- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.210 Sun, 28 Apr 2024, 14:56:12

Dislipidemia: i nuovi target e importanza delle terapie di associazione

Marcello Arca[1], Stefania Angela Di Fusco[2]

[1]*Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma, Roma*
[2]*U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1, Roma*

Based on growing evidence showing a better prognosis in individuals with lower levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), updated 2019 European Society of Cardiology guidelines have further reduced LDL-C targets in patients with higher cardiovascular risk. National and international observational clinical studies demonstrated a significant gap between goals recommended by international guidelines and LDL-C levels achieved in the real world, especially in patient populations at higher risk. Combination treatment strategies with more lipid-lowering drugs represent effective and safe options for the achievement of recommended targets. The introduction of new drugs, such as bempedoic acid, further expands the available therapeutic armamentarium for hypercholesterolemia management.

Key words. Bempedoic acid; Cholesterol; Cardiovascular risk; Hypercholesterolemia.

G Ital Cardiol 2021;22(4 Suppl 1):5S-8S

COLESTEROLO LDL COME TARGET TERAPEUTICO NELLA GESTIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Con la progressiva crescita delle evidenze scientifiche che in maniera univoca mostrano un rapporto causale tra i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) e gli eventi cardiovascolari, quali l'infarto del miocardio e l'ictus cerebri, il C-LDL è diventato un obiettivo terapeutico cruciale nell'ambito della gestione delle malattie cardiovascolari. Coerentemente con il concetto "The lower the better", cioè maggiore è la riduzione assoluta del C-LDL maggiore è il beneficio in termini di riduzione del rischio cardiovascolare[1], le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) dedicate alla gestione delle dislipidemie aggiornate nel 2019[2] hanno ulteriormente ridotto i target terapeutici del C-LDL nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto (Tabelle 1 e 2). Inoltre, le linee guida ESC 2019 indentificano nel gruppo di pazienti con precedente sindrome coronarica acuta una popolazione di pazienti con rischio cardiovascolare particolarmente elevato e, in caso di ulteriore evento cardiovascolare entro 2 anni, suggeriscono un target terapeutico ancora più ambizioso, cioè livelli di C-LDL <40 mg/dl. In aggiunta ad uno stile di vita corretto, la terapia farmacologica rappresenta una strategia fondamentale per l'ottenimento dei target terapeutici raccomandati e quindi la riduzione del rischio cardiovascolare. Nell'ambito dell'armamentario terapeutico attualmente disponibile per la riduzione del rischio cardiovascolare in presenza di ipercolesterolemia, le statine rappresentano l'opzione terapeutica di prima linea. Nei pazienti a rischio alto o molto alto per raggiungere il target indicato dalle linee guida è necessario l'impiego di statine ad alta intensità, cioè in grado di ridurre i valori di C-LDL di almeno il 50% (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg). In effetti, un'ampia metanalisi che ha incluso oltre 38000 pazienti trattati con statine ha dimostrato che esiste un'ampia variabilità interindividuale in termini di risposta ad una dose fissa di statina[3]. Inoltre, l'intolleranza alle statine riportata nel mondo reale rappresenta un altro limite non trascurabile della strategia terapeutica ipolipemizzante basata sull'uso delle statine. In effetti, sebbene il rischio di miopatia associato all'uso di statine sia stato dimostrato essere basso[4], questo deve essere preso in considerazione nell'implementazione della terapia con statine[5]. In generale, nella scelta della strategia terapeutica con statine, sulla base dell'effettiva sostenibilità clinica nel medio-lungo termine andrebbero privilegiate le molecole con minori effetti collaterali e maggiore probabilità di aderenza[6]. Nel caso in cui la terapia con statine non sia tollerata o non permetta di raggiungere i valori di C-LDL raccomandati, è necessario l'impiego di altri farmaci ipolipemizzanti. Le ulteriori opzioni terapeutiche attualmente disponibili includono l'ezetimibe e gli inibitori della proproteina della convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9-I).

Nel singolo paziente, conoscendo i valori basali di C-LDL ed il rischio cardiovascolare definito sulla base del contesto clinico globale (Tabella 2), è possibile individuare l'obiettivo terapeutico e, sulla base della risposta attesa da ciascun intervento terapeutico, implementare la più corretta strategia gestionale[2]. Nonostante le forti raccomandazioni delle linee guida internazionali e l'armamentario farmacologico attualmente disponibile, diversi studi osservazionali hanno mostrato un significativo divario tra i valori di C-LDL raggiunti nella pratica clinica e gli obiettivi raccomandati. Nello studio DA VINCI[7] è stato osservato che solo il 54% della popolazione in trattamento con farmaci ipolipemizzanti raggiungeva i valori target di C-LDL stabiliti dalle linee guida ESC 2016, che erano le linee guida in vigore al

© 2021 Il Pensiero Scientifico Editore
M.A. dichiara di aver ricevuto grant da Akela, Alfasigma, Amryt, Daiichi-Sankyo, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi; e compensi per meeting da Akela, Alfasigma, Amgen, Amryt, Daiichi-Sankyo, Regeneron, Sanofi. S.A.D.F. dichiara nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Prof. Marcello Arca Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma, Viale dell'Università 37, 00161 Roma
e-mail: marcello.arca@uniroma1.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.210 Sun, 28 Apr 2024, 14:56:12

Tabella 1. Classificazione del rischio cardiovascolare[2].

Rischio particolarmente elevato	• Precedente sindrome coronarica acuta seguita da ulteriore evento cardiovascolare entro 2 anni.
Rischio molto alto	• Malattia CV documentata, clinicamente o tramite imaging. Include: – sindrome coronarica acuta, angina stabile, rivascolarizzazione coronarica, ictus o attacco ischemico transitorio, arteriopatia periferica; – una placca rilevante alla coronarografia o alla TC (malattia coronarica multivasale, con due arterie epicardiche principali con stenosi >50%) o all'ecografia carotidea. • Diabete mellito con danno d'organo (microalbuminuria, retinopatia, neuropatia) o almeno 3 fattori di rischio CV, o diabete mellito di tipo 1 comparso precocemente e presente da più di 20 anni. • Nefropatia cronica severa (eGFR <30 ml/min/1.73 m^2) • Rischio a 10 anni di malattia CV fatale calcolato con il sistema SCORE ≥10%. • Ipercolesterolemia familiare con ASCVD o un altro fattore di rischio CV.
Rischio alto	• Singoli fattori di rischio particolarmente elevati, come colesterolo totale >310 mg/dl, C-LDL >190 mg/dl o pressione arteriosa ≥180/110 mmHg. • Ipercolesterolemia familiare senza altri fattori di rischio CV. • Diabete mellito senza danno d'organo, ma presente da almeno 10 anni o in concomitanza ad un altro fattore di rischio CV. • Nefropatia cronica moderata (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m^2). • Rischio a 10 anni di malattia CV fatale calcolato con il sistema SCORE ≥5% e <10%.
Rischio moderato	• Diabete mellito in soggetti giovani (diabete di tipo 1 <35 anni, diabete di tipo 2 <50 anni), presente da meno di 10 anni e in assenza di altri fattori di rischio. • Rischio di malattia CV fatale a 10 anni, calcolato con il sistema SCORE ≥1% e <5%.
Rischio basso	• Rischio di malattia CV fatale a 10 anni, calcolato con il sistema SCORE <1%.

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; CV, cardiovascolare; eGFR, filtrato glomerulare stimato; SCORE, Systematic Coronary Risk Estimation; TC, tomografia computerizzata.

Tabella 2. Obiettivi terapeutici nella gestione dell'ipercolesterolemia[2].

Rischio particolarmente elevato
Livelli target di C-LDL <40 mg/dl
Rischio molto alto o prevenzione secondaria
Riduzione del LDL-C ≥50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <55 mg/dl
Rischio alto
Riduzione del LDL-C ≥50% rispetto al basale e livelli target di C-LDL <70 mg/dl
Rischio moderato
Livelli target di C-LDL <100 mg/dl
Rischio basso
Livelli target di C-LDL <116 mg/dl

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità.

momento della conduzione dello studio. Inoltre, la percentuale di pazienti che raggiungevano i target era più alta tra i pazienti a più basso rischio cardiovascolare che tra quelli a più alto rischio (63%, 75%, 63% e 39%, rispettivamente nel rischio basso, moderato, alto e molto alto)[7]. Se invece venivano considerati i target terapeutici raccomandati dalle più recenti linee guida, la percentuale di raggiungimento del target terapeutico tra i soggetti a rischio alto e molto alto si riduceva ulteriormente ed era pari al 25% e 11%, rispettivamente[7]. Risultati simili sono stati riportati in una recente analisi dello studio di registro italiano EYESHOT Post-MI[8]. In questo studio condotto su pazienti con storia di infarto del miocardio, l'impiego di statine ed ezetimibe è risultato essere inferiore nei pazienti con più alto rischio di eventi cardiovascolari[8]. Globalmente, solo il 50% dei pazienti aveva un valore di C-LDL nel range terapeutico indicato dalle linee guida ESC vigenti durante lo studio[8]. Questi dati rispecchiano la difficoltà di ottenere nel mondo reale gli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida. Tra le argomentazioni che possono spiegare il divario tra mondo reale e raccomandazioni, al di là della scarsa conoscenza delle stesse linee guida, devono essere incluse la scarsa aderenza terapeutica, soprattutto in caso di statine ad alte dosi, e gli alti costi del trattamento con PCSK9-I[9].

LE TERAPIE DI ASSOCIAZIONE PER IL CONTROLLO DEL COLESTEROLO LDL

In considerazione del ruolo etiologico del C-LDL nell'aterosclerosi, dell'evidenza di una correlazione lineare tra riduzione del C-LDL e riduzione del rischio di eventi associati alla malattia aterosclerotica, e della difficoltà a raggiungere i target terapeutici con la sola terapia statinica, le strategie di associazione di più farmaci ipolipemizzanti rappresentano un'utile opzione terapeutica. Il diverso meccanismo d'azione di statine, ezetimibe e PCSK9-I rende questi approcci terapeutici complementari nel ridurre i livelli di C-LDL e rappresenta il razionale per un loro impiego in associazione. Studi osservazionali hanno riportato che con l'uso delle statine in combinazione con ezetimibe o con PCSK9-I i target terapeutici si ottengono con maggiore probabilità (rispettivamente il 21% e 58% dei pazienti raggiunge i valori raccomandati dalle ultime linee guida)[7]. Nella gestione delle dislipidemie, la terapia di associazione ha dimostrato avere un significativo beneficio clinico, essendo in grado di ridurre i livelli di C-LDL ed il rischio di eventi cardiovascolari[10-12]. Diverse evidenze hanno mostrato come, sia in termini di raggiungimento dei livelli target di C-LDL che di miglioramento di tutti i parametri lipidici considerati, sia più vantaggioso l'impiego della terapia di combinazione statina-ezetimibe, piuttosto che raddoppiare la dose

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.210 Sun, 28 Apr 2024, 14:56:12

Tabella 3. Efficacia attesa delle terapie ipolipemizzanti da sole o in associazione[2,16-18].

Farmaco	Dose	Riduzione attesa del C-LDL
Atorvastatina	40-80 mg/die	≥50%
Rosuvastatina	20-40 mg/die	≥50%
Ezetimibe	10 mg/die	18.5% in monoterapia 65% in aggiunta alla statina ad alta intensità
Evolocumab	140 mg s.c. a settimane alterne 420 mg s.c. mensilmente	50-60% in monoterapia 75% in associazione alle statine ad alta intensità 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe
Alirocumab	75 mg o 150 mg s.c. a settimane alterne	50-60% in monoterapia 75% in associazione alle statine ad alta intensità 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe
Acido bempedoico	180 mg/die	Media del 17.8% in associazione a statine (intensità moderata e alta) Media del 24.5% in pazienti intolleranti alle statine (± ezetimibe) 38% in combinazione a dose fissa con ezetimibe (± statine)

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; s.c. per via sottocutanea.

iniziale di statina[13-15]. Sulla base delle evidenze accumulate, le linee guida indicano la terapia di associazione come strategia terapeutica appropriata nei pazienti a rischio alto e molto alto che non raggiungono i target con la monoterapia. La combinazione della statina alla massima dose tollerata con l'ezetimibe viene indicata come prima opzione terapeutica e la combinazione con il PCSK9-I quale ulteriore opzione in caso di mancato raggiungimento del target[2].

Nell'ultima decade, la fervente ricerca scientifica nel campo delle malattie cardiovascolari, ed in particolar modo nella gestione delle malattie aterosclerotiche, ha portato allo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche che hanno come bersaglio il C-LDL. Tra le molecole emergenti è incluso l'acido bempedoico, un profarmaco che, attivato a livello epatico, blocca la sintesi del colesterolo in una tappa enzimatica a monte della tappa bersaglio delle statine. L'efficacia dell'acido bempedoico nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL è stata ampiamente provata in studi preclinici e clinici[16]. Inoltre, le evidenze sinora disponibili hanno dimostrato un impatto significativo anche su altri biomarker di rischio di malattia aterosclerotica quale il colesterolo legato alle lipoproteine non ad alta densità o la proteina C-reattiva ad alta sensibilità[16]. In considerazione degli ambiziosi target terapeutici indicati nelle linee guida una terapia di associazione che includa l'acido bempedoico rappresenta un'ulteriore opzione per il raggiungimento degli obiettivi raccomandati nei pazienti a rischio alto e molto alto. La Tabella 3 riporta le opzioni terapeutiche attualmente disponibili in Europa per la gestione dell'ipercolesterolemia nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto con la relativa riduzione attesa dei livelli di C-LDL[2,16-18].

In conclusione, la combinazione di più farmaci ipolipemizzanti rappresenta un'opzione terapeutica sicura ed efficace nel ridurre i livelli di C-LDL.

RIASSUNTO

Sulla base delle crescenti evidenze scientifiche che hanno dimostrato una migliore prognosi in soggetti con più bassi livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), le linee guida della Società Europea di Cardiologia aggiornate nel 2019 hanno ulteriormente ridotto i valori target del C-LDL nei soggetti a più alto rischio cardiovascolare. Studi clinici osservazionali sia nazionali che internazionali hanno mostrato un significativo divario tra i target raccomandati dalle linee guida ed i valori di C-LDL ottenuti nel mondo reale, soprattutto nella popolazione di pazienti a più alto rischio. Le strategie terapeutiche di combinazione di più farmaci ipolipemizzanti rappresentano un'opzione efficace e sicura per il raggiungimento dei target raccomandati. L'introduzione di nuove molecole, quali l'acido bempedoico, allarga ulteriormente l'armamentario terapeutico disponibile per la gestione dell'ipercolesterolemia.

Parole chiave. Acido bempedoico; Colesterolo; Ipercolesterolemia; Rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015;385:1397-405.

2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111-88.

3. 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;64:485-94.

4. Hopewell JC, Offer A, Haynes R, et al. Independent risk factors for simvastatin-related myopathy and relevance to different types of muscle symptom. Eur Heart J 2020;41:3336-42.

5. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M, et al.; Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). ANMCO Position Paper: diagnostic-therapeutic pathway in patients with hypercholesterolaemia and statin intolerance. Eur Heart J Suppl 2017;19:D55-63.

6. Colivicchi F, Di Roma A, Uguccioni M, et al.; Prevenzione cardiovascolare secondaria dopo sindrome coronarica acuta nella pratica clinica. Documento di Consenso delle Società Scientifiche di Medicina Cardiovascolare e Medicina Interna della

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.128.199.210 Sun, 28 Apr 2024, 14:56:12

Regione Lazio. G Ital Cardiol 2010;11(5 Suppl 4):3S-29S.

7. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al.; DA VINCI Study. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. Eur J Prev Cardiol 2020 Aug 28. doi: 10.1093/eurjpc/zwaa047 [Epub ahead of print].

8. Colivicchi F, Di Fusco SA, Gulizia MM, et al.; EYESHOT Post-MI Investigators. Risk stratification and secondary prevention post-myocardial infarction: insights from the EYESHOT Post-MI study. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2020 Oct 29. doi: 10.2459/JCM.0000000000001132 [Epub ahead of print].

9. Mark DB, Schulman KA. PCSK9 inhibitors and the choice between innovation, efficiency, and affordability. JAMA 2017;318:711-2.

10. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-97.

11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22.

12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-107.

13. Averna M, Zaninelli A, Le Grazie C, et al. Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus simvastatin 40 mg in coronary heart disease patients. J Clin Lipidol 2010;4:272-8.

14. Stein E, Stender S, Mata P, et al. Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin. Am Heart J 2004;148:447-55.

15. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. 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;108:523-30.

16. Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, et al. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: ANMCO position paper. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2021;22:162-71.

17. 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.

18. Banach M, Duell PB, Gotto AM Jr, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. JAMA Cardiol 2020;5:1-12.