Vynckier P, Ferrannini G, Rydén L, et al. Medical Treatment in Coronary Patients: Is there Still a Gender Gap? Results from European Society of Cardiology EUROASPIRE V Registry. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021; 35 (4): 801-808.
 23. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in Patients > or =65 years of age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] study). *Am J Cardiol* 2010; 105: 656-663.
 24. Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, et al. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis*. 2014; 237: 829-837.
 25. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 911-921.
 26. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 (9): 10.
 27. Ray KK, et al. European Society of Cardiology (ESC) Congress, Barcelona, Spain 2022.
 28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 1397-405.
 29. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023; 388: 1353-1364.
 30. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022; 43 (8): 830-833.