



PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno IX - N. 2, 2017

ISSN 2039-8360

● **MEDICINA DELLE ESIGENZE E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA:
L'IMPORTANZA DI ADEGUARSI?**

● **ACIDO ACETILSALICILICO A BASSO DOSAGGIO E PREVENZIONE PRIMARIA
DELL'ICTUS CEREBRI. CENTOVENTI ANNI DI DATI EPIDEMIOLOGICI E STUDI CLINICI**

● **IPERTENSIONE ARTERIOSA: CORRETTA MISURAZIONE E VALUTAZIONE GLOBALE.
DUE STRUMENTI PER UNA CORRETTA ASSISTENZA AL PAZIENTE IPERTESO**

● **PUFA N-3 IN PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE**

● **LO STUDIO FOURIER: UN NUOVO PARADIGMA
NELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE**



Medicina delle esigenze e appropriatezza terapeutica: l'importanza di adeguarsi? <i>Claudio Borghi</i>	4
Acido acetilsalicilico a basso dosaggio e prevenzione primaria dell'ictus cerebri. Centoventi anni di dati epidemiologici e studi clinici <i>Claudio Ferri</i>	6
Ipertensione arteriosa: corretta misurazione e valutazione globale. Due strumenti per una corretta assistenza al paziente iperteso <i>Andrea Ungar</i>	10
PUFA N-3 in prevenzione cardiovascolare <i>Agostino Virdis</i>	16
LO STUDIO FOURIER: un nuovo paradigma nella prevenzione cardiovascolare <i>Pasquale Perrone Filardi, Fabio Marsico</i>	21

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancia
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura

20.500 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

*Copyright ©2017 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.*

Medicina delle esigenze e appropriatezza terapeutica: l'importanza di adeguarsi?

Claudio Borghi
Università di Bologna, Bologna

Tra i numerosi problemi che la medicina moderna ha posto prepotentemente sul tappeto della gestione clinica dei pazienti, uno di quelli di maggiore rilevanza è certamente rappresentato dalla necessità di un impiego razionale ed efficace della terapia farmacologica. Il proliferare di risultati più o meno rilevanti di studi clinici controllati ha progressivamente arricchito il panorama di soluzioni terapeutiche raccomandate la cui origine è rappresentata, purtroppo, da casistiche cliniche poco aderenti alla realtà di tutti i giorni che è fatta soprattutto di pazienti anziani, pluripatologici e multitrattati. Le stesse linee guida che sulle evidenze basano il proprio centro nevragico, suggeriscono interventi che spesso sono proposti in una logica di "egoistico pragmatismo" che antepone raccomandazioni basate sul rispetto della evidenza ottenuta in un certo ambito, alla complessità del substrato sul quale le stesse raccomandazioni si innestano con risultati certamente non prevedibili anche in presenza di solide evidenze sostenute da numerosi zero dopo la magica "p". Tutto questo spesso associato al fatto che, con frequenza crescente, le raccomandazioni proposte dalle linee guida sono basate sulle cosiddette "opinioni dell'esperto" (% superiore al 35% nelle recenti linee guida cardiovascolari) che, nel tentativo di proporre comunque una soluzione, riducono ulteriormente la possibilità di tenere conto di tutte le possibili variabili in gioco con conseguente incremento del rischio che gli aspetti di sicurezza di impiego e tossicità vengano a prevalere sulle probabilità di efficacia clinica (1).

Le soluzioni possibili di questo importante problema sono naturalmente molteplici e vanno dalla mancata prescrizione (antitetica alla deontologia), all'impiego di ridotte dosi o eccessivamente frazionate di farmaci altresì efficaci fino all'intervento arbitrario nei confronti dello schema di terapia generale con sforbiciate basate sulla

tollerabilità o presunta efficacia delle diverse molecole in gioco che non necessariamente si traducono nel risultato atteso e che, molto spesso, sottraggono farmaci di valore primario che, notoriamente, sono anche quelli di impiego più "scivoloso".

Il problema ha oggi una enorme rilevanza universale in ragione delle dimostrazioni che l'allungamento della vita media non solo produce soggetti diversi da quelli oggetto di studio, ma modifica progressivamente, ma insensibilmente il medesimo soggetto che con l'avanzare della età e il sommarsi di condizioni para-fisiologiche o patologiche che lo affliggono diventa un substrato diverso da quello oggetto della prescrizione iniziale e come tale deve essere sottoposto ad un progressivo progresso di revisione critica che oggi viene indicato come "**medical reconciliation**" e rappresenta la base dinamica della medicina moderna, soprattutto nei confronti delle malattie cardiovascolari ed i problemi correlati (2). Tale processo predeve un riaggiustamento dell'approccio clinico-terapeutico al paziente basato su una costante revisione delle sue caratteristiche e della sua risposta e potrebbe rappresentare la crisi funzionale tra i principi di buona pratica clinica e la necessità di raggiungere la migliore applicazione possibile in ogni singolo paziente. La sua applicazione rappresenta uno dei tanti esempi di un ritorno sul palcoscenico della medicina del giudizio clinico e del paziente che rappresenta l'elemento di snodo decisionale mentre evidenze degli studi e linee guida costituiscono un insieme di principi di fondo che possono aiutare a raggiungere decisioni più efficaci in una logica che però vede la decisione clinica come elemento trainante e non subordinato.

Numerosi sono stati i tentativi di applicare una pratica clinica ispirata alla riconciliazione soprattutto in ambito cardio-

vascolare dove maggiore è la pressione da parte dei documenti di consenso, ma la assenza di principi codificati ha, fino ad oggi, condizionato in senso sfavorevole il successo di tale approccio con la conseguenza che è ancora elevatissimo il numero di pazienti nei quali le terapia vengono gestite in modo eccessivo, riduttivo o solo parzialmente efficace. Il modo più elementare di affrontare il problema è certamente quello di una revisione critica tra la terapia del paziente al controllo iniziale dopo l'intervento medico sia esso ambulatoriale o nosocomiale, ma anche questo approccio manca di alcuni elementi di valutazione obiettiva per la natura multivariata dei motivi che influenzano le decisioni terapeutiche e gli eventuali aggiustamenti delle stesse.

Proprio la definizione di alcuni principi fondanti sui quali poggiare una procedura di revisione sistematica del problema, potrebbe rappresentare il punto di partenza per la attuazione sistematica di un processo di riconciliazione terapeutica su quale ricostruire un ambito importante della medicina che oggi non trova una valutazione basata su principi comuni. Il primo ed indispensabile punto ha la volontà comune di affrontare il problema che implica una maggiore comunicazione tra le diverse componenti coinvolte nella gestione della medicina clinica (soprattutto quella medica). In particolare sarebbe necessario raggiungere un accordo sui farmaci (ed anche sostanze non farmacologiche) che possono rappresentare un elemento che richiama la attenzione sulla potenziale pericolosità o futilità nell'ambito dello schema di terapia e sul quale concentrare il massimo della attenzione nel definirne la reale necessità di impiego nel paziente in esame. Alle componenti clinico-terapeutiche coinvolte nel processo decisionale, vanno naturalmente aggiunti tutti i possibili elementi esterni al processo medico in senso stretto, ma che in qualche modo entrano nel processo gestionale della terapia e potrebbero fornire informazioni preziose di tipo soggettivo e rappresentare un reale elemento di verifica della efficacia delle decisioni riconciliative che, come sempre in medicina, potrebbero essere in eccesso o in difetto.

Quale ricaduta ci possiamo aspettare da un processo come quello descritto in precedenza? Certamente un aumento della efficienza terapeutica e della gestione clinica della patologia che potrebbe risultare particolarmente vantaggioso in ambito cardiovascolare. In primo luogo una adeguata gestione della terapia, potrebbe depurare la prognosi dagli influssi sfavorevoli degli effetti indesiderati quali risultano dall'impiego di dosaggi incongrui dei

farmaci, dalla duplicazione di farmaci analoghi o dallo sviluppo di interazioni farmacologiche che oggi sono reponibili di una percentuale rilevante dei ricoveri presso le strutture di degenza e che potrebbero essere evitabili con una gestione razionale delle riconciliazione terapeutica. In secondo luogo è possibile ipotizzare che il riordino dell'approccio alla terapia che sottende ad un processo di riconciliazione dinamico sia basato su una documentazione facilmente accessibile ed utilizzabile da parte del paziente o del suo "entourage" e che dovrebbe tradursi in un miglioramento della aderenza al trattamento e con esso in una maggiore efficienza della strategia di intervento. In questa ottica un ruolo fondamentale potrebbe essere svolto da strumenti di natura elettronica che non sono in grado di ricapitolare rapidamente l'attuale, ma possano rappresentare la base per le decisioni successive in presenza di una traccia sugli aspetti storici e rivelatesi inadeguati alla luce della logica di riconciliazione individuale. Il terzo e probabilmente più rilevante aspetto per il sistema sanitario, è il notevole risparmio di risorse che potrebbe derivare dal dinamismo di riconciliazione terapeutica che risulterebbe in grado di contenere sia la spesa farmaceutica che quella ospedaliera con una sorta di risparmio correlato a questi due elementi fondamentali per cui al contenimento e razionalizzazione della terapia dovrebbe corrispondere la riduzione percentuale degli accessi assistenziali evitabili.

Naturalmente la visione apparentemente semplicistica del problema richiede un processo di implementazione non semplicissimo, ma dettato da principi incontrovertibili sui quali basare la fase operativa. Il recupero di professionalità e di discrezione della azione medica sulla base del profilo clinico del paziente rappresenta però il perno centrale di questo processo di adeguamento dinamico della medicina che non può continuare solo a produrre evidenze incontrovertibili, ma limitate e deve cercare di trasferire nella pratica clinica giornaliera i suoi principi di efficacia che si integrino come un piatto basato su una buona ricetta di cucina e non sulla preparazione di un sandwich stratificato fatto di buone materie prime, ma la cui combinazione potrebbe risultare indigesta.

Bibliografia essenziale

1. Agency for Healthcare Research and Quality. Patient safety primer: medication reconciliation. <https://psnet.ahrq.gov/primer/primer/1/medication-reconciliation>
2. Rose AJ, Fisher SH, Paasche-Orlow MK. Beyond the medical reconciliation. The correct medication list. JAMA. 2017 May 23;317(20):2057-2058.

Acido acetilsalicilico a basso dosaggio e prevenzione primaria dell'ictus cerebri.

Centoventi anni di dati epidemiologici e studi clinici

Claudio Ferri
Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA

Il dibattito sulla capacità dell'acido acetilsalicilico di prevenire non solo l'infarto del miocardio, bensì anche la cerebrovasculopatia acuta, non smette di accendersi periodicamente, ormai da decenni

Il razionale nell'uso dell'acido acetilsalicilico in prevenzione primaria: focus sull'ictus cerebri

Il dibattito sulla capacità dell'acido acetilsalicilico di prevenire non solo l'infarto del miocardio, bensì anche la cerebrovasculopatia acuta, non smette di accendersi periodicamente, ormai da decenni. In accordo con ciò, una recente meta-analisi a cura della *Preventive Services Task Force* statunitense (1) ha messo in evidenza come l'acido acetilsalicilico - generalmente - sia in grado certo di ridurre, per la verità assai modestamente, l'ictus cerebri non fatale in prevenzione primaria (rischio relativo, RR = 0.95, intervallo di confidenza al 95% 0.85-1.06). Considerando, tuttavia, i 68.734 casi in cui l'acido acetilsalicilico era stato utilizzato al dosaggio appropriato (100 mg oppure inferiore), la riduzione dell'ictus cerebri non fatale arrivava quasi a triplicare, divenendo significativa e ben più marcata rispetto al dato globale (RR = 0.86, intervallo di confidenza al 95% 0.76-0.98). Di consistente interesse clinico, la riduzione dell'ictus cerebri non fatale si inseriva nel contesto di una riduzione della mortalità cardiovascolare - per tutte le dosi di acido acetilsalicilico usate - pari al 6% (RR = 0.94, intervallo di confidenza al 95% 0.86-1.03). Sempre del 6% era anche la riduzione della mortalità globale, in presenza però di limiti di confidenza molto più ristretti (RR =

0.94, intervallo di confidenza al 95% 0.89-0.99) (1). Un risultato, pertanto, non certo esaltante, ma sicuramente orientato in una direzione protettiva nella popolazione generale, in prevenzione quindi rigorosamente primaria. In assonanza con tale assunto, escludendo dalla meta-analisi i pazienti in terapia con dosi di acido acetilsalicilico superiori a 100 mg al giorno, vale a dire con dosi diverse da quelle comunemente usate in chiave preventiva, era possibile rilevare anche la tendenza verso una riduzione della mortalità totale (RR = 0.95, intervallo di confidenza al 95% 0.89-1.01) e cardiovascolare (RR = 0.97, intervallo di confidenza al 95% 0.85-1.10). Trasponendo i dati a 10 anni e suddividendo i soggetti in base al rischio cardiovascolare iniziale, l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio risultava prevenire l'ictus cerebri non fatale nei soggetti con basso rischio di eventi cerebrovascolari (1.21 eventi per 1000 persone/anno) in ragione di 0.17 eventi per 1000 persone/anno (intervallo di confidenza al 95%

L'acido acetilsalicilico a basso dosaggio risultava prevenire l'ictus cerebri non fatale nei soggetti con basso rischio di eventi cerebrovascolari ...
... in ragione di 0.17 eventi per 1000 persone anno.

0.02-0.29), nei soggetti a rischio intermedio di eventi cerebrovascolari (2.83 eventi per 1000 persone/anno) in ragione di 0.40 eventi per 1000 persone/anno (intervallo di confidenza al 95% 0.06-0.68) e, infine, nei soggetti a rischio più elevato di manifestare eventi cerebrovascolari (4.84 eventi per 1000 persone/anno) in ragione di 0.68 eventi per 1000 persone/anno (intervallo di confidenza al 95% 0.10-1.16) (1). La riduzione del rischio cerebrovascolare operata dall'acido acetilsalicilico, pertanto, era modesta, ma evidente. Ciò particolarmente nei soggetti che, pur in prevenzione primaria, manifestavano un rischio cerebrovascolare basalmente più elevato. La mortalità totale e quella cardiovascolare, per converso, erano anch'esse ridotte dall'acido acetilsalicilico a basso dosaggio nella proiezione a 10 anni, ma in maniera lieve (-5% e -3%, rispettivamente) (1).

In questo contesto, una ulteriore meta-analisi della stessa *Preventive Services Task Force* statunitense, tuttavia, mostrava per gli studi di lunghissima durata (10-19 anni), una riduzione assai marcata dell'incidenza di cancro del colon-retto (RR = 0.60, intervallo di confidenza al 95% 0.47-0.76), in combinazione ed una coeva riduzione (-33%) del rischio di morire per cancro del colon-retto in un ventennio (0-20 anni, RR = 0.67, intervallo di confidenza al 95% 0.52-0.86) (2).

Anche senza prendere in considerazione specificamente il rischio emorragico, pertanto, da quanto sopra esposto a proposito dei dati meta-analitici prodotti relativi dalla *Preventive Services Task Force* statunitense sembra di poter rilevare, allo stato dell'arte, come la terapia con acido acetilsalicilico a basso dosaggio - un caposaldo indiscutibile nella prevenzione cerebrovascolare secondaria - eserciti in prevenzione cerebrovascolare primaria un beneficio globalmente modesto. Malgrado questo, come già osservato per la prevenzione primaria della cardiopatia ischemica, anche la prevenzione dell'ictus cerebri tende a divenire più evidente con il crescere del rischio basale (passando da - 0.17 a 0.40 e, quindi, a 0.68 eventi cerebrovascolari risparmiati per 1000 persone/anno nelle categorie di rischio, rispettivamente, basso, intermedio ed elevato) (1).

L'uso prolungato e quotidiano di dosaggi pari a 100 mg oppure più bassi (1) sembrerebbe essere quello ideale per ridurre sia gli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, sia - grazie alla capacità dell'acido acetilsalicilico di ridurre nel lunghissimo periodo anche l'incidenza di cancro del colon-retto ed i decessi ad esso correlati - la mortalità totale (2). Pertanto, appare evidente come la prevenzione cerebrovascolare operata dall'acido acetilsalicilico in prevenzione primaria, presente, ma modesta, vada rivalutata da studi ad hoc, che dimostrino e quantizzino specificamente la coeva prevenzione della mortalità per neoplasie del colon-retto.

Come già osservato per la prevenzione primaria della cardiopatia ischemica, anche la prevenzione dell'ictus cerebri tende a divenire più evidente con il crescere del rischio basale.

Nelle ultimissime Linee Guida SPREAD, redatte a cura dell'ISO (3), è scritto assai chiaramente come, per quanto attiene la prevenzione primaria degli eventi cerebrovascolari, l'uso di acido acetilsalicilico 100 mg al giorno per la prevenzione primaria sia raccomandato nei soggetti/pazienti con rischio stimato a 10 anni di eventi superiore al 10%.

L'approccio dell'Italian Stroke Organization (ISO)-SPREAD

La vivace discussione relativa all'uso dell'acido acetilsalicilico a basso dosaggio nella prevenzione primaria dell'ictus cerebri è - pur sempre - una cenerentola in confronto all'amplissimo, sopra citato dibattito di natura "cardioncologica". Eppure, nelle ultimissime Linee Guida SPREAD, redatte a cura dell'ISO (3), è scritto assai chiaramente come, per quanto attiene la prevenzione primaria degli eventi cerebrovascolari, l'uso di acido acetilsalicilico 100 mg al giorno per la prevenzione primaria sia raccomandato nei soggetti/pazienti con rischio stimato a 10 anni di eventi superiore al 10%. In tali soggetti, nel dettaglio, il beneficio è ritenuto sufficientemente elevato rispetto al rischio derivante dal trattamento, anche prendendo in considerazione i possibili benefici addizionali relativi all'effetto protettivo esercitato da acido acetilsalicilico a basso dosaggio nei confronti dello sviluppo di diversi tipi di neoplasie.

In aggiunta a quanto sopra, nelle stesse Linee Guida (3) viene sottolineato (*Sintesi 19.6.17*) come la maggior parte delle attuali linee guida raccomandino il trattamento con acido acetilsalicilico per la prevenzione primaria degli eventi sia cardiovascolari che cerebrovascolari nei pazienti diabetici ad alto rischio. In tale contesto, anzi, le stesse Linee Guida ISO-SPREAD indicano come siano state insufficientemente studiate soluzioni che potrebbero implementare la protezione cerebrovascolare nel paziente diabetico in trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio, ad esempio modificando il dosaggio giornaliero. In accordo con ciò (*Raccomandazione 19.6.23*) l'ISO-SPREAD invita a condurre ulteriori studi clinici controllati, miranti a valutare l'eventuale maggiore efficacia di queste innovazioni posologiche. In ultimo, ma non certo per ultimo, le ultime Linee Guida ISO-Spread (*Raccomandazione 7.11.a*) indicano

La prevenzione cerebrovascolare primaria va attentamente ponderata, valutando il rischio cardiometabolico globale, considerando la verosimile - ma ancora non dimostrata da studi *ad hoc* - prevenzione oncologica e, infine, considerando il rischio emorragico.

come l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio sia indicato nella prevenzione dell'ictus cerebri nel paziente con positività degli anticorpi antifosfolipidi ed in quello con fibrillazione o flutter atriale non altrimenti trattabili.

Come è evidente, pertanto, l'acido acetilsalicilico a basso dosaggio, è considerato dagli esperti italiani un momento comunque rilevante in prevenzione cerebrovascolare primaria (3), da valutare nel singolo paziente relazionandolo al rischio emorragico e tenendo in considerazione la possibile prevenzione delle neoplasie del colon-retto e della mortalità ad esse conseguenti.

Il caso dimenticato del paziente iperteso

Il paziente diabetico ha fatto scrivere fiumi d'inchiostro relativamente alla prevenzione operata dall'acido acetilsalicilico. Per converso, minore attenzione è stata data sin qui al paziente iperteso, in cui il potenziale beneficio cardio-cerebrovascolare operato dalla stessa molecola è ben presente nelle Linee Guida. Nel testo delle Linee Guida ESH/ESC focalizzate sul paziente iperteso (4), infatti, è chiaramente scritto come l'acido acetilsalicilico a bassa dose dovrebbe essere usato in prevenzione secondaria nel paziente iperteso ben controllato dalla terapia antiipertensiva. Relativamente alla prevenzione primaria, lo stesso uso dovrebbe essere considerato in pazienti con ridotta funzione renale (III stadio) oppure con rischio cardiovascolare elevato (in considerazione del rischio derivato non solo dal livello di pressione arteriosa, bensì anche dai restanti fattori di rischio cardiometabolico e/o dalla presenza di danno d'organo non configurantesi in malattia conclamata). La prescrizione di acido acetilsalicilico a basso dosaggio per la prevenzione dell'ictus cerebri, pertanto, è per ESH/ESC corretta nella maggioranza dei pazienti, con l'unica attenzione alla valutazione del rischio cardiometabolico globale, di quello emorragico ed alla normalizzazione della pressione arteriosa - soprattutto sistolica - prima dell'inizio della terapia antiaggregante (4).

Quale, quindi, in sintesi, il paziente iperteso in cui acido acetilsalicilico a basso dosaggio dovrebbe essere preso in considerazione in prevenzione primaria, oltre quello con un filtrato glomerulare anche solo moderatamente ridotto?

Nel dettaglio, tale paziente iperteso potrebbe essere indicato in quello con coesistente diabete mellito (per definizione

caratterizzato da un elevato rischio cardiovascolare), vasculopatia periferica sintomatica (5) e/o placche carotidee anche asintomatiche (5). Oltre a ciò, anche il paziente con ipertensione di grado 1, ma con 3 o più fattori di rischio cardiovascolare, manifesta un rischio cardiovascolare elevato. Per un'ipertensione arteriosa di grado II, invece, già 1-2 fattori di rischio configurano la medesima elevazione del rischio cardiovascolare globale. Al contrario, una ipertensione arteriosa di grado III - *per se* - è caratterizzata da un rischio cardiovascolare elevato oppure molto elevato, in base alla presenza o meno di altri fattori di rischio cardiometabolico (4). In tutti i casi e per tutti i valori pressori, sempre considerando la sola prevenzione primaria, siamo sempre in attesa dei risultati di opportuni studi *ad hoc*, che chiariscano l'entità della prevenzione oncologica acido acetilsalicilico-correlata (4).

Focus sull'ictus ischemico

Naturalmente (Tab. 1), la prevenzione cerebrovascolare primaria va attentamente ponderata, valutando il rischio cardiometabolico globale, considerando la verosimile - ma ancora non dimostrata da studi *ad hoc* - prevenzione oncologica e, infine, considerando il rischio emorragico (tanto a livello gastroenterico, quanto a livello intracranico). Se, tuttavia, volessimo sintetizzare tutto quanto abbiamo sopra

Sintesi: acetilsalicilico a basso dosaggi e prevenzione primaria degli eventi cerebrovascolari

L'acido acetilsalicilico a basso dosaggio può essere preso in considerazione nel paziente diabetico

L'acido acetilsalicilico a basso dosaggio dovrebbe essere preso in considerazione nel paziente iperteso ben controllato, con VFG <60 ml/min oppure con un alto rischio cardiovascolare

L'acido acetilsalicilico a basso dosaggio è indicato nel paziente con PAD sintomatica (nella asintomatica valgono le comorbidità) ed in quello con placche della carotide (con o senza sintomi)

L'acido acetilsalicilico a basso dosaggio andrebbe prescritto o preso in considerazione, rispettivamente, nel paziente in prevenzione primaria con rischio a 10 anni >20% oppure compreso tra 10 e 20%, anche considerando la prevenzione oncologica*

* Halvorsen S et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 319-27

Tabella 1

Acido acetilsalicilico (ASA) a basso dosaggio e prevenzione primaria degli eventi cerebrovascolari di tipo ischemico

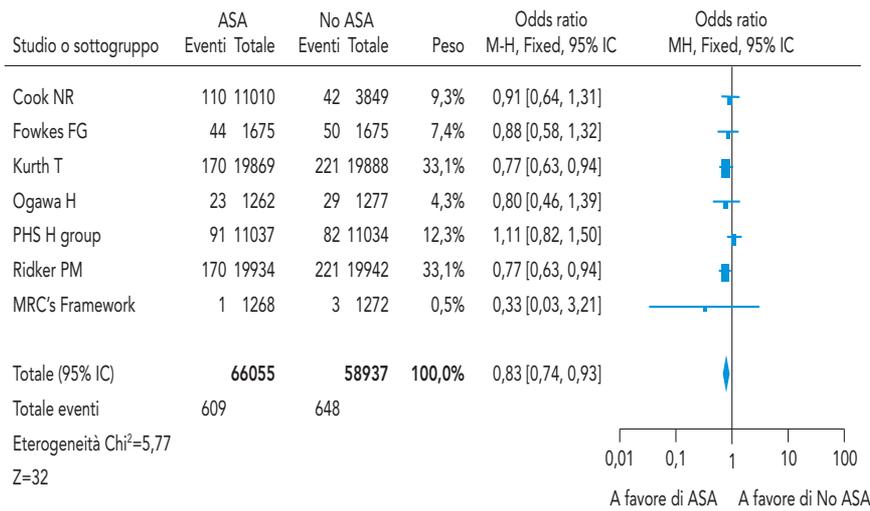


Figura 1

scritto, potremmo farlo usando una recente meta-analisi, in cui sono stati presi in considerazione 14 studi per un totale di 66.055 pazienti (Fig. 1) (5). Il rischio di ictus ischemico è stato ridotto dall'acido acetilsalicilico in comparazione al suo non uso (Odds ratio: 0.83, intervallo di confidenza al 95%: 0.74-0.93). Nei 63.525/66.055 individui apparentemente sani - valutati in 5 differenti studi - l'effetto dell'acido acetilsalicilico rimaneva significativo (Odds ratio: 0.83, intervallo di confidenza al 95%: 0.74-0.94). L'uso dell'acido acetilsalicilico, tuttavia, incrementava il rischio di eventi emorragici, rinforzando così il concetto - più volte espresso - che la sua prescrizione non possa essere generalizzata a tutta la prevenzione primaria, ma vada individualizzata e decisa sulla scorta della attenta valutazione globale del singolo paziente.

Sintesi

Il trattamento con acido acetilsalicilico a basso dosaggio è comunemente praticato in prevenzione secondaria e viene spesso preso in considerazione in quella primaria. Recentemente, molta enfasi è stata rivolta alla prevenzione oncologica esercitata dall'acido acetilsalicilico, soprattutto nei confronti delle neoplasie del colon-retto e per i trattamenti di lunga durata (almeno 5, 6 oppure 10 anni di uso regolare secondo diversi studi), con un numero di tumori del colon-retto evitati nei soggetti di età superiore a 50 anni pari a 33 per 100.000 persone-anno (PAR = 17.0%) per chi non pratica il controllo endoscopico ed a 18 per 100.000

persone-anno (PAR = 8.5%) per chi lo pratica regolarmente (6). Di particolare interesse, in questo ambito, la possibilità che l'acido acetilsalicilico riduca anche la metastatizzazione per via ematogena e linfatica delle neoplasie del colon-retto e non solo (7). Entrambi questi aspetti, ovviamente, sono di grande interesse e, ne consegue, tutti attendiamo con ansia i risultati degli studi *ad hoc* sull'acido acetilsalicilico in prevenzione oncologica che, qualora positivi, porteranno ad una completa rivisitazione di tutte le Linee Guida relative alla prevenzione cerebrovascolare primaria. Nell'attesa, comunque, una sintesi di quanto fin da ora razionale è prodotta nella tabella 1.

L' "acido acetilsalicilico a basso dosaggio", in conclusione, dopo 120 anni non

smette mai di consentire la produzione di studi che rinnovano l'interesse sull'utilità del suo uso cronico, nel caso di ultimissime pubblicazioni anche in prevenzione cerebrovascolare primaria e, come auspicabilmente confermeranno gli studi *ad hoc*, in prevenzione oncologica primaria.

Bibliografia

- Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164(12):804-13.
- Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, Kamineni A, Burda BU, Buist DS, Anderson ML. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164(12):814-25.
- Linee Guida ISO-SPREAD: <http://www.iso-spread.it/index>.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force Members. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
- Lei H, Gao Q, Liu SR, Xu J. The benefit and safety of aspirin for primary prevention of ischemic stroke: A meta-analysis of randomized trials. *Front. Pharmacol.* 2016, 7:440.
- Cao Y, Nishihara R, Wu K, Wang M, Ogino S, Willett WC, Spiegelman D, Fuchs CS, Giovannucci EL, Chan AT. Population-wide impact of long-term use of aspirin and the risk for cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(6):762-9.
- Contursi A, Sacco A, Grande R, Dovizio M, Patrignani P. Platelets as crucial partners for tumor metastasis: from mechanistic aspects to pharmacological targeting. *Cell Mol Life Sci.* 2017 (epub ahead of print).

Ipertensione arteriosa: corretta misurazione e valutazione globale. Due strumenti per una corretta assistenza al paziente iperteso

Andrea Ungar

Centro di Riferimento Regionale per l'ipertensione arteriosa dell'anziano della Toscana. Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi e Università degli studi di Firenze

L'ipertensione arteriosa rappresenta una delle maggiori problematiche mediche. La World Health Organization nel 2013 la presenta come il maggior problema di salute mondiale, con dimensioni talmente rilevanti da rappresentare un grave problema ed una sfida anche in ambito sociale

Ipertensione arteriosa e rischio globale

L'ipertensione arteriosa (IA) rappresenta una delle maggiori problematiche mediche. La World Health Organization (WHO) nel 2013 la presenta come il maggior problema di salute mondiale, con dimensioni talmente rilevanti da rappresentare un grave problema ed una sfida anche in ambito sociale. Tale ripercussione non è tanto dovuta alla severità clinica direttamente ascrivibile alla patologia, quanto e soprattutto per la prevalenza della stessa nella popolazione generale, per l'insoddisfacente controllo terapeutico raggiunto nella maggior parte degli ipertesi, per i costi della terapia farmacologica e per le conseguenze a lungo e medio termine che tale insuccesso terapeutico comporta in termini di complicanze cardiovascolari e quindi di salute della popolazione e spese per i sistemi nazionali.

Negli anni, molteplici studi longitudinali hanno dimostrato la stretta relazione tra elevati valori pressori e aumentato rischio di sviluppare patologie CV e cerebrovascolari, come accelerazione dei processi di aterosclerosi, coronaropatia, insufficienza cardiaca, stroke, ed insufficienza renale cronica. Una meta-analisi di 23 studi sull'ipertensione arteriosa, che ha incluso 193424 soggetti adulti arruo-

lati in trial clinici, ha mostrato un elevato tasso di complicanze coronariche (41%), ictus (30%) e scompenso cardiaco (29%). Numerose altre meta-analisi condotte in tutto il mondo hanno riportato l'esistenza di una relazione lineare tra pressione arteriosa sistolica e diastolica e rischio cardiovascolare in età adulta. Nella popolazione anziana è invece la pressione arteriosa sistolica ad influire maggiormente sul rischio cardiovascolare insieme alla pressione pulsatoria. Studi longitudinali hanno confermato il suo ruolo come uno dei più potenti predittori di rischio cardiovascolare. Fondamentale risulta essere dunque la stratificazione del rischio CV globale: per un lungo periodo, le linee guida sull'ipertensione si sono focalizzate sui valori di PA come l'unica o la principale variabile determinante la necessità e la tipologia del trattamento. È oggi ampiamente condiviso il fatto che solo una piccola frazione di ipertesi presenti un incremento isolato dei valori di PA,

Solo una piccola frazione di ipertesi presenti un incremento isolato dei valori di pressione arteriosa, mentre la stragrande maggioranza mostra anche altri fattori di rischio cardiovascolare.

Stratificazione del rischio cardiovascolare globale nel paziente iperteso

Altri fattori di rischio, OD asintomatico o patologia concomitante	Pressione arteriosa (mmHg)			
	Normale-alta SBP 130-139 o DBP 85-89	HT di grado 1 SBP 140-149 o DBP 90-99	HT di grado 2 SBP 160-179 o DBP 100-109	HT di grado 3 SBP ≥180 o DBP ≥110
Nessun altro RF		Rischio basso	Rischio moderato	Rischio alto
1-2 RF	Rischio basso	Rischio moderato	Rischio moderato-alto	Rischio alto
≥3 RF	Rischio moderato-basso	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto
OD, CKD di stadio 3 o diabete	Rischio moderato-alto	Rischio alto	Rischio alto	Rischio alto-molto alto
CVD sintomatica, CKD di stadio ≥4 o diabete con OD/RF	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto	Rischio molto alto

BP, pressione arteriosa; CKD, nefropatia cronica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; DBP, pressione arteriosa diastolica; HT, ipertensione; OD, danno d'organo; RF, fattore di rischio; SBP, pressione arteriosa sistolica.

Stratificazione del rischio CV globale basso, moderato, alto e molto alto in relazione ai valori di SBP e DBP e alla prevalenza di RF, OD asintomatico, diabete, stadio di CKD o CVD sintomatica. I soggetti con BP clinica normale, ma elevati valori di BP al di fuori dell'ambiente medico (ipertensione mascherata) hanno un rischio CV simile a quello riscontrato nell'iperteso. I soggetti con valori di BP clinica elevati ma normale BP al di fuori dell'ambiente medico (ipertensione da camice bianco), anche se vi è associato diabete, OD, CVD o CKD, presentano un minor rischio rispetto all'iperteso stabile per gli stessi valori di BP.

2013 ESH-ESC Guidelines, J Hypertens 2013

Figura 1

mentre la stragrande maggioranza mostra anche altri fattori di rischio CV (Fig. 1). Per di più, quando presenti contemporaneamente, l'ipertensione ed altri fattori di rischio CV possono potenziarsi a vicenda, risultando in un maggior rischio CV rispetto alla somma dei singoli componenti. Infine nei soggetti ad alto rischio, la terapia antipertensiva così come altri trattamenti, può essere differente da quella attuata nei soggetti a basso rischio. Esiste l'evidenza che nei soggetti ad alto rischio CV il controllo pressorio risulti più difficile e richieda più frequentemente l'associazione di farmaci antipertensivi con altre terapie.

Il modello Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) è stato sviluppato basandosi su ampi studi di coorte europei. Il modello stima il rischio di mortalità CV (e non solamente coronarica) a 10 anni basandosi su età, sesso, abitudine al fumo, colesterolo totale e PAS. Particolare enfasi è stata data all'identificazione del OD asintomatico, dal momento che, le modificazioni asintomatiche della struttura e/o della funzione di alcuni organi legate all'ipertensione, sono espressione della progressione della patologia nel continuum CV conducendo ad un maggior incremento del rischio CV rispetto a quello semplicemente legato alla presenza dei fattori di rischio.

Le linee guida ESC 2013 sulla prevenzione stratificano il rischio CV in base ai livelli di PA, ai fattori di rischio CV (sesso maschile, età superiore a 55 anni negli uomini e 65 anni nelle donne, abitudine al fumo, presenza di dislipidemia, glicemia a digiuno tra 102 e 125 mg/dl, presenza di anomalie al test di tolleranza al glucosio, la familiarità positiva per malattia cardiovascolare in giovane età, obesità ed obesità addominale), alla presenza di OD asintomatico, diabete, patologia CV sintomatica (malattia cerebrovascolare, scompenso cardiaco, malattia coronarica, l'arteriopatia periferica sintomatica) o nefropatia cronica (CKD). La categoria di rischio è classificata in bassa, moderata, alta e molto alta riferendosi al rischio a 10 anni di mortalità CV (Fig. 2).

La misurazione della pressione arteriosa: sempre più spostata al di fuori dell'ambulatorio medico

Da oltre un secolo la misurazione clinico-ambulatoriale della pressione rappresenta il cardine della valutazione dell'ipertensione arteriosa, rendendo possibile inquadrare quest'ultima come uno dei principali fattori di rischio cardiovascolari noti e favorendo lo sviluppo di una quantità monumentale di dati e ricerche volte ad indagarne l'impat-

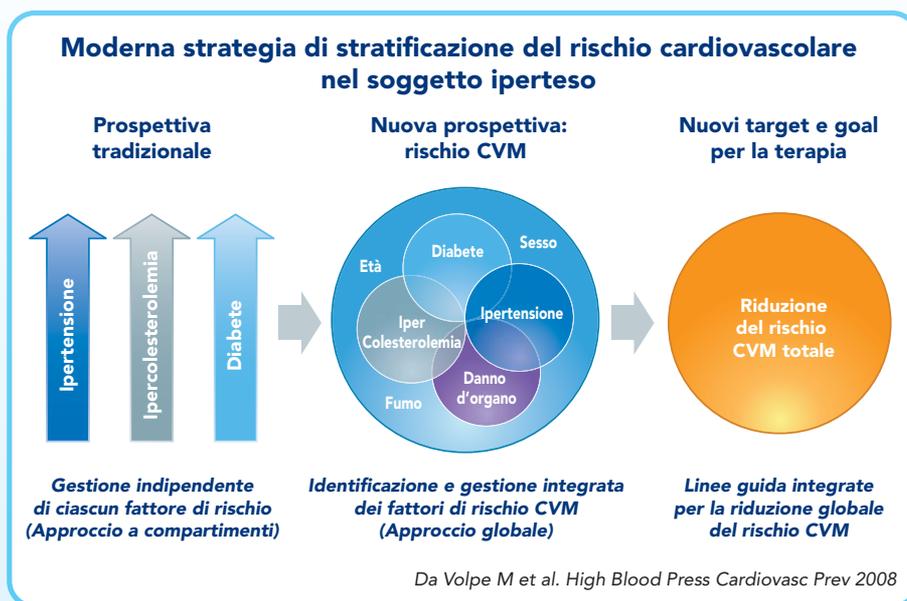


Figura 2

to prognostico ed il valore di una sua correzione terapeutica. Proprio tali aumentate conoscenze ci permettono però oggi di evidenziare alcune limitazioni di questa metodica: è ad esempio ben noto come la pressione arteriosa sia soggetta a mutamenti anche repentini nel corso delle 24 ore, limitando pertanto l'oggettività di una scelta terapeutica fondata su una singola o su poche singole misurazioni effettuate in ambulatorio; tale variabilità, di per sé dimostrato fattore di rischio cardiovascolare, risulta essere ancor più marcata nel paziente anziano.

È inoltre dimostrato l'effetto che le reazioni di allarme del paziente all'atto della misurazione da parte del personale sanitario possono avere in termini di rapido incremento pressorio (white-coat effect, effetto camice bianco) potendo condurre, come è intuitivo dedurre, ad eccessi terapeutici con conseguenti episodi ipotensivi; il paziente anziano, per la sua maggior prevalenza del fenomeno di ipertensione da camice e la sua ridotta capacità di autoregolazione di circolo di fronte allo stress ortostatico risulta particolarmente predisposto a tale problema.

Per ovviare a queste chiare limitazioni, due metodiche si sono fatte strada nella pratica clinica: il monitoraggio

La automisurazione domiciliare si sta affermando quale metodica di monitoraggio grazie anche al numero sempre crescente di apparecchi disponibili sul mercato e alla maggior educazione dei pazienti nei confronti di fattori di rischio quali l'ipertensione o le dislipidemie.

ambulatorio (ABPM) e l'automonitoraggio domiciliare della pressione arteriosa (HBPM) che anche le linee guida NICE 2011 pongono come indicate per confermare la diagnosi di ipertensione arteriosa o di paziente ben controllato in tutti i soggetti ipertesi. Il primo aspetto da considerare è la diversità dei cut off pressori in relazione alle diverse modalità di misurazione (Fig. 3). Questo risulta particolarmente importante in quanto i valori ottenuti con ABPM e HBPM sono sensibilmente più bassi.

Si è constatato inoltre come la non concordanza fra i valori misurati clinicamente e quelli domiciliari sia un evento frequente, rendendo anche necessario stabilire diversi cut-off per la diagnosi di

ipertensione in base alla diversa metodica. Solo la misurazione domiciliare permette infatti di svelare quei pazienti che risulterebbero ipertesi alla misurazione in ambulatorio ma normotesi a domicilio (white-coat hypertension, ipertesi da camice) e coloro che al contrario risultano ipertesi alle sole misurazioni domiciliari (masked hypertension, ipertensione mascherata) (Fig. 4).

La scelta fra le due metodiche di monitoraggio domiciliare risulta fondata su ragioni di ordine economico e pratico: l'ABPM rappresenta il gold standard in determinate situazioni codificate nelle linee guida internazionali, ma risulta senz'altro più laboriosa e dispendiosa, richiedendo la presenza di specifici dispositivi riutilizzabili, di personale addestrato alla loro installazione, rimozione, scarica-

Definizione di ipertensione con i livelli di pressione arteriosa (BP) clinica e al di fuori dell'ambiente medico

Categoria	BP sistolica (mmHg)		BP diastolica (mmHg)
BP clinica	≥140	e/o	≥90
BP clinica			
Diurna (o veglia)	≥135	e/o	≥85
Notturna (o sonno)	≥120		≥70
24 ore	≥130		≥80
BP domiciliare	≥135	e/o	≥85

2013 ESH-ESC Guidelines, J Hypertens 2013

Figura 3

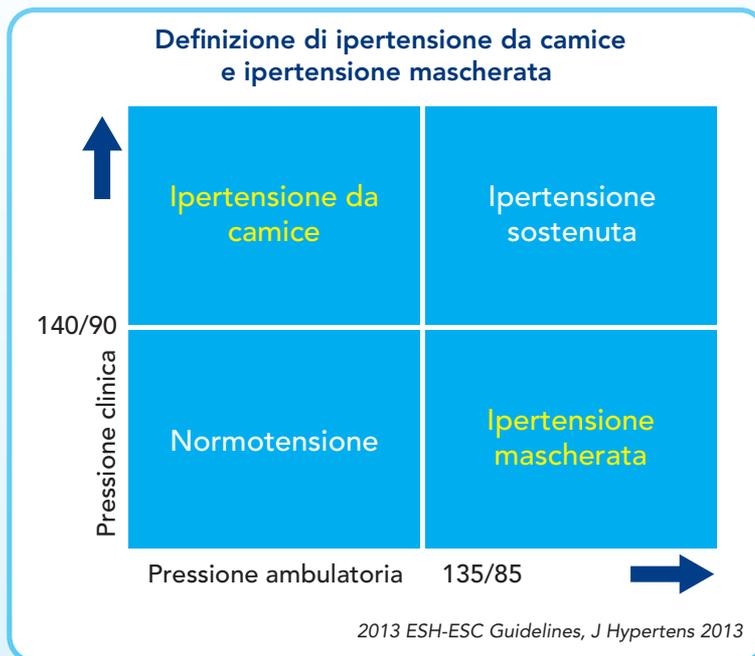


Figura 4

mento dei dati e refertazione, maggior impiego dunque di tempo e risorse. La automisurazione domiciliare si sta affermando dunque quale metodica di monitoraggio grazie anche al numero sempre crescente di apparecchi disponibili sul mercato e alla maggior educazione dei pazienti nei confronti di fattori di rischio quali l'ipertensione o le dislipidemie.

Vi è ormai un'ampia scelta di dispositivi automatici per la auto-misurazione della pressione arteriosa, praticamente tutti fondati sull'uso della metodica oscillometrica, la maggior parte dei quali non sono ancora stati sottoposti a validazione indipendente. Nel tentativo di rendere più agevole la misurazione della pressione da parte dei pazienti sono stati commercializzati anche dispositivi da polso, permettendo una misurazione rapida senza bisogno di togliersi i vestiti; tuttavia la bontà di tale metodica è inficiata da una serie di problemi: la loro accuratezza si perde qualora il braccio non sia tenuto esattamente all'altezza del cuore durante la misurazione, e la loro sensibilità risulta inoltre dipendente dalla posizione del polso. A riprova di ciò, un singolo modello da polso ha al momento attuale superato con successo la validazione.

I vantaggi forniti dalla HBPM risultano essere molteplici: la pressione automonitorata è risultata essere in diversi studi più fortemente associata con il rischio cardiovascolare rispetto alla pressione clinica; l'automonitoraggio

permette inoltre l'esecuzione di più misurazioni in diversi momenti della giornata, riducendo i fattori confondenti come l'effetto camice bianco e valutando direttamente il paziente nel suo ambiente quotidiano. Una implicazione vantaggiosa, dimostrata in un numero crescente di studi, risulta essere l'aumento della aderenza dei pazienti al trattamento: la partecipazione attiva al monitoraggio induce i pazienti ad un maggior coinvolgimento nel loro percorso terapeutico, ed in un numero minore ma significativo di studi ciò ha comportato anche un aumento effettivo nelle percentuali di pressione arteriosa sotto controllo.

L'educazione del paziente alla corretta scelta, utilizzo e lettura dei dispositivi è di importanza cardinale nella HBPM: come già accennato i misuratori da braccio appaiono al momento superiori. Si faranno inoltre presenti al paziente alcune fondamentali nozioni: la misurazione effettuata su un braccio che

non viene passivamente supportato può causare una sovrastima fino al 10% della pressione sistolica a causa dell'esercizio isometrico che viene richiesto; la posizione del bracciale sopra o sotto il livello del cuore causa rispettivamente una sotto ed una sovrastima dei valori pressori fino a 10 mmHg; la misurazione dovrà essere effettuata almeno inizialmente ad entrambe le braccia, successivamente si effettuerà la misurazione sempre allo stesso braccio (eventualmente quello che presentava valori maggiori).

Il futuro dell'automisurazione domiciliare starà negli sfigmomanometri smart, con un design decisamente ispirato ad uno smartwatch (Fig. 5). Di fianco allo pseudo-orologio che misura la pressione dal polso ci sarà anche una fascia da utilizzare sul braccio. I nuovi misuratori automatici avranno una sempre maggiore componente di informatizzazione, i dati ottenuti potranno essere scaricati e sincronizzati tramite applicazioni direttamente sugli smartphone

La pressione automonitorata è risultata essere in diversi studi più fortemente associata con il rischio cardiovascolare rispetto alla pressione clinica.

L'automonitoraggio permette inoltre l'esecuzione di più misurazioni in diversi momenti della giornata, riducendo i fattori confondenti come l'effetto camice bianco e valutando direttamente il paziente nel suo ambiente quotidiano.



Figura 5

o potranno essere memorizzati su banche dati alle quali i medici potranno accedere. Questa fruibilità di informazioni cliniche nel prossimo futuro renderà sempre più applicabile il concetto di telemedicina.

Il ruolo delle farmacie nella misurazione della pressione e nella prevenzione del rischio globale del paziente iperteso

Un ruolo fondamentale nella scelta delle apparecchiature e nella corretta gestione della misurazione della pressione arteriosa ma anche della prevenzione cardio- e cerebrovascolare globale del paziente è legata alla attività che si possono svolgere nelle farmacie, punto nevralgico nella gestione delle condizioni croniche come l'ipertensione arteriosa. Oggi più che mai le farmacie rappresentano, infatti, importanti strutture di riferimento per i pazienti in ragione della loro diffusione capillare e dei preziosi consigli che possono fornire agli utenti in tema di salute. E' evidente, quindi, che le farmacie sono anche la sede ideale per le iniziative di promozione della salute e del benessere e di prevenzione delle malattie. La sensibilizzazione dei pazienti verso il proprio rischio cardiovascolare può portare anche ad un miglioramento della aderenza alla terapia anti-ipertensiva e non solo, che come ben noto è uno dei principali fattori dello scarso controllo pressorio nella popolazione. L'aderenza infatti non supera quasi mai il 50-60% nel trattamento delle condizioni croniche come l'ipertensione arteriosa.

Proprio quest'anno è partito il progetto "zero eventi cardio

Una sinergia corretta tra Medici, Infermieri, Farmacisti e Pazienti è probabilmente l'arma vincente per una vera riduzione del rischio cardio- e cerebrovascolare globale nella nostra popolazione.

e cerebrovascolari", condotto con l'egida della Fondazione SIIA per la ricerca sull'ipertensione arteriosa e della Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG), finalizzato alla sensibilizzazione degli utenti delle farmacie nei riguardi dei fattori di rischio cardiovascolare, ipertensione in primis. Il progetto "zero eventi cardio e cerebrovascolari" prevede la somministrazione di un semplice questionario agli utenti delle farmacie da parte di un infermiere adeguatamente

formato al fine di raccogliere informazioni sui diversi fattori di rischio di volta in volta presenti e derivare il livello di rischio del singolo individuo. E' prevista la misurazione pressoria con strumenti automatici e, limitatamente ad alcune farmacie, anche la misurazione della colesterolemia e della glicemia. La stima del rischio verrà effettuata attraverso le carte del rischio del Progetto Cuore (donne e uomini di età compresa fra 40 e 69 anni, che non hanno avuto precedenti eventi cardiovascolari, e con valori non estremi dei fattori di rischio - pressione arteriosa sistolica superiore a 200 mmHg o inferiore a 90 mmHg e colesterolemia totale superiore a 320 mg/dl o inferiore a 130 mg/dl). Il questionario prevede anche la raccolta di informazioni cliniche addizionali sul singolo individuo e sulla sua familiarità per fattori di rischio cardiovascolare al fine di tracciare un profilo più definito del rischio cardiovascolare del paziente. Tutti gli utenti delle farmacie riceveranno indicazioni sugli stili di vita più opportuni unitamente ad una scheda riassuntiva sul proprio profilo di rischio cardiovascolare da consegnare al medico curante per la definizione degli approcci gestionali più adeguati. Coloro che si mostreranno interessati riceveranno anche informazioni sulla corretta misurazione della pressione arteriosa a livello domiciliare e sull'interpretazione dei valori misurati. L'automisurazione rappresenta infatti oggi uno strumento molto utile per il medico e per il paziente, purchè sia fatta secondo regole corrette e con una appropriata informazione del paziente. Il progetto "zero eventi cardio- e cerebrovascolari ha recentemente ottenuto il Premio come miglior progetto nel campo della DIAGNOSTICA & PREVENZIONE in farmacia alla Cosmofarma Exhibition 2017.

Una sinergia corretta tra Medici, Infermieri, Farmacisti e Pazienti è probabilmente l'arma vincente per una vera riduzione del rischio cardio- e cerebrovascolare globale nella nostra popolazione.

PUFA N-3 in prevenzione cardiovascolare

L'American Heart Association conferma l'efficacia cardioprotettiva dei PUFA N-3 se utilizzati alla giusta dose nel paziente giusto

Agostino Virdis

Direttore Sez. Dip. Medicina 2 Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Dip. Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Correva l'anno 2002 quando l'American Heart Association pubblicava lo statement "Fish Consumption, Fish Oil, Omega-3 Fatty Acids, and Cardiovascular Disease" (1), sostanzialmente basato sulle evidenze degli unici due trials randomizzati controllati allora disponibili, che avevano dimostrato come la supplementazione con gli acidi grassi polinsaturi (PUFA N-3) eicosapentaenoico (EPA) + docosae-saenoico (DHA) potesse determinare una significativa riduzione degli eventi cardiaci fatali (2,3). Sulla base di queste evidenze le raccomandazioni della American Heart Association (AHA) suggerivano l'assunzione di 1 grammo al giorno di EPA+DHA, preferenzialmente in forma di olio di pesce, lasciando ad una valutazione del medico l'eventuale prescrizione di supplementi contenenti EPA e DHA (1). Nel corso degli ultimi 15 anni una mole considerevole di evidenze scientifiche ha chiarito in modo estremamente convincente che i PUFA N-3 sono dotati di molteplici effetti biologici che ne fanno un prezioso strumento per il mantenimento della salute del nostro sistema cardio-vascolare (Fig. 1) (4). Queste evidenze, unitamente alla pubblicazione di numerosi studi randomizzati controllati che hanno valutato gli effetti della supplementazione di EPA+DHA, somministrati come farmaci, supplementi dietetici o margarina arricchita, sugli eventi cardiovascolari hanno indotto egli esperti dell'AHA a tornare sull'argomento pubblicando un update dello statement del 2002 per fare il punto sulle evidenze attualmente disponibili (5).

Prevenzione primaria

Lo studio chiave in ambito di prevenzione primaria è stato condotto nel nostro Paese, dove peraltro hanno

visto la luce i più rilevanti studi clinici sui PUFA N-3 in prevenzione cardiovascolare. Il *Risk & Prevention Study*, condotto da parte di un network di medici di medicina generale, ha valutato il potenziale beneficio dei PUFA N-3 in soggetti con fattori di rischio cardiovascolare ma senza eventi ischemici cardiaci pregressi (6). I pazienti venivano randomizzati a ricevere 1 grammo al giorno di PUFA N-3 o placebo e venivano seguiti nel corso di un follow-up della durata media di 5 anni. Dei 12.513 pazienti inclusi nello studio, l'endpoint primario di mortalità per ogni causa, infarto e ictus non fatali veniva documentato complessivamente nell'11.8% dei pazienti, 11.7% nei soggetti che avevano ricevuto PUFA N-3 versus 11.9% in quelli randomizzati a placebo. La mancanza di un effetto favorevole risultava evidenze in tutti i sottogruppi e per gli endpoint secondari previsti dal protocollo. La conclusione dello studio, quindi, era che la somministrazione di 1 grammo al giorno di PUFA N-3 in soggetti ad alto rischio cardiovascolare non modificasse l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori. La non disponibilità di dati relativi esclusivamente a soggetti senza evidenza di patologia aterosclerotica ha indotto gli estensori del documento di consenso dell'AHA a non formulare alcuna raccomandazione sull'uso dei PUFA N-3 in pre-

Correva l'anno 2002 quando le raccomandazioni della American Heart Association suggerivano l'assunzione di 1 grammo al giorno di EPA+DHA, preferenzialmente in forma di olio di pesce, lasciando ad una valutazione del medico l'eventuale prescrizione di supplementi contenenti EPA e DHA.

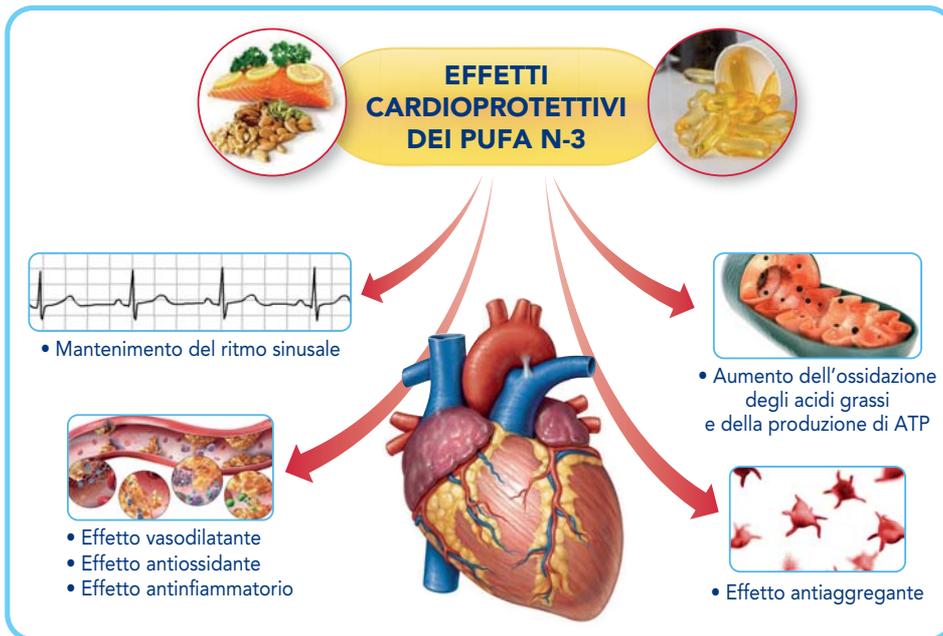


Figura 1

venzione primaria (5). In questo ambito di prevenzione resta l'indicazione per l'uso dei PUFA N-3 per trattamento della ipertrigliceridemia (2-4 grammi al giorno) raccomandato dalle linee guida europee per la prevenzione cardiovascolare (7).

Prevenzione della mortalità cardiovascolare nei pazienti con diabete mellito

Il profilo di beneficio/rischio dei PUFA N-3 nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio di eventi cardiovascolari è stato valutato nello studio ORIGIN (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*) (8). In questo studio 12.536 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 1 grammo al giorno di PUFA N-3 o placebo. L'endpoint primario era la mortalità cardiovascolare. Nel corso di un follow-up mediano di 6.2 anni, l'incidenza dell'endpoint primario non veniva significativamente modificata nei pazienti randomizzati a ricevere PUFA N-3 rispetto a quelli allocati al placebo (9.1% versus 9.3%). Nessuno degli endpoint secondari veniva significativamente modificato dai PUFA N-3, e questa evidenza era simile in tutti i sottogruppi pre-specificati di pazienti, tanto da concludere che, sebbene ben tollerati, i PUFA N-3 non sono in grado di ridurre eventi cardiovascolari in pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare. Non vi è, quindi, nessuna evidenza per raccomandare i PUFA N-3 nella prevenzione di eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici, al di

là del trattamento della ipertrigliceridemia, condizione peraltro estremamente frequente nel paziente con dismetabolismo glicidico. Uno studio di ampie dimensioni, denominato ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*), è ancora in corso in oltre 15.000 soggetti diabetici senza episodi infartuali pregressi. L'obiettivo sarà quello di definire l'efficacia degli omega-3 nella riduzione di mortalità cardiovascolare, infarto e ictus non fatali (9). I risultati dello studio, che prevede un follow-up medio di oltre 7 anni, dovrebbero essere disponibili nel corso dei prossimi mesi. In attesa di questi risultati, secondo gli estensori del documento di consenso dell'AHA non sussistono

le indicazioni per raccomandare l'uso dei PUFA N-3 per prevenire gli eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito o a rischio di sviluppare diabete mellito (*raccomandazione di classe III*) (7).

Prevenzione cardiovascolare nei pazienti a rischio elevato

Quattro trial clinici randomizzati hanno arruolato, oltre a pazienti con preesistente malattia coronarica, anche soggetti che presentavano un profilo di rischio cardiovascolare elevato in ragione della presenza di patologia aterosclerotica in altri distretti vascolari (ad esempio vasculopatia periferica o malattia cerebrovascolare) o di fattori di rischio quali diabete mellito o ipercolesterolemia (6,8,10,11). Tre di questi studi, in aggiunta al già citato studio ORIGIN, non hanno evidenziato un vantaggio protettivo dal trattamento con PUFA N-3 (6,8,11). All'opposto, lo studio JELIS (*Japan EPA Lipid Intervention Study*) ha dimostrato come il trattamento con 1.800 mg di EPA al giorno risultasse promettente per la prevenzione primaria degli eventi coronarici maggiori, specialmente quelli non fatali, in pazienti giapponesi

Lo studio JELIS ha dimostrato come il trattamento con 1.800 mg di EPA al giorno risultasse promettente per la prevenzione primaria degli eventi coronarici maggiori, specialmente quelli non fatali, in pazienti giapponesi ipercolesterolemici.

Nel documento di consenso dell'AHA si raccomanda l'uso di PUFA N-3 per la prevenzione della mortalità coronarica nei pazienti coronaropatici.

ipercolesterolemici (9). Gli Autori hanno, infatti, evidenziato, in un campione di 18645 pazienti con livelli di colesterolo totale uguale o maggiore di 6.5 mmol/L seguiti per un periodo medio di 4.6 anni, una riduzione del 19% ($P=0.011$) di eventi coronarici maggiori (inclusendo la morte cardiaca improvvisa, infarto fatale e non fatale e altri eventi non fatali come l'angina pectoris instabile, l'angioplastica con o senza stent o il bypass), ovvero il 2.8% di eventi nel gruppo trattato con statine più EPA ed il 3.5% nel gruppo trattato con sole statine. Stratificando per storia di malattia coronarica, la riduzione degli eventi maggiori è risultata significativamente inferiore solo nel gruppo con pregressa malattia coronarica. Le concentrazioni LDL si sono ridotte del 25% in entrambi i gruppi. Le discrepanze tra le evidenze disponibili sono alla base del mancato raggiungimento di una posizione di consenso tra gli estensori del nuovo statement dell'AHA con alcuni autori che non hanno ravvisato l'utilità dell'uso dei PUFA N-3 in prevenzione cardiovascolare nei paziente a rischio elevato (*raccomandazione di Classe III*) mentre altri ne hanno considerato ragionevole l'utilizzo (*raccomandazione di Classe IIb*) (5).

Prevenzione secondaria della malattia coronarica e della morte improvvisa cardiaca nel paziente coronaropatico

Il primo studio di intervento che ha valutato gli effetti della supplementazione con PUFA N-3 in pazienti a rischio cardiovascolare elevato è stato lo studio GISSI (*Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto del miocardio*) Prevenzione, condotto in 172 centri cardiologici italiani su più di 11.000 pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico che sono stati randomizzati all'assunzione di 1g/die di PUFA N-3 altamente purificati sotto forma di etilesteri - con un contenuto minimo di EPA e DHA ≥ 850 mg/g - o di vitamina E da sola, o di PUFA N-3 più vitamina E o di placebo nel corso di un follow-up di circa 3.5 anni (2). Al termine del periodo di studio il trattamento con PUFA N-3 ha determinato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare totale di circa il 21% ($P=0.0064$) prevalentemente riconducibile ad una significativa riduzione della morte cardia-

ca improvvisa (-44% , $P=0.0006$). È stato calcolato che, trattando con 1 g di PUFA N-3 al giorno 1.000 pazienti per 3 anni e mezzo sarebbe possibile salvare circa 20 vite umane. Due trial più recenti, denominati Alpha Omega (12) e Omega (13) non sono riusciti, invero, ad evidenziare simili risultati in termini di efficacia clinica della supplementazione di PUFA N-3 probabilmente in ragione di alcuni limiti degli studi medesimi principalmente rappresentati da una potenza statistica inadeguata per evidenziare un effetto protettivo in soggetti già ottimamente trattati secondo i moderni standard terapeutici, dalla breve durata del follow-up (1 anno nello studio Omega) e dalla modesta supplementazione di PUFA N-3 (circa 400 mg/die di EPA/DHA nello studio Alpha Omega). Non sorprende, quindi, che i risultati derivanti da diverse metanalisi condotte per valutare l'efficacia dei prodotti a base di PUFA N-3 nella riduzione degli eventi cardiovascolari abbiano fornito risultati non sempre concordanti (14-18), a volte per motivi di ordine francamente metodologico (18). La più recente di queste metanalisi, pubblicata nel 2014 da Chowdhury et al. (19), probabilmente quella maggiormente esaustiva dal punto di vista del numero di studi (32 studi osservazionali con supplementazione dietetica di acidi grassi, 17 studi osservazionali sui biomarker degli acidi grassi e 27 trial randomizzati controllati) e di individui analizzati coinvolti, dimostra per la supplementazione con acidi grassi polinsaturi - EPA/DHA - valutata negli studi osservazionali con misurazione dei biomarker circolanti, un significativo effetto protettivo sugli eventi cardiovascolari.

Le evidenze disponibili, globalmente considerate, suggeriscono pertanto che il trattamento con PUFA N-3 possa ridurre gli eventi coronarici fatali nei pazienti con preesistente malattia coronarica probabilmente attraverso una riduzione della morte improvvisa indotta dall'ischemia, senza tuttavia ridurre le recidive infartuali. Nel documento di consenso dell'AHA si raccomanda pertanto l'uso di PUFA N-3 per la prevenzione della mortalità coronarica nei pazienti coronaropatici con una forza che la maggioranza degli autori ha considerato di *Classe IIa* mentre alcuni autori hanno ritenuto assegnare a questa raccomandazione una forza lievemente inferiore (*Classe IIb*) (5). Le evidenze sopra riportate sono alla base della decisione dell' autorità regolatoria nazionale di autorizzare l'uso in regime di rimborsabilità nel post-infarto dei PUFA N-3 restringendo, tuttavia, l'indicazione ai soli preparati a base di acidi grassi polinsaturi con contenuto di

EPA e DHA non inferiore all'85% ed in rapporto tra loro d 0.9-1.5 (20).

Prevenzione secondaria nel paziente con scompenso cardiaco

L'unico studio di grande dimensione che ha valutato gli effetti dei PUFA N-3 nei soggetti con scompenso cardiaco è stato lo studio GISSI-HF (21). Lo studio ha incluso 6.975 pazienti sintomatici in classe NYHA II-IV, randomizzati a ricevere un placebo o 1 grammo al giorno di n-3 PUFA in aggiunta alla terapia standard (ACE inibitori/ARB nel 94%, beta-bloccanti nel 65%, e spironolattone nel 39% dei casi). Il periodo di follow-up mediano è stato di 3.9 anni. Il trattamento con PUFA N-3 ha determinato riduzioni significative del rischio relativo di mortalità totale del 9% e dell'endpoint combinato di mortalità totale e ospedalizzazioni per cause cardiovascolari dell'8%. Sulla base dei risultati di questo studio, le linee guida europee sullo scompenso cardiaco raccomandano l'utilizzo di PUFA N-3 in aggiunta ai trattamenti raccomandati con un livello di raccomandazione in *classe IIb*, essendo stato pubblicato solo un trial, il GISSI-HF, a documentarne il profilo di beneficio/rischio (20). La solidità delle evidenze derivanti dallo studio GISSI-HF è tale da aver indotto anche gli estensori del documento di consenso dell'AHA a raccomandare l'uso di PUFA n-3 nei pazienti con scompenso cardiaco e ridotta frazione di eiezione (*raccomandazione di classe IIb*) (5).

PUFA N-3 ed ipertrigliceridemia

Nel corso degli ultimi decenni si sono andate accumulando numerose evidenze suggestive di un ruolo dei trigliceridi come fattore di rischio indipendente. Le evidenze più solide e convincenti di un importante ruolo fisiopatologico dei trigliceridi sul rischio cardiovascolare derivano tuttavia dai recenti studi di genetica che hanno dimostrato come i polimorfismi genetici associati ad aumentati livelli circolanti di trigliceridi siano associati ad un aumentato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari laddove i polimorfismi che codificano per bassi livelli di trigliceridi sono

I PUFA n-3 sono dotati di molteplici effetti biologici che possono spiegare le numerose evidenze suggestive di una loro efficace azione protettiva a livello cardiovascolare. Un apporto adeguato di PUFA N-3 rappresenta, quindi, un prezioso alleato per la nostra salute.

associati ad un ridotto rischio di eventi cardiovascolari. L'impatto dei trigliceridi sul rischio cardiovascolare non è certamente trascurabile se solo si considera che circa il 35% dei pazienti con malattie cardiovascolari presenta ipertrigliceridemia (22).

Le strategie di correzione dell'ipertrigliceridemia si fondano su un approccio non farmacologico che preveda la perdita di peso attraverso una riduzione dell'introito calorico e una regolare attività fisica con la finalità di ridurre le calorie che diversamente verrebbero depositate come eccesso di grasso corporeo (23). Laddove la risposta al trattamento non farmacologico non sia adeguata certamente va considerato l'utilizzo dei PUFA N-3 in ragione della loro documentata efficacia nel ridurre i livelli di trigliceridi plasmatici in maniera dose-dipendente con effetti più evidenti nei pazienti con livelli di trigliceridi in partenza più elevati (24). I PUFA N-3 diminuiscono le concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi inibendo la loro sintesi epatica e la secrezione delle VLDL, diminuendo la concentrazione di trigliceridi nelle VLDL, aumentando l'ossidazione degli acidi grassi, promuovendo la conversione delle VLDL in IDL e inibendo l'APOC-III - inibitore endogeno della lipoprotein lipasi - favorendo in tal modo la clearance delle VLDL dal circolo (24-29). Il dosaggio suggerito dai trial per ottenere un effetto significativo è superiore ai 2 grammi al giorno (in genere tra i 3 ed i 4 grammi al giorno) (24).

Conclusioni

I PUFA n-3 sono dotati di molteplici effetti biologici che possono spiegare le numerose evidenze suggestive di una loro efficace azione protettiva a livello cardiovascolare (Fig. 1). Un apporto adeguato di PUFA N-3 rappresenta, quindi, un prezioso alleato per la nostra salute. Allo stato attuale delle conoscenze, un'assunzione equilibrata di alimenti ricchi di PUFA N-3 a lunga catena (EPA e DHA) costituisce una strategia di intervento da considerare attentamente per massimizzare il beneficio terapeutico dei pazienti in associazione alle altre terapie di comprovata efficacia clinica. Ciò anche in ragione dell'eccellente profilo di tollerabilità di questi prodotti. Dosi giornaliere di PUFA N-3 raggiungibili con la dieta equilibrata possono, infatti, essere sufficienti per ridurre il rischio cardiovascolare. Laddove, tuttavia, sia necessaria una supplementazione bilanciata di PUFA N-3 che garantisca una adeguata biodisponibilità di questi preziosi acidi grassi polinsaturi, come nel caso del paziente infartuato o con scom-

penso cardiaco, il ricorso a prodotti di qualità con una adeguata composizione di EPA e DHA appare imprescindibile. La distinzione tra farmaci ed integratori è evidentemente fondamentale nei pazienti con un profilo di rischio particolarmente elevato nei quali una efficace protezione cardiovascolare deve necessariamente poggiare su quelle dosi e su quelle combinazioni di PUFA N-3 che hanno passato il vaglio delle sperimentazioni cliniche controllate.

Bibliografia

1. Kris-Etherton PM, et al; for the American Heart Association, Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease [published correction appears in *Circulation*. 2003;107:512]. *Circulation*. 2002;106:2747-2757.
2. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial: Gruppo Italiano per lo Studio Della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico [published corrections appear in *Lancet*. 2001;357:642 and *Lancet*. 2007;369:106]. *Lancet*. 1999;354:447-455.
3. Burr ML, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet*. 1989;2:757-761.
4. Mozaffarian D, et al. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047-67.
5. Siscovick DS et al. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid (Fish Oil) Supplementation and the Prevention of Clinical Cardiovascular Disease A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e867-e884. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000482
6. The Risk and Prevention Study Collaborative Group: n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med* 2013; 368:1800-8.
7. Catapano AL, et al; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
8. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, et al. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367:309-318.
9. British Heart Foundation. ASCEND: A Study of Cardiovascular Events in Diabetes. <https://ascend.medsci.ox.ac.uk/>. Accessed January 11, 2017.
10. Yokoyama M, et al. Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis [published correction appears in *Lancet*. 2007;370:220]. *Lancet*. 2007;369:1090-1098
11. Writing Group for the AREDS2 Research Group, Bonds DE, et al. Effect of long-chain ω -3 fatty acids and lutein+zeaxanthin supplements on cardiovascular outcomes: results of the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174:763-771.
12. Kromhout D, et al. n-3 fatty acids cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
13. Rauch B, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified Omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-59.
14. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2047-67.
15. Marik PE, et al. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009;32:365-72.
16. Filion KB, et al. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a metaanalysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:24-9.
17. Kwak SM, et al. Efficacy of Omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012;172:686-94.
18. Rizos EC, et al. Association between Omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-33.
19. Chowdhury R, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(6):398-406.
20. Nota 94 AIFA, *Gazzetta Ufficiale* 5 dicembre 2013.
21. Tavazzi L, et al; GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-1230.
22. Reiner Ž, et al. EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016 Mar;246:243-50.
23. Puri R, et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atheroma Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016 Nov;36(11):2220-2228.
24. Sahebkar A, et al. Recent advances in pharmacotherapy for hypertriglyceridemia. *Prog Lipid Res*. 2014 Jul 30;56C:47-66.
25. Balk EM, et al. Effects of Omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
26. Chan EJ, Cho L. What can we expect from Omega-3 fatty acids? *Cleve Clin J Med* 2009;76:245-51.
27. Pirillo A, Catapano AL. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of hypertriglyceridaemia. *Int J Cardiol*. 2013 Dec20;170(2 Suppl 1):S16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2013.06.040.
28. Maki KC, Orloff DG, Nicholls SJ et al. A highly bioavailable Omega-3 free fatty acid formulation improves the cardiovascular risk profile in high-risk, statin-treated patients with residual hypertriglyceridemia (the ESPRIT trial). *Clin Ther*. 2013 Sep;35(9):1400-11. e1-3. doi: 10.1016/j.clinthera.2013.07.420.
29. Harris WS, Ginsberg HN, Arunakul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4:385-91.

LO STUDIO FOURIER: un nuovo paradigma nella prevenzione cardiovascolare

Il formidabile progresso nella prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari ischemiche ha contribuito ad una sostanziale riduzione della mortalità cardiovascolare, che ha rappresentato il più importante contributo all'allungamento della aspettativa di vita registrato negli ultimi decenni

Pasquale Perrone Filardi, Fabio Marsico
Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II

Il formidabile progresso nella prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari (CV) ischemiche ha contribuito ad una sostanziale riduzione della mortalità CV, che ha rappresentato il più importante contributo all'allungamento della aspettativa di vita registrato negli ultimi decenni (1). La riduzione della mortalità CV è stata più o meno equamente dovuta a miglioramento delle politiche di prevenzione primaria e a migliore sopravvivenza dei pazienti affetti da sindrome coronarica acuta (SCA), per i quali si registra oggi una mortalità intraospedaliera intorno al 4% (2). Tuttavia, le malattie CV ischemiche continuano a rappresentare la prima causa di morte sul pianeta e le proiezioni epidemiologiche indicano che tale fenomeno resterà immutato nei prossimi decenni (3). In particolare, sebbene il diffondersi sul territorio nazionale di reti assistenziali per il trattamento ottimale con angioplastica primaria dell'infarto miocardico acuto condurrà ad un'ulteriore riduzione della mortalità per SCA, il crescente numero di pazienti sopravvissuti continua a mostrare un rischio CV sostanzialmente più alto dei pazienti senza pregressa SCA, che, se pur massimo nei primi dodici mesi post SCA, rimane ancora elevato negli anni successivi (4). Tale fenomeno è comunemente noto come rischio CV residuo, secondo una definizione introdotta da Libby et al. nel 2005 e tuttora molto attuale (5). Infatti, dati recenti dal registro multinazionale APOLLO, che raccoglie pazienti post SCA (4), riportano che la probabilità di sviluppare un nuovo evento CV maggiore, è di circa il 20% nel primo anno dalla dimissione, mentre un ulteriore terzo dei pazienti che non sviluppano un evento

entro il primo anno lo svilupperanno entro i successivi tre anni. Sebbene questi dati possano essere sfavorevolmente influenzati dalla non ottimale implementazione delle strategie di prevenzione secondaria nella pratica clinica, dati da studi clinici recenti in pazienti post SCA, dunque trattati più adeguatamente che nel mondo reale, confermano che il rischio di eventi CV maggiori rimane molto elevato nel primo (6) e dopo il primo anno da una SCA (7).

Il rischio CV residuo

Le ragioni che sostengono il perdurare di un elevato rischio CV dopo un evento coronarico sono molteplici e verosimilmente non completamente conosciute. Lo studio PROSPECT (8) ha contribuito a chiarire su quale substrato anatomico funzionale coronarico si sviluppino gli eventi CV in pazienti post SCA, fornendo importanti implicazioni fisiopatologiche e cliniche. In questo studio multicentrico sono stati arruolati 697 pazienti con SCA e sottoposti ad angioplastica primaria ed ad *imaging* intracoronarico con ecografia intravascolare, successivamente seguiti per 3 anni. In questo periodo di follow-up gli eventi acuti coronarici si sono verificati in circa il 20% dei pazienti, con una prevalente concentrazione nel primo anno

Le ragioni che sostengono il perdurare di un elevato rischio cardiovascolare dopo un evento coronarico sono molteplici e verosimilmente non completamente conosciute.

post SCA, e si sono verificati per circa il 50% dei casi a livello di lesioni coronariche giudicate non emodinamicamente significative al momento dell'iniziale studio coronarografico, e per il restante 50% per restenosi a livello delle iniziali lesioni sottoposte ad angioplastica. Il dato più interessante è stato che nessuna delle caratteristiche anatomiche funzionali delle placche coronariche (volume, spessore del cappuccio fibroso, ecc), isolatamente o in combinazione, ha dimostrato di avere un potere predittivo positivo per i successivi eventi sufficiente da giustificare un eventuale trattamento di lesioni emodinamicamente subcliniche o da giustificare la implementazione di una diagnostica sofisticata e *time-consuming* come quella impiegata nello studio. Il messaggio dello studio PRO-SPECT, ed in generale dell'impiego finora insoddisfacente di metodiche di *imaging* finalizzate alla identificazione di placche potenzialmente vulnerabili, è sufficientemente robusto per rendere tale approccio attualmente non praticabile nella prevenzione del rischio CV residuo.

Appare dunque evidente che la prevenzione del rischio CV residuo può attualmente avvalersi soltanto di interventi mirati al controllo dei fattori di rischio CV classici modificabili (diabete, ipertensione, dislipidemia) per i quali, viceversa, continuano ad accumularsi evidenze di beneficio dimostrate da studi clinici randomizzati di fase III, recentemente conclusi. In questo contesto appare largamente dominante il ruolo fisiopatologico del colesterolo LDL nel processo di formazione della placca aterosclerotica e degli eventi connessi alla sua instabilizzazione, e dunque il ruolo sempre più evidente del controllo dei valori lipidici come strumento principale per il contenimento del rischio CV residuo.

Il controllo dei valori lipidici nei pazienti ad alto rischio CV

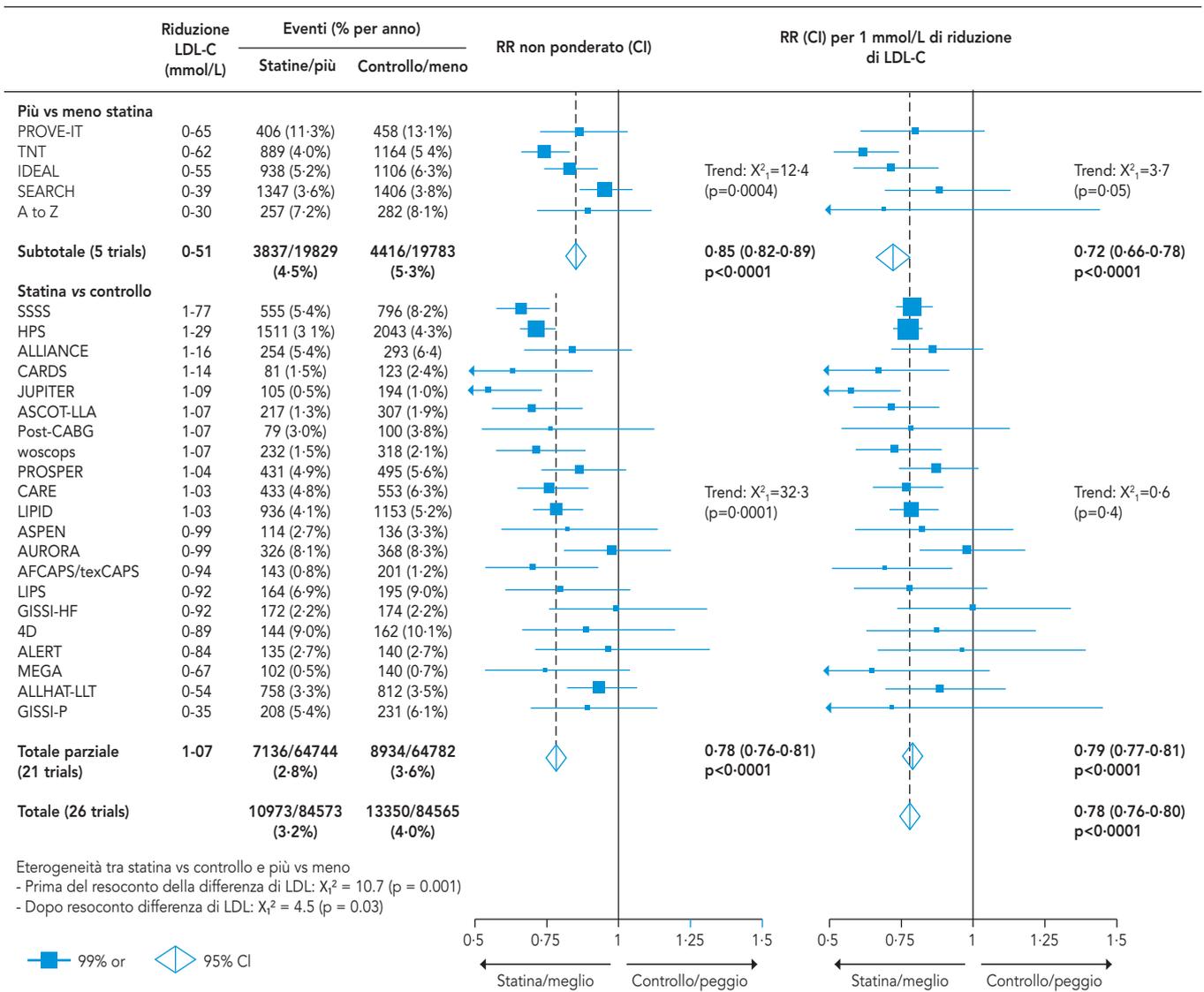
Il controllo dei valori lipidici, ed in particolare delle LDL colesterolo, rimane largamente insoddisfacente nella popolazione generale ed ancor più nei pazienti a rischio CV alto e molto alto. Le ultime linee guida (LG) della Società Europea di Cardiologia (9,10) hanno fissato, con il massimo livello di raccomandazione e di evidenza, il target di colesterolo LDL, per i pazienti in prevenzione secondaria e per quelli in prevenzione primaria a rischio CV molto alto, a <70 mg/dl o di una riduzione > 50% dei valori basali nei pazienti con LDL al basale tra 70 e 135 mg/dl. Dunque le LG, pur in assenza di studi che abbiano avuto nel proprio disegno il raggiungimento di valori lipidici target, hanno tenuto in considerazione i livelli di LDL raggiunti in studi condotti con l'impiego di statine ad elevata intensità ed efficacia nei quali, singolarmente (11,12) ed in metanalisi (13), è stato dimostrato che la

La prevenzione del rischio cardiovascolare residuo può attualmente avvalersi soltanto di interventi mirati al controllo dei fattori di rischio CV classici modificabili (diabete, ipertensione, dislipidemia).

Lo studio IMPROVE IT ha fornito due importanti evidenze, ovvero che la riduzione ulteriore e fino a 53 mg/dl di LDL sia efficace e sicura e che la riduzione del colesterolo attraverso farmaci non statinici sia associata allo stesso beneficio ottenuto dalle statine, sconfiggendo una corrente di pensiero che attribuiva alle statine proprietà cardioprotettrici (effetti pleiotropici) indipendenti dalla riduzione delle LDL.

riduzione intensiva delle LDL è associata ad una riduzione del rischio CV. Da metanalisi condotte mettendo insieme gli studi randomizzati di intervento con statine è stata dimostrata da molti anni una relazione lineare e costante tra riduzione percentuale del colesterolo LDL e riduzione del rischio di eventi CV, tale per cui ad ogni riduzione di 1 mM di colesterolo LDL (corrispondente a circa 40 mg/dl), mantenuta durante l'intera durata degli studi, ovvero per periodi di trattamento di circa 5 anni, corrisponde una riduzione relativa del 21% degli eventi CV (14) (Fig. 1). Tale relazione appare indipendente dalle caratteristiche dei pazienti (età, genere), dalla condizione di prevenzione primaria o secondaria dei soggetti arruolati e dai livelli di partenza di colesterolo LDL. Questo ultimo aspetto, ovvero la mancata identificazione di un livello soglia di colesterolo LDL al di sotto del quale non si osservi un ulteriore beneficio clinico, costituisce il fondamento del concetto noto come *"the lower the better"* che vede nella riduzione intensiva del colesterolo LDL il principale fattore di protezione CV. Recentemente, lo studio IMPROVE-IT (12), in pazienti arruolati entro 10 giorni da una SCA, ha ulteriormente rinforzato tale concetto, dimostrando per la prima volta che in pazienti nei quali i livelli di colesterolo LDL vengono diminuiti, con l'impiego di ezetimibe in aggiunta a simvastatina, ad un valore mediano di 53 mg/dl, in confronto a pazienti nei quali si raggiunge un valore mediano di 70 mg/dl, ovvero perfettamente corrispondente al target raccomandato dalla LG, si ottiene una riduzione ulteriore del rischio di morte CV, infarto ed ictus non fatale e rivascolarizzazione coronarica del 6%, che diventa del 10% per l'endpoint composito secondario di morte CV, infarto ed ictus non fatali. Dunque, dal punto di vista fisiopatologico e clinico, lo studio IMPROVE-IT ha fornito due importanti evidenze, ovvero che la riduzione ulteriore e fino a 53 mg/dl di

Effetti sugli eventi vascolari maggiori in ogni studio



(Metanalisi Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Lancet 2010)

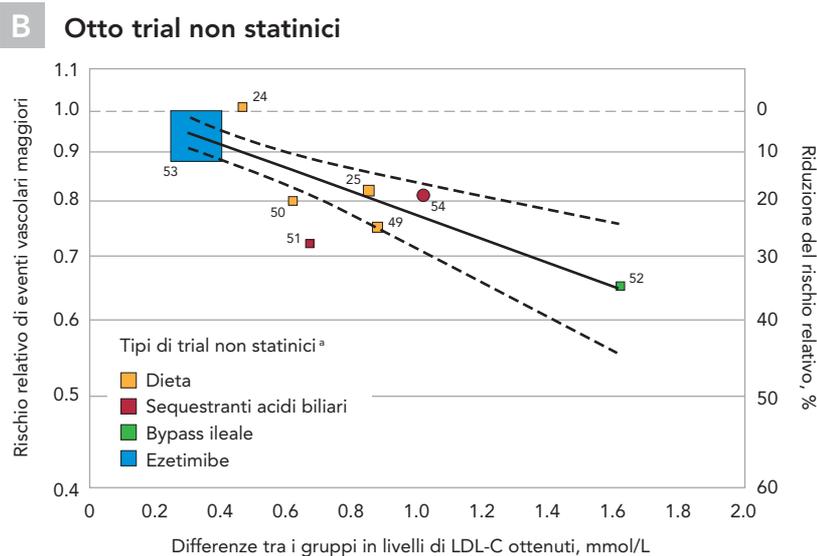
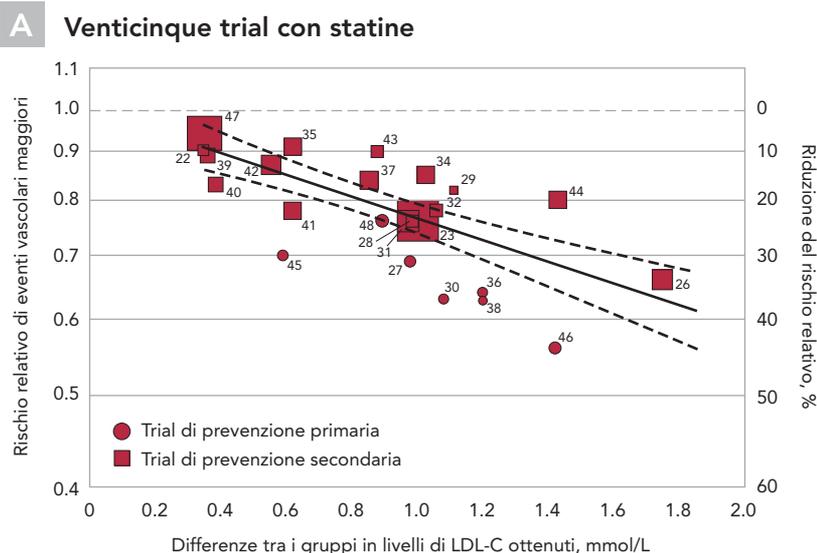
Nel riquadro a sinistra, il rischio relativo non ponderato (RR) per ogni trial nel confronto della percentuale di primo evento tra i gruppi di trattamento allocati casualmente, in curva con un intervallo di confidenza del 99%. I trials sono ordinati in accordo con la riduzione assoluta di colesterolo LDL (LDL-C) a 1 anno tra ogni tipo di trial a confronto. Nel riquadro a destra, le percentuali sono pesate per una differenza di 1 mmol/L di LDL a 1 anno. Subtotali e totali con un intervallo di confidenza del 95% sono mostrati dai rombi aperti.

Figura 1

LDL sia efficace e sicura e che la riduzione del colesterolo attraverso farmaci non statinici sia associata allo stesso beneficio ottenuto dalle statine, sconfessando una corrente di pensiero che attribuiva alle statine proprietà cardioprotettive (effetti pleiotropici) indipendenti dalla riduzione delle LDL (13,15) (Fig. 2). Peraltro, tale ultimo importante aspetto è stato recentemente evidenziato da uno studio di meta-regressione tra riduzione delle LDL ed eventi CV nel quale

sono stati considerati tutti gli studi di intervento (e non solo quelli con statine) volti alla riduzione delle LDL (13). A fronte di tali evidenze, relative al ruolo della riduzione sempre più intensiva dei livelli di colesterolo LDL, i dati sul controllo dei livelli lipidici nei pazienti in prevenzione secondaria o ad alto rischio CV continuano a rimanere largamente insoddisfacenti. Lo studio osservazionale EUROASPIRE IV (16) ha riportato che l'80,5% dei pazienti in prevenzione secondaria

Associazione di differenza tra i gruppi in livelli di LDL-C ottenuti e rischio di eventi vascolari maggiori



*I dati nel riquadro indicano trial di prevenzione secondaria. C'era un trial di prevenzione primaria e un trial di prevenzione secondaria per i sequestranti gli acidi biliari.

(Metanalisi Statine JAMA 2016)

Le differenze di LDL-C sono ognuna media o mediana in base a cosa era presentato da ciascun trial. Gli eventi vascolari maggiori includono morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio acuto o altre sindromi coronariche acute, rivascolarizzazione coronarica, e ictus ischemico. La dimensione dei dati è proporzionale al peso nella meta-regressione. La curva della meta-regressione (rischio relativo predetto per il grado di riduzione di LDL-C) è rappresentato dalla linea continua e il 95% di intervallo di confidenza dalla linea tratteggiata. Per convertire LDL-C da mmol/L a mg/dl, dividere per 0.0259.

Figura 2

continua ad avere livelli di colesterolo LDL >100 mg/dl, nonostante l'84% dei pazienti assuma terapia con statine. Tali dati sono sovrapponibili a quanto riportato in studi osservazionali

italiani (17,18) nei quali è stato riportato che, sebbene oltre il 90% dei pazienti assuma statine a distanza da uno o due anni da un evento CV ischemico, meno delle metà di essi raggiungono livelli di colesterolo LDL a target secondo le attuali LG. I motivi dell'inadeguato controllo lipidico in Italia sono molteplici, e tra questi certamente la quota di pazienti che abbandona la terapia, soprattutto nei primi sei mesi dall'evento CV, in parte per lo sviluppo di effetti collaterali che possono verificarsi fino al 10% dei pazienti, e soprattutto tra i pazienti anziani, le donne e quelli più fragili, nei quali l'abbandono della terapia non è necessariamente legato allo sviluppo di effetti collaterali ma da ricercarsi anche in inadeguata motivazione, contemporanea assunzione di numerosi altri farmaci o motivazioni di natura economica. Mentre, come si è detto, una quota maggioritaria di pazienti che assumo terapia non riesce a raggiungere il target per motivi che vanno dalla inadeguata scelta di statine a moderata o bassa efficacia, o di dosaggi inappropriati, o di ridotta risposta individuale alle statine (19), o semplicemente da valori di partenza troppo elevati per poter essere portati a target dalla terapia con una sola classe di farmaci.

Le due rilevanti evidenze provenienti dallo studio IMPROVE-IT sono arrivate nel momento in cui era già in corso la sperimentazione in studi clinici di intervento di fase III di una nuova ed innovativa classe di farmaci, rappresentata dagli inibitori della proteina PCSK9 (20), che rappresentano attualmente i farmaci a più elevata efficacia per la riduzione dei livelli di colesterolo LDL.

Scopo di questo articolo è quello di esaminare e commentare le evidenze recentemente fornite dalla pubblicazione del primo grande studio di fase III con proproteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9), evolocumab, in pazienti con elevato rischio CV (21).

L'inibizione farmacologica della proteina PCSK9

PCSK9 è una proteina appartenente alla famiglia delle subtilisine che agisce legandosi al recettore delle LDL presente a livello degli epatociti. Il recettore delle LDL in condizioni fisiologiche presenta un dominio per ApoB a livello del

quale avviene il legame con LDL, a cui fa seguito la internalizzazione del complesso LDL/recettore il quale viene inglobato in una vescicola rivestita da clatrina che viene dissociata all'interno degli endosomi in ambiente acido (20). In tal modo il recettore delle LDL ritorna libero e può ritornare verso la superficie cellulare, mentre la molecola di LDL viene digerita all'interno dei lisosomi dove si trasforma in lipidi ed aminoacidi (22). Il legame di PCSK9 con il recettore rende questo ultimo incapace di scindersi e dunque ne accelera la degradazione, da ultimo riducendo la densità dei recettori sulla superficie cellulare con conseguente aumento dei livelli plasmatici di LDL. Una serie di evidenze, cosiddette di randomizzazione mendeliana, hanno dimostrato il legame tra anomalie dei PCSK9 e livelli di colesterolemia LDL. Soggetti con mutazioni genetiche che determinano una ridotta funzione di PCSK9, e dunque ridotti livelli di LDL a partire dalla giovane età, mostrano una riduzione significativa degli eventi CV, mentre, viceversa, soggetti con mutazioni genetiche che determinano una iperfunzione di PCSK9 presentano un rischio CV aumentato (23). Raramente, mutazioni di PCSK9 sono causa di ipercolesterolemia familiare (10). Terapie ipolipemizzanti, ed in particolare l'uso di statine, determina una iperespressione di PCSK9 mediata dalla attivazione di una famiglia di fattori di trascrizione genica denominata *sterol regulatory element-binding proteins*, che conduce ad un'aumentata presenza di recettori per le LDL (20).

Attualmente, sono disponibili, ed approvati da EMA ed AIFA per l'impiego clinico, due anticorpi monoclonali anti PCSK9, evolocumab ed alirocumab, mentre un terzo, bococizumab, è stato recentemente ritirato dal programma di sviluppo clinico. I primi due anticorpi sono completamente umanizzati mentre la composizione di bococizumab è solo per il 90% umanizzata. Tali differenze hanno rilevanti implicazioni per il potenziale di immunogenicità di queste molecole, che risulta trascurabile nel caso di anticorpi completamente umanizzati, mentre ha determinato produzione di anticorpi anti farmaco

PCSK9 è una proteina appartenente alla famiglia delle subtilisine che agisce legandosi al recettore delle LDL presente a livello degli epatociti.

Il legame di PCSK9 con il recettore rende questo ultimo incapace di scindersi e dunque ne accelera la degradazione, da ultimo riducendo la densità dei recettori sulla superficie cellulare con conseguente aumento dei livelli plasmatici di LDL.

nel caso di bococizumab, tali da provocare reazioni al sito di iniezione riducendo nel tempo la efficacia della azione antilipidica. Per tali motivi la azienda produttrice ha interrotto il programma di sviluppo.

Evolocumab ed alirocumab si somministrano per via sottocutanea con cadenza bisettimanale o mensile e sono stati testati entrambi in un larghissimo programma di sviluppo in studi di fase 2 e 3 che ne hanno verificato la efficacia in una serie di popolazioni ad elevato rischio CV, che hanno incluso pazienti intolleranti alle statine, pazienti in terapia con statine e/o ezetimibe, o pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (ed in uno studio omozigote). In questi studi entrambi i farmaci hanno dimostrato una efficacia nella riduzione dei livelli di LDL di oltre il 50% rispetto ai valori basali, indipendente dalla terapia concomitante e dal fenotipo di pazienti arruolati (24). Parallelamente, il profilo di sicurezza di questi farmaci si è dimostrato molto favorevole durante il periodo di durata degli studi, e fino a 2 anni di follow-up, sia per gli eventi locali relativi al sito di iniezione che per gli eventi collaterali di altro tipo (24). Entrambi questi farmaci sono stati sperimentati in studi di fase 3 randomizzati in pazienti ad alto rischio CV, dei quali il primo (FOURIER) è stato recentemente presentato e pubblicato.

Lo studio Fourier: il disegno, i risultati

Lo studio FOURIER è stato un larghissimo studio di prevenzione CV in oltre 27500 pazienti a rischio CV molto elevato secondo la classificazione ESC, che ha testato 3 ipotesi principali, ovvero 1) se la somministrazione di evolocumab in aggiunta alla terapia standard con statine riduce gli eventi CV; 2) la sicurezza e tollerabilità di evolocumab, valutata anche, per gli aspetti neurocognitivi in una sottopopolazione dello studio principale (25); 3) la efficacia e sicurezza di una riduzione molto intensiva di colesterolo LDL, sicuramente mai ottenuta in studi precedenti. Per essere inclusi nello studio i pazienti dovevano avere una storia documentata di eventi CV ischemici (infarto o ictus ischemico) oppure la presenza di vasculopatia arteriosa degli arti inferiori, ed essere in terapia stabilizzata con statine ad alta o moderata intensità, con o senza ezetimibe, e con livelli colesterolo LDL >70 mg/dl o con colesterolo non HDL >100 mg/dl, ovvero corrispondenti ai pazienti non a target secondo le correnti raccomandazioni delle LG ESC (10). Il protocollo di studio prevedeva la randomizzazione 1:1 tra placebo sottocutaneo ed evolocumab alle dosi di 140 mg ogni due settimane o 420 mg in una sola somministrazione mensile. In realtà la dose bisettimanale è stata largamente prevalente (90% dei pazienti arruolati). Lo studio, condotto in 49 Paesi distribuiti in tutti i continenti, ed in 1242

Caratteristiche di base dei pazienti*

Caratteristiche	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)
Età - anni	62.5 ± 9.1	62.5 ± 8.9
Sesso maschile - no. (%)	10,397 (75.4)	10,398 (75.5)
Razza bianca - no. (%)†	11,748 (85.2)	11,710 (85.0)
Peso - Kg	85.0 ± 17.3	85.5 ± 17.4
Stato di provenienza		
Nord America	2,284 (16.6)	2,284 (16.6)
Europa	8,666 (62.9)	8,669 (62.9)
America Latina	913 (6.6)	910 (6.6)
Asia e Sud-Africa	1,918 (13.9)	1,917 (13.9)
Tipo di aterosclerosi‡		
Infarto del miocardio - no. (%)	11,145 (80.9)	11,206 (81.3)
Tempo medio dal più recente pregresso infarto del miocardio (IQR) - anni	3.4 (1.0-7.4)	3.3 (0.9-7.7)
Ictus non emorragico	2686 (19.5)	2651 (19.2)
Tempo medio dal più recente pregresso ictus (IQR) - anni	3.2 (1.1-7.1)	3.3 (1.1-7.3)
Vasculopatia periferica - no. (%)	1,858 (13.5)	1,784 (12.9)
Fattori di rischio cardiovascolari		
Ipertensione - no./totale no. (%)	11,045/13,784 (80.1)	11,039/13,779 (80.1)
Diabete mellito - no. (%)	5,054 (36.7)	5,027 (36.5)
Fumo di sigaretta - no./totale no. (%)	3854/13,783 (28.0)	3923/13,779 (28.5)
Assunzione di statine - no. (%)§		
Alta intensità	9,585 (69.5)	9,518 (69.1)
Moderata intensità	4,161 (30.2)	4,231 (30.7)
Bassa intensità, o intensità non nota	38 (0.3)	31 (0.2)
Ezetimibe - no. (%)	726 (5.3)	714 (5.2)
Altri farmaci cardiovascolari - no./totale no. (%)		
Aspirina, inibitori P2Y ₁₂ , o entrambi	12,766/13,772 (92.7)	12,666/13,767 (92.0)
Beta-bloccanti	10,441/13,772 (75.8)	10,374/13,767 (75.4)
ACE-inibitori o sartani, anti-aldosteronici, o entrambi	10,803/13,772(78.4)	10,730/13,767 (77.9)
Valori medi lipidici (IQR)		
Colesterolo LDL - mg/dl	92 (80-109)	92 (80-109)
Colesterolo totale - mg/dl	168 (151-188)	168 (151-188)
Colesterolo HDL - mg/dl	44 (37-53)	44 (37-53)
Trigliceridi - mg/dl	134 (101-183)	133 (99-181)
Lipoproteina (a) - nmol/litro	37 (13-166)	37 (13-164)

* Non vi erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi nelle caratteristiche di base, ad eccezione del peso (P = 0.01) e per l'uso di aspirina, inibitore di P2Y₁₂, o entrambi (P = 0.03). Per convertire i valori di colesterolo a millimoli per litro, moltiplicare per 0.02586. Per convertire i valori di trigliceridi a millimoli per litro, moltiplicare per 0.01129.

† La razza è stata riportata dai pazienti.

‡ I pazienti potevano avere più di un tipo di aterosclerosi.

§ L'intensità delle statine è stata classificata in accordo con le linee guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association (27).

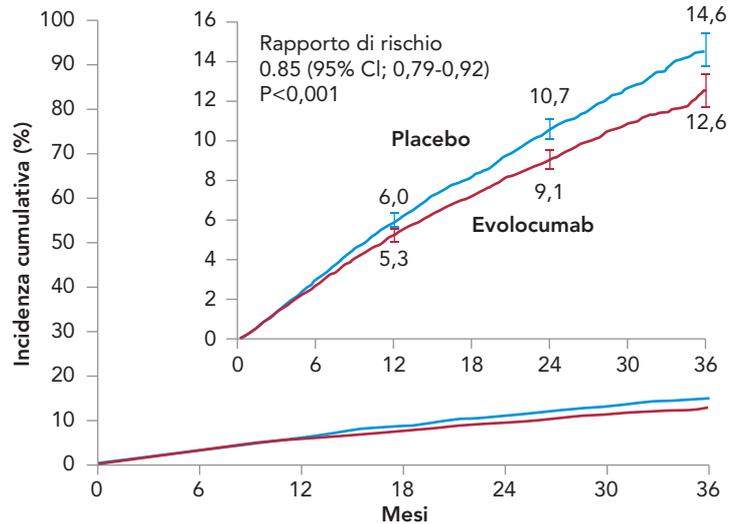
(Studio Fourier New England Journal of Medicine 2017)

centri, ha avuto come obiettivo primario il composito di morte CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione coronarica ed angina instabile richiedente la ospedalizzazione, mentre obiettivo secondario prespecificato è stato il composito di morte CV, infarto ed ictus non fatali. Lo studio aveva un disegno per il quale sarebbe stato interrotto al raggiungimento degli eventi previsti in relazione al potere statistico, i quali sono stati raggiunti prima del tempo stimato, dopo un follow-up mediano di 26 mesi, determinando la chiusura prematura dello studio. Il tasso di abbandono prematuro dello studio è stato del 5,6% nei pazienti randomizzati ad evolocumab, simile a quello dei pazienti in placebo, e solo 5 pazienti nel braccio evolocumab sono stati persi al follow-up. Le caratteristiche della popolazione arruolata sono riportate in Tabella 1. Da queste si evince che la maggioranza dei pazienti (81%) aveva sofferto un precedente infarto miocardico ad un intervallo mediano di 3 anni dall'arruolamento nello studio, mentre il 13% è stato arruolato per la presenza di arteriopatia degli arti inferiori. I pazienti erano trattati nella maggioranza dei casi conformemente alle raccomandazioni delle LG, con oltre il 90% che assumeva anti-plateletici, ed oltre il 75% in terapia con beta bloccanti o bloccanti del sistema renina-angiotensina. La maggioranza dei pazienti arruolati era affetta da ipertensione ed il 37% erano diabetici. Il profilo lipidico ed il trattamento della dislipidemia sono riportati nella Tabella 1 dalla quale si evince che il 69% dei pazienti assumeva statina ad alta intensità, il 30% statina a moderata intensità ed il 5% ezetimibe in associazione alla statina. I valori mediani di LDL all'ingresso nello studio erano di 92 mg/dl, con colesterolo totale di 168 mg/dl, HDL di 44 mg/dl e trigliceridi di 133 mg/dl. Il trattamento con evolocumab ha determinato una riduzione del 59% dei valori basali di LDL, stabile durante l'intera durata dello studio, con valori mediani di LDL nel braccio trattato di 30 mg/dl, che rappresentano i valori più bassi mai raggiunti in precedenti studi di prevenzione CV. In aggiunta, evolocumab ha

Tabella 1

determinato una riduzione significativa della lipoproteina (a), dei trigliceridi ed un modesto aumento delle HDL. L'obiettivo primario dello studio FOURIER è stato raggiunto con una riduzione relativa del rischio del 15%, corrispondente ad una riduzione assoluta del 2% (Fig. 3). Come si può osservare dalla Figura 3 i pazienti arruolati sono risultati a rischio CV molto elevato, con una percentuale di eventi dell'endpoint primario del 6,7% per anno nel braccio placebo. Altrettanto interessante è la osservazione che la divaricazione delle curve indica un beneficio della terapia che inizia a manifestarsi già dal sesto mese e tende ad incrementare nel tempo. Ancora più significativa e clinicamente rilevante appare la riduzione dell'endpoint secondario prespecificato di morte CV, IM ed ictus non fatali che si è ridotto del 20% in termini relativi e del 2% in termini assoluti (Fig. 4). L'analisi delle singoli componenti dell'endpoint primario e secondario mostra che il beneficio di evolocumab è stato determinato da una riduzione del 27% dell'infarto non fatale, del 21% dell'ictus non fatale e del 22% della rivascolarizzazione coronarica, mentre non si sono registrate differenze significative per la morte CV e da tutte le cause, e per la ospedalizzazione per angina instabile (Tab. 2). Sia per l'endpoint primario che per il secondario, l'analisi dei sottogruppi ha dimostrato che il beneficio della terapia con evolocumab era indipendente dal tipo di statina utilizzata (moderata o alta intensità, in presenza o assenza di ezetimibe), dal livello basale di LDL distribuito in quartili e rimaneva simile alla popolazione generale dello studio anche nel quartile di pazienti che entrava con i valori più bassi colesterolo LDL (<80 mg/dl). In aggiunta, il risultato favorevole era indipendente dal criterio di arruolamento nello studio (infarto, ictus o arteriopatia). Di particolare interesse clinico è stata la analisi temporale prespecificata delle variazioni nel tempo delle curve di eventi. In questa analisi è stata calcolata la riduzione di eventi tra arruolamento e primo anno di trattamento, e tra fine del primo anno e secondo anno di trattamento. Da questa analisi risulta evidente che, per l'endpoint primario e per l'endpoint

**Incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari:
End point primario di efficacia**



No. a rischio	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13.780	13.278	12.825	11.871	7.610	3.690	686
Evolocumab	13.784	13.351	12.936	12.070	7.771	3.746	689

(Studio Fourier New England Journal of Medicine 2017)

Tasso di eventi cumulativi per l'end point primario di efficacia (composito di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio, ictus ischemico, ospedalizzazione per angina instabile, o rivascolarizzazione coronarica). Le percentuali per la curva Kaplan-Meier per l'end point primario nel gruppo Evolocumab control il gruppo placebo erano: a 1 anno, 5.3% (95% CI, 4.9-5.7) contro 6.0% (95% CI, 5.6-6.4); a 2 anni, 9.1% (95% CI, 8.6-9.6) contro 10.7% (95% CI, 10.1-11.2); a 3 anni, 12.6% (95% CI, 11.7-13.5) contro 14.6% (95% CI, 13.8-15.5).

Figura 3

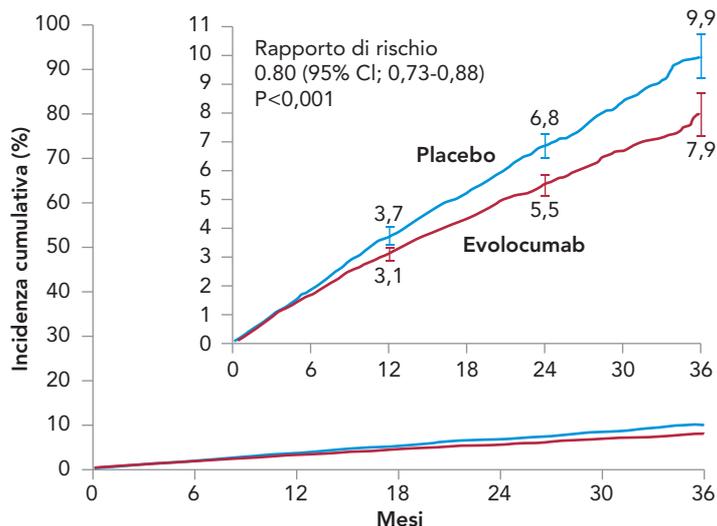
secondario di eventi CV maggiori, il beneficio si accresce nel tempo, passando, nel caso dell'endpoint secondario di morte CV, infarto ed ictus, dal 16% nel primo anno al 25% nel secondo anno. Questo aspetto lascia immaginare che il beneficio della terapia con evolocumab avrebbe potuto essere ancora maggiore se lo studio fosse proseguito per la durata inizialmente pianificata.

Nei due anni di trattamento non si sono osservati eventi avversi in eccesso rispetto al placebo, con una simile percentuale di eventi avversi seri tra i due bracci, e non è stata osservata la presenza di anticorpi neutralizzanti anti farmaco.

L'obiettivo primario dello studio FOURIER è stato raggiunto con una riduzione relativa del rischio del 15%, corrispondente ad una riduzione assoluta del 2%.

I risultati dello studio FOURIER sono certamente destinati ad avere un rilevante impatto nella pratica clinica per la riduzione del rischio CV residuo. Dai risultati dello studio appare del tutto evidente che il beneficio della riduzione delle LDL nei pazienti a rischio CV molto alto si estende fino ai valori di 30 mg/dl raggiunti nello studio.

**Incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari:
End point secondario di efficacia**



No. a rischio	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13.780	13.449	13.142	12.288	7.944	3.893	731
Evolocumab	13.784	13.501	13.241	12.456	8.094	3.935	724

(Studio Fourier New England Journal of Medicine 2017)

Tasso di eventi cumulativi per l'end point secondario di efficacia (composito di morte per cause cardiovascolari, infarto del miocardio, o ictus ischemico). Le percentuali per la curva Kaplan-Meier per l'end point primario nel gruppo Evolocumab control il gruppo placebo erano: a 1 anno, 3.1% (95% CI, 2.8-3.4) contro 3.7% (95% CI, 3.4-4.0); a 2 anni, 5.5% (95% CI, 5.1-5.9) contro 6.8% (95% CI, 6.4-7.3); a 3 anni, 7.9% (95% CI, 7.2-8.7) contro 9.9% (95% CI, 9.2-10.7).

Figura 4

Parallelamente, lo studio EBBINGHAUS (25), che prevedeva la somministrazione di test neurocognitivi in un sottogruppo di 1974 pazienti dello studio FOURIER, non ha riportato differenze significative di deterioramento cognitivo tra pazienti trattati con evolocumab e placebo.

Lo studio FOURIER: le evidenze e l'impatto nella pratica clinica

I risultati dello studio FOURIER sono certamente destinati ad avere un rilevante impatto nella pratica clinica per la riduzione del rischio CV residuo. Dai risultati dello studio appare del tutto evidente che il beneficio della riduzione delle LDL nei pazienti a rischio CV molto alto si estende fino ai valori di 30 mg/dl raggiunti nello studio. Peraltro, la riduzione relativa del rischio di eventi CV, in particolare IM ed ictus, osservata nei due anni di trattamento, è risultata perfettamente in linea con quella attesa secondo la nota regressione tra riduzione di LDL e riduzione di eventi dimostrata dalla metanalisi degli studi di intervento con statine (14). È dunque verosimile che le LG

rivedranno al ribasso il target lipidico nei pazienti a rischio CV molto alto, ma, indipendentemente da esse, il concetto di non accontentarsi di valori finora considerati a target dovrebbe essere immediatamente patrimonio della comunità clinica dopo i risultati dello studio. Nello studio FOURIER non è stata osservata un effetto favorevole sulla mortalità CV o per quella da tutte le cause. A tale riguardo va sottolineato che lo studio non era disegnato, e dunque non aveva il potere statistico, per dimostrare un effetto sulla mortalità, effetto che in realtà si è osservato solo nello studio 4S (26), che aveva la mortalità come obiettivo primario e nel quale il rischio di morte era del 2,4% nel braccio placebo contro l'1,4% dei pazienti del FOURIER. Infatti, dallo studio 4S in poi nessun altro studio di intervento sui lipidi ha dimostrato una riduzione significativa della mortalità in pazienti ad alto rischio CV trattati con statine o altre terapie ipolipemizzanti.

Lo studio FOURIER ha dimostrato che la associazione di evolocumab ad una statina ad alta o moderata intensità (come avvenuto nel 95% dei pazienti) determina una riduzione del 59% dei livelli di LDL, dunque scavalcando la associazione con ezetimibe che viene attualmente raccomandata dalle LG ed è stata fatta propria dalle nostre Autorità regolatorie tra i criteri di rimborsabilità, insieme al valore soglia stabilizzato di LDL di 100 mg/dl. È verosimile che questo aspetto, fortemente indirizzato al contenimento della spesa, potrà escludere dalla rimborsabilità pazienti a rischio CV molto alto che, avendo livelli anche poco inferiori a 100 mg/dl, e tuttavia lontani dai valori desiderabili, non potranno giovare di questa nuova terapia. A tale riguardo va ricordato che secondo i risultati del FOURIER è neces-

Lo studio FOURIER ha dimostrato che la associazione di evolocumab ad una statina ad alta o moderata intensità (come avvenuto nel 95% dei pazienti) determina una riduzione del 59% dei livelli di LDL.

Lo studio Fourier segna una pietra miliare nella prevenzione CV, aprendo la strada al trattamento della ipercolesterolemia con un approccio farmacologico innovativo e di efficacia non paragonabile alle terapie finora disponibili.

End points primari e secondari

Outcome	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)	Rapporto di rischio (95% CI)	P*
	no. di pazienti (%)			
End point primario: morte per cause CV, infarto del miocardio, ictus, ospedalizzazione per angina instabile, o rivascolarizzazione coronarica	1344 (9.8)	1563 (11.3)	0.85 (0.79-0.92)	<0.001
End point secondario: morte per cause CV, infarto del miocardio, o ictus	816 (5.9)	1013 (7.4)	0.80 (0.73-0.88)	<0.001
Altri end points				
Morte per cause CV	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88-1.25)	0.62
Infarto del miocardio acuto	25 (0.18)	30 (0.22)	0.84 (0.49-1.42)	
Ictus	31 (0.22)	33 (0.24)	0.94 (0.58-1.54)	
Altre cause CV	195 (1.4)	177 (1.3)	1.10 (0.90-1.35)	
Morte per tutte le cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91-1.19)	
Infarto del miocardio	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65-0.82)	<0.001
Ospedalizzazione per angina instabile	236 (1.7)	239 (1.7)	0.99 (0.82-1.18)	0.89
Ictus	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66-0.95)	0.01
Ischemico	171 (1.2)	226 (1.6)	0.75 (0.62-0.92)	
Emorragico	29 (0.21)	25 (0.18)	1.16 (0.68-1.98)	
Non noto	13 (0.09)	14 (0.10)	0.93 (0.44-1.97)	
Rivascolarizzazione coronarica	759 (5.5)	965 (7.0)	0.78 (0.71-0.86)	<0.001
Urgente	403 (2.9)	547 (4.0)	0.73 (0.64-0.83)	
Elettiva	420 (3.0)	504 (3.7)	0.83 (0.73-0.95)	
Morte CV o ospedalizzazione per peggioramento di scompenso cardiaco	402 (2.9)	408 (3.0)	0.98 (0.86-1.13)	0.82
Ictus ischemico o TIA	229 (1.7)	295 (2.1)	0.77 (0.65-0.92)	0.003
CTTC end point composito [†]	1271 (9.2)	1512 (11.0)	0.93 (0.77-0.90)	<0.001

* Data la natura gerarchica del test statistico, il valore della P per gli end points primari e secondari dovrebbero essere considerati significativi, mentre gli altri valori della P dovrebbero essere considerati esplorativi.

[†] L'end point composito Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) consiste in morte per causa coronarica, infarto del miocardio non fatale, ictus, o rivascolarizzazione coronarica.

(Studio Fourier New England Journal of Medicine 2017)

Tabella 2

sario trattare 74 pazienti per due anni o 50 pazienti per tre anni per risparmiare un evento CV maggiore, numeri generalmente considerati come favorevoli per altre terapie con costi evidentemente molto più contenuti. Peraltro, in sottogruppi di pazienti a rischio ancora più elevato, ad esempio nei pazienti diabetici per i quali ancora non conosciamo i risultati, o in pazienti con livelli di LDL più elevati rispetto ai valori mediani dello studio FOURIER nei quali il rischio CV basale è sensibilmente più elevato, questi numeri potrebbero risultare

ulteriormente più bassi. Un'analisi di costo efficacia per questa nuova terapia è oltre gli scopi di questo articolo, tuttavia, dal punto di vista strettamente clinico, essa dovrebbe tenere in considerazione la assenza di effetti collaterali impattanti sulla spesa sanitaria ed i costi diretti ed indiretti determinati dalle sequele di eventi come l'infarto miocardico (insufficienza cardiaca) o l'ictus (disabilità, non autosufficienza) che sono stati significativamente ridotti nei pazienti trattati.

Conclusioni

Lo studio FOURIER segna una pietra miliare nella prevenzione CV, aprendo la strada al trattamento della ipercolesterolemia con un approccio farmacologico innovativo e di efficacia non paragonabile alle terapie finora disponibili. La significativa riduzione di eventi CV maggiori ottenuta nello studio, raggiungendo livelli di colesterolemia mai prima raggiunti, ha implicazioni fisiopatologiche di grande rilevanza e dimostra ancora una volta il ruolo cruciale delle LDL nel rischio CV. Dal punto di vista clinico, i risultati dello studio FOURIER disegnano un nuovo paradigma per il trattamento ottimale dei pazienti ad elevato rischio CV destinato a modificare la gestione del rischio CV residuo.

Bibliografia

1. Lenfant C. Shattuck lecture - clinical research to clinical practice - lost in translation? N Engl J Med 2003;349:868-874.
2. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, Abrignani MG, Lupi A, Rakar S, Gulizia MM, Bovenzi FM, De Servi S; EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2015;4:441-452.
3. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, Naghavi M, Mensah GA, Murray CJ. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. N Engl J Med 2015;372:1333-1341.
4. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J 2015;36:1163-1170.
5. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. J Am Coll Cardiol 2005;46:1225-1228.
6. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene

- A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-1057.
7. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-1800.
8. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-235.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315-2381.
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
11. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
12. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
13. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-1297.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
15. Jarcho JA, Keaney JF Jr. Proof that lower is better - LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med* 2015;372:2448-2450.
16. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, Gyberg V, Amouyel P, Bruthans J, Castro Conde A, Cifková R, Deckers JW, De Sutter J, Dilic M, Dolzhenko M, Erglis A, Fras Z, Gaita D, Gotcheva N, Goudevenos J, Heuschmann P, Laucevicius A, Lehto S, Lovic D, Milicic D, Moore D, Nicolaidis E, Oganov R, Pajak A, Pogosova N, Reiner Z, Stagmo M, Störk S, Tokgözoğlu L, Vucic D; EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636-648.
17. Perrone-Filardi P, Poli A, Ambrosio G, Proto C, Chimini C, Chiariello M. Implementation of cardiovascular secondary prevention guidelines in clinical practice: a nationwide survey in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:149-153.
18. Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, Savonitto S, Farina R, Del Pinto M, Valbusa A, Fantini G, Mazzoni A, Maggioni AP; BLITZ-4 Investigators. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1548-1556.
19. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE, Jones PH, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95:360-366.
20. Perrone Filardi P, Paolillo S, Trimarco B. Controllo lipidico in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare: focus sull'inibizione di PCSK9. *G Ital Cardiol* 2015;16:44-51.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
22. Brown MS, Goldstein JL. Receptor-mediated endocytosis: insights from the lipoprotein receptor system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76:3330-3337.
23. Sharifi M, Rakhit RD, Humphries SE, Nair D. Cardiovascular risk stratification in familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2016;102:1003-1008.
24. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel PA, Tantry U, Lin Y, Brockmeyer M, Kandzari DE, Kubica JM, D'Agostino RB Sr, Kubica J, Volpe M, Agewall S, Kereiakes DJ, Kelm M. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40-51.
25. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Schneider J, Wang H, Keech A, Pedersen TR, Sabatine MS, Sever PS, Honarpour N, Wasserman SM, Ott BR; EBBINGHAUS Investigators. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy-A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol* 2017;40:59-65.
26. No authors listed. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
27. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129 (25 Suppl 2):S1-S45.