

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZA DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

Controllo farmacologico delle dislipidemie: analisi
osservazionali sulla popolazione europea.

RELATORE: CHIAR. MO PROF. NICOLA FERRI

LAURENDO: PAOLO GABOARDI

ANNO ACCADEMICO: 2021/2022

INDICE

INTRODUZIONE	3
DISLIPIDEMIE E ATEROSCLEROSI.....	4
Inizio e crescita della lesione	5
Lesioni aterosclerotiche avanzate	6
Una rivalutazione dei fattori di rischio lipidici	10
Concetti di aterogenesi rivisti	12
EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI	15
Europa	17
Asia.....	18
Oceania	20
Medio Oriente e Nord Africa	20
Africa sub-sahariana	21
FARMACI IPOLIPEMIZZANTI	26
STATINE	26
Farmacocinetica delle statine	30
Sicurezza e tollerabilità	31
Effetti avversi e interazioni farmacologiche	32
EZETIMIBE	37
Meccanismo d'azione	37
Caratteristiche Farmacologiche	39
Sicurezza	40
Prove di imaging che valutano gli effetti sull'aterosclerosi	41
INIBITORI DI PCSK-9	45
Sicurezza anticorpi monoclonali	49
Applicazioni terapeutiche	51
STUDIO DA VINCI	56
Progettazione dello studio.....	57
Criteri di ammissibilità	57
Estrazione dati	58
Obiettivi e risultati	58
Profilo di rischio cardiovascolare	59

Raggiungimento degli obiettivi 2016 raccomandati dalla Società Europea di Cardiologia/European Atherosclerosis Society per il colesterolo lipoproteico a bassa densità.....	63
Raggiungimento degli obiettivi di colesterolo lipoproteico a bassa densità delle linee guida della Società Europea di Cardiologia/Società Europea di Aterosclerosi 2019	64
Discussione.....	65
CONCLUSIONE	70
RIFERIMENTI.....	71

INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono la principale causa di mortalità e morbilità in Europa; la forma più comune di CDV è su base aterosclerotica. Le componenti principali della patologia aterosclerotica sono l'accumulo di lipidi e l'infiammazione delle grandi arterie, quali causa delle complicanze cliniche: infarto del miocardio (IM) e ictus. Il controllo farmacologico del profilo lipidico è fondamentale sia per la prevenzione sia per la cura della patologia. Le linee guida europee prevedono l'utilizzo di diverse classi di farmaci per il trattamento di aterosclerosi e CDV in generale, e nell'elaborato di tesi verranno trattate le principali terapie farmacologiche previste dalla European Atherosclerosis Society (EAS). Infine facendo riferimento soprattutto allo Studio osservazionale DA VINCI si definiranno quelle lacune e differenze tra le linee guida cliniche e la pratica clinica per la gestione del profilo lipidico in Europa con uno sguardo verso possibili miglioramenti.

DISLIPIDEMIE E ATEROSCLEROSI

Le dislipidemie sono alterazioni del profilo lipidico plasmatico che sono spesso associate a condizioni cliniche. Le dislipidemie, in particolare i livelli plasmatici di colesterolo LDL, sono i principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. L'ipercolesterolemia è la forma più comune di dislipidemia ed è associata ad un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, con elevati livelli di colesterolo LDL plasmatico che sono stati il 15° fattore di rischio di morte nel 1990, salendo all'11° posto nel 2007 e all'8° nel 2019. Il carico globale delle dislipidemie è aumentato negli ultimi 30 anni. Inoltre, la combinazione di alti livelli di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL (insieme alla presenza di particelle LDL piccole e dense), denominata dislipidemia aterogenica, è altamente prevalente nei pazienti con diabete o sindrome metabolica e aumenta il rischio di malattie cardiovascolari¹. Tale dislipidemia aterogenica può causare l'aterosclerosi. L'aterosclerosi o malattia coronarica (CAD) è la forma più comune di malattia cardiovascolare (CVD) in cui le componenti principali sono l'accumulo di lipidi e l'infiammazione delle grandi arterie, che alla fine possono portare alle sue complicanze cliniche, infarto del miocardio (IM) o ictus. Essendo una malattia a lenta progressione, l'aterosclerosi clinicamente significativa si verifica principalmente negli individui più anziani e, nonostante la diminuzione dell'incidenza in alcuni paesi, rimane la principale causa di mortalità nel mondo. Le lesioni aterosclerotiche sono caratterizzate da un accumulo e una trasformazione per tutta la vita di lipidi, cellule infiammatorie, cellule muscolari lisce e detriti cellulari necrotici nello spazio intimale sotto un monostrato di cellule endoteliali (EC) che rivestono la parete interna del vaso. Le lesioni possono diventare instabili e rompersi, in particolare se hanno una composizione grassa e infiammatoria. Se ciò si verifica nelle arterie coronarie, può provocare un coagulo locale che può ostruire completamente il flusso sanguigno e causare un infarto del miocardio. In alternativa, il coagulo può viaggiare dal cuore e arrivare nel cervello dove può causare un ictus². Altri fattori di rischio per l'aterosclerosi e le sue complicanze trombotiche includono: ipertensione, fumo di sigaretta e diabete mellito.

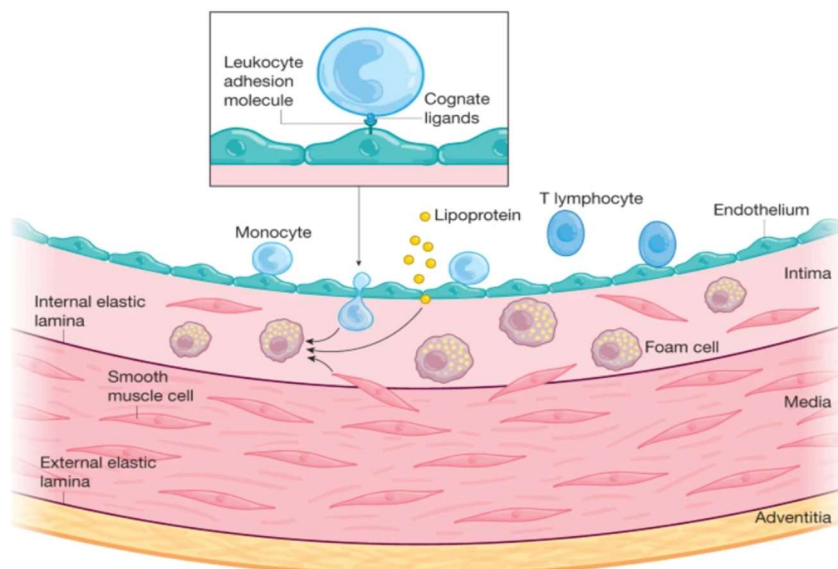
Prove crescenti indicano anche un ruolo del sistema immunitario, poiché i fattori di rischio emergenti includono l'infiammazione e l'emopoiesi clonale. Gli studi sulla biologia cellulare e molecolare dell'aterogenesi hanno fornito una visione approfondita dei meccanismi che collegano tutti questi fattori di rischio allo sviluppo dell'ateroma e alle manifestazioni cliniche di questa malattia³. Inoltre, i legami tra il microbioma intestinale e l'aterosclerosi stanno diventando sempre più chiari. Continuano a essere compiuti progressi sostanziali nella comprensione dei sistemi dell'interazione dei fattori di rischio genetici e ambientali dell'aterosclerosi e della sua relazione con i tratti cardiometabolici. Infine, ci sono stati entusiasmanti progressi nell'arena diagnostica e terapeutica².

Inizio e crescita della lesione

La parete del vaso è costituita da un monostrato di EC (cellule endoteliali) che delimita il flusso sanguigno luminale. Alla base di questo c'è uno strato in gran parte acellulare costituito da glicosaminoglicani e collagene, chiamato "intima". Poi ci sono strati di cellule muscolari lisce (SMC), chiamati "media" e, infine, uno strato fibroso chiamato "avventizia". L'aterosclerosi tende a verificarsi in regioni delle arterie come le biforcazioni che mostrano un flusso sanguigno turbolento rispetto al flusso laminare. Il flusso turbolento cambia l'allineamento cellulare delle EC e aumenta la loro permeabilità alle grandi molecole. A causa dell'aumentata permeabilità, alcune lipoproteine si accumulano nella regione intimale, in parte per interazione con i glicosaminoglicani intimali. L'aterosclerosi è iniziata in gran parte dall'accumulo di alcune lipoproteine plasmatiche, comprese le lipoproteine a bassa densità (LDL) e resti di lipoproteine ricche di trigliceridi, nella regione intimale del vaso². Quando attivate da citochine proinfiammatorie o altri stimoli irritativi correlati a fattori di rischio cardiovascolare, le cellule endoteliali possono esprimere una molecola di adesione leucocitaria (come VCAM-1) che interagisce con i suoi ligandi affini (VLA4) per promuovere il rotolamento, ed eventualmente l'adesione, di monociti e linfociti dal sangue allo strato endoteliale.

Le citochine chemiotattiche possono dirigere la migrazione di questi leucociti legati nell'intima. All'interno dell'intima, le cellule schiumose si formano per assorbimento dei lipidi. Alcune di queste cellule schiumose cariche di lipidi derivano da monociti del sangue che sono maturati in macrofagi. Prove recenti nei topi indicano che le cellule muscolari lisce possono subire metaplasia e dare origine a cellule schiumose che portano marcatori in comune con quelle dei macrofagi. I linfociti T, sebbene in numero inferiore rispetto alle cellule schiumose, producono mediatori che orchestrano molte funzioni di queste cellule immunitarie innate. Nell'uomo (ma non in molti dei piccoli animali che vengono spesso usati sperimentalmente), l'intima contiene cellule muscolari lisce residenti. Altre cellule muscolari lisce (che di solito si trovano nei media) possono penetrare nell'intima, dove si uniscono alle cellule muscolari lisce residenti per promuovere l'accumulo di matrice extracellulare che queste cellule sintetizzano all'interno dell'intima in espansione⁴ (Figura 1).

Figura 1: "Iniziazione dell'aterosclerosi"⁴



Lesioni aterosclerotiche avanzate

Dopo l'inizio, i lipidi e le cellule schiumose continuano ad accumularsi e altri leucociti, in particolare i linfociti T, entrano nella lesione e interagiscono con i macrofagi. Nel tempo, le cellule schiumose muoiono per dare origine a nuclei

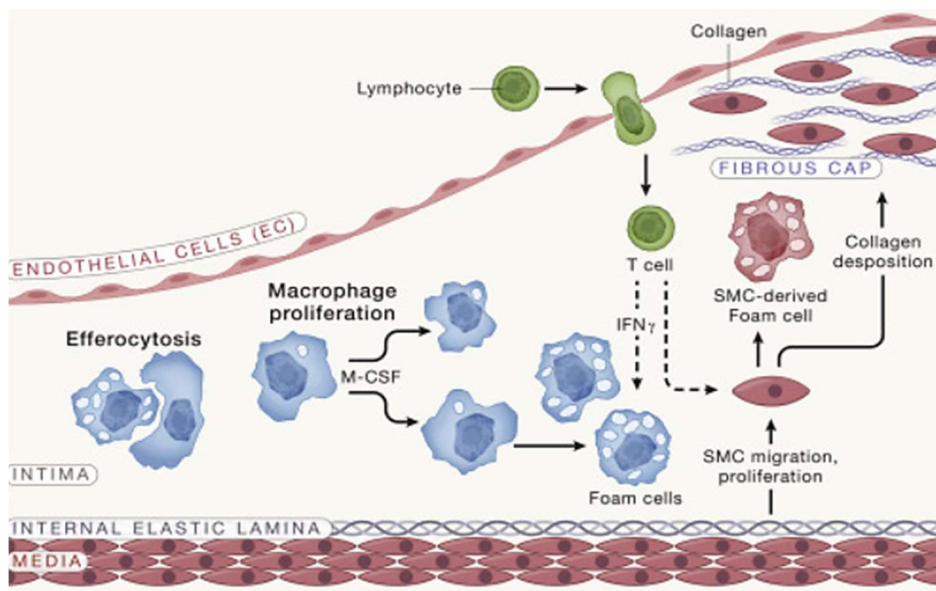
necrotici costituiti da detriti cellulari e colesterolo. Durante la crescita della lesione, l'SMC nel "media" si trasforma da uno stato contrattile a uno proliferativo e migra nell'intima. Nel tempo, l'SMC intinale secerne una matrice extracellulare costituita in gran parte da collagene per dare origine a un cappuccio fibroso protettivo (contro la rottura). L'SMC simile a un macrofago può assorbire lipidi per dare origine a cellule schiumose che possono subire apoptosi ed efferocitosi soppressa per dare origine a necrosi e infiammazione secondarie. L'SMC può anche acquisire il colesterolo dalle cellule schiumose dei macrofagi vicine tramite un percorso recentemente descritto che coinvolge particelle derivate dalla membrana. Le SMC producono anche il fattore di stimolazione delle colonie di macrofagi (M-CSF) che guida la proliferazione dei macrofagi nelle lesioni. Gli osteocondrociti possono dare origine a granuli di calcificazione che possono successivamente fondersi per produrre noduli di calcio. Sebbene le lesioni possano crescere sufficientemente da impedire il flusso sanguigno, l'evento clinicamente più significativo è l'infarto del miocardio risultante dalla formazione di un coagulo innescato dalla rottura della lesione o dall'erosione endoteliale (Figura 2).

L'immunità adattativa e innata guidano l'infiammazione cronica dell'aterosclerosi e diverse classi di cellule T hanno un impatto sulla progressione della malattia. I linfociti T sono presenti in tutti gli stadi dell'aterosclerosi e la loro infiltrazione è mediata dai recettori delle chemochine (CCR5 e CXCR6) e dai ligandi (CCL5 e CXCL16). I linfociti T possono attivarsi e sopprimere l'attivazione immunitaria e possono aiutare i linfociti B a produrre anticorpi. Le più abbondanti nelle lesioni sono le cellule che secernono l'interferone γ TH1, che promuovono la crescita e l'instabilità della placca. Le cellule Treg esprimono citochine antinfiammatorie (IL-10 e TGF β), promuovono l'efferocitosi dei macrofagi e mostrano una correlazione negativa con l'aterosclerosi. Le cellule T H 2 esprimono IL-5 e IL-13, entrambe protettive.

I linfociti T così come i linfociti B sono attivati dagli antigeni presenti nelle lesioni e le cellule dendritiche che hanno acquisito antigeni dell'aterosclerosi possono lasciare la lesione e stimolare risposte altrove. I linfociti B partecipano alle risposte

immunitarie locali e sistemiche che contribuiscono all'infiammazione cronica nell'aterosclerosi. I linfociti B producono anticorpi "naturali" che legano gli epitopi ossidati presenti nelle lipoproteine ossidate e nei detriti necrotici, inibendo così l'infiammazione. Anticorpi contro una serie di antigeni, tra cui LDL, LDL ossidato, apolipoproteina B (la principale proteina delle LDL), sono associati ad aterosclerosi. Studi recenti indicano che livelli elevati di immunoglobuline IgE, che possono stimolare le risposte proinfiammatorie nei macrofagi, sono significativamente associati ad un aumento dell'aterosclerosi. L'autoimmunità dei linfociti B può anche contribuire all'aterosclerosi; per esempio, alcuni modelli murini di lupus mostrano un aumento dell'aterosclerosi².

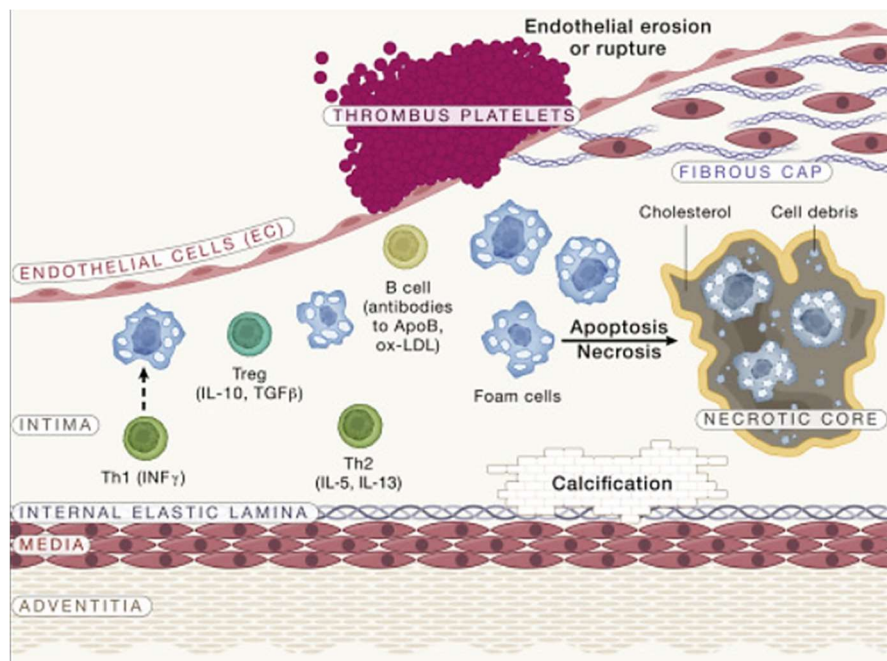
Figura 2: "Crescita della lesione aterosclerotica²"



Le lesioni avanzate (Figura 2) contengono uno strato di tessuto connettivo fibroso, chiamato cappuccio fibroso, che si trova accanto allo strato di EC. È composto da collagene, elastina e fasci di SMC, nonché da macrofagi e linfociti. In precedenza si pensava che quasi tutte le cellule che producono la matrice extracellulare nel cappuccio derivassero da SMC². Gli eventi acuti come infarti del miocardio e ictus ischemico che complicano l'aterosclerosi derivano da trombosi o formazione di coaguli di sangue (Figura 3), un'interruzione fisica delle placche aterosclerotiche provoca la maggior parte delle trombosi acute⁴. Sono stati identificati numerosi

fattori che influenzano la stabilità della lesione, tra cui SMC e senescenza cellulare EC. I macrofagi sembrano contribuire alla destabilizzazione della placca amplificando l'infiammazione e producendo proteasi che attaccano il cappuccio fibroso. I neutrofili, sebbene rari nelle lesioni, sembrano promuovere l'erosione endoteliale tramite trappole dei neutrofili e la secrezione di metalloproteinasi della matrice².

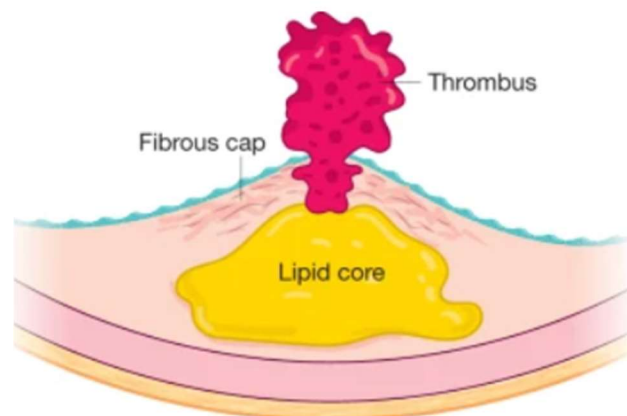
Figura 3: "Lesione aterosclerotica avanzata²"



La cosiddetta 'placca vulnerabile' ha ricevuto notevole attenzione. Una frattura del cappuccio fibroso della placca (che sovrasta il nucleo necrotico) espone il sangue e le sue proteine della coagulazione a sostanze trombogene (come il fattore tissutale) all'interno della placca, innescando una trombosi acuta (Figura 4). Il cappuccio fibroso deve la sua resistenza alla trazione in gran parte al collagene interstiziale. L'assottigliamento della calotta fibrosa deriva da una diminuzione correlata all'infiammazione nella sintesi del collagene e da una maggiore degradazione dovuta alla sovraespressione delle collagenasi da parte delle cellule infiammatorie. Studi autoptici hanno implicato la rottura del cappuccio fibroso come causa della maggior parte delle sindromi coronariche acute fatali, stimolando l'attenzione sul fibroateroma a cappuccio sottile come possibile colpevole. Tuttavia, studi post

mortem come questi mancano di un denominatore per quante lesioni con le caratteristiche attribuite alla vulnerabilità non causano complicanze trombotiche acute. Recenti studi di imaging in vivo sull'uomo hanno fornito queste informazioni mancanti e hanno dimostrato che le placche che presentano un cappuccio sottile raramente causano eventi clinici. Pertanto, le prove attuali mostrano che "placca vulnerabile" è un termine improprio⁴.

Figura 4: "Complicanze trombotiche dell'aterosclerosi"



Una rivalutazione dei fattori di rischio lipidici

È ormai prassi considerare le LDL, particelle circondate dalla componente apolipoproteina B, causanti l'aterosclerosi. Se l'intera popolazione mantenesse concentrazioni di LDL simili a quelle di un neonato (o a quelle degli adulti della maggior parte delle altre specie animali), l'aterosclerosi potrebbe benissimo essere una malattia orfana. La durata e l'entità dell'esposizione a concentrazioni superiori a quelle ideali di LDL si associano alla malattia aterosclerotica. Tuttavia, il trattamento di bambini e adolescenti con farmaci per abbassare il colesterolo presenta molte sfide e concentrazioni elevate di colesterolo LDL per tutta la vita hanno già seminato i semi dell'aterosclerosi in milioni di persone, aumentando il rischio di malattie cardiovascolari. Nonostante gli efficaci interventi per il controllo di LDL, pressione sanguigna e altri tradizionali fattori di rischio, permane un rischio residuo considerevole per la malattia cardiovascolare aterosclerotica. Inoltre, oltre all'obesità e alla relativa insulino-resistenza, l'aumento dell'inquinamento atmosferico, il passaggio dalle diete tradizionali a quelle che possono aggravare il

rischio cardiovascolare e altre esposizioni oggetto di indagini approfondite (che vanno dal rumore ambientale al sonno alterato) possono mitigare alcuni dei progressi che sono state fatte in prevenzione. Principale tra i cambiamenti prontamente corretti verso diete malsane, il consumo di bevande zuccherate, spesso ad alto contenuto di fruttosio, può contribuire all'obesità e alle sue conseguenze metaboliche avverse. Infatti, i fattori di rischio modificabili contribuiscono enormemente al carico globale della cardiopatia ischemica. Le tendenze a lungo termine hanno modificato i fattori di rischio in modo tale che questi fattori tradizionali non colgano più la realtà contemporanea dell'aterosclerosi. Con le tendenze globali verso una diminuzione delle LDL e l'introduzione di terapie altamente efficaci per abbassare le LDL, nonché terapie antipertensive poco costose ed efficaci, questi fattori di rischio cronico contribuiscono oggi meno che negli anni precedenti.

In modo più marcato e nonostante decenni di convinzione che l'HDL proteggesse dall'aterosclerosi, recenti studi genetici sull'uomo e il fallimento di diverse misure farmacologiche indipendenti per aumentare l'HDL per ridurre gli eventi aterosclerotici hanno messo in discussione l'effetto protettivo dell'HDL. Inoltre, gli attributi funzionali delle frazioni HDL che non sono catturati dalle misurazioni allo stato stazionario delle concentrazioni di colesterolo HDL totale (come la capacità di mediare l'efflusso di colesterolo o le azioni antinfiammatorie) possono ancora esercitare effetti anti-aterosclerotici. Il rischio di concentrazione plasmatica di trigliceridi (un biomarcatore di una classe di lipoproteine che include il TGRL) è stato ignorato per molti anni, poiché la convinzione nell'effetto protettivo delle HDL rendeva logico aggiustare i trigliceridi per le HDL, una precauzione che attenuava il rischio attribuito a TGRL. Trigliceridi e HDL tendono a variare inversamente e una recente classifica dei fattori di rischio rilevanti declassa l'HDL come fattore protettivo e indica il TGRL come un potente predittore di rischio cardiovascolare. Inoltre, in contrasto con la situazione con HDL, studi genetici umani contemporanei e concordanti supportano fortemente un ruolo causale per TGRL nell'aterosclerosi e nelle sue complicanze. Una varietà di variazioni di sequenza ereditaria che

influenzano la lipoproteina lipasi, o fattori che modulano l'attività di questo enzima, alterano il tasso di eventi aterosclerotici e questi risultati forniscono una forte evidenza genetica umana per il ruolo causale del TGRL nella loro patogenesi. L'apolipoproteina CIII, ANGPTL3 e ANGPTL4 inibiscono la capacità della lipoproteina lipasi di idrolizzare i trigliceridi nel TGRL e quindi causano l'accumulo di queste particelle. Al contrario, l'apolipoproteina V aumenta l'attività della lipoproteina lipasi e migliora la clearance del TGRL. L'attività della lipoproteina lipasi regola quindi le concentrazioni plasmatiche di trigliceridi. Le varianti di guadagno o perdita di funzione in questo percorso che aumentano la traccia TGRL con un numero maggiore di eventi aterosclerotici e quelle che riducono il TGRL sono correlate a risultati migliori.

Il componente lipidica di trigliceridi presente nelle TGRL non sembra spiegare la loro aterogenicità. TGRL, come con LDL, reca l'apolipoproteina B; contengono anche colesterolo e possono consegnarlo efficacemente ai macrofagi nell'ateroma.

I TGRL provocano infiammazione, in parte a causa del loro contenuto di apolipoproteina CIII. Le concentrazioni di TGRL si correlano meglio con lo stato infiammatorio rispetto alle LDL stesse. Questa rifocalizzazione sul TGRL come fattore di rischio causale e la mancanza di attuabilità dell'alterazione dell'HDL finora ha notevoli implicazioni terapeutiche⁴.

Concetti di aterogenesi rivisti

La maggior parte delle revisioni dei meccanismi dell'aterosclerosi postula un ruolo fondamentale per le LDL ossidate come motore principale di questa malattia. Sebbene le LDL partecipino in modo causale all'aterogenesi, nonostante un ampio corpus di ricerche sugli animali, scarse prove supportano effettivamente il ruolo causale delle LDL ossidate negli esseri umani. Una varietà di studi clinici di intervento con vitamine antiossidanti o uno di un farmaco antiossidante lipofilo altamente efficace non hanno ridotto gli eventi aterosclerotici. Le LDL native, piuttosto che ossidate, sembrano guidare la risposta immunitaria adattativa nei topi. LDL di per sé sembra essere uno stimolo relativamente debole per

l'attivazione immunitaria innata. Sebbene questi risultati enfatizzino la causalità delle LDL nell'aterogenesi, non invocano la partecipazione delle LDL ossidate a questo processo. Il modo in cui le LDL causano l'aterosclerosi non è del tutto chiaro e dovremmo cercare spiegazioni oltre l'ipotesi di ossidazione. Quando i lipidi ossidati si legano al plasminogeno, possono attivare la fibrinolisi. Pertanto, i lipidi ossidati possono promuovere l'aterogenesi ma aumentare la trombolisi, un effetto opposto che potrebbe contribuire alla netta mancanza di benefici negli studi sulle strategie antiossidanti. Le LDL che si aggregano nell'intima in associazione con il proteoglicano, o le risposte immunitarie adattative alle LDL native, forniscono meccanismi alternativi attraverso i quali questa lipoproteina promuove l'aterogenesi.

I macrofagi nelle placche assorbono le LDL aggregate e la proteina correlata al recettore LDL può mediare l'aggiornamento delle LDL aggregate da parte delle cellule muscolari lisce intimali. Indipendentemente dal trigger iniziale o dai trigger, le osservazioni sperimentali e umane concordano sul fatto che il reclutamento di leucociti del sangue mediato dall'attivazione delle cellule endoteliali che rivestono il lume arterioso si verifica all'inizio della formazione della lesione. Recentemente è emerso un ulteriore aspetto del rischio legato all'infiammazione. Con l'età, accumuliamo mutazioni somatiche nelle cellule staminali ematopoietiche nel midollo osseo nei geni che guidano lo sviluppo della leucemia acuta. Gli investigatori che hanno cercato le origini della leucemia hanno scoperto che gli individui che apparentemente stanno bene e non hanno neoplasie ematologiche possono generare cloni di leucociti che circolano nel sangue periferico e che portano mutazioni in una manciata di geni noti per la leucemia. La prevalenza di questa condizione negli individui di 70 anni supera il 10% e questo onere aumenta con l'ulteriore invecchiamento. Con l'invecchiamento della popolazione, il numero di individui che portano questi cloni aumenterà. Come previsto, coloro che hanno questa condizione, nota come ematopoiesi clonale a potenziale indeterminato (CHIP), hanno un rischio di sviluppare la leucemia acuta superiore a dieci volte quello degli individui non affetti. Tuttavia, l'aumento della mortalità totale negli

individui con CHIP supera di gran lunga quello attribuibile alla trasformazione in leucemia acuta.

L'aterosclerosi può non procedere continuamente, ma piuttosto in fasi di relativa quiescenza punteggiate da periodi di rapida crescita. Stress mentale, disturbi del sonno e lesioni o infezioni remote possono stimolare l'emopoiesi nel midollo osseo, fornendo i leucociti che possono popolare la placca. L'emopoiesi extramidollare, così come la mobilizzazione di pool preformati di leucociti nella milza, forniscono ulteriori leucociti che possono insediarsi sugli ateromi in situazioni di stress. In effetti, il lavoro che ha identificato il CHIP come fattore di rischio per l'aterosclerosi sottolinea il legame tra aterosclerosi ed ematopoiesi.

Queste osservazioni hanno aperto una finestra sulla patogenesi dell'aterosclerosi e forniscono un legame tra oncogenesi e aterogenesi che era insospettabile solo pochi anni fa. La morte dei fagociti mononucleati nella lesione e la loro inefficace clearance (efferocitosi difettosa), favoriscono la formazione del nucleo lipidico o necrotico della lesione aterosclerotica. La progressione della lesione può avvenire silenziosamente per molti decenni. In effetti, molti individui giovani o di mezza età contengono lesioni aterosclerotiche asintomatiche e subcliniche, come dimostrato dall'autopsia e dagli studi di imaging^{3,4}.

EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Le malattie cardiovascolari, che includono malattie coronariche, ipertensione e ictus, costituiscono collettivamente la prima causa di morte a livello globale. Le malattie cardiache (più comunemente dovute alla malattia aterosclerotica delle arterie coronarie) e l'ictus sono le due principali cause di morte nel mondo; negli Stati Uniti, le malattie cardiache sono la prima causa di morte e l'ictus il quinto³. Sebbene i fattori di rischio metabolico, come un livello elevato di colesterolo LDL plasmatico, siano stati considerati una sfida principalmente in contesti ad alto reddito, la loro prevalenza è ora in aumento anche in contesti a basso reddito come conseguenza di cambiamenti nella dieta e nel comportamento mondiale. In effetti, livelli elevati di colesterolo LDL plasmatico è un importante fattore causale per IHD e ictus ischemico sia nel mondo sviluppato che in quello in via di sviluppo. A livello globale nel 2019, l'IHD (cardiopatía ischemica) ha causato 8,54 milioni di decessi, di cui 3,78 milioni sono stati attribuiti a livelli elevati di colesterolo LDL plasmatico e l'ictus ischemico ha causato 2,73 milioni di decessi, di cui 0,61 milioni sono stati attribuiti a livelli elevati di colesterolo LDL plasmatico. I tassi di mortalità per IHD e ictus ischemico mostrano un'elevata variazione tra i paesi, probabilmente riflettendo differenze regionali nella prevalenza e nel tipo di anomalie lipidiche. Nel 2008, secondo il Global Health Observatory dell'OMS, la prevalenza di un livello plasmatico di colesterolo totale $\geq 4,9$ mmol/l (≥ 190 mg/dl) era la più alta in Europa (54% per entrambi i sessi), seguita da Nord e Sud America (48% per entrambi i sessi), mentre Africa e Sud-Est asiatico hanno la prevalenza più bassa (22,6% e 29,0% rispettivamente). A livello globale, tra il 1980 e il 2018 sono stati osservati cambiamenti minimi o nulli nei livelli plasmatici di colesterolo totale e di colesterolo non HDL, ma diverse regioni hanno subito notevoli cambiamenti in alcuni parametri lipidici: paesi ad alto reddito, che avevano i livelli plasmatici di colesterolo più alti nel 1980, hanno subito una sostanziale riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo, mentre i paesi a basso e medio reddito hanno subito un forte aumento sia dei livelli plasmatici di colesterolo che di trigliceridi .

Questa osservazione è stata confermata da diverse indagini svolte in paesi ad alto reddito (principalmente in Europa e Nord America), dove la tendenza alla riduzione della prevalenza dell'ipercolesterolemia e/o dei livelli medi di colesterolo plasmatico era probabilmente il risultato di un aumento dell'uso di farmaci ipolipemizzanti e miglioramento dello stile di vita. In effetti, l'uso delle statine è aumentato considerevolmente nei paesi ad alto reddito negli ultimi tre decenni, portando a sostanziali riduzioni dei livelli di colesterolo plasmatico e alla morte per malattie cardiovascolari (CVD) in queste regioni. L'uso crescente di farmaci ipolipemizzanti può, in primo luogo, essere spiegato dal loro costo ridotto: la maggior parte delle statine sono ora disponibili in forma generica, con potenziali grandi implicazioni per il loro uso globale e i costi associati ai sistemi sanitari. Inoltre, i dati provenienti dagli USA mostrano un aumento del 79% dell'uso di statine tra la popolazione adulta statunitense tra il 2002 e il 2013, con sostanziali riduzioni dei costi associati all'aumento dell'uso di statine generiche. Inoltre, l'approccio sempre più intensivo suggerito dalle linee guida ha progressivamente ridotto il livello di cut-off che identifica i soggetti idonei a ricevere la terapia ipolipemizzante, ampliando la popolazione che può beneficiare del trattamento. Al contrario, nei paesi a basso reddito, solo una piccola percentuale di individui ha accesso alle statine (e ad altri farmaci), un fattore che potrebbe contribuire all'altissimo tasso di morte per IHD tra gli individui con un basso status socioeconomico. Questi farmaci (nello specifico, le statine generiche che sono poco costose) dovrebbero essere resi più disponibili e convenienti per gli individui provenienti da paesi a reddito medio e basso, dove sono sostanziali aumenti dei livelli plasmatici di colesterolo non-HDL e decessi attribuibili a questo fattore di rischio avvenendo. Le limitazioni nell'efficienza del sistema sanitario nei paesi a basso e medio reddito potrebbero essere un ostacolo importante alla diagnosi e al controllo della dislipidemia e delle malattie cardiovascolari correlate, suggerendo la necessità di iniziative per promuovere la consapevolezza della dislipidemia tra i medici e la popolazione generale e per migliorare, quando opportuno, gli interventi farmacologici.

Al contrario, i cambiamenti nelle abitudini alimentari e l'aumento di stili di vita malsani, insieme alla rapida crescita economica, hanno ampiamente contribuito all'aumento dei livelli plasmatici di lipidi e alla crescente prevalenza di dislipidemie osservate in diverse località, come la Cina. I dati suggeriscono che questo processo sta avvenendo anche in alcune parti dell'Africa. È ben documentata una correlazione positiva tra ipercolesterolemia e indice di ricchezza e le aree che stanno vivendo tassi di urbanizzazione più rapidi mostrano tassi di ipercolesterolemia più elevati. Da notare, le aree in cui si ritiene che l'aumento dell'urbanizzazione, l'adozione di una dieta "occidentale" e un maggiore apporto calorico siano le principali cause di aumento dei livelli lipidici plasmatici sono caratterizzate da diversità etnica, bassi livelli di alfabetizzazione e mancanza di informazioni sulle dislipidemie, che creano forti barriere all'attuazione delle misure preventive. A causa dell'elevata prevalenza globale di queste condizioni, la misurazione del livello plasmatico di colesterolo non HDL è di grande importanza perché fornisce una stima di tutte le lipoproteine pro-aterogeniche, comprese le LDL, e tiene anche conto dei livelli plasmatici di trigliceridi ¹.

Europa

Secondo l'European Heart Network e la Società Europea di Cardiologia, circa 4 milioni di persone in Europa e circa 1,5 milioni di persone nell'Unione Europea muoiono di CVD ogni anno. Sebbene i tassi complessivi di morte per ictus e IHD stiano diminuendo, le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di morte nell'Unione europea (37%), soprattutto nell'Europa centrale e orientale. Inoltre, il costo per le economie dell'Unione Europea associato alle malattie cardiovascolari è stabile e attualmente stimato in circa 200 miliardi di euro all'anno, che include costi sanitari diretti e costi non sanitari, come la perdita di produttività. I dati indicano che la mortalità per CVD è ora in diminuzione in quasi tutte le località europee, compresa l'Europa orientale, che ha subito un aumento sostanziale fino all'inizio del ventunesimo secolo. La diminuzione è coerente con le tendenze al ribasso di diversi importanti fattori di rischio per CVD, inclusi i livelli medi di colesterolo plasmatico, e con un aumento del tasso di trattamento per CVD.

Tuttavia, il tasso di diminuzione della mortalità per CVD nella regione europea mostra una variazione sostanziale tra le aree. È emersa una drammatica divisione est-ovest nella mortalità per CVD, con un rapido calo della mortalità per CVD nell'Europa occidentale, attribuibile agli effetti combinati dei cambiamenti dello stile di vita, delle politiche di salute pubblica e di nuovi trattamenti medici più efficaci per le CVD. Bisogna aggiungere che, in molte parti dell'Europa orientale, la ricerca sanitaria rimane una priorità bassa e sono necessari maggiori sforzi sia per controllare le malattie cardiovascolari e i suoi fattori di rischio, sia per migliorare la consapevolezza generale dell'onere delle malattie cardiovascolari. L'Europa centrale e orientale ha registrato una mortalità per CVD molto elevata nel 2019. La prevalenza delle dislipidemie in queste sedi è ancora sostanziale, come dimostrato da diversi studi nazionali che hanno identificato l'ipercolesterolemia come il disturbo lipidico più diffuso¹.

Asia

L'Asia è una delle aree geografiche più rilevanti in cui la rapida urbanizzazione e i cambiamenti nelle abitudini alimentari e nello stile di vita hanno contribuito ad aumentare la prevalenza delle dislipidemie, il che significa che le malattie cardiovascolari stanno emergendo come uno dei problemi sanitari più importanti in questa regione. Tuttavia, la grande eterogeneità in termini di ricchezza, etnia e patrimonio culturale si traduce in una variazione sostanziale nella prevalenza delle dislipidemie e nei livelli plasmatici di lipidi tra e all'interno dei paesi. Nel complesso, le indagini condotte nei paesi dell'Asia orientale e sudorientale hanno rivelato modelli sostanzialmente diversi di anomalie lipidiche in base al sesso, all'ubicazione urbana o rurale e alla regione geografica, con livelli plasmatici elevati di colesterolo LDL più prevalenti negli individui che vivono nelle aree urbane rispetto alle aree rurali. Dal 1980 al 2018 sono stati osservati aumenti sostanziali dei livelli plasmatici di colesterolo totale e di colesterolo non HDL nelle regioni dell'Asia orientale e sudorientale, sia negli uomini che nelle donne.

Nel 2019, gli ASDR per tutte le cause IHD e IHD attribuibili a livelli plasmatici elevati di colesterolo LDL erano simili in queste due regioni. Questi valori erano quasi identici a quelli osservati nel 1990, con l'uso limitato e non ottimale delle statine come possibile spiegazione della mancanza di cambiamento. Considerazioni simili valgono per l'ictus ischemico, con tassi di mortalità pressoché invariati tra il 1990 e il 2019 in queste due regioni. In queste regioni, l'uso di statine ad alta intensità (atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg) è basso anche tra i pazienti con IHD, il che sembra essere correlato all'assenza di un'assicurazione medica che copra il costo della malattia a lungo termine. , terapia con statine ad alta intensità. Al contrario, negli ultimi quattro decenni non sono stati osservati cambiamenti marcati nei livelli plasmatici dei lipidi nella regione dell'Asia meridionale. Da notare, le popolazioni dell'Asia meridionale hanno una maggiore prevalenza di fattori di rischio cardiometabolico rispetto alle popolazioni bianche, nonostante abbiano un BMI inferiore. Questo profilo è stato definito fenotipo dell'Asia meridionale o dell'India asiatica ed è caratterizzato da adiposità addominale, intolleranza al glucosio e dislipidemia aterogena, con una maggiore prevalenza di diabete e la comparsa precoce di IHD. Come dimostrato da un'analisi di un ampio database in India, la prevalenza di varie dislipidemie è elevata, con livelli plasmatici elevati di colesterolo LDL ($\geq 2,6$ mmol/l nel 54,4% degli uomini e 66,4% delle donne) e bassi livelli plasmatici di colesterolo HDL ($< 1,03$ mmol/l nel 54,4% degli uomini e $< 1,29$ mmol/l nel 64,4% delle donne) sono le forme più prevalenti. L'Asia comprende anche aree ad alto status socioeconomico, la "regione Asia Pacifico ad alto reddito", tra cui Brunei, Giappone, Singapore e Corea del Sud. Questa regione ha i più bassi ASDR per tutte le cause IHD e IHD attribuibili ad alti livelli plasmatici di colesterolo LDL (27,62 e 13,25, rispettivamente) e i tassi DALY più bassi standardizzati per età (485,42 e 260,21) , avendo subito una riduzione considerevole e continua dal 1990. Sebbene non siano state osservate variazioni su larga scala dei livelli plasmatici di colesterolo totale, i livelli plasmatici di colesterolo HDL sono aumentati dal 1980 sia negli uomini che nelle donne; nelle donne è stata osservata anche una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo non-HDL.

I cambiamenti nella dieta potrebbero aver contribuito al forte aumento dei livelli plasmatici di colesterolo HDL osservato in questa regione, dove la prevalenza di essere sovrappeso o obesi è aumentata molto meno che in altre regioni dell'Asia. L'Asia centrale non ha mostrato cambiamenti sostanziali nei livelli plasmatici di lipidi nelle ultime quattro decadi con la prevalenza dell'ipercolesterolemia che mostra variazioni tra le sedi. A causa della diversità geografica, etnica, genetica e culturale che caratterizza il continente asiatico, è stato osservato un modello geografico di risposta alle statine in Asia centrale, Asia orientale (in particolare la regione dell'Asia del Pacifico) e Asia meridionale, che è correlato alle differenze genetiche nel metabolismo delle statine. Inoltre, sebbene siano disponibili diverse linee guida sulla gestione della dislipidemia, queste sono state in gran parte sviluppate per le popolazioni occidentali, il che ne limita l'applicazione ad aree geografiche con popolazioni etnicamente e culturalmente eterogenee, come quelle asiatiche, e richiede l'adeguamento delle linee guida nazionali alle esigenze locali¹.

Oceania

Le ultime indagini sull'approccio STEPwise alla sorveglianza (STEPS) (dal 2010 in poi) in Oceania hanno mostrato livelli plasmatici di colesterolo totale di 4,6–5,0 mmol/l, con la prevalenza di livelli elevati di colesterolo totale plasmatico (definiti come $\geq 5,0$ mmol/l) variabili dal 17,5% al 48,8%, a seconda della località. Nel complesso, i livelli plasmatici medi di lipidi in questa regione sono rimasti invariati nelle donne dal 1980, mentre gli uomini hanno mostrato una diminuzione dei livelli plasmatici di colesterolo totale. Si osservano differenze sostanziali tra le località, con alcune che hanno subito una riduzione dei tassi di morte per IHD e/o dei livelli di lipidi plasmatici, mentre altri hanno avuto un aumento del tasso di morte per IHD¹.

Medio Oriente e Nord Africa

Questa regione comprende aree del Medio Oriente (Bahrain, Iran, Iraq, Israele, Giordania, Kuwait, Libano, Territori Palestinesi Occupati, Oman, Qatar, Arabia Saudita, Siria, Turchia, Emirati Arabi Uniti e Yemen) e del Nord Africa (Algeria, Egitto, Libia, Marocco, Sudan e Tunisia). Nonostante i grandi progressi nella

riduzione della mortalità per tutte le cause e nel prolungare l'aspettativa di vita, il numero di casi di CVD è aumentato rapidamente in Medio Oriente e Nord Africa. Si ritiene che questo aumento derivi da molteplici fattori, tra cui la rapida urbanizzazione, la modernizzazione, i cambiamenti nello stile di vita e l'invecchiamento della popolazione. L'IHD è ora la principale causa di morte in questa regione, contribuendo al 14,3% dei decessi. Nel complesso, il Medio Oriente non ha subito cambiamenti sostanziali nei livelli di lipidi plasmatici negli ultimi quattro decenni. Il profilo dei disordini lipidici plasmatici osservato nelle popolazioni mediorientali differisce da quello di altre regioni del mondo, con la dislipidemia aterogena molto comune, anche nei pazienti trattati con statine, che conferisce un alto rischio di CVD nonostante i livelli plasmatici di colesterolo LDL controllati. Indipendentemente dalle diverse definizioni e dai valori di cut-off lipidici utilizzati nei diversi studi, la prevalenza della dislipidemia in Medio Oriente sembra essere molto alta, come confermato da indagini in singole località. Ad esempio, un'indagine trasversale condotta in Turchia ha mostrato che circa l'80% degli adulti presentava almeno un'anomalia lipidica. Lo studio INTERHEART ha riportato che l'età mediana di insorgenza di un primo infarto miocardico in Medio Oriente è di 12 anni più giovane di quella dell'Europa occidentale, il che riflette l'elevata prevalenza di dislipidemia e malattie cardiovascolari correlate aterosclerotiche in questa regione. Ad oggi non sono state sviluppate linee guida specifiche per quest'area e le conoscenze sull'ipercolesterolemia geneticamente determinata sono limitate che suggerisce la necessità di interventi specifici per aumentare la consapevolezza tra i medici e ridurre il carico di profili lipidici plasmatici avversi e IHD. I dati per il Nord Africa sono confrontati con quelli per l'Africa subsahariana nella sezione seguente¹.

Africa sub-sahariana

Il carico di malattie cardiovascolari in Africa è aumentato notevolmente negli ultimi quattro decenni e si prevede che le malattie infettive supereranno le malattie infettive come principale causa di morte entro il 2030. Anche in questo caso, questo aumento può essere attribuito principalmente ai cambiamenti nello stile di vita

causati dalla rapida urbanizzazione e occidentalizzazione. Nonostante la sua importanza come importante fattore di rischio per CVD, la dislipidemia è ancora caratterizzata in modo inadeguato nelle popolazioni africane; nel 2008, la prevalenza dell'aumento dei livelli plasmatici di colesterolo totale era stimata al 23,1% negli africani adulti (di età ≥ 25 anni). Nel complesso, si osservano differenze sostanziali tra il Nord Africa e la regione subsahariana. I livelli di lipidi nel plasma sono più alti in Nord Africa; tuttavia, le località dell'Africa settentrionale non hanno subito cambiamenti significativi nei livelli plasmatici di lipidi negli ultimi quattro decenni, mentre la regione subsahariana nel suo insieme ha subito un aumento sostanziale dei livelli plasmatici di colesterolo non-HDL. Tuttavia, gli ASDR per ictus ischemico, IHD per tutte le cause e IHD attribuibili a livelli plasmatici elevati di colesterolo LDL sono inferiori nell'Africa subsahariana rispetto ad altre regioni del mondo, incluso il Nord Africa. Studi genetici hanno dimostrato che varianti specifiche associate alla dislipidemia sono espresse in modo differenziale in queste due regioni del continente africano, ma è più probabile che le caratteristiche socioeconomiche e i diversi livelli di urbanizzazione e sviluppo spieghino queste differenze nei livelli di lipidi plasmatici. In generale, l'Africa subsahariana ha i livelli di colesterolo plasmatico più bassi al mondo e ha una prevalenza inferiore di livelli di colesterolo plasmatico elevati rispetto all'Europa occidentale e al Nord America, ma è in corso un aumento; bassi livelli plasmatici di colesterolo HDL e ipertrigliceridemia sono le forme più diffuse di dislipidemia. I livelli di colesterolo plasmatico sono molto più bassi di quelli registrati in altri paesi a basso reddito, ma la tendenza è stata per un aumento costante, quindi possiamo aspettarci un ulteriore aumento nei prossimi decenni, soprattutto considerando che molte località hanno scarso accesso ai lipidi riduzione delle terapie farmacologiche¹.

Aree ad alto reddito, di lingua inglese

Questa "regione" comprende numerose località ad alto reddito (Australia, Canada, Groenlandia, Israele, Nuova Zelanda e Stati Uniti) che hanno subito una forte riduzione dei livelli plasmatici di lipidi (~ 1 mmol/l di colesterolo totale plasmatico e non HDL- livelli di colesterolo in entrambi i sessi) e un successivo calo della

mortalità per CVD negli ultimi quattro decenni. Tuttavia, dal 2010, il tasso di questa riduzione della mortalità per CVD è rallentato e, in alcune aree, ha ricominciato ad aumentare, un processo che è stato osservato anche in alcune parti dell'Europa occidentale. L'area ad alto reddito del Nord America (tra cui Canada, Groenlandia e Stati Uniti) ha subito sostanziali riduzioni dell'ASDR per l'IHD per tutte le cause tra il 1990 e il 2005. Tendenze simili sono state osservate anche per l'ictus ischemico. Le ragioni di queste tendenze sono ancora inesplorate, ma ipotizziamo che ulteriori riduzioni della mortalità per CVD saranno possibili solo con l'attuazione di misure di sanità pubblica mirate e strategiche per paese. I dati del National Health and Nutrition Examination Survey hanno indicato che il 12,4% degli adulti statunitensi aveva livelli plasmatici di colesterolo totale elevati nel 2015-2016, una percentuale inferiore a quella dei sondaggi precedenti. Degli adulti statunitensi, circa il 18,0% (28,5% degli uomini e 8,9% delle donne) aveva bassi livelli plasmatici di colesterolo HDL; la prevalenza di bassi livelli plasmatici di colesterolo HDL era maggiore negli adulti ispanici rispetto agli adulti bianchi, neri o asiatici negli Stati Uniti. La prevalenza di bassi livelli plasmatici di colesterolo HDL è diminuita tra il 2007-2008 e il 2015-2016, mentre il livello plasmatico medio di colesterolo HDL è rimasto costante a ~ 1,24 mmol/l negli uomini e ~ 1,5 mmol/l nelle donne. Da questi dati, i livelli plasmatici di lipidi e lipoproteine sembrano diminuire negli Stati Uniti, specialmente tra gli adulti che hanno riferito di aver assunto farmaci ipolipemizzanti, sebbene esistano ancora disparità tra alcuni sottogruppi della popolazione. Tuttavia, l'IHD è rimasta la principale causa di morte negli Stati Uniti nel 2019. L'IHD è stata anche la principale causa di morte in Canada nel 2019 e la prevalenza della dislipidemia è ancora alta.

Sulla base delle misure di salute cardiovascolare della popolazione domestica nel 2017, gli adulti canadesi (di età compresa tra 20 e 79 anni) avevano livelli plasmatici di colesterolo totale medio di 3,7 mmol/l, livelli plasmatici di colesterolo LDL di 2,8 mmol/l, livelli plasmatici di trigliceridi di 1,18 mmol/l e livelli plasmatici di colesterolo HDL di 1,43 mmol/l ⁵⁴.

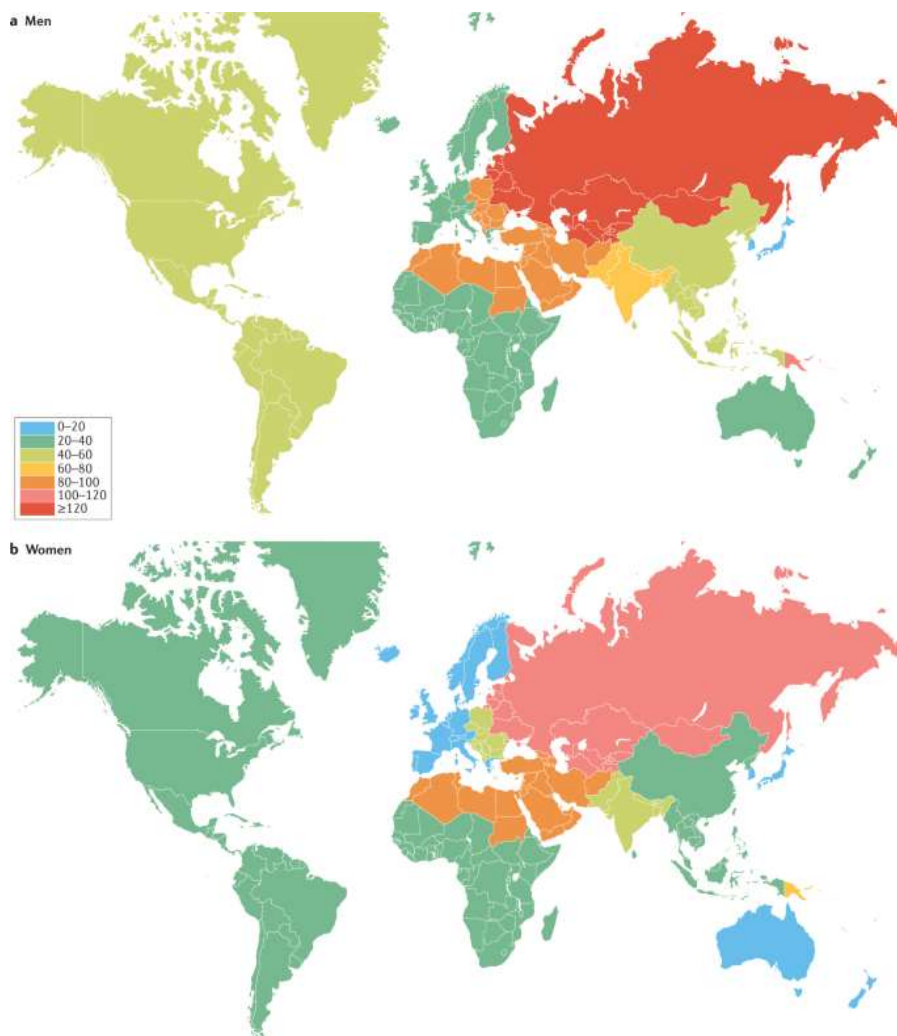
America Latina e Caraibi

Un rapporto pubblicato nel 2020 ha esaminato circa 200 studi dell'America Latina e della regione dei Caraibi per fornire alle autorità sanitarie pubbliche una sintesi delle informazioni disponibili sulla prevalenza della dislipidemia per pianificare interventi futuri. Questa revisione sistematica ha mostrato che la forma più comune di dislipidemia dal 2005 erano bassi livelli plasmatici di colesterolo HDL (48,27%), seguiti da ipertrigliceridemia (43,12%) e alti livelli plasmatici di colesterolo LDL (40,41%). Inoltre, sebbene molte località di questa regione siano classificate come paesi a reddito medio, dovrebbero essere prese in considerazione le grandi disuguaglianze all'interno dei paesi. Non sono stati osservati cambiamenti sostanziali né nei livelli plasmatici dei lipidi né nella prevalenza delle varie forme di dislipidemia negli ultimi quattro decenni. Inoltre, in America Latina è stata segnalata un'elevata prevalenza di dislipidemia aterogenica, come osservato da un aumento del 41,8% della prevalenza della combinazione di bassi livelli di colesterolo HDL plasmatico e alti livelli di trigliceridi plasmatici nel 2006 rispetto a una precedente indagine nel 1992– 1993. Sono state osservate differenze tra le etnie: la prevalenza di livelli plasmatici elevati di colesterolo LDL era maggiore tra i bianchi rispetto ai neri o a quelli con un'origine etnica mista. Complessivamente, gli individui neri avevano una minore prevalenza di livelli plasmatici elevati di colesterolo LDL o trigliceridi rispetto agli individui bianchi, indicando un profilo lipidico plasmatico più favorevole negli individui neri, mentre gli individui con un'origine etnica mista tendevano ad avere un profilo lipidico plasmatico più simile a quello dei bianchi. Nel complesso, in America Latina e nei Caraibi, i livelli plasmatici di lipidi non sono cambiati sostanzialmente negli ultimi quattro decenni ¹.

Tabella 1: "I dati sono presentati come tassi di mortalità standardizzati per età (ASDR) (valore superiore-valore inferiore) per 100.000 abitanti della popolazione generale¹."

Regione	ASDR per tutte le cause IHD		ASDR per IHD attribuibili ad alti livelli plasmatici di colesterolo LDL	
	1990	2019	1990	2019
Globale				
Uomini	192,58 (201,82–182,00)	135,19 (145,02–124,11)	90,41 (112,73–68,58)	58,69 (74,49–44,17)
Donne	132,32 (140,95–120,67)	88,15 (96,57–77,69)	63,09 (82,56–45,22)	39,03 (51,51–27,07)
Entrambi i sessi	159,75 (167,47–148,45)	109,97 (118,01–99,95)	76,04 (97,21–56,68)	48,44 (62,98–35,49)

Figura 5: "Tassi di mortalità globale per IHD attribuibili a dislipidemia. Tassi di mortalità standardizzati per età per 100.000 persone popolazione generale per cardiopatia ischemica (IHD) attribuibile a livelli elevati di colesterolo LDL plasmatico negli uomini (parte a) e donne (parte b) nel 2019.¹"



FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

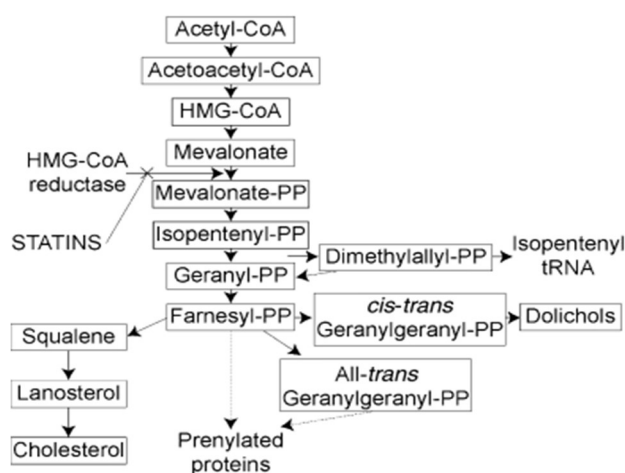
Il trattamento della dislipidemia si basa attualmente sulla valutazione individualizzata dei fattori di rischio. Le linee guida 2013 dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) raccomandano l'uso di statine sulla base di fattori di rischio per malattie cardiovascolari⁵. Altri farmaci che abbassano le LDL includono ezetimibe, sequestranti degli acidi biliari e inibitori del PCSK9, oltre uno stile di vita sano. I farmaci che invece riducono i trigliceridi come fibrati e niacina; hanno una lieve azione di riduzione delle LDL, ma gli studi randomizzati non ne supportano l'uso come farmaci aggiuntivi alla terapia con statine⁶.

STATINE

Studi clinici su larga scala hanno dimostrato che le statine riducono significativamente la morbilità e la mortalità cardiovascolare nei pazienti con o senza sintomi attribuibili alla cardiopatia ischemica sia nel contesto della prevenzione primaria che secondaria⁷. Secondo le linee guida, anche gli adulti con diabete mellito di età compresa tra 40 e 75 anni con un rischio di circa 10 anni di sviluppare ASCVD (malattia cardiovascolare aterosclerotica) del 7,5% o superiore dovrebbero ricevere una terapia con statine ad alta intensità. I pazienti di età compresa tra 40 e 75 anni con diabete e un rischio stimato a 10 anni di sviluppare ASCVD inferiore al 7,5% hanno un'indicazione per la terapia con statine di intensità moderata. I pazienti altrimenti sani nella popolazione generale di età compresa tra 40 e 75 anni con livelli di LDL inferiori a 190 mg/dl hanno un'indicazione per una terapia con statine di intensità da moderata ad alta se il rischio di ASCVD a 10 anni è del 7,5% o superiore. I pazienti a basso rischio dovrebbero essere valutati caso per caso per l'adeguatezza della terapia con statine sulla base di una valutazione individualizzata dei potenziali rischi e benefici. Le statine dunque sono il cardine del trattamento della dislipidemia basato su una riduzione del 20-30% della morbilità e mortalità cardiovascolare per i pazienti con malattie cardiovascolari esistenti. Gli acidi grassi consumati per via orale vengono assorbiti nel tratto gastrointestinale e mediati dalle proteine che legano l'adenosina trifosfato (ATP). Una volta assorbiti, i lipidi diventano disponibili per la sintesi del colesterolo epatocellulare da parte della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi⁵.

L'HMG-CoA reduttasi, che catalizza la conversione dell'HMG-CoA in acido mevalonico, il precursore del colesterolo, è l'enzima chiave di limitazione della velocità nella biosintesi del colesterolo (Figura 6). Si presume generalmente che i benefici clinici delle statine derivino dalla loro capacità di abbassare i livelli sierici di colesterolo totale e LDL-C; tuttavia, l'acido mevalonico è anche il precursore di molti composti isoprenoidi non steroidei che sono vitali per diverse funzioni cellulari. Questi isoprenoidi includono isopentenil adenosina, presente in alcuni tipi di RNA di trasferimento e catene laterali poliisoprenoidi dell'ubichinone e dell'eme A, coinvolte nel trasporto degli elettroni. Inoltre, sono state identificate diverse proteine che vengono modificate post-traduzionalmente dall'attaccamento di gruppi isoprenoidi derivati dal mevalonato come il farnesilpirofosfato e il geranylgeranylpirofosfato; questi includono Ras, lamine nucleari e molte piccole proteine leganti, che sono coinvolte in numerosi processi cellulari, tra cui segnalazione cellulare, differenziazione e proliferazione. Attraverso i loro potenziali effetti su queste proteine cellulari, le statine possono, quindi, esercitare un'ampia gamma di effetti potenzialmente anti-aterosclerotici e antinfiammatori, tra cui l'inibizione della crescita delle cellule muscolari lisce, dell'adesione cellulare, dell'attivazione piastrinica, inibizione della secrezione di metalloproteinasi da parte dei macrofagi, aumento dell'attività fibrinolitica. Infine possono anche causare induzione dell'apoptosi miocitaria nelle lesioni proliferative, aumento dell'espressione e dell'attività dell'ossido nitrico sintasi e, infine, modulazione dell'angiogenesi.

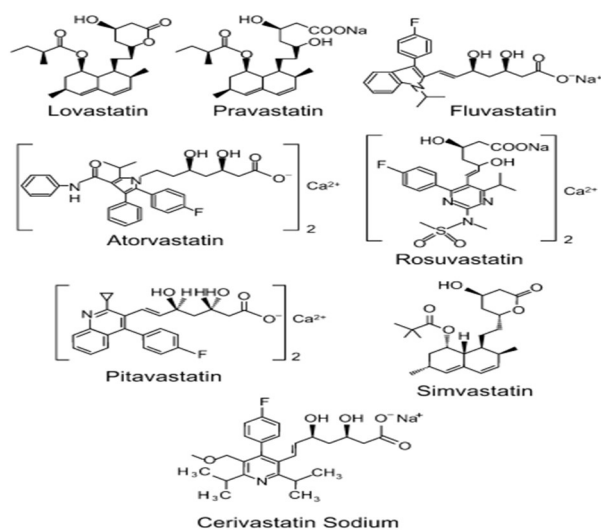
Figura 6: "Vie biochimiche di sintesi del colesterolo e intervento delle statine 7."



Tutte le statine sono analoghi strutturali dell'HMG-CoA e sono inibitori competitivi dell'HMG-CoA reduttasi, con un'affinità per l'enzima circa 1000-10.000 volte maggiore di quella del substrato naturale. Oltre all'inibizione diretta della sintesi del colesterolo, le statine abbassano anche indirettamente i livelli di colesterolo plasmatico a causa di un meccanismo complementare di induzione del recettore LDL (upregulation). Pertanto, l'inibizione della biosintesi del colesterolo endogeno riduce i livelli di colesterolo negli epatociti, stimolando una maggiore sintesi ed espressione dei recettori LDL e quindi un aumento dell'assorbimento epatico delle LDL plasmatiche. Questo meccanismo è significativo perché >75% del colesterolo nel corpo è di origine endogena e due terzi di esso è prodotto nel fegato.

Le statine esercitano i loro effetti farmacologici principalmente nel fegato, che raggiungono dopo somministrazione orale per mezzo del metabolismo di primo passaggio. L'alto grado di captazione epatica protegge gli altri tessuti dagli effetti collaterali delle statine e contemporaneamente ne favorisce la concentrazione nel sito d'azione desiderato⁷. Attualmente sono disponibili sei statine nei principali mercati internazionali: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Inoltre, pitavastatina è stata lanciata in Giappone nel 2003 ed è attualmente in fase di sviluppo clinico negli Stati Uniti e in Europa. Cerivastatina è stata volontariamente ritirata dal mercato globale dal suo produttore nel 2001 a causa di segnalazioni di rhabdmiolisi. Tuttavia, il fatto che altre statine siano state sviluppate e immesse sul mercato dopo il suo ritiro è un'ulteriore prova dell'importanza di questa classe di farmaci. Le statine condividono caratteristiche chimiche simili (Figura 7), ma differiscono sostanzialmente in termini di sintesi molecolare, solubilità e comportamento farmacocinetico (Tabella 2).

Figura 7: "Struttura chimica delle statine?"



La mevastatina, estratta dal *Penicillium citrinum*, è stata la prima statina (1976) ad essere scoperta. Altre statine di prima generazione includono la lovastatina, che viene estratta dall'*Aspergillus terreus* è stato approvato dalla FDA americana nel 1987, e la simvastatina, che viene sintetizzata aggiungendo un gruppo metilico alla lovastatina. Queste statine vengono somministrate come profarmaci e devono subire la conversione in metaboliti attivi nel fegato prima che possano esercitare i loro effetti farmacologici. Da allora sono state sviluppate statine successive di seconda e terza generazione; Le statine di terza generazione si differenziano dai predecessori in quanto sono sintetizzate interamente in laboratorio, garantendo così l'affidabilità delle caratteristiche chimiche e biologiche del principio attivo⁷.

Tabella 2: "Caratteristiche biochimiche e farmacologiche delle principali statine?"

PRINCIPIO ATTIVO	GENERAZIONE	ORIGINE	TIPOLOGIA
Atovarvastatina	3°	Sintetica	Farmaco
Cerivastatina	3°	Sintetica	Farmaco
Fluvastatina	3°	Sintetica	Farmaco
Lovastatina	1°	Naturale	Pro-farmaco
Pitavastatina	3°	Sintetica	Farmaco
Pravastatina	2°	Naturale	Farmaco
Rosuvastatina	3°	Sintetica	Farmaco
Simvastatina	1°	Semi-sintetica	Pro-farmaco

Farmacocinetica delle statine

Tutte le statine sono rapidamente assorbite dopo somministrazione orale, con t_{max} di solito raggiunto entro 3-4 h, sebbene l'entità dell'assorbimento varia considerevolmente dal 30 al 98%. Anche l'effetto del cibo sull'entità dell'assorbimento varia notevolmente; a seconda della singola statina, potrebbe non esserci alcun cambiamento (ad es. simvastatina), una diminuzione (ad es. pravastatina) o un aumento (ad es. lovastatina). L'emivita plasmatica delle statine è generalmente dell'ordine di diverse ore, sebbene atorvastatina e rosuvastatina mostrino emivite notevolmente più lunghe⁷. Le statine subiscono un ampio metabolismo di primo passaggio nel fegato che può ridurre la loro biodisponibilità ma può essere vantaggioso perché l'efficacia ipolipemizzante dipende dall'esposizione epatica piuttosto che dall'esposizione sistemica. L'assorbimento epatocellulare delle statine è facilitato da meccanismi di trasporto attivi. OATP1B1 ha dimostrato di essere il trasportatore più significativo in questo percorso ed è essenziale per le statine idrofile, come pravastatina o rosuvastatina, per raggiungere concentrazioni epatiche adeguate⁵. Una volta nel fegato, gli enzimi CYP sono in gran parte responsabili del metabolismo delle statine. Le proprietà farmacocinetiche delle statine differiscono parzialmente in base alla lipofilia. L'aumento della lipofilia facilita la distribuzione negli epatociti, ma può anche essere associata a una maggiore esposizione ai tessuti periferici e potenzialmente a effetti avversi più sistemici. Le statine lipofile sono ampiamente metabolizzate dal CYP3A4. Sebbene la fluvastatina sia ampiamente metabolizzata dal CYP2C9, altre statine idrofile (pravastatina e rosuvastatina) non sono ampiamente metabolizzate dagli enzimi CYP, il che spiega il loro profilo di interazione farmacologica favorevole. Una volta nella circolazione sistemica, le statine sono altamente legate alle proteine, principalmente all'albumina plasmatica, riducendo la quantità di farmaco libero disponibile per l'assorbimento tissutale e il verificarsi di effetti avversi. Poiché l'assorbimento epatico della statina è generalmente elevato, sono improbabili interazioni farmacologiche secondarie alla presenza di elevate concentrazioni plasmatiche di farmaco. Pertanto, minore è la concentrazione di statina nella circolazione sistemica, minori sono gli effetti collaterali diretti e quelli dovuti alle interazioni farmacologiche^{5,7}. Alcune statine sono escrete anche da proteine di resistenza multifarmaco come p-glicoproteina; infatti, statine come atorvastatina, simvastatina e lovastatina sono inibitori della p-glicoproteina e possono quindi mostrare interazioni farmacocinetiche con altri agenti che vengono eliminati tramite questa proteina trasportatrice. Un fattore importante nell'elevata

clearance epatica e nella bassa esposizione sistemica alle statine è la circolazione enteroepatica; la principale via di eliminazione di tutte le statine è quella fecale, principalmente per via biliare, con solo una piccola percentuale escreta per via renale⁷.

Figura 8: “Confronto delle proprietà farmacocinetiche delle statine⁸”

Characteristic	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Cerivastatin
Maximal dose (mg/d)	80	40	80	80	40	0.8
Oral dose absorbed (%)	30	34	60–85	30	98	98
Effect of food on drug absorption	increased	decreased	none	none	negligible	none
Optimal administration time	with meals (am & pm)	bedtime	evening	evening	bedtime	evening
Plasma half-life (h)	1.1–2.9	1.3–2.8	1.9–3	15–30	0.5–3.1	1.7–3.1
Renal elimination of absorbed drug (%)	10	20–48	13	2	5–6	30–33
Hepatic extraction of absorbed drug (%)	62–70	46–66	78–87	70	68	not available
Lipophilicity	lipophilic	hydrophilic	lipophilic	lipophilic	hydrophilic	lipophilic
Mechanism of hepatic metabolism	CYP3A4	sulfation	CYP3A4	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4, CYP2C8

Sicurezza e tollerabilità

Sebbene l'esposizione epatica spieghi l'efficacia delle statine, l'esposizione sistemica spiega le osservazioni per la sicurezza e la tollerabilità⁵. Come classe, le statine sono generalmente ben tollerate e gli effetti collaterali gravi si verificano solo raramente (<1% dei pazienti). Gli eventi avversi che si verificano più frequentemente, indipendentemente dall'intensità, comprendono disturbi gastrointestinali, dispepsia, cefalea, mialgia, disturbi del sistema nervoso centrale e disturbi del sonno. Tuttavia, va notato che la mialgia è un sintomo soggettivo riscontrato anche nei pazienti trattati con placebo durante gli studi clinici ed è solo raramente associata a miopatia e/o aumenti oggettivi della creatinichinasi (CK)⁷. Gli effetti avversi muscolari ed epatici associati alla terapia con statine sono generalmente ritenuti dipendenti dalla dose e dall'interazione farmacologica. Gli effetti avversi correlati al trattamento con statine sono riportati in meno dello 0,5% dei pazienti, con un'incidenza di eventi avversi gravi correlati ai muscoli riportati in meno dello 0,1%. Se la miopatia non viene prontamente riconosciuta e la terapia con statine non viene sospesa, nello 0,04-0,2% dei casi può svilupparsi rhabdomiolisi con mioglobinuria potenzialmente fatale. In passato, le definizioni di rhabdomiolisi sono variate ampiamente, confondendo la precisa segnalazione dell'incidenza della condizione. La rhabdomiolisi è attualmente definita dalla FDA statunitense come una diagnosi definitiva solo quando si verifica un danno d'organo in associazione con livelli elevati di CK. La miopatia grave e la rhabdomiolisi sono spesso

caratterizzate da livelli di CK >100 volte l'ULN (limite superiore alla norma)⁷. Inoltre, l'incidenza della transaminite correlata alle statine è inferiore al 3% e l'incidenza dell'insufficienza epatica fulminata correlata alle statine rimane indistinguibile dall'incidenza dell'insufficienza epatica non correlata alla terapia con statine. Nonostante un rischio così basso di gravi effetti avversi, gli effetti avversi correlati ai muscoli influenzano significativamente l'aderenza dei pazienti⁵.

Effetti avversi e interazioni farmacologiche

Il rischio di interazioni farmacologiche con le statine è aumentato dal fatto che la maggior parte dei pazienti che assumono statine richiede anche una terapia farmacologica concomitante per il trattamento di condizioni di comorbidità come ipertensione, diabete e CHD. È impossibile, tuttavia, prevedere quali pazienti siano più a rischio. Molte interazioni farmacologiche sono dovute all'inibizione o all'induzione degli isoenzimi del citocromo P450, che sono responsabili del metabolismo di oltre il 50% dei farmaci utilizzati nella pratica clinica quotidiana. La competizione tra farmaci a livello enzimatico è comune e può aumentare le concentrazioni plasmatiche di statine e quindi aumentare il rischio di eventi avversi. La maggior parte di queste interazioni è stata attribuita all'inibizione del CYP3A4, uno dei più importanti isoenzimi coinvolti nel metabolismo dei farmaci. Il CYP3A4 è il principale isoenzima coinvolto nel metabolismo di lovastatina, simvastatina, cerivastatina e atorvastatina. Interazioni farmacocinetiche (aumento della biodisponibilità e persino casi di miosite e rabdomiolisi) sono state riportate durante l'uso concomitante di statine metabolizzate dal CYP3A4 e potenti inibitori o substrati del CYP3A4 come antibiotici macrolidi, agenti antimicotici azolici, alcuni antidepressivi. I calcioantagonisti, come nifedipina, verapamil e diltiazem, l'anticoagulante warfarin e l'agente antiaggregante piastrinico clopidogrel sono tutti substrati del CYP3A4 e pertanto possono potenzialmente interagire con la terapia concomitante con statine. L'agente antiaritmico amiodarone è anche un potente inibitore del CYP3A4, con rapporti recenti che descrivono casi di rabdomiolisi causati dall'interazione tra amiodarone e simvastatina. Gli studi hanno anche dimostrato che il rischio di miopatia e rabdomiolisi è aumentato durante la somministrazione concomitante di statine e ciclosporina (un potente inibitore del CYP3A4), ma un'interazione a livello del CYP3A4 potrebbe non essere l'unico motivo. Lo sviluppo della miopatia non è semplicemente un caso di interazione farmacologica, ma il risultato di una complessa interazione tra farmaco, malattia, genetica e terapia concomitante.

Anche numerosi altri fattori di rischio possono predisporre i pazienti alla miopatia in assenza di terapia con statine; questi includono età avanzata, sesso femminile, malattie renali o epatiche, diabete, ipotiroidismo, stato di debilitazione, interventi chirurgici, traumi, assunzione eccessiva di alcol ed esercizio fisico intenso⁷.

La Tabella 3 è un estrapolato che riporta solo i casi di rabdomolisi e dimostra nello specifico il numero e il rischio classificato di rabdomiolisi utilizzando le principali statine presenti sul mercato⁹. Rosuvastatina e fluvastatina sembravano essere costantemente collegate a rischi relativi di eventi avversi più elevati rispetto ad altre statine comunemente utilizzate, mentre atorvastatina e simvastatina mostravano rischi intermedi e pravastatina e lovastatina sembravano avere i tassi di rischio più bassi. I rischi relativi, quindi, sono tracciati approssimativamente con la potenza per milligrammo (e come prescritta) , anche se c'erano alcune partenze apparenti. Sommando gli effetti avversi primari tra le categorie muscolari, normati in base ai tassi di prescrizione, la rosuvastatina aveva il rischio classificato più alto incorporando tutte le categorie muscolari. Designando il rischio relativo di rosuvastatina per le categorie combinate come 100%, i tassi comparativi per atorvastatina, simvastatina, pravastatina e lovastatina erano, rispettivamente, 55%, 26%, 17% e 7,5%. Pertanto, i tassi seguono approssimativamente la potenza per mg e la potenza massima prescritta (che dovrebbe essere correlata alla potenza prescritta), in accordo con i risultati di altri studi che hanno utilizzato approcci diversi. Pertanto, la potenza relativa sembra essere un predittore fondamentale del rischio di segnalazione di effetti avversi. La fluvastatina è stata una notevole eccezione. Questo agente, con la più bassa potenza per milligrammo, è stato prescritto relativamente di rado, ma quando lo era, era associato a un rischio di eventi avversi del 74% più alto della rosuvastatina in tutte le categorie⁹.

Tabella 3: “Eventi avversi. AERS – Sistema di segnalazione degli eventi avversi; AE – Eventi avversi; PR – Rapporto di prescrizione⁹⁹”.

Rabdomiolisi (AE ha cercato: “rabdomiolisi”. 8.111 casi totali * in AERS.)							
Nome del farmaco	AE primari	Tutti gli AE	PR	AE/PR primari	Tutti gli AE/PR	Rischio classificato (primario)	Rischio classificato (tutti)
Fluvastatina	53	111	0,0265	2.000	4.189	100	100
Rosuvastatina	526	620	0,2901	1.813	2.137	91	51
Simvastatina	1.421	1.974	1	1.421	1.974	71	47
atorvastatina	657	984	0,8604	764	1.144	38	27
Pravastatina	74	193	0,2275	325	848	16	20
Lovastatina	59	102	0,2153	274	474	14	11

* “casi totali” per ciascuna voce si riferisce al numero di casi trovati nella banca dati AERS utilizzando il rispettivo termine di ricerca

Successivamente, la combinazione di cerivastatina e fibrati è risultata essere una causa di morte indotta da rabdomiolisi; ciò ha portato prima ad avvertimenti contro la co-somministrazione di questi agenti e, infine, al ritiro di cerivastatina dal mercato⁷. L'interazione con i fibrati è particolarmente degna di nota per l'aumentato rischio di miopatia. I fibrati possono alterare la funzionalità epatica in modo da ridurre l'assorbimento di statine e di conseguenza aumentare i livelli di statine circolanti. Una lieve insufficienza renale nei pazienti con miopatia può aumentare ulteriormente la probabilità di rabdomiolisi perché i fibrati vengono escreti principalmente attraverso i reni. Altre interazioni indesiderate tra statine e fibrati hanno incluso alterazioni muscolari, in particolare con associazioni di pravastatina/gemfibrozil, simvastatina/gemfibrozil, atorvastatina/gemfibrozil, cerivastatina/gemfibrozil e pravastatina/clorofibrato. Va anche notato che esistono altre interazioni farmacologiche potenzialmente significative con le statine, per le quali il meccanismo sottostante non è attualmente spiegato. Ad esempio, sono stati segnalati casi di rabdomiolisi con la somministrazione concomitante del glicoside cardiaco digossina (usata nel trattamento dell'insufficienza cardiaca) e di tutte le statine; sebbene la digossina possa interagire con alcune statine attraverso l'inibizione della p - glicoproteina, questo meccanismo non può spiegare le interazioni con tutte le statine⁷. Idealmente, una statina dovrebbe offrire un miglioramento completo dei profili lipidici riducendo significativamente i livelli di colesterolo totale, LDL-C e trigliceridi aumentando contemporaneamente i livelli di HDL-C. Inoltre, deve possedere un profilo di tollerabilità

favorevole (senza incidere negativamente sulla qualità della vita) data la natura a lungo termine del suo utilizzo nella prevenzione cardiovascolare. La sicurezza delle statine quando usate in concomitanza con altri farmaci deve essere presa in seria considerazione. La propensione delle statine a interagire con altri farmaci a livello farmacologico o farmacocinetico varia tra le statine. È auspicabile un elevato livello di captazione epatica al fine di ridurre al minimo l'esposizione sistemica e i rischi di miopatia e interazioni farmacologiche. È chiaro, tuttavia, che non tutte le statine soddisfano completamente questi requisiti a causa delle loro diverse caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche. Tra le varie statine, sembrerebbe che la fluvastatina abbia la più bassa propensione a interagire con altri farmaci e il minor potenziale di indurre miotossicità⁷.

Sebbene la terapia con statine sia il cardine per l'abbassamento del C-LDL, una percentuale significativa di pazienti a cui sono stati prescritti questi agenti non raggiunge gli obiettivi con la sola terapia con statine o presenta un'intolleranza parziale o completa ad essi. Per tali pazienti si consiglia l'uso di una terapia adiuvante in grado di fornire una riduzione incrementale del C-LDL¹⁰.

Tra le strategie farmacologiche, oltre alle statine, ezetimibe e un inibitore del PCSK9 sono più comunemente usati come terapie non a base di statine e hanno dimostrato benefici aggiuntivi nell'abbassare il colesterolo LDL e ridurre i rischi cardiovascolari residui in recenti studi clinici e sono approvati dalle attuali linee guida¹¹. Uno di questi agenti, l'ezetimibe, è un inibitore dell'assorbimento del colesterolo che prende di mira l'assorbimento degli enterociti digiunali. Il suo principale obiettivo d'azione è la proteina di trasporto del colesterolo Nieman Pick C1 like 1 protein(NPC1L1)¹⁰. Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare con colesterolo LDL alto persistente nonostante le statine ad alta intensità o la dose massima tollerata di statine, ezetimibe è indicato per raggiungere l'obiettivo del trattamento del colesterolo LDL e della prevenzione secondaria¹¹. Se i pazienti non riescono a raggiungere gli obiettivi di colesterolo LDL dopo la dose massima tollerabile di statine più ezetimibe, può essere preso in considerazione un inibitore del PCSK-9¹¹.

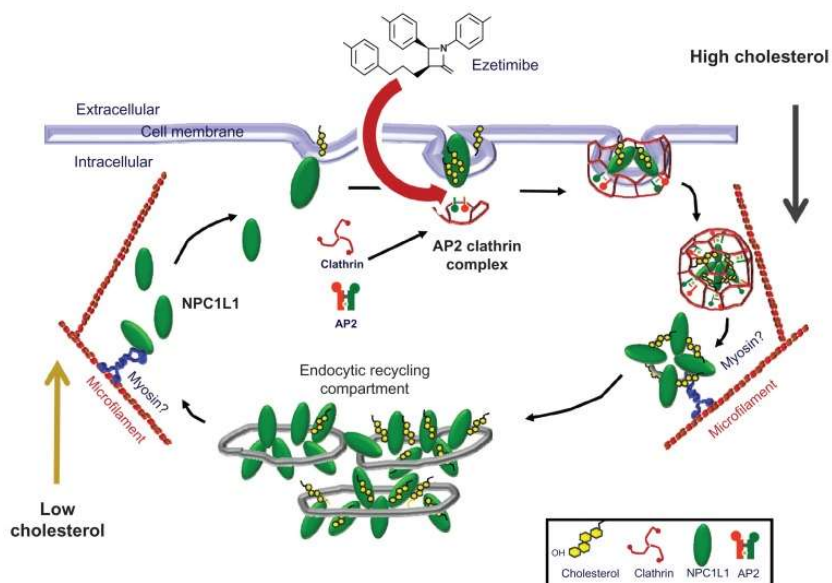
EZETIMIBE

Ezetimibe inibisce l'assorbimento intestinale e biliare del colesterolo e può ridurre significativamente: il colesterolo LDL e il colesterolo lipoproteico non ad alta densità (C-non HDL) definito come colesterolo totale meno colesterolo lipoproteico ad alta densità se usato da solo o in combinazione con la terapia con statine¹⁰.

Meccanismo d'azione

Nel 2004, i ricercatori Altmann et al hanno riportato la scoperta della proteina Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) come proteina di trasporto degli steroli umani espressa a livello dell'enterocita/lume intestinale (apicale) e dell'interfaccia epatobiliare (canalicolare). NPC1L1 ha un dominio di rilevamento degli steroli, che è una regione composta da circa 180 aminoacidi che formano cinque eliche previste che attraversano la membrana con brevi anse intermedie. L'evidenza attuale indica che la proteina NPC1L1 lavora insieme al complesso della proteina adattatore 2 (AP2) e alla clatrina per facilitare l'internalizzazione del colesterolo libero negli enterociti (figura 9). AP2 è un classico AP che facilita l'internalizzazione delle molecole nelle cellule, come il colesterolo che entra nelle fosse rivestite di clatrina. Il complesso AP2 è costituito da quattro proteine che formano un nucleo e domini appendici. Il nucleo porta il colesterolo, e l'appendice o "orecchie" si legano alla clatrina, che ha una forma triscelele (tre spirali intrecciate) composta da tre catene pesanti e tre catene leggere, che si allineano a formare piccole vescicole capaci di internalizzare il colesterolo. Il colesterolo nel lume intestinale o nella bile si incorpora nella membrana cellulare, dove può legarsi al dominio di rilevamento degli steroli di NPC1L1. Il complesso NPC1L1/colesterolo viene internalizzato o endocitosi unendosi alla clatrina AP2, creando un complesso di vescicole che poi si trasloca con l'aiuto della miosina lungo i microfilamenti nel citosol in un endosoma di stoccaggio chiamato compartimento di riciclo endocitico. Quando il colesterolo intracellulare diventa basso, l'NPC1L1 viene rilasciato dal compartimento di riciclo endocitico e ritorna indietro lungo i microfilamenti alla membrana cellulare¹⁰.

Figura 9: "Effetto di ezetimibe sull'internalizzazione del colesterolo mediata da NPC1L1¹⁰"



I livelli sierici di colesterolo sono regolati sulla base di una relazione interattiva tra la produzione di colesterolo epatico e l'assorbimento intestinale di colesterolo. La terapia con statine riduce l'LDL-C sierico inibendo la produzione di colesterolo epatico attraverso l'inibizione della fase limitante la sintesi del colesterolo catalizzata dall'HMG-CoA reduttasi. In risposta alla diminuzione della produzione epatica di colesterolo, il fegato sovraregola i recettori epatici delle LDL, portando ad un aumento della rimozione del C-LDL dal sangue. Inoltre, gli studi hanno dimostrato che in risposta al trattamento con statine, c'è un aumento compensatorio dell'assorbimento intestinale del colesterolo, possibilmente attraverso l'induzione dell'espressione genica di tali proteine come NPC1L1. Come corollario, l'aumento dell'assorbimento intestinale può portare a una sottoregolazione della produzione intrinseca di colesterolo epatico¹⁰.

Ezetimibe, inibisce il colesterolo intestinale assorbimento bloccando selettivamente la proteina NPC1L1 nel bordo del pennello digiunale, parte integrante dell'assorbimento delle micelle del lume intestinale nell'enterocita. L'esatto meccanismo mediante il quale ezetimibe riduce l'ingresso di colesterolo sia negli enterociti che negli epatociti non è completamente compreso. I ricercatori "Ge et al" suggeriscono che ezetimibe impedisce al complesso NPC1L1/sterolo di interagire con AP2 nelle vescicole rivestite di clatrina. Ezetimibe può modificare la forma di NPC1L1 in modo da renderlo incapace di legarsi agli steroli o può interferire con il legame del colesterolo libero alla membrana cellulare.

Sono state proposte altre ipotesi. I ricercatori "Kramer et al" hanno descritto un ectoenzima legato alla membrana integrale di 145 kDa chiamato aminopeptidasi a cui si lega l'ezetimibe. Le annessine sono una famiglia di proteine che legano il calcio e i fosfolipidi che mediano l'assorbimento del colesterolo. La caveolina-1 (CAV1) è una piccola proteina che forma almeno due distinti complessi chaperone che regolano i livelli di colesterolo totale cellulare e cavernicolo. Un complesso costituito da annessina 2, ciclofilina A e ciclofilina 40, trasporta il colesterolo esogeno dalle caveole al reticolo endoplasmatico. L'altro complesso CAV1 include la proteina 56 da shock termico, la ciclofilina A e la ciclofilina 40 e trasporta il colesterolo di nuova sintesi dal reticolo endoplasmatico alle caveole. È stato dimostrato che ezetimibe interrompe efficacemente l'eterocomplesso CAV1– annessina 2 in vivo e quindi riduce l'assorbimento degli steroli. Riducendo l'assorbimento del colesterolo degli enterociti, la formazione e la secrezione di chilomicroni, nonché il flusso di ritorno del colesterolo dalla bile, ezetimibe esaurisce i pool epatici di colesterolo e aumenta l'espressione del recettore LDL sulla superficie degli epatociti, con conseguente riduzione dei livelli sierici di LDL -C¹⁰. Numerosi studi clinici hanno dimostrato ulteriori benefici della terapia aggiuntiva con ezetimibe. Tra questi, un ampio studio randomizzato, "IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)" ha riportato che l'aggiunta di ezetimibe alle statine ha ridotto il colesterolo LDL del 24% e ridotto gli eventi cardiovascolari nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Si trattava di uno studio randomizzato in doppio cieco che ha coinvolto 18.144 pazienti con sindrome coronarica acuta. In un'analisi di sottogruppo di IMPROVE-IT, l'effetto cardiovascolare benefico è risultato coerente indipendentemente dal sesso o dalla presenza di diabete. Gli studi hanno riportato che l'ezetimibe ha ulteriori benefici nell'ictus ischemico e nell'ospedalizzazione cardiovascolare¹¹.

Caratteristiche Farmacologiche

Ezetimibe non sembra influenzare l'assorbimento di trigliceridi alimentari, vitamine liposolubili o farmaci come il warfarin. Dopo essere stato metabolizzato attraverso la glucuronidazione nell'intestino tenue e nel fegato, l'ezetimibe viene escreto nella bile nel lume intestinale, dove può nuovamente inibire la proteina NPC1L1. Alla fine, viene escreto prevalentemente nelle feci, con un'escrezione minore del 10% nelle urine. Questo circuito enteroepatico consente a ezetimibe di avere una lunga emivita di 22 ore. Ezetimibe non viene metabolizzato attraverso la via del citocromo P450 e pertanto non ha interazioni

significative con altri farmaci che sono metabolizzati dalla via del citocromo P450, come statine, fibrati, amiodarone e amlodipina. Tuttavia, è stato dimostrato che farmaci come fibrati e ciclosporina aumentano la biodisponibilità di ezetimibe. Oltre all'inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo, ezetimibe interagisce anche con l'NPC1L1 epatico, per cui può ridurre l'assorbimento del colesterolo biliare e ridurre ulteriormente i livelli di colesterolo sierico¹¹. La dose raccomandata di ezetimibe è di 10 mg al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo. Se usato in combinazione con sequestranti degli acidi biliari, dovrebbe essere assunto 2 ore prima o 4 ore dopo i sequestranti degli acidi biliari. Ezetimibe ha un profilo di interazione farmaco-farmaco favorevole, per cui non vi è stata alcuna interazione clinicamente significativa tra ezetimibe e altri farmaci utilizzati nei pazienti con dislipidemia, come le statine ¹¹.

Figura 10: "Breve riassunto di ezetimibe¹⁰"

Caratteristiche	Riepilogo
Uso/dosaggio	10 mg una volta al giorno
Prova di follow-up	Test del profilo lipidico ogni 3-6 mesi
Reazioni avverse	- Dolore addominale, diarrea, flatulenza, affaticamento, indigestione, reflusso gastroesofageo, appetito ridotto, artralgia, spasmo muscolare e dolore toracico - Elevate transaminasi, gamma-glutamyl transferasi e creatinina chinasi
Controindicazioni	- Ipersensibilità ai farmaci - Gravidanza e allattamento - Malattia epatica acuta o disfunzione epatica cronica da moderata a grave

Sicurezza

Sebbene siano stati segnalati effetti collaterali con tutte le terapie che alterano i lipidi come statine, niacina e fibrati, le tossicità pericolose per la vita sono rare e il profilo di sicurezza generale di queste terapie è abbastanza favorevole. La sicurezza di ezetimibe in monoterapia o in combinazione con altri agenti che modificano i lipidi come le statine è stata ben documentata. In termini di aumenti nei test di funzionalità epatica, ezetimibe sembra causare aumenti simili delle transaminasi (tre volte il limite superiore della norma con alanina transaminasi o aspartato transaminasi) rispetto al placebo quando somministrato in monoterapia. Inoltre, come terapia combinata con statine, ezetimibe non provoca un aumento significativo degli enzimi epatici più di quanto si osserva con la sola terapia con statine. In una meta-analisi di 18 percorsi controllati randomizzati che hanno valutato statina più ezetimibe o placebo in 14.471 soggetti, l'incidenza di aumenti degli

enzimi epatici non era statisticamente diversa tra i due gruppi. L'insufficienza epatica pericolosa per la vita con ezetimibe in monoterapia o in combinazione con statine è estremamente rara, con solo una manciata di casi segnalati pubblicati. Mialgie con o senza miosite e aumenti della creatinina chinasi sono comunemente riportati con il trattamento con statine. L'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statine non sembra aumentare l'incidenza di livelli elevati di creatinina chinasi oltre quanto osservato con il trattamento con la sola statina¹⁰.

Diversi studi epidemiologici hanno sollevato preoccupazioni per un aumento del rischio di cancro associato a bassi livelli di colesterolo sierico totale che sono stati riprodotti in un piccolo numero di studi randomizzati e controllati con statine. La recente pubblicazione dello studio Simvastatina ed Ezetimibe nella stenosi aortica (SEAS) ha sollevato preoccupazioni simili per il cancro con il trattamento con ezetimibe più statina. In SEAS, 1873 soggetti con una storia di stenosi aortica asintomatica sono stati randomizzati a ezetimibe 10 mg/die e simvastatina 40 mg/die o placebo. C'era un tasso più alto di incidenza del cancro nel gruppo ezetimibe/simvastatina (11,1%) rispetto al gruppo placebo (7,5%). Tuttavia, un'analisi combinata di due studi più ampi con ezetimibe più statina che erano in corso al momento dell'analisi non ha supportato tale ipotesi.

In questa analisi ad interim, i casi di cancro incidenti degli studi Study of Heart and Renal Protection (SHARP) e Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) con 20.617 soggetti non hanno mostrato un aumento del rischio di cancro con il trattamento con ezetimibe più statina rispetto alla sola statina. Inoltre, lo studio ha dimostrato che non vi era alcun aumento del rischio di nuova diagnosi di cancro associato alla durata del trattamento. Dalla pubblicazione di questa analisi combinata, lo studio SHARP è stato completato e non ha confermato alcuna differenza nei tassi di cancro tra la terapia di combinazione e il placebo (9,4% vs 9,5%, P = 0,89). I dati finali sugli eventi oncologici non sono ancora disponibili per lo studio IMPROVE-IT, che è in corso, ma il comitato per il monitoraggio e la sicurezza dei dati non ha riportato raccomandazioni per l'interruzione anticipata dello studio, il che suggerisce che nessun aumento significativo del cancro il rischio è stato rilevato¹⁰.

Prove di imaging che valutano gli effetti sull'aterosclerosi

Gli effetti vascolari di ezetimibe sulla progressione dell'aterosclerosi sono stati studiati in diversi studi utilizzando misurazioni ecografiche di CIMT. Numerosi studi sulla popolazione

hanno documentato la CIMT come marker del rischio di CHD¹⁰. Un impatto positivo sull'aterosclerosi carotidea con l'uso di ezetimibe è stato osservato nello studio Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study (SANDS). Ezetimibe è stato aggiunto alla terapia con statine in soggetti che non erano in grado di raggiungere i target di C-LDL. La variazione dell'IMT carotideo è stata confrontata tra i gruppi di trattamento aggressivo rispetto a quello standard e tra i soggetti che assumevano statine più ezetimibe rispetto alle sole statine. Dopo 36 mesi di terapia, il C-LDL si è ridotto in modo simile nel gruppo di trattamento aggressivo che ha ricevuto statine più ezetimibe (-31 mg/dL) o solo statine (-32 mg/dL). Nell'analisi multivariata, la variazione della CIMT era correlata al grado di riduzione del C-LDL indipendentemente dalla scelta specifica della terapia ipolipemizzante¹⁰. Un ulteriore supporto per i benefici vascolari della terapia di combinazione con ezetimibe è stato riportato nello studio Vytorin on Carotid Intima-Media Thickness and Overall Arterial Rigidity (VYCTOR), che ha randomizzato 90 soggetti con malattia coronarica a pravastatina 40 mg/die ± ezetimibe 10 mg/die, simvastatina 40–80 mg/die o simvastatina 20–40 mg/die ± ezetimibe 10 mg/die con un endpoint primario di variazione della CIMT. Dopo 1 anno di terapia, si è verificata una significativa riduzione del C-LDL a un livello medio di 45-48 mg/dL nei tre gruppi. Il CIMT basale era 1,23–1,33 mm, quasi il doppio di quello del basale in ENHANCE. La misurazione di follow-up del CIMT ha mostrato una riduzione significativa in tutti e tre i gruppi a un livello di 0,90–0,93 mm. I risultati di SANDS e VYCTOR sono contraddittori rispetto ai risultati osservati in ENHANCE e suggeriscono che il trattamento con ezetimibe può far regredire l'aterosclerosi carotidea se è presente un CIMT sufficientemente spesso al basale¹⁰. È stata generata una controversia significativa sull'efficacia clinica di ezetimibe, in particolare dopo la pubblicazione di ENHANCE e ARBITER-6, nonostante entrambi gli studi presentassero difetti metodologici significativi che limitavano la loro capacità di valutare i benefici di ezetimibe. Dati crescenti suggeriscono che ezetimibe in combinazione con statina ha un effetto positivo sulla progressione dell'aterosclerosi e riduce gli eventi cardiovascolari nei soggetti a rischio di malattia coronarica, compresi quelli con malattia renale cronica. I risultati di IMPROVE-IT sono imminenti e possono aiutare a guidare meglio l'uso di ezetimibe nelle popolazioni di CHD ad alto rischio.

Fino a quel momento e sulla base dei dati attualmente disponibili, ezetimibe dovrebbe rimanere un valido complemento alla terapia con statine nel trattamento dell'ipercolesterolemia¹⁰.

Tabella 4: Principali studi svolti su Ezetimibe¹¹

Caratteristiche	ENHANCE (2008)	SEAS (2008)	SHARP (2011)	IMPROVE-IT (2015)
Tipo di studio	Fase III	Fase III	Fase III	Fase III
Farmaco	Ezetimibe	Ezetimibe	Ezetimibe	Ezetimibe
Intervento	Simvastatina 80 mg + ezetimibe vs. simvastatina 80 mg + placebo	Simvastatina 40 mg + ezetimibe vs. simvastatina 40 mg + placebo	Simvastatina 20 mg + ezetimibe vs. simvastatina 20 mg + placebo	Simvastatina 40 mg + ezetimibe vs. simvastatina 40 mg + placebo
Popolazione di studio	720 pazienti con ipercolesterolemia familiare con colesterolo LDL non trattato ≥ 210 mg/dL	1.873 pazienti con AS asintomatica da lieve a moderata	9.270 pazienti con malattia renale cronica senza storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica	18.144 pazienti che erano stati ricoverati in ospedale per una SCA nei 10 giorni precedenti e $50 \text{ mg/dL} \leq \text{colesterolo LDL} \leq 100 \text{ mg/dL}$ con terapia ipolipemizzante o $50 \text{ mg/dL} \leq \text{colesterolo LDL} \leq 125 \text{ mg/dL}$ senza terapia
Durata mediana del follow-up	24 lune	52,2 lune	4,9 anni	6 anni
Endpoint primario di efficacia	Modifica dello spessore medio intima-media dell'arteria carotide	MACE:morte cardiovascolare, AVR, infarto miocardico non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, SC, CABG, PCI e ictus non emorragico	Primo evento aterosclerotico maggiore: infarto miocardico non fatale o morte coronarica, ictus non emorragico o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione arteriosa	MACE:morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, angina instabile che richiede riospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica (≥ 30 giorni dopo la randomizzazione) o ictus non fatale
Risultati	La variazione media (\pm SE) dello spessore intima-media dell'arteria carotidea era $0,0058 \pm 0,0037$ mm nel gruppo simvastatina e	MACE si è verificato in 333 pazienti (35,3%) nel gruppo simvastatina-ezetimibe e in 355 pazienti (38,2%) nel	- Riduzione del 17% del primo evento aterosclerotico maggiore nel gruppo ezetimibe - 526 (11,3%) nel gruppo	Differenza di rischio assoluto del 2,0%: 32,7% nel gruppo simvastatina-ezetimibe, 34,7% nel gruppo simvastatina-

	0,0111±0,0038 mm nel gruppo simvastatina più ezetimibe (p = 0,29)	gruppo placebo (HR, 0,96; p =0,59)	simvastatina- ezetimibe e in 619 pazienti (13,4%) nel gruppo placebo (RR, 0,83; log rank p =0,0021)	monoterapia (HR, 0,936; p=0,016)
--	--	--	---	-------------------------------------

Legenda tabella:

ENHANCE, studio di efficacia e sicurezza della fampridina a rilascio prolungato in partecipanti con sclerosi multipla;

SEAS, Simvastatina ed Ezetimibe nella stenosi aortica;

SHARP, Studio della Protezione del Cuore e del Rene;

IMPROVE-IT, migliore riduzione dei risultati: Vytorin Efficacy International Trial; LDL, lipoproteine a bassa densità;

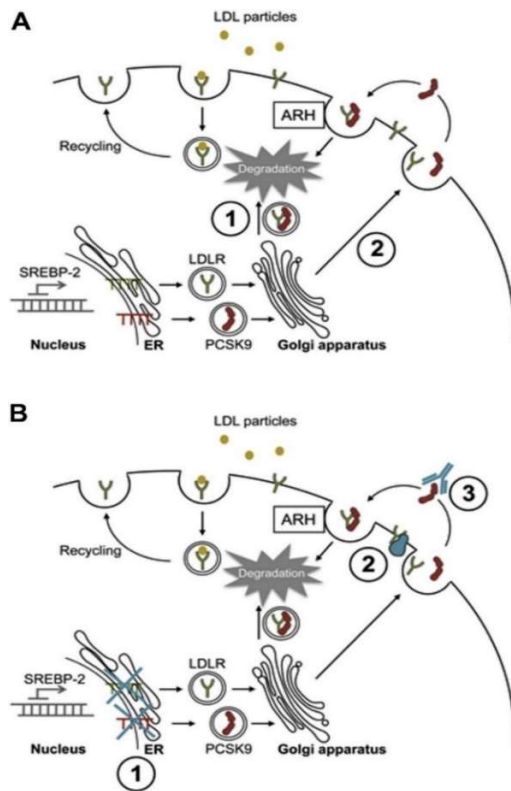
AS, stenosi aortica; infarto miocardico; SCA, sindrome coronarica acuta; MACE, eventi avversi cardiovascolari maggiori; AVR, sostituzione della valvola aortica; SC, insufficienza cardiaca; CABG, innesto di bypass coronarico; PCI, intervento coronarico percutaneo; SE, errore standard; HR, rapporto di rischio; RR, rischio relativo

INIBITORI DI PCSK-9

La scoperta di PCSK9i ha segnato una nuova era di terapie ipolipemizzanti per i pazienti con ASCVD. Nel novembre 2018 alle sessioni scientifiche dell'AHA, è stato annunciato un aggiornamento delle linee guida ACC/AHA 2013 sul trattamento del colesterolo nel sangue per ridurre il rischio cardiovascolare aterosclerotico negli adulti (Stone et al., 2013). In effetti, i risultati promettenti osservati negli studi sugli esiti di FOURIER e ODYSSEY hanno portato all'incorporazione di ezetimibe e PCSK9i nelle linee guida ACC/AHA del 2018 sulla gestione del colesterolo nel sangue (Grundy et al, 2018). Le linee guida aggiornate del 2018 si basano ancora su un obiettivo specifico per il C-LDL di ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) prima di prescrivere una terapia non statinica con ezetimibe e/o PCSK9i a pazienti a più alto rischio di sviluppare ASCVD. Per la prevenzione primaria, le linee guida raccomandano ancora le statine o terapia con statine massimamente tollerate per abbassare il C-LDL. È interessante notare che nei pazienti a rischio molto elevato di eventi di ASCVD, nonostante la terapia massima con statine, le linee guida raccomandano l'aggiunta di un farmaco non statinico come ezetimibe e/o PCSK9i. Se i livelli di LDL-C rimangono ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l), si raccomanda l'aggiunta di ezetimibe a una terapia con statine massimamente tollerata (Classe IIa; Livello di evidenza B). Successivamente, se i livelli di LDL-C rimangono ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) con una statina massima tollerata, l'aggiunta di un PCSK9i è considerata ragionevole (Classe IIa; Livello di evidenza A), ma solo se il paziente sta già ricevendo una terapia con ezetimibe (Classe I; Livello di evidenza B) (Grundy et al., 2018 ; Halperin et al., 2016). Il fatto che l'ezetimibe sia prescritto prima di un PCSK9i è dovuto al fatto che l'ezetimibe è ampiamente disponibile come farmaco generico di comprovata sicurezza, tollerabilità ed efficacia in termini di costi⁶. PCSK9 è l'ultimo membro della famiglia delle proproteine convertasi , che attualmente è composta da 9 membri. I primi 8 di questi membri della famiglia scindono i precursori proteici della crescita fattori, ormoni, recettori e fattori di trascrizione transmembrana che passano attraverso la via secretoria. Al contrario, PCSK9 migliora la degradazione endosomiale e lisosomiale dei recettori della superficie cellulare che regolano il metabolismo lipidico in modo non enzimatico¹². PCSK9 è sintetizzato come uno zimogeno da 73 kDa di 692 aminoacidi e contiene un peptide segnale, un prodominio (residui da 31 a 152) e un dominio catalitico (residui da 153 a 451) seguito da un dominio C-terminale (residui da 452 a 692).

PCSK9 subisce un'elaborazione autocatalitica intramolecolare nel sito FAQ152↓SIP nel reticolo endoplasmatico (ER) per formare un prodominio di 14 kDa e un PCSK9 maturo di 63 kDa. Dopo la scissione, il prodominio rimane strettamente attaccato al dominio catalitico di PCSK9 bloccando il sito di legame del substrato. Nella via extracellulare, PCSK9 è secreto dalla rete trans-Golgi e interiorizzato insieme alle LDLR in endosomi rivestiti di clatrina, promuovendo la degradazione delle LDLR. Questo passaggio richiede il legame della proteina dell'ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH) della proteina adattatrice citosolica. Nella via intracellulare, PCSK9 viene ordinato direttamente ai lisosomi insieme a LDLR, portando alla sua degradazione. La subunità catalitica di PCSK9 si lega al dominio di omologia ripetuta simile al fattore di crescita epidermico (EGF-A) nell'LDLR umano. È stato dimostrato che la secrezione del prodominio insieme a un PCSK9 cataliticamente inattivo promuove la degradazione regolare di LDLR, suggerendo che il PCSK9 secreto agisce come un accompagnatore piuttosto che come un enzima catalitico¹².

Figura 11: “Basi molecolari della funzione PCSK9 e strategie terapeutiche mirate a PCSK9¹¹”



(A) SREBP-2 induce la coespressione di PCSK9 e LDLR. PCSK9 è sintetizzato come una proproteina che subisce un'elaborazione autocatalitica intramolecolare nel reticolo endoplasmatico. La scissione autocatalitica è necessaria per il traffico di PCSK9 dal reticolo endoplasmatico alla via secretoria. Il prodominio rimane attaccato al dominio catalitico, impedendo il legame con il substrato. 1. Nella via intracellulare, PCSK9 viene smistato in lisosomi insieme a LDLR promuovendone la degradazione. 2. Nella via extracellulare, il PCSK9 secreto si lega all'LDLR ed è interiorizzato in endosomi rivestiti di clatrina, determinando la degradazione dell'LDLR. Questo passaggio richiede l'espressione di proteina adattatrice dell'ipercolesterolemia autosomica recessiva. (B) Sono in fase di sviluppo approcci farmacologici mirati alla sintesi o alla funzione di PCSK9. 1) Oligonucleotidi antisenseRNA inibiscono l'espressione della proteina PCSK9 legando specificamente l'mRNA di PCSK9. 2) I peptidi mimetici si legano in modo competitivo all'LDLR prevenendo così la degradazione mediata da PCSK9. 3) ma inibire la funzione PCSK9 legando specificamente PCSK9 extracellulare¹².

La maggior parte del C-LDL circolante viene rimossa dal plasma mediante assorbimento epatico. Questo processo è mediato tramite LDLR transmembrana che interiorizza le particelle LDL legate mediante endocitosi (figura 11A). Dopo la dissociazione intracellulare, l'LDLR ricicla sulla superficie cellulare per il riutilizzo. Ciascun LDLR viene riciclato fino a 150 volte, indicando che lievi modifiche nella disponibilità di LDLR dovute alla degradazione indotta da PCSK9 potrebbero portare a notevoli cambiamenti nel LDL-C. Bassi livelli di colesterolo intracellulare attivano la proteina legante gli elementi regolatori degli steroli-2 (SREBP-2), portando a una maggiore espressione del gene LDLR, che migliora la clearance

del C-LDL dalla circolazione. Da notare, SREBP-2 induce anche l'espressione di PCSK9, portando alla degradazione delle LDLR, limitando così l'assorbimento del colesterolo epatico e aumentando l'LDL-C circolante (Figura 11). Questo modello di espressione altamente coordinato contribuisce a un sistema di autoregolazione che impedisce l'assorbimento eccessivo del colesterolo al fine di preservare l'omeostasi del colesterolo. Studi sperimentali suggeriscono che PCSK9 può modulare lo sviluppo dell'aterosclerosi. PCSK9 è secreto dalle cellule muscolari lisce in coltura, regola l'espressione di LDLR nei macrofagi e può essere rilevato nella placca aterosclerotica umana. Il silenziamento genico di PCSK9 previene l'apoptosi delle cellule endoteliali umane in coltura altrimenti indotte dalle LDL ossidate. I topi knockout PCSK9 sono resistenti allo sviluppo di aterosclerosi in modelli dietetici o genetici, mentre la sovraespressione transgenica di PCSK9 aumenta la suscettibilità all'aterosclerosi. Dalla sua scoperta, sono state identificate più di 50 mutazioni/varianti di PCSK9 umano, comprese le mutazioni con guadagno di funzione (GOF) e perdita di funzione (LOF), risultanti rispettivamente in livelli di LDL-C più alti o inferiore al previsto. Una recente revisione fornisce una raccolta di queste mutazioni e delle loro posizioni nel gene PCSK9.

In composito, dati in vitro e animali e esperimenti umani della natura indicano che PCSK9 svolge un ruolo importante nella regolazione dei livelli di LDL-C e fornisce uno slancio per sviluppare inibitori PCSK9 come strumento farmacologico per trattare l'ipercolesterolemia e il relativo rischio cardiovascolare¹³.

Tabella 5: "Riassunto degli studi sugli esiti cardiovascolari di PCSK9"

Studio	FOURIER (Sabatine et al., 2017)	Risultati dell'ODYSSEY (Schwartz et al., 2018)	Programma SPIRE & (Ridker et al., 2016)
Tipologia	Randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	Randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo
Farmaci	Evolocumab + Statina ad alta intensità	Alirocumab + Statina ad alta intensità	Bococizumab + Statina ad alta intensità
Numero di pazienti	27.564	18.924	27.438
Caratteristiche cliniche	ASCVD	ACS entro 12 mesi	ASCVD e ad alto rischio

Massima riduzione di LDL-C	59%	62,7%	64,2%
Endpoint primari	Composito a 5 punti: infarto miocardico, ictus, morte CV, rivascularizzazione coronarica o UA 9,8% contro 11,3% (HR 0,85, IC 95%, 0,79–0,92; p <0,001)	Composito a 4 punti: infarto del miocardio non fatale, ictus ischemico fatale o non fatale, morte per CHD e UA che richiede il ricovero. 9,5% contro 11,1% (HR 0,85, IC 95%, 0,78–0,93; p < 0,001)	Composito a 4 punti: infarto del miocardio non fatale, ictus ischemico fatale o non fatale, morte per CHD e UA che richiede il ricovero. 9,5% contro 11,1% (HR 0,85, IC 95%, 0,78–0,93; p < 0,001)
Morte CV	1,8% contro 1,7% (HR 1,05, IC 95%, 0,88–1,25, p = 0,62)	2,5% contro 2,9% (HR 0,88, IC 95%, 0,74–1,05, p = 0,15)	0,88% contro 0,57% (HR 1,00, IC 95%, 0,71–1,41, p > 0,99)
Morte per tutte le cause	3,2% contro 3,1% (HR 1,04, IC 95%, 0,91–1,19, p = 0,54)	3,5% contro 4,1% (HR 0,85, IC 95%, 0,73–0,98, p = 0,026)	1,06% contro 1,04% (HR 1,02, IC 95%, 0,79–1,31, p = 0,91)

Sicurezza anticorpi monoclonali

Qui di seguito vengono riportate le tabelle dello studio Forier e dello studio Odyssey riguardanti la sicurezza dei rispettivi anticorpi monoclonali utilizzati nello studio.

Tabella 6: “Eventi avversi e risultati dei test di laboratorio nello studio Odyssey¹³”

Variable	Alirocumab (N=9451)	Placebo (N=9443)
Adverse events — no. (%)		
Any adverse event	7165 (75.8)	7282 (77.1)
Serious adverse event	2202 (23.3)	2350 (24.9)
Adverse event that led to death	181 (1.9)	222 (2.4)
Adverse event that led to discontinuation of the trial regimen	343 (3.6)	324 (3.4)
Local injection-site reaction	360 (3.8)	203 (2.1)
General allergic reaction	748 (7.9)	736 (7.8)
Diabetes worsening or diabetic complication among patients with diabetes at baseline — no./total no. (%)	506/2688 (18.8)	583/2747 (21.2)
New-onset diabetes among patients without diabetes at baseline — no./total no. (%) ^a	648/6763 (9.6)	676/6696 (10.1)
Neurocognitive disorder	143 (1.5)	167 (1.8)
Hepatic disorder	500 (5.3)	534 (5.7)
Cataracts	120 (1.3)	134 (1.4)
Hemorrhagic stroke, adjudicated	9 (<0.1)	16 (0.2)
Laboratory abnormalities at any time — no./total no. (%)		
Alanine aminotransferase >3 times upper limit of normal range	212/9369 (2.3)	228/9341 (2.4)
Aspartate aminotransferase >3 times upper limit of normal range	160/9367 (1.7)	166/9338 (1.8)
Total bilirubin >2 times upper limit of normal range	61/9368 (0.7)	78/9341 (0.8)
Creatine kinase >10 times upper limit of normal range	46/9369 (0.5)	48/9338 (0.5)
Antidrug antibodies [†]	67/9091 (0.7)	32/9097 (0.4)
Neutralizing antidrug antibodies	43/9091 (0.5)	6/9097 (<0.1)

Come si evince dalla Tabella 6, l'incidenza degli eventi avversi e delle anomalie di laboratorio è stata simile nel gruppo alirocumab e nel gruppo placebo, ad eccezione della reazione locale al sito di iniezione (3,8% nel gruppo alirocumab vs. 2,1% nel gruppo placebo, $P < 0,001$). Le reazioni al sito di iniezione (prurito, arrossamento o gonfiore) sono state generalmente lievi e autolimitanti e hanno portato all'interruzione del regime di prova in 26 pazienti nel gruppo alirocumab, a una mediana di 8,3 mesi dopo la randomizzazione, e in 3 pazienti nel gruppo placebo.

Eventi neurocognitivi sono stati riportati nell'1,5% dei pazienti nel gruppo alirocumab e nell'1,8% dei pazienti nel gruppo placebo, diabete di nuova insorgenza (come definito nell'Appendice Supplementare) nel 9,6% e 10,1%, rispettivamente, e ictus emorragico (confermato dall'aggiudicazione) in meno dello 0,1% e 0,2%. Anticorpi neutralizzanti anti-farmaco sono stati rilevati nello 0,5% dei pazienti nel gruppo alirocumab e in meno dello 0,1% nel gruppo placebo¹⁴.

Tabella 7: “Eventi avversi e risultati dei test di laboratorio nello studio Forier¹⁴”

Outcome	Evolocumab (N=13,769)	Placebo (N=13,756)
Adverse events — no. of patients (%)		
Any	10,664 (77.4)	10,644 (77.4)
Serious	3410 (24.8)	3404 (24.7)
Thought to be related to the study agent and leading to discontinuation of study regimen	226 (1.6)	201 (1.5)
Injection-site reaction*	296 (2.1)	219 (1.6)
Allergic reaction	420 (3.1)	393 (2.9)
Muscle-related event	682 (5.0)	656 (4.8)
Rhabdomyolysis	8 (0.1)	11 (0.1)
Cataract	228 (1.7)	242 (1.8)
Adjudicated case of new-onset diabetes†	677 (8.1)	644 (7.7)
Neurocognitive event	217 (1.6)	202 (1.5)
Laboratory results — no. of patients/total no. (%)		
Aminotransferase level >3 times the upper limit of the normal range	240/13,543 (1.8)	242/13,523 (1.8)
Creatine kinase level >5 times the upper limit of the normal range	95/13,543 (0.7)	99/13,523 (0.7)

Per quanto riguarda lo studio Forier, non sono state osservate differenze significative tra i gruppi nei tassi complessivi di eventi avversi, eventi avversi gravi o eventi avversi ritenuti correlati all'agente in studio e che hanno portato all'interruzione del regime di studio. Allo stesso modo, i tassi di eventi correlati ai muscoli, cataratta, eventi avversi neurocognitivi e ictus emorragico non differivano significativamente tra i due gruppi. Le reazioni al sito di iniezione erano rare, ma erano più frequenti con evolocumab (2,1% contro 1,6%). La grande maggioranza delle reazioni (circa il 90% in ciascun gruppo) è stata classificata come lieve e solo lo 0,1% dei pazienti in ciascun gruppo ha smesso di ricevere l'agente in studio

a causa di una reazione al sito di iniezione. I tassi di casi aggiudicati di diabete di nuova insorgenza non differivano significativamente tra i due gruppi (hazard ratio, 1,05; IC 95%, 0,94-1,17). Anche i tassi di reazioni allergiche non differivano significativamente tra i gruppi (3,1% contro 2,9%)¹⁵.

Applicazioni terapeutiche

La strategia di inibizione di PCSK9 che è progredita maggiormente nello sviluppo clinico è la neutralizzazione di PCSK9 con un anticorpo monoclonale selettivo. Neutralizzando il PCSK9 circolante, gli anticorpi monoclonali prevengono il catabolismo delle LDLR mediato da PCSK9, aumentano la densità delle LDLR sulla superficie degli epatociti e facilitano la rimozione delle LDL e di altre lipoproteine aterogene dalla circolazione. Gli anticorpi monoclonali hanno tipicamente un'emivita più lunga e una maggiore specificità rispetto agli agenti a piccole molecole. Sebbene ampiamente utilizzati in altri campi della medicina, ci sono state relativamente poche applicazioni di anticorpi monoclonali nella terapia cardiovascolare, principalmente limitate all'abciximab come agente antiplastrinico. A differenza dell'abciximab, che è un frammento di anticorpo chimerico, gli agenti in fase di sviluppo per colpire il PCSK9 sono anticorpi monoclonali completamente umani. Ciò significa che potrebbe esserci meno potenziale per la risposta immunitaria all'anticorpo e meno probabilità di sviluppo di anticorpi anti-farmaco¹³. Il primo anticorpo PCSK9 è stato sviluppato nel 2009 da Chan et al. L'anticorpo si lega a un sito su PCSK9 con alta affinità, inibendo stericamente l'interazione di PCSK9 con LDLR. È stato dimostrato che una singola dose endovenosa nelle scimmie cynomolgus riduce l'LDL-C sierico dell'80 % con un effetto mantenuto per 10 giorni. Un altro anticorpo funzionalmente simile, completamente umano (1D05-IgG2) legato al dominio catalitico PCSK9 per inibire l'interazione PCSK9-LDL-R. Un'iniezione ha ridotto i livelli di PCSK9 non legato, ha aumentato l'espressione di LDLR e ha ridotto il C-LDL per 2 settimane nei topi e nelle scimmie rhesus. Da allora sono emersi numerosi altri anticorpi monoclonali. L'anticorpo 1B20 ha dimostrato un'elevata affinità per PCSK9 ed efficacia nell'abbassare il C-LDL nelle scimmie rhesus. È stato dimostrato che altri anticorpi (J10 e J16) riducono i livelli di LDL-C nei topi e nelle scimmie cynomolgus. Le scimmie sono state trattate con simvastatina per tre settimane, raggiungendo la riduzione massima del C-LDL del 43%. L'aggiunta dell'anticorpo monoclonale J16 al regime di statine ha comportato un'ulteriore riduzione del 65% del C-LDL, della durata di 2 settimane¹³.

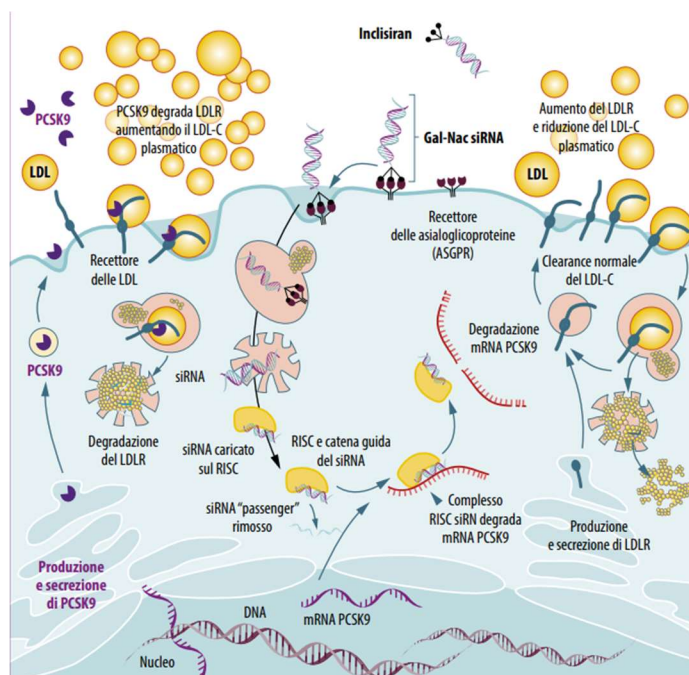
Diversi anticorpi monoclonali completamente umani sono stati o sono attualmente oggetto di indagine clinica in studi di fase 1 e di fase 2, inclusi AMG145 (Amgen), SAR236553/REGN727 (Sanofi/Regeneron), RN316 (Pfizer), LGT209 (Novartis) e MPSK3169A (Genentech), con almeno due di questi agenti attualmente in fase 3 di valutazione (AMG145 e SAR236553/REGN727)¹³. Nell'indagine di fase 1, una singola dose di AMG 145 somministrata per via endovenosa o sottocutanea ha prodotto una riduzione fino al 67% del C-LDL in soggetti sani. Nei soggetti trattati con statine, dosi crescenti di AMG 145 somministrate per via sottocutanea settimanalmente, ogni 2 settimane o ogni 4 settimane sono state associate a riduzioni di LDL-C fino all'81%. L'entità e la persistenza dell'abbassamento del C-LDL dipendevano dalla dose e dalla frequenza della dose. Inoltre, sono stati osservati modesti aumenti di HDL-C (5,3-12%) e riduzioni della lipoproteina a (9-27,3%). Uno studio di fase 3 controllato con placebo ha iniziato a valutare l'effetto di AMG145 sugli esiti cardiovascolari in 22.000 pazienti con precedente infarto del miocardio o ictus, fattori di rischio coronarico aggiuntivi e LDL-C ≥ 70 mg/dl su uno sfondo di atorvastatina 20-80 mg al giorno con o senza ezetimibe. SAR236553/REGN727 è un altro anticorpo monoclonale completamente umano contro PCSK9. È stato valutato in studi clinici di fase 1 e 2 ed è entrato nella valutazione di fase 3. Nella valutazione di fase 1, i soggetti sani non in terapia iperlipidemica sono stati trattati con una singola dose endovenosa di SAR236553/REGN727 (0,3, 1, 3, 6 o 12 mg/kg), una singola dose per via sottocutanea (50, 100, 150 o 250 mg) o placebo corrispondente. Rispetto al placebo, con SAR236553/REGN727 sono state osservate riduzioni dose-dipendenti del C-LDL fino a circa il 65 % (somministrazione endovenosa) o il 45 % (somministrazione sottocutanea). Dopo la somministrazione sottocutanea, gli effetti di picco si sono verificati circa 2 settimane dopo la somministrazione. La riduzione delle lipoproteine aterogene prodotte dall'anticorpo dipendeva dalla dose e dall'intervallo tra le dosi (ogni 2 settimane o ogni 4 settimane). Con un intervallo di 4 settimane tra le dosi, si è verificata una significativa attenuazione dell'abbassamento del C-LDL a metà tra le dosi. Con un intervallo tra le dosi di 2 settimane, sono state osservate riduzioni sostenute del C-LDL di 40, 64 o 72 % e una riduzione dell'apolipoproteina B di 27, 48 o 56 % con dosi di anticorpi rispettivamente di 50, 100 o 150 mg. SAR236553/REGN727 150 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane per 12 settimane hanno comportato un'ulteriore riduzione del 68 % del C-LDL e del 50 % dell'apolipoproteina B¹³.

Ad oggi, gli anticorpi monoclonali PCSK9 sono stati generalmente ben tollerati. Tra gli studi di fase 2 attualmente pubblicati, gli eventi avversi più comunemente riportati (che coinvolgono >5% dei partecipanti ai farmaci in studio) erano mialgia, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, dolore al sito di iniezione, mal di testa e sintomi gastrointestinali. Nel complesso, è stata riscontrata una frequenza simile di eventi avversi tra i gruppi di trattamento e quelli con placebo. Finora non sono stati segnalati decessi negli studi. Complessivamente, gli studi di fase 2 controllati con placebo su AMG145 e SAR236553/REGN727 hanno riportato aumenti della creatinina di 3-10 volte i limiti superiori della norma in un totale di 12 pazienti trattati con anticorpi e quattro pazienti trattati con placebo. La maggior parte di questi episodi è stata asintomatica e si è risolta senza l'interruzione del farmaco in studio¹³.

Negli ultimi anni è stato sviluppato inclisiran, siRNA (small interfering RNA) in grado di inibire la produzione di PCSK9.

Inclisiran è un siRNA modificato chimicamente e coniugato al GalNAc triantennario, disegnato per legarsi alla porzione 3'UTR del mRNA di PCSK9. Inclisiran è costituito da un 2'-deossi, undici 2'-fluoro e trentadue 2'-O-metil nucleotidi. Infatti i siRNA non modificati sono altamente instabili a causa dell'elevata suscettibilità dei ribonucleotidi alle esonucleasi e all'endonucleasi. La combinazione del 2'-fluoro e le modifiche 2'-O-metil portano a una stabilizzazione del composto senza comprometterne la capacità di legarsi a RISC (RNA-inducing silencing complex), il complesso proteico responsabile della trascrizione cellulare. Il meccanismo d'azione di inclisiran è simile a quello di tutti gli altri siRNA: il legame al RISC promuove la degradazione del mRNA di PCSK9 impedendo la sintesi della relativa proteina, con conseguente aumento del numero di recettori per le LDL a livello epatico (Figura 3). Una volta somministrato per via sottocutanea, inclisiran viene captato dagli epatociti; solo una frazione relativamente piccola di farmaco diventerà biologicamente attiva e caricata immediatamente nel RISC, dove avrà un'emivita di settimane. Inclisiran viene sequestrato a livello del citoplasma cellulare negli endosomi, che fungono da deposito intracellulare di farmaco e dai quali viene poi rilasciato lentamente. Questo particolare meccanismo d'azione conferisce a inclisiran una lunga attività d'azione indipendente dalla sua presenza nel circolo sistemico^{16,17, 18}.

Figura 12: “Meccanismo d’azione di inclisiran¹⁸”



Due fattori molto importanti hanno contribuito alla possibilità di sviluppare inclisiran:

- 1) PCSK9 è principalmente sintetizzato a livello epatico¹⁹;
- 2) L’interazione di GalNAc con ASGPR ha consentito di veicolare l’azione farmacologica in maniera altamente specifica a livello epatico.

Queste caratteristiche hanno permesso di ridurre in maniera importante (da -60% a -75%) i livelli plasmatici di PCSK9 limitando eventuali effetti collaterali legati alla sua inibizione in tessuti/organi extraepatici. Inoltre, la lunga emivita di inclisiran caricato sul RISC e in forma “depot” a livello degli endosomi epatici ha portato a una prolungata attività anti PCSK9 (oltre 6 mesi), del tutto disgiunta dal profilo farmacocinetico. Questa caratteristica è la ragione del suo regime posologico estremamente favorevole, che potrebbe determinare un’elevata aderenza terapeutica.

Partendo da tutte queste considerazioni è evidente che inclisiran rappresenta un’importante opportunità, che si aggiunge all’attuale armamentario terapeutico per il controllo dell’ipercolesterolemia .

Va infine sottolineata la complementarità del meccanismo d'azione di inclisiran (riduzione sintesi di PCSK9) con quello delle statine, che inducono PCSK9; questo avvalorava il trattamento combinato con le due terapie per un efficace effetto ipocolesterolemizzante. Quindi, vista l'efficacia e la migliorata aderenza, inclisiran potrebbe rappresentare un trattamento di riferimento per il controllo dell'ipercolesterolemia in pazienti con ipersterolemia primaria o dislipidemia mista¹⁷.

STUDIO DA VINCI

Recenti sondaggi che valutano l'uso della terapia ipolipemizzante (LLT) e il raggiungimento degli obiettivi di C-LDL per il 2016 si sono concentrati sui pazienti con malattia coronarica in strutture di assistenza secondaria. Il raggiungimento dell'obiettivo generale è risultato basso. 5 L'aggiornamento delle linee guida ESC/EAS del 2019 raccomanda obiettivi di C-LDL ancora più bassi per le categorie di rischio molto alto, alto e moderato. Il raggiungimento di questi obiettivi inferiori e se l'ottimizzazione delle sole statine sia sufficiente per raggiungere questi obiettivi inferiori non è ancora chiaro. Lo studio "The EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care" (studio DA VINCI) è stato progettato per fornire informazioni contemporanee sul raggiungimento degli obiettivi di C-LDL per i pazienti in tutta Europa in diversi contesti sanitari e gruppi di pazienti precedentemente poco studiati²⁰.

Figura 13: "Differenza tra le linee guida ECS/EAS del 2016 e le linee guida ESC/EAS del 2019"²⁰



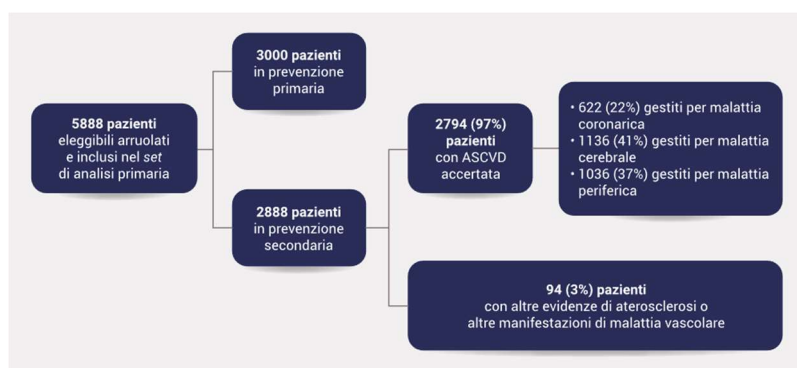
Lo Studio "Da Vinci", presentato nel corso del Congresso ESC del 2020 e pubblicato sull'European Journal of Preventive Cardiology, è un trial osservazionale multicentrico che ha coinvolto 18 nazioni, tra cui l'Italia, con lo scopo di fornire dati contemporanei sull'attuazione delle raccomandazioni delle Linee Guida europee per la terapia ipolipemizzante in diversi contesti e popolazioni e valutare come questa possa essere efficace per raggiungere il target del colesterolo LDL (LDL-C).

Tra giugno 2017 e novembre 2018 sono stati arruolati 5888 pazienti, di cui 3000 in prevenzione primaria e 2888 in prevenzione secondaria; i dati, tra cui i livelli di LDL-C più recenti e quelli dosati nei 12 mesi precedenti, sono stati raccolti in un'unica visita.

Progettazione dello studio

Questo studio trasversale prevedeva di arruolare 6000 adulti che ricevevano LLT presso cliniche di cure primarie e secondarie in 18 paesi europei tra il 21 giugno 2017 e il 20 novembre 2018. La dimensione del campione pianificata è stata scelta per consentire stime precise della misura dell'esito primario all'interno di ciascun paese. Non ci sono state visite di studio formali e i pazienti sono stati contattati per la partecipazione alla loro visita clinica di routine. Il numero di pazienti in prevenzione primaria e secondaria arruolati in ciascun centro è stato limitato per garantire un rapporto complessivo di ~1:1. Sono stati inclusi i centri di assistenza secondaria specializzati in malattie coronariche, periferiche e cerebrali (arteriose) e i pazienti con queste manifestazioni patologiche sono stati arruolati rispettivamente con un rapporto complessivo di 1:2:2²⁰.

Figura 14: "Disegno dello studio Studio Da Vinci ¹⁹"



Criteri di ammissibilità

I principali criteri di inclusione includevano: avere un'età ≥ 18 anni; fornire il consenso informato; essere prescritto LLT all'immatricolazione o entro 12 mesi prima dell'immatricolazione; e avere una misurazione LDL-C registrata fino a 14 mesi prima dell'arruolamento (ottenuta indipendentemente dalla partecipazione a una sperimentazione clinica).

I principali criteri di esclusione includevano: una diagnosi di ipercolesterolemia familiare con una storia di eventi CV; comorbilità o circostanze personali che potrebbero influenzare il processo decisionale clinico; uno stato positivo al virus dell'immunodeficienza umana (HIV); gravidanza o allattamento; partecipare a una sperimentazione clinica interventistica entro 6 mesi prima della data di arruolamento; e un'aspettativa di vita di < 1 anno al momento dell'iscrizione.

Estrazione dati

I seguenti dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche durante una singola visita (di iscrizione) utilizzando un modulo di segnalazione elettronica standardizzato (e-CRF; InForm v6-0): dati demografici, storia medica passata rilevante, altezza, peso e pressione sanguigna; valore lipidico più recente registrato nei 14 mesi precedenti (compreso) la visita di iscrizione; LLT alla visita di immatricolazione e nei 12 mesi precedenti; storia di intolleranza a qualsiasi statina a qualsiasi dose; motivo della prescrizione di LLT in pazienti senza precedenti eventi cardiovascolari aterosclerotici (ASCVD); e farmaci concomitanti.

Obiettivi e risultati

L'obiettivo dello studio era descrivere in modo completo come l'LLT viene utilizzato in Europa per la prevenzione primaria e secondaria dell'ASCVD, in diversi contesti sanitari e popolazioni, al fine di valutare come la pratica attuale influisca sul raggiungimento degli obiettivi di C-LDL. L'outcome primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano gli obiettivi di C-LDL basati sul rischio raccomandati dalle linee guida ESC/EAS del 2016 mentre ricevevano LLT stabilizzato. Questo è stato valutato alla misurazione del C-LDL, con LLT stabilizzato definito come nessun cambiamento nella dose o nel regime per almeno 28 giorni prima della misurazione del C-LDL. Per gli individui definiti come prevenzione primaria alla misurazione del C-LDL, il rischio di morte CV a 10 anni è stato stimato utilizzando la valutazione sistematica del rischio coronarico (SCORE) e sono stati classificati come rischio basso-moderato, alto o molto alto secondo le linee guida ESC/EAS. I pazienti arruolati nella coorte di prevenzione primaria sulla base di condizioni quali diabete, ipercolesterolemia familiare e ridotta velocità di filtrazione glomerulare sono stati classificati secondo le categorie di rischio ESC/EAS (basso, moderato, alto, molto alto).

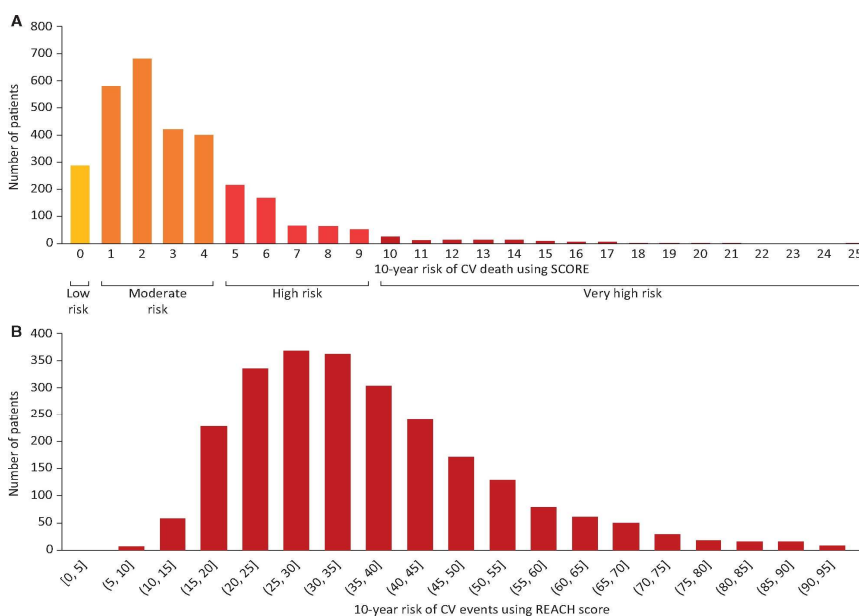
Tutti i pazienti definiti come prevenzione secondaria sono stati classificati come ad altissimo rischio. Il rischio CV stimato a 10 anni alla misurazione del C-LDL in gruppi ASCVD stabiliti è stato stimato utilizzando REACH.

Gli esiti secondari includevano l'uso di LLT (tipo, dose, frequenza; inclusa la terapia di combinazione), valutati alla data di arruolamento. Poiché lo studio è stato completato prima della pubblicazione delle linee guida ESC/EAS aggiornate del 2019, è stata condotta un'analisi post hoc della percentuale di pazienti che hanno raggiunto gli obiettivi di C-LDL raccomandati nelle linee guida del 2019 a scopo di confronto²⁰.

Profilo di rischio cardiovascolare

La distribuzione dei fattori di rischio CV era generalmente simile nei tre sottogruppi di ASCVD, sebbene quelli gestiti per l'arteriopatia periferica al momento dell'arruolamento avessero maggiori probabilità di avere una precedente storia di malattia vascolare in altri letti vascolari. Il rischio stimato di morte CV a 10 anni è stato calcolato per i pazienti in prevenzione primaria utilizzando SCORE (Figura 15A). Tra quelli valutabili anche per il raggiungimento dell'obiettivo di LDL-C, la maggioranza (67%) era a rischio basso-moderato (1391/2073), il 29% era ad alto rischio (593/2073) e pochi (4%) erano a rischio molto alto (89/2073). Il punteggio REACH stimato può essere calcolato per 2659 pazienti con ASCVD accertato (Figura 15B).L'82% (2188/2659) aveva un rischio previsto a 10 anni di eventi CV fatali e non fatali >20% e il 31% (820/2659) aveva un rischio >40%.

Figura 15: “Rischio cardiovascolare stimato a 10 anni alla misurazione del colesterolo lipoproteico a bassa densità nel gruppo di prevenzione primaria (A) e rischio stimato a 10 anni di eventi cardiovascolari fatali e non fatali alla misurazione del colesterolo lipoproteico a bassa densità nel gruppo di malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (B) ²⁰”



(A) I dati riportati si riferiscono a tutti i pazienti considerati prevenzione primaria alla misurazione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (n = 3142); di questi, 2073 erano in terapia ipolipemizzante stabilizzata alla misurazione del colesterolo lipoproteico a bassa densità e avevano dati disponibili per calcolare la valutazione sistematica del rischio coronarico e il rischio del tasso di filtrazione glomerulare.(B) i dati mostrati si riferiscono a tutti i pazienti considerati con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata alla misurazione del colesterolo lipoproteico a bassa densità (n = 2659); di questi, 2039 erano in terapia ipolipemizzante stabilizzata alla misurazione del colesterolo lipoproteico a bassa densità. CV, cardiovascolare; REACH, riduzione dell'aterotrombosi per la salute continua; SCORE, valutazione sistematica del rischio coronarico.

Tra i pazienti che ricevevano LLT stabilizzato e in cui era possibile valutare l'obiettivo di C-LDL, il 94% dei pazienti in prevenzione primaria (1944/2073) e il 94% (1912/2039) di quelli con ASCVD accertato stavano ricevendo una statina. Nella prevenzione primaria, l'uso di statine ad alta intensità è stato del 22% (448/2073). Le statine ad alta intensità sono state utilizzate più spesso nell'ASCVD conclamato [42% (858/2039)], con un uso proporzionalmente maggiore tra quelli trattati per la malattia coronarica [51% (240/470)] rispetto a quelli periferici [39% (320/818)] o malattia cerebrale [40% (298/751)]. In tutte le categorie di rischio, le statine a intensità moderata come monoterapia erano il regime più frequentemente utilizzato (Figura 12). Ezetimibe è stato utilizzato in combinazione con statine di intensità moderata o alta nel 9% dei pazienti (380/4122) e inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) utilizzati in combinazione con statine e/o ezetimibe nell'1% dei pazienti (49/4122) (Figura 12A)²⁰.

I benefici clinici attesi dal trattamento per abbassare il colesterolo lipoproteico a bassa densità per qualsiasi persona possono essere stimati; dipende dall'intensità della terapia, dal livello basale di colesterolo lipoproteico a bassa densità, dalla riduzione assoluta prevista del colesterolo lipoproteico a bassa densità e dal rischio basale stimato di malattia cardiovascolare aterosclerotica. L'intensità della terapia deve essere selezionata per ottenere la riduzione proporzionale raccomandata del colesterolo lipoproteico a bassa densità in base al rischio stimato della persona di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Moltiplicando la riduzione proporzionale del colesterolo lipoproteico a bassa densità per il livello basale di colesterolo lipoproteico a bassa densità di una persona si stima la riduzione assoluta prevista del colesterolo lipoproteico a bassa densità che è probabile che si raggiunga con quella terapia. Poiché ogni riduzione assoluta di 1,0 mmol/L del colesterolo lipoproteico a bassa densità è associata a una riduzione del 20% del rischio di eventi cardiovascolari, maggiori riduzioni assolute del colesterolo lipoproteico a bassa densità portano a riduzioni proporzionali maggiori del rischio. Moltiplicando la riduzione proporzionale del rischio atteso per la riduzione assoluta raggiunta del colesterolo lipoproteico a bassa densità per il rischio basale stimato di malattia cardiovascolare aterosclerotica di una persona determina la riduzione del rischio assoluto atteso per quella persona²¹.

Figura 16: “Benefici clinici attesi delle terapie ipocolesterolemizzanti delle lipoproteine a bassa densità²⁰”.

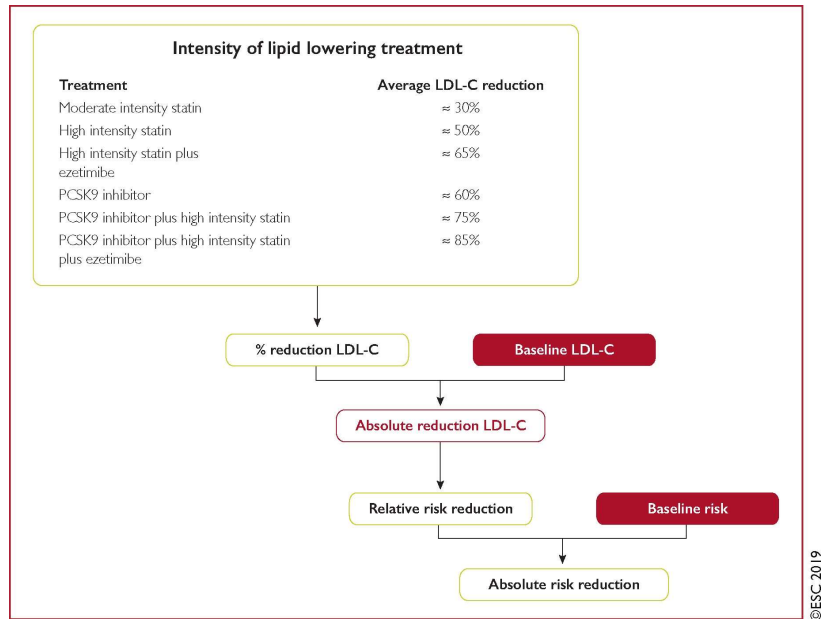
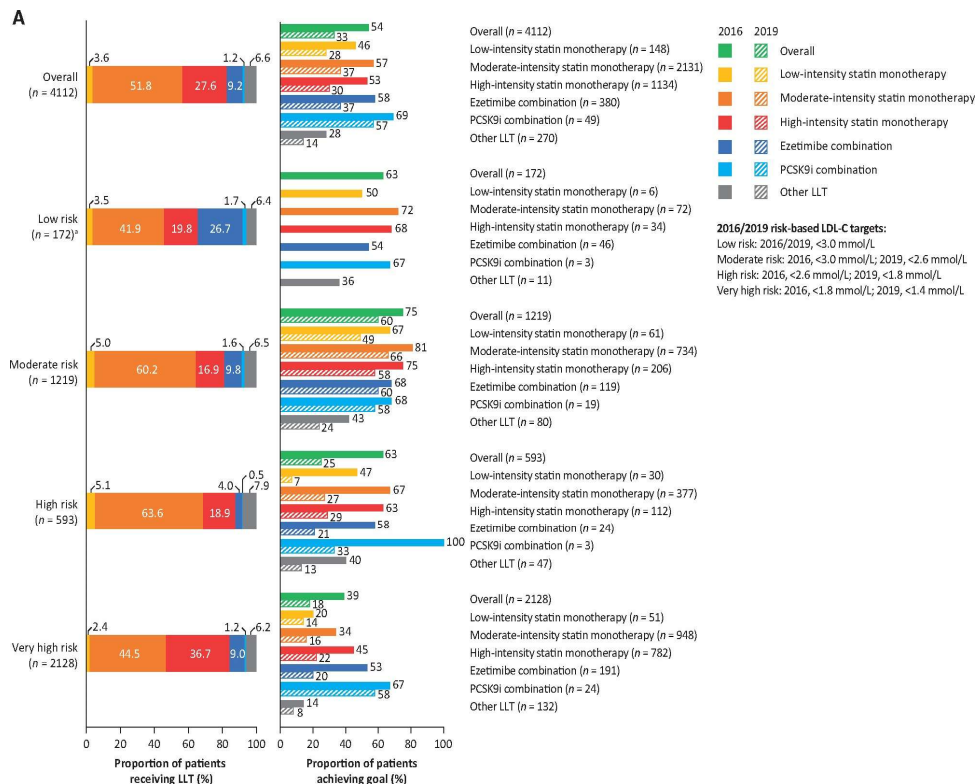
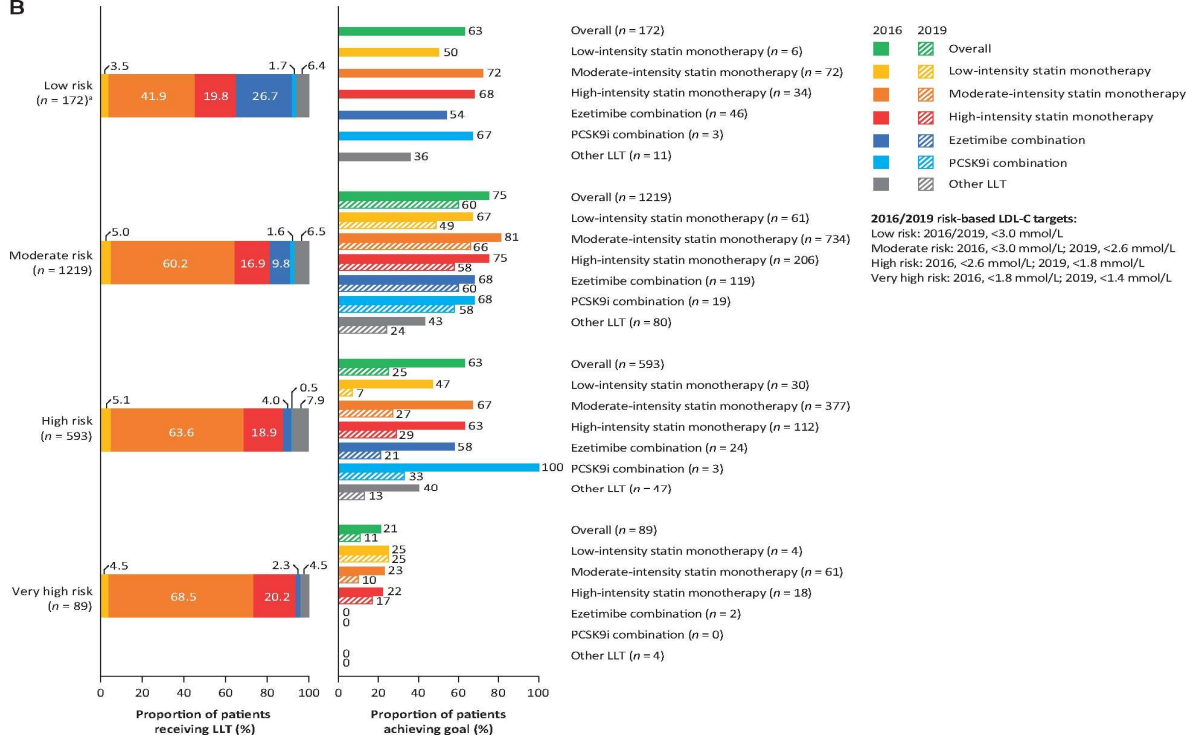


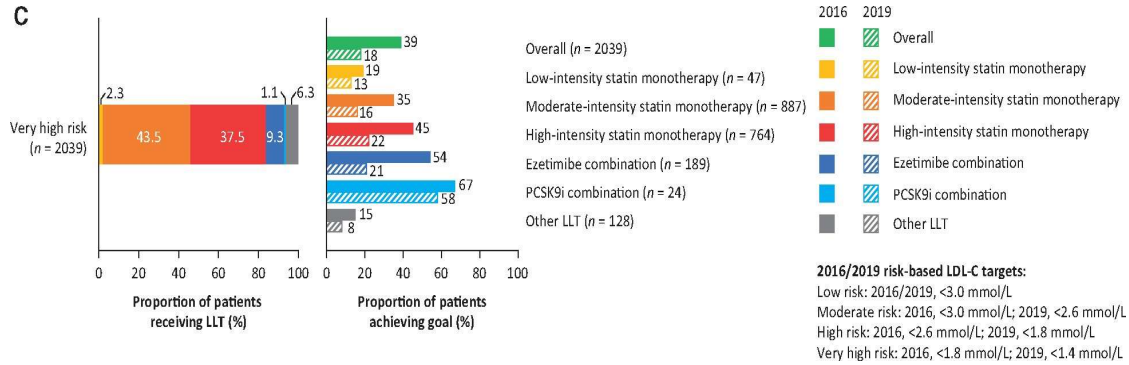
Figura 17: “European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society 2016 e 2019 raggiungimento degli obiettivi di colesterolo lipoproteico a bassa densità basato sul rischio tra i pazienti stabilizzati con regimi ipolipemizzanti riassunti per livello di rischio e regime con statine. (A) Il gruppo complessivo sintetizzato per livello di rischio e regime con statine (B) Il gruppo di prevenzione primaria sintetizzato per livello di rischio e regime con statine. (C) Il gruppo di malattia cardiovascolare aterosclerotica accertato²⁰.”



B



C



Raggiungimento degli obiettivi 2016 raccomandati dalla Società Europea di Cardiologia/European Atherosclerosis Society per il colesterolo lipoproteico a bassa densità

Il raggiungimento dell'obiettivo di C-LDL 2016 basato sul rischio complessivo è stato osservato nel 54% [95% intervallo di confidenza (CI) 52-56] dei pazienti. Stratificando i pazienti per rischio, il raggiungimento dell'obiettivo di C-LDL tra quelli a rischio basso, moderato, alto e molto alto è stato del 63% (95% CI 56-70), 75% (95% CI 73-78), 63% (95% CI 59-67) e 39% (95% CI 37-41), rispettivamente (Figura 17A). L'obiettivo di LDL-C <3,0 mmol/L raccomandato per le categorie di rischio basso-moderato è stato raggiunto nella maggior parte dei pazienti, indipendentemente dal regime di monoterapia con statine. Le differenze nel raggiungimento degli obiettivi con diversi regimi di monoterapia con statine erano più evidenti nei pazienti ad alto rischio in cui si raccomandava un obiettivo di C-LDL <1,8 mmol/L: bassa intensità, 20% (IC 95% 11-33); intensità moderata, 34% (IC 95% 31-37); ad alta intensità, 45% (IC 95% 41-48).

Per il gruppo di prevenzione primaria, la maggior parte dei pazienti era a rischio basso-moderato e il loro obiettivo di C-LDL <3,0 mmol/L è stato raggiunto nella maggioranza indipendentemente dalla dose di statina (66-80% di raggiungimento). Il raggiungimento degli obiettivi utilizzando la monoterapia con statine a bassa intensità è stato maggiore nei pazienti a rischio moderato al 67% (95% CI 55-78) rispetto al 25% (95% CI 5-70) nei pazienti a rischio molto alto (Figura 17B). Pochi pazienti a rischio molto alto hanno raggiunto obiettivi di C-LDL <1,8 mmol/L indipendentemente dal regime con statine: bassa intensità, 25% (95% CI 5-70); intensità moderata, 23% (IC 95% 14-35); ad alta intensità, 22% (IC 95% 9-45). Nel gruppo ad altissimo rischio, solo due pazienti hanno ricevuto potenti combinazioni di statine ed ezetimibe e nessuno dei due ha raggiunto il proprio obiettivo di C-LDL.

Tra i pazienti con ASCVD accertata, il 39% (IC 95% 37-41) ha raggiunto l'obiettivo ad altissimo rischio di C-LDL <1,8 mmol/L (Figura 17C) compreso tra il 36% (IC 95% 32-39) per malattia al 44% (95% CI 40-49) per malattia coronarica. Il raggiungimento dell'obiettivo è stato osservato in meno della metà dei pazienti indipendentemente dall'intensità delle statine quando utilizzato in monoterapia, ma era più probabile con l'uso di statine ad alta intensità [45% (IC 95% 42-49)]. Il raggiungimento dell'obiettivo era anche più probabile nei

pazienti trattati con statina in combinazione con ezetimibe o terapie con inibitori del PCSK9; 54% (IC 95% 47–61) e 67% (IC 95% 47–82), rispettivamente (Figura 17C).

Raggiungimento degli obiettivi di colesterolo lipoproteico a bassa densità delle linee guida della Società Europea di Cardiologia/Società Europea di Aterosclerosi 2019

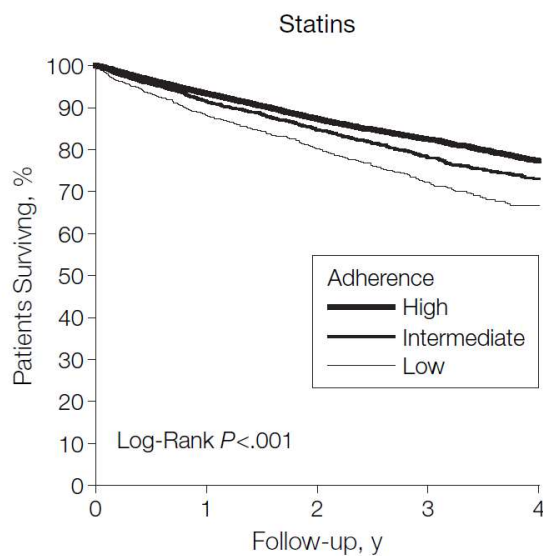
Complessivamente, meno pazienti hanno raggiunto gli obiettivi di C-LDL del 2019 rispetto agli obiettivi del 2016 [33% (95% CI 32–35) vs. 54% (95% CI 52–56)], con una minore probabilità di raggiungimento degli obiettivi con un rischio crescente, cioè obiettivo LDL-C inferiore (Figura 17A). Solo il 18% (IC 95% 17-20) dei pazienti ad alto rischio ha raggiunto obiettivi di C-LDL <1,4 mmol/L. Tra i pazienti ad alto rischio trattati con statine in monoterapia, il raggiungimento dell'obiettivo è stato del 14% (IC 95% 7–26), del 16% (IC 95% 13–18) e del 22% (IC 95% 19–25) in quelli che hanno ricevuto bassi -, statine a intensità moderata e ad alta intensità, rispettivamente. Complessivamente, il 37% (95% CI 32-42) dei pazienti che ricevevano la terapia di combinazione con ezetimibe e il 57% (95% CI 43-70%) di quelli che ricevevano la terapia di combinazione con inibitori PCSK9 hanno raggiunto il loro obiettivo di C-LDL basato sul rischio.

Nel gruppo di prevenzione primaria, tre quarti dei pazienti a rischio moderato hanno raggiunto gli obiettivi del 2016 (<3,0 mmol/L) rispetto al 60% degli obiettivi del 2019 (<2,6 mmol/L) e circa la metà e i due terzi hanno raggiunto Obiettivi del 2019 con la monoterapia con statine indipendentemente dalla potenza (Figura 17B). Tra gli individui ad alto e molto alto rischio, il raggiungimento degli obiettivi nel 2019 è stato circa la metà di quello del 2016 [25% (IC 95% 22–29) vs. 63% e 11% (IC 95% 6–20) vs. 21%, rispettivamente] (Figura 12B). Nei pazienti ad alto rischio trattati con statine in monoterapia, il raggiungimento dell'obiettivo di C-LDL (<1,8 mmol/L) variava dal 7% (IC 95% 2-21) in quelli trattati con statine a bassa intensità al 29% (IC 95% 21-38) per statine ad alta intensità. Tra coloro che hanno ricevuto la terapia di combinazione con ezetimibe o inibitori del PCSK9, il raggiungimento dell'obiettivo nei pazienti ad alto rischio è stato rispettivamente del 21% (95% CI 9-41) e del 33% (95% CI 6-79).

Nel gruppo ASCVD stabilito, il raggiungimento degli obiettivi nel 2019 è stato circa la metà di quello del 2016 [18% (IC 95% 17–20) e 39%, rispettivamente] (Figura 17C).

Anche con statine ad alta intensità, solo il 22% (95% CI 19-25) ha raggiunto gli obiettivi del 2019. Tra i pazienti che assumevano ezetimibe in combinazione con potenti statine inibitori del PCSK9 in combinazione con qualsiasi LLT, il raggiungimento dell'obiettivo era rispettivamente del 21% (95% CI 15-27) e del 58% (95% CI 39-76)²⁰.

Figura 18: “Stime di sopravvivenza per i pazienti che usano statine in base al livello di aderenza²²”



Discussione

Questo studio trasversale europeo, condotto nei 2 anni successivi all'iterazione del 2016 delle linee guida ESC/EAS sulla dislipidemia, mostra che, nel complesso, solo il 54% dei pazienti ha raggiunto l'obiettivo di C-LDL 2016 basato sul rischio, con un raggiungimento dell'obiettivo più alto tra individui a rischio CV più basso e più basso tra quelli a rischio più elevato. Poiché i primi studi sui registri sono stati condotti oltre 20 anni fa²³, è evidente che i livelli medi di LDL-C sono diminuiti con l'uso di LLT, tuttavia, il raggiungimento degli obiettivi rimane basso tra quelli a rischio più elevato. Sebbene gli obiettivi ESC/EAS LDL-C per i pazienti ad altissimo rischio non distinguano tra prevenzione primaria e secondaria, è stato osservato un maggiore uso 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 nel 22% dei pazienti in prevenzione primaria ad altissimo rischio e nel 45% dei pazienti con ASCVD accertata. Tra i pazienti con ASCVD, l'uso di statine

ad alta intensità era maggiore tra quelli trattati per malattia coronarica rispetto a malattia periferica o cerebrale.

Dopo il completamento dello studio, sono state pubblicate le linee guida ESC/EAS aggiornate del 2019. Queste linee guida sostengono una riduzione $\geq 50\%$ del C-LDL dallo stato non trattato oltre a obiettivi di C-LDL più bassi e più severi ($< 1,8$ e $< 1,4$ mmol/L per quelli ad alto e molto alto rischio, rispettivamente, e $< 2,6$ mmol/l per i soggetti a rischio moderato). Lo studio DA VINCI offre l'opportunità di valutare l'impatto di questi aggiornamenti delle linee guida sulla futura pratica clinica. Ad esempio, dopo che le linee guida sui lipidi del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) sono state aggiornate nel 2014, ponendo maggiore enfasi sull'uso di regimi di statine più potenti, è stato stimato che, su 3,3 milioni di individui con ASCVD nel Regno Unito, 2,4 milioni richiederebbero un aumento della titolazione delle statine per raggiungere la piena concordanza con le linee guida aggiornate.

Tra i pazienti in prevenzione primaria, i cambiamenti nelle raccomandazioni ESC/EAS tra il 2016 e il 2019 hanno avuto scarso impatto sui pazienti nel gruppo a rischio moderato. Mentre il raggiungimento degli obiettivi complessivi in DA VINCI è diminuito del 15% quando gli obiettivi sono scesi al di sotto di 2,6 mmol/L, l'obiettivo del 2019 è stato ampiamente raggiunto con la monoterapia con statine a intensità moderata o alta. Tuttavia, il raggiungimento degli obiettivi nei pazienti ad alto e molto alto rischio è diminuito di circa la metà, raggiungendo rispettivamente solo il 25% e l'11%, riflettendo la difficoltà di raggiungere obiettivi ancora più rigorosi. Le statine di intensità moderata raggiungono in media una riduzione del $\sim 30\text{--}50\%$ del C-LDL²¹; pertanto, per ottenere la riduzione raccomandata di almeno il 50%, tre quarti dei pazienti in prevenzione primaria ad alto e molto alto rischio e metà dei pazienti in prevenzione secondaria trattati con statine a intensità moderata dovrebbero almeno raddoppiare la dose. Tuttavia, raddoppiando le dosi di statine in media si ottiene solo un ulteriore abbassamento del 6% di colesterolo LDL.

Poiché i livelli di LDL-C stabilizzati erano 2,36 mmol/L per coloro che ricevevano statine di intensità moderata in monoterapia, è improbabile che il 67% dei pazienti che attualmente non riescono a raggiungere gli obiettivi del 2019 raggiungano con successo gli obiettivi aumentando il dosaggio delle sole statine.

Coloro che non raggiungono gli obiettivi più probabilmente richiedono terapie aggiuntive non a base di statine, come ezetimibe o inibitori del PCSK9, che potrebbero ridurre il C-LDL rispettivamente di un ulteriore 20–25% e 50–60%. Nel presente studio, mentre l'uso di ezetimibe e inibitori del PCSK9 in combinazione con le statine è stato basso (9% e 1%, rispettivamente), rispetto alla monoterapia con statine, una percentuale più elevata di pazienti che hanno ricevuto queste terapie di combinazione ha raggiunto il C-LDL 2019 più basso obiettivi (rispettivamente 37% e 57%). Estrapolando i risultati alla più ampia popolazione europea di circa 454 milioni, di cui circa 22,3 milioni di pazienti hanno ASCVD, è probabile che ben 18 milioni di pazienti affetti da ASCVD in tutta Europa necessitino di LLT non statinico aggiuntivo per raggiungere gli obiettivi del 2019. Ogni riduzione assoluta di 1 mmol/L del C-LDL ottenuta con le statine riduce la mortalità per tutte le cause di circa il 10% e gli eventi vascolari maggiori del 22%²⁴. Pertanto, le linee guida, comprese quelle di ESC/EAS, si sono mosse verso la raccomandazione di una riduzione di almeno il 50% del C-LDL, oltre al raggiungimento di obiettivi specifici per il C-LDL per i soggetti a più alto rischio. Ciò ha lo scopo di scoraggiare l'uso di regimi di statine meno potenti in pazienti ad alto o molto alto rischio i cui livelli di C-LDL sono vicini all'obiettivo e che, utilizzando un approccio basato solo sull'obiettivo, potrebbero potenzialmente ricevere una riduzione non ottimale del C-LDL, nonostante apparentemente in porta. A questo proposito, lo studio offre approfondimenti nella pratica clinica. Tra i pazienti in prevenzione primaria, ad alto e molto alto rischio, la terapia con statine a intensità moderata era il regime più comunemente usato (64% e 69%, rispettivamente). Sebbene l'obiettivo del 2016 di <2,6 mmol/L per i pazienti ad alto rischio sia stato raggiunto nel 47-67% di coloro che utilizzavano statine di varia intensità in monoterapia, il raggiungimento dell'obiettivo di rischio molto alto di <1,8 mmol/l è stato raggiunto solo dal 22-25% dei pazienti a rischio molto alto con statine in monoterapia da bassa ad alta intensità. Questi dati evidenziano l'opportunità di ottimizzare il trattamento del C-LDL nella pratica clinica. Vale a dire, la necessità di ottimizzare prima il dosaggio delle statine, massimizzando così la riduzione del C-LDL, pur riconoscendo che obiettivi di C-LDL inferiori potrebbero non essere raggiungibili con la monoterapia e la potenziale necessità di ulteriori LLT non-statine. Ciò è particolarmente rilevante, ad esempio, per il 33% dei pazienti nel presente studio con un rischio SCORE stimato di morte CV a 10 anni ≥5% (rischio alto e molto alto).

Sebbene le statine ad alta intensità siano state utilizzate più frequentemente nei pazienti con ASCVD rispetto ai pazienti ad altissimo rischio in prevenzione primaria, solo il 22% degli individui con ASCVD che hanno ricevuto in monoterapia con statine ad alta intensità ha raggiunto l'obiettivo 2019 di C-LDL inferiore a 1,4 mmol/L, rispetto al 45% che ha raggiunto l'obiettivo di C-LDL del 2016 inferiore a 1,8 mmol/L. Tra i pazienti con ASCVD in monoterapia con statine di intensità moderata, solo il 16% ha raggiunto l'obiettivo di C-LDL del 2019 (contro il 35% che ha raggiunto l'obiettivo del 2016). Poiché il C-LDL medio tra i pazienti con ASCVD nel nostro studio era superiore a 2 mmol/L, aumentando l'intensità della statina da moderata ad alta, ad esempio da atorvastatina 10-20 mg o rosuvastatina 5-10 mg a atorvastatina 40-80 mg o rosuvastatina 20-40 mg, rispettivamente, offrirebbe solo un'ulteriore riduzione del 6-12% di LDL-C.

Pertanto, per la maggior parte dei pazienti, un obiettivo di C-LDL <1.4 mmol/l sarebbero irraggiungibili con la monoterapia. A questo proposito, i dati offrono ulteriori approfondimenti sui potenziali benefici della terapia combinata.

Sebbene il 54% dei pazienti affetti da ASCVD trattati con regimi di statine ad intensità da moderata ad alta con ezetimibe abbia raggiunto livelli di C-LDL inferiori a 1,8 mmol/L, solo il 21% ha raggiunto livelli inferiori a 1,4 mmol/L. In confronto, nel piccolo numero di pazienti con ASCVD che hanno ricevuto inibitori della PCSK9 in combinazione con altri LLT, il 67% e il 58% dei pazienti con ASCVD ha raggiunto livelli di C-LDL rispettivamente inferiori a 1,8 e 1,4 mmol/L.

Il raggiungimento degli obiettivi da solo, senza considerare i tassi di eventi di base, fornisce informazioni limitate per guidare le future politiche di salute pubblica per allocare risorse ad aree di necessità insoddisfatte. L'utilizzo del punteggio REACH per stimare il rischio di eventi CV ha suggerito che oltre l'80% dei pazienti con ASCVD nel presente studio aveva un rischio residuo a 10 anni >20% e un terzo aveva un rischio residuo >40%. La riduzione del C-LDL da oltre 2 mmol/L a meno di 1,4 mmol/L potrebbe offrire una riduzione relativa dell'~11% degli eventi CV e una riduzione relativa del 5% della mortalità, 10 e quindi offre notevoli benefici per la salute della popolazione in condizioni di rischio molto elevato pazienti in tutta Europa. L'accettazione di farmaci ad alto costo all'interno dei sistemi sanitari e una maggiore consapevolezza dei livelli di LDL-C raccomandati dalle linee guida ESC/EAS possono dipendere dal valore clinico percepito di queste terapie e obiettivi, che varierà. Alcuni medici possono attribuire maggiore valore alla prevenzione di esiti come la

mortalità totale, mentre altri attribuiranno maggiore valore alla prevenzione di importanti eventi non fatali. Da notare, l'alto rischio previsto a 10 anni in DA VINCI sottolinea l'importanza del controllo di tutti i fattori di rischio, compresi i lipidi, come mezzo per migliorare la salute della popolazione. I punti di forza e i limiti dello studio meritano di essere presi in considerazione. Lo studio si basa su registri precedenti²⁵ includendo i dati di diversi paesi non studiati in precedenza da strutture di assistenza primaria e specialistiche di assistenza secondaria che gestiscono gruppi meno studiati, come malattie periferiche e cerebrali, nonché malattie coronariche, in modo sistematico durante lo stesso lasso di tempo. Inoltre, i ricercatori sono stati in grado di quantificare il grande cambiamento nella pratica clinica che sarà richiesto in tutta Europa per soddisfare le ultime linee guida del 2019. Poiché i livelli lipidici non trattati non erano disponibili, non è possibile quantificare in quale misura sia stata raggiunta la riduzione $\geq 50\%$ del C-LDL rispetto al basale, nelle raccomandazioni, e pertanto è stato utilizzato l'uso di statine ad alta intensità come proxy. Inoltre, i pregiudizi del medico nella scelta dell'LLT, i livelli di C-LDL pre-trattamento e le restrizioni prescrittive locali potrebbero aver influenzato le nostre osservazioni sul raggiungimento degli obiettivi²⁰.

CONCLUSIONE

Le patologie cardiovascolari rimangono purtroppo tra le prime cause di morte a livello globale nonostante l'armamentario farmacologico suggerito dalle linee guida però negli ultimi 5 /10 anni sono stati effettuati notevoli progressi nella comprensione del ruolo lipidico nelle patologie cardiovascolari. Alcuni concetti, ritenuti fondamentali, sono stati rivisti soprattutto per quanto riguarda la patologia aterosclerotica e il ruolo del LDL nella malattia. La terapia e il controllo farmacologico per ridurre e/o prevenire l'innalzamento del livello lipidico è rimasta per lo più la stessa negli ultimi 20 anni. Sia per costi e sia per efficacia gli inibitori di HMG-CoA reduttasi rimangono i farmaci di prima scelta per trattare le dislipidemie, ma come noto gli effetti collaterali come mialgia e possibile rabdomiolisi portano ad una riduzione della clearance. La propensione delle statine a interagire con altri farmaci a livello farmacodinamico o farmacocinetico, che varia tra le diverse statine, fa nascere il bisogno di diversificare la terapia ipolipemizzante cercando di ridurre la concentrazione di statina utilizzata dai pazienti. La strada della monoterapia statinica si sta direzionando verso una poli-terapia con l'introduzione di nuovi agenti come Ezetimibe e gli inibitori di PCSK-9. Quest'ultimi potrebbero diventare i farmaci di prima scelta nel trattamento di un profilo lipidico alterato poiché presentano un'alta specificità inter e intrapaziente e abbassano i possibili effetti collaterali dovuti, ad esempio, a sovradosaggio o interazioni farmacologiche ma i costi elevati e i "pochi" studi effettuati non permettono ancora ai PCSK-9i di superare l'uso delle statine. Bisogna far presente che gli studi sperimentali su nuovi target e nuovi agenti farmacologici continuano a proseguire, come ad esempio Inclisiran, un possibile futuro farmaco di prima scelta. Come riportato nello studio DA VINCI, pur rispettando le linee guida ESC/EAS i livelli di C-LDL non sono quelli aspettati e sempre lo studio dimostra che tra i pazienti che hanno ricevuto LLT, meno della metà dei pazienti in prevenzione primaria e secondaria ad alto/altissimo rischio ha raggiunto gli obiettivi di C-LDL del 2016, con circa un quinto che ha raggiunto gli obiettivi inferiori del 2019. L'importanza clinica dei dati ottenuti dovrebbe essere considerata. Il mancato raggiungimento dei valori di LDL-C raccomandati dalle linee guida ESC/EAS in 18 paesi europei può indicare problemi sistematici nel sistema sanitario come la mancanza di familiarità da parte dei medici con le raccomandazioni delle linee guida ESC/EAS, i costi elevati di farmaci come gli inibitori PCSK9, la riluttanza dei pazienti ad accettare LLT ad alta intensità o la preoccupazione per gli eventi avversi associati alle statine.

RIFERIMENTI

- (1) Pirillo, A.; Casula, M.; Olmastroni, E.; Norata, G. D.; Catapano, A. L. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol* **2021**, *18* (10), 689-700. DOI: 10.1038/s41569-021-00541-4.
- (2) Björkegren, J. L. M.; Lusis, A. J. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell* **2022**, *185* (10), 1630-1645. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.004.
- (3) Libby, P.; Buring, J. E.; Badimon, L.; Hansson, G. K.; Deanfield, J.; Bittencourt, M. S.; Tokgözoğlu, L.; Lewis, E. F. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* **2019**, *5* (1), 56. DOI: 10.1038/s41572-019-0106-z.
- (4) Libby, P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* **2021**, *592* (7855), 524-533. DOI: 10.1038/s41586-021-03392-8.
- (5) Maxwell, W. D.; Ramsey, L. B.; Johnson, S. G.; Moore, K. G.; Shtutman, M.; Schoonover, J. H.; Kawaguchi-Suzuki, M. Impact of Pharmacogenetics on Efficacy and Safety of Statin Therapy for Dyslipidemia. *Pharmacotherapy* **2017**, *37* (9), 1172-1190. DOI: 10.1002/phar.1981.
- (6) Gallego-Colon, E.; Daum, A.; Yosefy, C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol* **2020**, *878*, 173114. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173114.
- (7) De Angelis, G. The influence of statin characteristics on their safety and tolerability. *Int J Clin Pract* **2004**, *58* (10), 945-955. DOI: 10.1111/j.1368-5031.2004.00355.x.
- (8) Omar, M. A.; Wilson, J. P.; Cox, T. S. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* **2001**, *35* (9), 1096-1107. DOI: 10.1345/aph.10228.
- (9) Hoffman, K. B.; Kraus, C.; Dimbil, M.; Golomb, B. A. A survey of the FDA's AERS database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. *PLoS One* **2012**, *7* (8), e42866. DOI: 10.1371/journal.pone.0042866.
- (10) Phan, B. A.; Dayspring, T. D.; Toth, P. P. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* **2012**, *8*, 415-427. DOI: 10.2147/VHRM.S33664.
- (11) Choi, J. Y.; Na, J. O. Pharmacological Strategies beyond Statins: Ezetimibe and PCSK9 Inhibitors. *J Lipid Atheroscler* **2019**, *8* (2), 183-191. DOI: 10.12997/jla.2019.8.2.183.
- (12) Urban, D.; Pöss, J.; Böhm, M.; Laufs, U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* **2013**, *62* (16), 1401-1408. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.056.
- (13) Do, R. Q.; Vogel, R. A.; Schwartz, G. G. PCSK9 Inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. *Curr Cardiol Rep* **2013**, *15* (3), 345. DOI: 10.1007/s11886-012-0345-z.
- (14) Schwartz, G. G.; Steg, P. G.; Szarek, M.; Bhatt, D. L.; Bittner, V. A.; Diaz, R.; Edelberg, J. M.; Goodman, S. G.; Hanotin, C.; Harrington, R. A.; et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* **2018**, *379* (22), 2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
- (15) Sabatine, M. S.; Giugliano, R. P.; Keech, A. C.; Honarpour, N.; Wiviott, S. D.; Murphy, S. A.; Kuder, J. F.; Wang, H.; Liu, T.; Wasserman, S. M.; et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* **2017**, *376* (18), 1713-1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664.
- (16) Strøm, T. B.; Tveten, K.; Leren, T. P. PCSK9 acts as a chaperone for the LDL receptor in the endoplasmic reticulum. *Biochem J* **2014**, *457* (1), 99-105. DOI: 10.1042/BJ20130930.

- (17) Ray, K. K. Changing the paradigm for post-MI cholesterol lowering from intensive statin monotherapy towards intensive lipid-lowering regimens and individualized care. *Eur Heart J* **2021**, *42* (3), 253-256. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa1008.
- (18) Khvorova, A. Oligonucleotide Therapeutics - A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med* **2017**, *376* (1), 4-7. DOI: 10.1056/NEJMp1614154.
- (19) Zaid, A.; Roubtsova, A.; Essalmani, R.; Marcinkiewicz, J.; Chamberland, A.; Hamelin, J.; Tremblay, M.; Jacques, H.; Jin, W.; Davignon, J.; et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): hepatocyte-specific low-density lipoprotein receptor degradation and critical role in mouse liver regeneration. *Hepatology* **2008**, *48* (2), 646-654. DOI: 10.1002/hep.22354.
- (20) Ray, K. K.; Molemans, B.; Schoonen, W. M.; Giovas, P.; Bray, S.; Kiru, G.; Murphy, J.; Banach, M.; De Servi, S.; Gaita, D.; et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* **2021**, *28* (11), 1279-1289. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa047.
- (21) Mach, F.; Baigent, C.; Catapano, A. L.; Koskinas, K. C.; Casula, M.; Badimon, L.; Chapman, M. J.; De Backer, G. G.; Delgado, V.; Ference, B. A.; et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* **2020**, *41* (1), 111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- (22) Rasmussen, J. N.; Chong, A.; Alter, D. A. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* **2007**, *297* (2), 177-186. DOI: 10.1001/jama.297.2.177.
- (23) EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* **1997**, *18* (10), 1569-1582. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015136.
- (24) Mihaylova, B.; Emberson, J.; Blackwell, L.; Keech, A.; Simes, J.; Barnes, E. H.; Voysey, M.; Gray, A.; Collins, R.; Baigent, C.; et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* **2012**, *380* (9841), 581-590. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5.
- (25) Ferrieres, J.; De Ferrari, G. M.; Hermans, M. P.; Elisaf, M.; Toth, P. P.; Horack, M.; Brudi, P.; Lautsch, D.; Bash, L. D.; Baxter, C. A.; et al. Predictors of LDL-cholesterol target value attainment differ in acute and chronic coronary heart disease patients: Results from DYSIS II Europe. *Eur J Prev Cardiol* **2018**, *25* (18), 1966-1976. DOI: 10.1177/2047487318806359.