

Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS)

Publicazione trimestrale

Volume 6 • Supplemento 1 • 2014

**ATTI DALL'8° CONGRESSO NAZIONALE SITECS
BRESCIA, 13-15 MARZO 2014**

EDIZIONI INTERNAZIONALI SRL
EDMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Editor in Chief

Alberico L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
Università degli Studi di Milano

Board editoriale

Vincenzo ATELLA

Facoltà di Economia
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Claudio BORGHI

Dipartimento di Medicina Clinica
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",
Università degli Studi di Bologna

Ovidio BRIGNOLI

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina
e Farmacologia
Università degli Studi di Messina

Francesco CIPOLLONE

Centro Studi di Medicina e Scienze
dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti - Pescara

Giovanni CORRAO

Dipartimento di Statistica Socio Demografica
Università degli Studi Milano Bicocca

Romano DANESI

Dipartimento di Medicina Interna
Università degli Studi di Pisa

Gianfranco DE CARLI

GDC - Pharmservices

Renato FELLIN

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Ferrara

Ettore NOVELLINO

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica
Università degli Studi di Napoli Federico II

Francesco ROSSI

Dipartimento di Medicina Sperimentale
Seconda Università degli Studi di Napoli

Elena TRAGNI

Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano

Mauro VENEGONI

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista ufficiale del Centro Interuniversitario
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) e
della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITeCS)

Pubblicazione trimestrale

Volume 6 • Supplemento 1 • 2014

Sommario

© 2014 by

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382/526253 r.a.
Fax 0382/423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

La pubblicazione di un articolo sul giornale GIFF implica l'impegno degli Autori a rispettare una open access Creative Commons license (CC-BY). Secondo i termini di questa licenza, gli Autori conservano la proprietà dei diritti d'autore dei loro articoli. Tuttavia, la licenza consente a qualsiasi utente di scaricare, stampare, estrarre, riutilizzare, archiviare e distribuire l'articolo, purché sia dato credito agli Autori e alla fonte del lavoro, attribuendo adeguatamente la paternità del materiale, fornendo un link all'originale e indicando se sono state effettuate modifiche.

Report dell'VIII Congresso Nazionale SITeCS	5
Inquinamento atmosferico e rischio cardiovascolare PierMannuccio Mannucci	7
Acidi grassi Omega 3 e salute cardiovascolare Andrea Poli	10
HDL: la fine di un mito? Alberico Luigi Catapano	12
Le dislipidemie genetiche Maurizio Averna	14
Vaccinazioni e malattie cardiovascolari: quali evidenze? Antonio Ferro	16
Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare: stato dell'arte - Ipertensione Claudio Borghi	18
Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare: stato dell'arte - Dislipidemie Maurizio Averna	20
Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare: stato dell'arte - Diabete Umberto Valentini	22
La terapia di combinazione nelle dislipidemie Alberto Corsini	24
Controllo della colesterolemia nel nefropatico Roberto Pontremoli	26
PCSK9: dalla biologia alla clinica Alberico Luigi Catapano	29
Anticorpi monoclonali: controllo della colesterolemia Alberto Zambon	31
Linee guida: resto del mondo vs USA - Rischio cardiovascolare globale: come stimarlo Enrico Agabiti Rosei	33
Linee guida: resto del mondo vs USA - Dislipidemie Andrea Poli	35
Linee guida: resto del mondo vs USA - Pressione/Ipertensione Giuseppe Mancia	38
La nutraceutica nel controllo dei fattori di rischio cardiovascolare: lipidi e glicemia Elmo Mannarino	40
Il farmaco generico Alberto Corsini	43
Utilizzo dei farmaci generici: aderenza, persistenza ed esiti clinici Damiano Rizzoni	46
Aderenza e persistenza alla terapia Alberico Luigi Catapano	48
I database amministrativi nella valutazione di un farmaco Giovanni Corrao	50

EDITORIALE

Cari colleghi,

È con grande piacere che vi presento questo supplemento della rivista GIFF, che dal primo numero del 2014 è diventata rivista ufficiale anche della Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale (SITECS).

Questo numero presenta le relazioni dell'8° Congresso nazionale SITECS, tenutosi lo scorso marzo 2014 nell'Aula Magna della Facoltà di Medicina dell'Università degli Studi di Brescia.

In questo contesto la SITECS si è proposta di discutere delle più recenti evidenze sperimentali e cliniche della fisiopatologia e della terapia, e di modulare i messaggi di prevenzione alla realtà italiana in modo condiviso con la comunità medica.

Il programma di questa edizione del Congresso ha dato ampio spazio ad alcuni argomenti di particolare attualità. Tra tutti, la gestione del rischio cardiovascolare occupa da sempre un ruolo di primo piano tra i topic affrontati dalla Società.

L'interesse degli argomenti trattati e il livello scientifico delle relazioni, tenute da autorevolissimi colleghi, hanno certamente caratterizzato questo Congresso. Certo che questi interventi costituiscano valutazioni stimolanti e forniscano occasione di approfondimento e riflessione,

Vi auguro buona lettura!

Alberico L. Catapano
Editor in Chief

REPORT DELL'VIII CONGRESSO NAZIONALE SITeCS

Presso l'Aula Magna della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Brescia, dal 13 al 15 marzo 2014, si è tenuto l'VIII Congresso nazionale SITeCS. In linea con la sua mission, la Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale ha voluto in questa sede discutere le più recenti evidenze sperimentali e cliniche della fisiopatologia e della terapia e modulare i messaggi di prevenzione alla realtà italiana, in modo condiviso con la comunità medica, individuando alcune priorità nell'intervento preventivo che tengano conto non solo dei dati epidemiologici e clinici, ma anche della unicità clinica del paziente cui l'intervento preventivo è rivolto. La Società non ha comunque trascurato alcuni aspetti, come una discussione approfondita sui nuovi fattori di rischio e sulle nuove prospettive terapeutiche, e ha voluto stimolare il dibattito in merito a *failures* specifiche, quali la *compliance* e la persistenza alla terapia, e la discussione di alcuni aspetti controversi, quali gli obiettivi terapeutici nei vari campi di controllo dei fattori di rischio principali, dal colesterolo alla glicemia, alla pressione arteriosa.

Il programma di questa edizione del Congresso ha dato ampio spazio ad alcuni argomenti di particolare attualità. Tra tutti, la gestione del rischio cardiovascolare occupa da sempre un ruolo di primo piano tra i *topic* affrontati dalla società; in questo contesto sono stati approfonditi alcuni aspetti, relativamente ai fattori di rischio e agli approcci terapeutici, rimarcati dalle più recenti evidenze. La lettura di apertura del Congresso ha avuto come oggetto gli effetti dell'esposizione all'**inquinamento atmosferico** su morbilità e mortalità cardiovascolare, tematica, di notevole interesse non solo in termini eziopatologici, ma anche nell'ambito della definizione di strategie di prevenzione, soprattutto nei gruppi di popolazione più vulnerabili, come gli anziani, i bambini, i soggetti già affetti da patologie cardiovascolari e respiratorie. Altro argomento rilevante, seppur ancora poco valorizzato nella pratica clinica corrente, è quello delle **dislipidemie genetiche**. Queste sono malattie su base ereditaria, caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. I bassi tassi di diagnosi e trattamento di queste forme, oltre al loro impatto sul rischio cardiovascolare, le configurano tra le priorità da affrontare in ambito di prevenzione cardiovascolare, sia a livello del singolo paziente che di salute pubblica, e richiamano la necessità di una classe medica aggiornata sugli strumenti diagnostici e sulle possibilità terapeutiche e di una ricerca continuamente volta a migliorare le conoscenze eziologiche ed epidemiologiche. Si è affrontata inoltre una tematica di particolare attualità discutendo del ruolo delle **infezioni influenzali** come fattore indipendente di rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali, quindi della possibilità di strategie preventive basate sull'utilizzo della **vaccinazione antinfluenzale** e sul miglioramento delle coperture vaccinali soprattutto nelle categorie a maggior rischio, cioè pazienti con malattie croniche cardiovascolari, polmonari, metaboliche, renali e immunologiche e soggetti anziani.

L'obiettivo di un'efficace gestione del rischio cardiovascolare deve essere perseguito primariamente in termini di riduzione della colesterolemia; per questo il Congresso ha presentato alcuni **approcci intensivi**, basati su possibili **combinazioni di farmaci** con meccanismi d'azione differenti, e innovativi, cioè farmaci diretti verso nuovi bersagli terapeutici, esplorando anche il possibile ruolo della **nutraceutica**. Particolare attenzione è richiesta dai pazienti che non rispondono alla terapia ipolipemizzante con statine, o che richiedono un'ingente riduzione della colesterolemia. Una prima alternativa è la

terapia di combinazione, cioè l'aggiunta di un altro prodotto alla statina. Una possibilità è data da ezetimibe, un farmaco che riduce l'assorbimento di colesterolo esogeno a livello dell'enterocita (quindi con un meccanismo d'azione complementare a quello delle statine, che inibiscono la sintesi di colesterolo endogeno), in grado di portare un'ulteriore riduzione del 20% del colesterolo LDL. Altra possibilità è l'aggiunta di resine, inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo ma caratterizzati da effetti collaterali che ostacolano l'aderenza al trattamento. Una seconda alternativa è fornita dalle **nuove prospettive terapeutiche**. Ad esempio, l'osservazione che la **proteina PCSK9** regola i livelli circolanti di colesterolo LDL promuovendo la degradazione del recettore delle LDL ha spinto verso la ricerca di farmaci che inibiscano l'attività di PCSK9. A questo scopo sono stati proposti diversi approcci, e ad oggi, quello più promettente e avanzato riguarda gli **anticorpi monoclonali**, che possono diminuire il colesterolo LDL del 65-70%, anche in terapia aggiuntiva alla dose massima di statina, e che sono in corso di valutazione negli studi di fase III.

In considerazione della recente pubblicazione delle Linee guida americane dell'*American Heart Association* (AHA) e dell'*American College of Cardiology* (ACC), è stato dato spazio a un **confronto tra Europa e USA** in termini di approcci alla **gestione del rischio cardiovascolare**, evidenziando differenze e punti in comune e considerandone l'impatto nella pratica clinica quotidiana e, più in generale, in termini di salute pubblica. Infatti, in accordo con le linee guida pubblicate dalla European Atherosclerosis Society (EAS) e dalla European Society of Cardiology (ESC) nel 2011 per il trattamento delle dislipidemie, le raccomandazioni AHA/ACC enfatizzano l'importanza **della riduzione del colesterolo LDL** nella prevenzione cardiovascolare, sia primaria che secondaria e sottolineano l'importanza della **stratificazione del rischio**. Tuttavia, l'approccio europeo dà primaria importanza al **target**, cioè il valore di LDL da raggiungere, definito in funzione del livello di rischio del paziente, mentre l'approccio al trattamento nelle linee guida ACC/AHA è identificato in sole due opzioni (trattamento con statine ad alta efficacia o a efficacia moderata), la cui scelta è lasciata al giudizio clinico del medico. Inoltre, i differenti criteri di identificazione dei pazienti che devono essere posti in trattamento con statine comportano numeri diversi in termini di popolazione esposta: l'impatto delle strategie americane dovrebbe essere considerato alla luce del gran numero di soggetti nella popolazione che sarebbero destinati al trattamento con statine per tutta la vita a partire dall'età di 40 anni. Le società europee ribadiscono le raccomandazioni proposte per la popolazione europea, la cui definizione è stata calibrata sulla stessa popolazione europea e i cui contenuti sono stati ampiamente dibattuti e accettati.

Il congresso è stato anche occasione per approfondire, in una tavola rotonda con esperti dal mondo della ricerca e da quello della pratica clinica, il ruolo sociale del farmaco e una tematica oggetto di particolare interesse e dibattito, quale il **farmaco generico** e le sue implicazioni in termini di **efficacia** e di **aderenza alla terapia**. Nonostante le evidenze finora raccolte neghino problemi di ridotta efficacia dei prodotti generici, la loro diffusione è ancora ostacolata da preconcetti tanto da parte dei pazienti quanto da parte degli operatori sanitari. Il dibattito ha fatto emergere la necessità di una corretta informazione, ma anche di maggiore trasparenza dei dati degli studi pre-approvazione e di un monitoraggio sempre vigile nei casi a maggiore criticità, come le terapie con prodotti a ristretta finestra terapeutica o quelle destinate a pazienti anziani politrattati e quindi a più alto rischio di scarsa aderenza e di confusione tra farmaci.

Visti i temi di indubbia rilevanza epidemiologica e clinica e l'elevata autorevolezza e competenza dei relatori, la SITeCS, augurandosi che il Congresso sia stato un importante momento di approfondimento e di dibattito, è lieta di informarvi che è in corso di preparazione il webcast e che a breve sarà disponibile sul sito della Società.

INQUINAMENTO ATMOSFERICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

PierMannuccio Mannucci

Direttore Scientifico, Dipartimento di Medicina e Specialità Mediche,
Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Fondazione Ca' Granda Ospedale-Maggiore Policlinico,
Università degli Studi di Milano

Il problema dell'inquinamento è un problema globale, che in misura diversa i vari Paesi americani, europei e asiatici si trovano a dover gestire. Nel dicembre del 1952, il cosiddetto "grande smog" di Londra attirò l'attenzione sia della comunità scientifica che dei governi sul potenziale enorme impatto dell'inquinamento atmosferico sulla salute umana. Come conseguenza di condizioni climatiche stagnanti, si era osservato un grave aumento della concentrazione di inquinanti atmosferici e, nei giorni successivi, la mortalità nella popolazione generale fu oltre tre volte quella prevista, portando ad un eccesso stimato di 4.000 decessi.

Dopo questo storico episodio, un gran numero di studi ha confermato l'associazione tra inquinamento atmosferico e malattie umane, non solo per le malattie respiratorie ma anche per molte altre condizioni, con il più alto impatto su cancro e malattie cardiovascolari.

Nella pianura padana, a causa della scarsa ventilazione, soprattutto nella sua parte occidentale, dell'industrializzazione e dell'alta densità di popolazione (particolarmente in Lombardia), dagli anni sessanta è molto cresciuto il problema dello smog e dell'inquinamento dell'aria in genere, inquinamento che non colpisce solo le grandi città o le aree industriali ma che si distribuisce ad interessare l'intera macroregione. I telerilevamenti da satellite mostrano come l'inquinamento dell'aria nella pianura padana sia il più grave in Europa, quarto nel mondo.

Secondo il *Global Burden of Disease Study* 2010 pubblicato su Lancet, circa 3,3 milioni di persone muoiono ogni anno nel mondo per l'inquinamento atmosferico (*outdoor*). In Italia, i dati dell'OMS relativi al 2006 indicano che si possono attribuire all'inquinamento atmosferico oltre 8.000 decessi l'anno. I dati epidemiologici che associano le informazioni raccolte dalle centraline di rilevamento dei livelli di particolato (*particulate matter*, PM) e gli eventi clinici (ospedalizzazioni e morti) per cause cardiovascolari evidenziano effetti di tipo acuto e di tipo cronico dell'inquinamento sugli esiti CV. La variazioni giornaliere e stagionali delle concentrazioni di PM sono infatti state associate sia a un aumento della mortalità cardiovascolare che a tassi di ospedalizzazione più elevati per alcune malattie cardiovascolari, tra cui cardiopatia ischemica, sindrome coronarica acuta, insufficienza cardiaca, malattia cerebrovascolare, ictus, aritmie, malattia arteriosa periferica e tromboembolismo venoso. Anche un'esposizione a brevissimo termine (per un paio di giorni) ad aumentate concentrazioni di PM è stata associata ad una più alta mortalità cardiovascolare (+1% con un incremento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ del PM10 [particolato formato da particelle inferiori a 10 micron], evento che si verifica frequentemente nelle aree urbane) e a un maggior tasso di ospedalizzazione per cause CV (+1,6-1,8% con un incremento di 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Se consideriamo un evento specifico come l'infarto miocardico acuto, l'aumento del rischio varia dal 2% al 20%. L'effetto dell'inquinamento si osserva anche in prevenzione secondaria: il rischio di morte dopo infarto miocardico è molto maggiore in coloro che sono esposti a più alti livelli di particolato.

Il progetto APHEKOM, condotto da 60 ricercatori in 12 Paesi in tutta Europa tra cui l'Italia a Roma, ha mostrato che l'impatto sulle malattie cardiovascolari è maggiore di quello che si osserva sulle malattie respiratorie o sull'asma.

L'esposizione a PM rappresenta una condizione onnipresente e non intenzionale, essenzialmente inevitabile per il singolo individuo. Una recente analisi di meta-regressione di 36 studi che hanno valutato il peso relativo di diversi fattori noti scatenanti

l'infarto del miocardio, come sforzo fisico, eventi stressanti, pasti pesanti e inquinamento atmosferico, ha stimato il più alto impatto (considerando l'entità sia dell'aumento del rischio che dell'esposizione della popolazione) per l'esposizione al traffico (7,4%), seguito da sforzo fisico (6,2%) e ingestione di alcol o caffè (entrambi 5%). Sorprendentemente, gli autori hanno notato che per tutti i fattori considerati, l'*odds ratio* era inversamente associato con la prevalenza di esposizione; ad esempio, l'OR più alto era osservato per l'uso di cocaina (23,7; IC 95% 8,1-66,3), mentre l'OR per l'esposizione a PM era tra i più bassi (1,05; IC 95% 1,03-1,07). In altre parole, da un punto di vista di sanità pubblica, il ruolo dell'inquinamento come fattore scatenante l'infarto è estremamente importante in virtù della elevata prevalenza di esposizione involontaria della popolazione, nonostante la relativamente bassa entità del rischio conferito da questo fattore rispetto ad altri fattori relativi a comportamenti individuali. I dati riguardanti l'ictus ischemico indicano che questi eventi sono meno numerosi e meno frequenti; tuttavia, ci sono evidenze di un aumento significativo del rischio (intorno al 30%) già con livelli di PM_{2.5} considerati accettabili (tra 5 e 15 µg/m³). Infine, è stata anche osservata una relazione lineare tra aumento dell'inquinamento e incremento del rischio di tromboembolismo venoso. Questi incrementi del rischio di patologie CV sono maggiori nei soggetti che abitano vicino ad arterie ad alto traffico. Il particolato (PM_{2.5} e PM₁₀) ha dimostrato un impatto maggiore di altri componenti dell'inquinamento, come NO₂, monossido di carbonio, SO₂, ozono, con le maggiori evidenze a carico della cardiopatia ischemica. Molte indagini sono state condotte per descrivere i meccanismi patogenetici alla base dell'aumento del rischio cardiovascolare dovuto a inquinamento atmosferico. Probabilmente si tratta di una relazione complessa e multifattoriale. Il particolato facilita l'aterogenesi e l'ipercoagulabilità.

Mentre le particelle più grossolane restano a livello delle vie aeree provocando conseguenze respiratorie, le più piccole entrano nel sangue, con conseguente induzione dell'aterosclerosi e promozione di effetti protrombotici, stress ossidativo e meccanismi infiammatori. I dati più solidi, ottenuti da esperimenti su animali, hanno mostrato che l'esposizione a particolato fine determina un aumento della formazione di placche ricche di lipidi.

Inoltre è stato ipotizzato che la presenza di queste particelle nel sangue aumenti la viscosità del plasma, con ipercoagulabilità e sviluppo di trombi. Gli studi hanno mostrato aumento della viscosità del plasma e incremento dei livelli di fibrinogeno, sia nell'uomo che nell'animale, in caso di intensa esposizione all'inquinamento. Si è anche osservato un accorciamento del tempo di protrombina, simile a quello che si

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF AIR POLLUTION		
Summary of evidence		
HEALTH OUTCOME	SHORT-TERM EXPOSURE (days)	LONG-TERM EXPOSURE (months-years)
Cardiovascular mortality	↑↑↑	↑↑↑
Cardiovascular hospitalization	↑↑↑	↑
AMI/CAD	↑↑↑	↑↑↑
Heart failure	↑↑	↑
Arrhythmia/cardiac arrest	↑	↑
Ischemic stroke	↑↑	↑
Venous thromboembolism	↑	↑

MECHANISM OF CARDIOVASCULAR EFFECTS OF AIR POLLUTION
Summary of evidence

MECHANISM	SHORT-TERM EXPOSURE	LONG-TERM EXPOSURE
Altered heart rate variability	 ↑↑↑	↑
Hypertension	 ↑↑	↑
Arrhythmias	↑	
Endothelial dysfunction	 ↑↑	
Oxidative stress	↑	
Inflammation	 ↑↑	↑
Hypercoagulability	↑↑	↑
Atherosclerosis	↑	↑

verifica in donne trattate con estro-progestinici, e un aumento dell'omocisteina, soprattutto nei soggetti fumatori.

Ci sono dati molto solidi che suggeriscono altri meccanismi concomitanti, come l'aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca.

Unitamente alla plausibilità biologica di effetti nocivi del PM, la causalità è stata confermata da studi di intervento che hanno dimostrato come la riduzione del fattore di rischio sia seguita da una diminuzione del carico di malattia. Sono pochi gli studi che hanno esaminato l'efficacia degli interventi di sanità pubblica volti a migliorare la qualità dell'aria. Tuttavia, i risultati di questi studi preliminari sono stati generalmente incoraggianti, suggerendo il miglioramento di diversi esiti di salute dopo riduzione dell'esposizione all'inquinamento dell'aria. Una riduzione dell'esposizione a PM_{2.5} ha contribuito ad un significativo miglioramento della speranza di vita negli Stati Uniti, con un aumento stimato della speranza di vita media di 0,6 anni con una diminuzione di 10 µg/m³. Dati italiani indicano che a Roma il rispetto della concentrazione di PM_{2.5} suggerito dall'OMS (10 µg/m³, rispetto ai 21 registrati nella città nel periodo 2004-2006) porterebbe a un guadagno di 1 anno di vita.

Sarebbe importante informare e sensibilizzare la popolazione sulla situazione dell'inquinamento e sui possibili effetti sulla salute, oltre che ottimizzare la rete di trasporti pubblici e incrementare parchi, zone verdi e aree pedonali nei grandi centri urbani.

Parallelamente agli interventi delle autorità, ci sono buone norme che possono essere seguite a livello individuale, come ridurre l'utilizzo di macchine, moto e motorini, evitare di percorrere a piedi le strade più trafficate e, quando possibile, preferire giornate di pioggia, in quanto la bassa pressione tende a schiacciare a terra il particolato inquinante.

Infine, è importante ricordare la necessità di controllare anche l'inquinamento *indoor*, che ha dimostrato di causare 3,6 milioni di decessi nel mondo ed è un problema rilevante nei Paesi del terzo mondo. In quest'ottica, è importante impostare corretti stili di vita e adottare comportamenti salutari (ad esempio, evitando di fumare in casa, ventilando frequentemente gli ambienti e riducendo l'uso del fuoco in casa).

ACIDI GRASSI OMEGA 3 E SALUTE CARDIOVASCOLARE

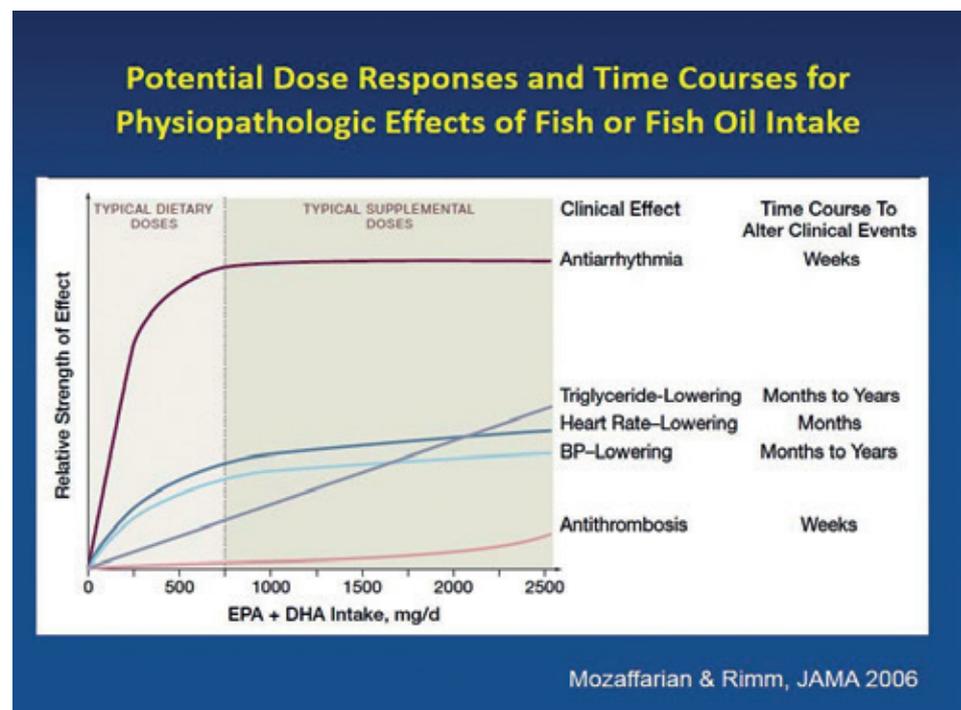
Andrea Poli

Direttore Scientifico, Centro Studi dell'Alimentazione (NFI), Milano

Gli omega 3, una categoria di acidi grassi polinsaturi essenziali, hanno mostrato diversi effetti fisiopatologici, da quello antiaritmico a quello ipotrigliceridemizzante, a effetti ipotensivi e antitrombotici, anche in funzione di differenti dosaggi, e quindi anche in funzione della provenienza alimentare o farmacologica, e delle diverse durate di esposizione. La presenza di doppi legami, specie nei composti a lunga catena, l'EPA (acido eicosapentaenoico) e il DHA (acido docosaesaenoico), produce un aumento della fluidità delle membrane in cui queste molecole sono incorporate.

La visione classica del metabolismo degli omega-3 affermava che, a partire dall'acido alfa-linolenico (ALA) (disponibile in molte fonti vegetali, come le noci), è possibile ottenere tutti i composti della serie, attraverso l'attività degli stessi enzimi di allungamento responsabili della produzione di omega-6 a partire dall'acido linoleico. In realtà, questi meccanismi non sembrano essere efficaci nell'organismo tanto quanto dimostrato negli studi in vitro. Alcuni studi hanno infatti dimostrato che la supplementazione con ALA aumenta i livelli plasmatici di ALA e di EPA, ma non di DHA; sembra inoltre che la conversione da EPA a DHA sia deficitaria soprattutto negli individui di sesso maschile, probabilmente per tutelare la necessità di omega-3 per lo sviluppo fetale ed embrionale. Un altro dato mostra che i composti ottenuti dall'acido arachidonico (leucotrieni e trombossani) hanno effetto pro-aggregante e infiammatorio, mentre gli stessi composti ottenuti dall'acido eicosapentaenoico hanno effetti opposti. Studi recenti indicano un quadro più complesso: sembra esserci un effetto antiaggregante anche a carico del DHA, con differenze tra i due sessi.

Inoltre, c'è variabilità anche per quanto riguarda l'effetto antinfiammatorio; se da tempo è noto che un aumento sia di livelli di consumo che di livelli plasmatici di omega-3 si associ a una riduzione di *marker* infiammatori (come la proteina C-reattiva), sono state osservate marcate differenze nei pattern dose risposta tra i vari composti della



serie. Se consideriamo *outcome* clinici cardiovascolari, alcuni studi hanno evidenziato un effetto della somministrazione di omega-3 sulla vasodilatazione endotelio-mediata e sulla stabilità di placca. È stato anche documentato come bassi livelli di omega-3 possano essere considerati un fattore di rischio cardiovascolare. Infine, vi sono anche evidenze di una diminuzione lineare e consistente della mortalità per tutte le cause all'aumentare di livelli plasmatici di omega-3.

È interessante notare che la correlazione tra apporto alimentare e concentrazioni plasmatiche di questi composti tende a crescere fino a un valore soglia, oltre il quale si osserva un plateau. Questo possibile effetto di saturazione potrebbe spiegare l'inconsistenza di alcuni dei dati clinici sugli effetti cardiovascolari di questi composti: è verosimile pensare che l'aumento dell'*intake* di omega-3 in soggetti con concentrazioni plasmatiche già favorevoli mostri benefici minori (e meno evidenti) rispetto allo stesso aumento in soggetti carenti. Forse sarebbe opportuno effettuare studi selezionando pazienti con bassi livelli basali di omega-3.

Sebbene i dati descritti, che documentano gli effetti favorevoli degli omega-3 su infiammazione, disfunzione endoteliale, aterogenesi e stabilizzazione della placca, suggeriscano un possibile beneficio cardiovascolare di questi composti, i trial clinici e le metanalisi finora condotti hanno portato a risultati contrastanti. Ad esempio, se i dati del GISSI-prevenzione e del GISS-HF sull'insufficienza cardiaca hanno mostrato effetti favorevoli, l'Alpha-Omega trial non ha ottenuto risultati significativi.

Complessivamente, le evidenze disponibili suggeriscono comunque che, se impiegati a dosaggi adeguati e per tempi sufficienti, presumibilmente in popolazioni con una frazione rilevante di soggetti carenti di omega-3 al basale, questi composti possano svolgere un effetto di protezione cardiovascolare.

HDL: LA FINE DI UN MITO?

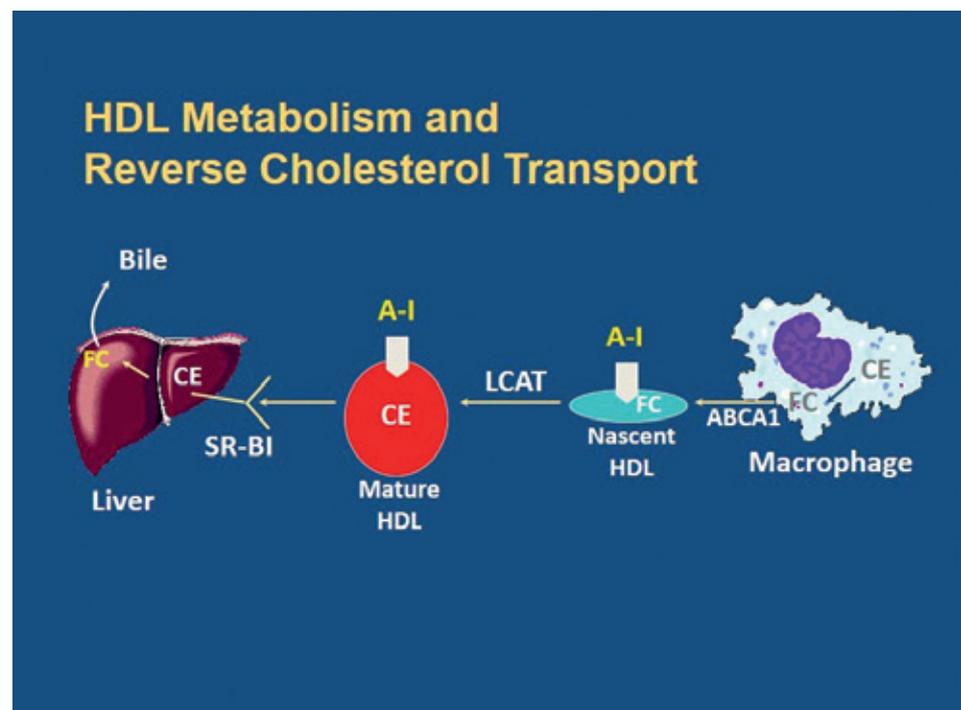
Alberico Luigi Catapano

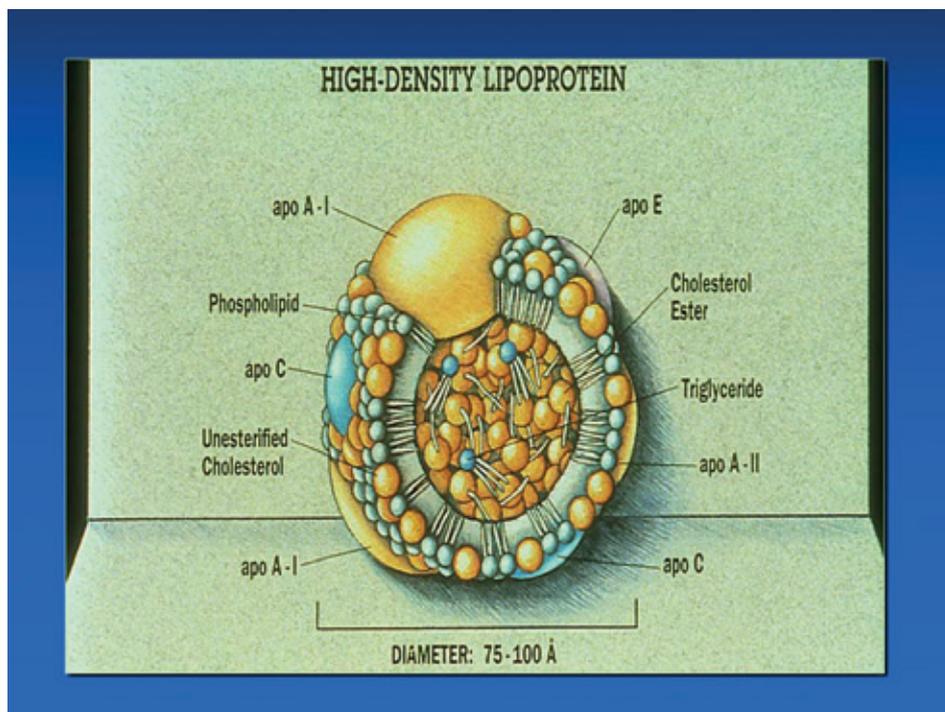
Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

I dati di numerosi studi hanno mostrato come in soggetti con bassi livelli di colesterolo HDL il rischio cardiovascolare sia più alto. Ciò ha suggerito un possibile ruolo preventivo dell'aumento dei livelli di queste particelle.

Il possibile ruolo anti-aterogenico delle HDL può essere dovuto al trasporto inverso del colesterolo, cioè quel processo con cui il colesterolo viene rimosso dai tessuti periferici, attraverso la sua incorporazione nelle lipoproteine HDL e il successivo trasporto al fegato per l'escrezione biliare. La prima tappa consiste nella produzione, da parte dell'intestino e del fegato, di precursori discoidali delle HDL che sulla loro superficie espongono apolipoproteine (principalmente ApoA-I); vengono così rilasciate molecole precorritrici delle HDL chiamate pre-B-HDL, che incorporano quantità piccolissime di colesterolo e lipidi, soprattutto fosfolipidi. La presenza di queste molecole precorritrici a livello periferico promuove il trasferimento dell'eccesso di colesterolo libero alle apo A-I, attraverso l'intervento di un trasportatore di membrana chiamato ATP-binding cassette A1 (ABCA1). A questo punto, un enzima plasmatico di origine epatica, la lecitin-colesterolo aciltrasferasi o LCAT, converte il colesterolo libero incorporato nelle pre-B-HDL in esteri del colesterolo, trasformando le pre-B-alfa-HDL matura. Nell'intero processo l'apolipoproteina A-I svolge un ruolo chiave, stimolando sia l'attività del trasportatore ABCA1 che quella della LCAT.

Queste lipoproteine vengono quindi trasportate al fegato, dove rilasciano il colesterolo, secondo due vie distinte. La prima via coinvolge recettori epatici SR-B1 per le HDL ricche in colesterolo esterificato. In alternativa, le HDL ricche in colesterolo esterificato cedono questo lipide alle lipoproteine ricche in trigliceridi (lipoproteine a bassissima e a bassa densità, VLDL e LDL), poi intercettate dal fegato mediante specifici recettori (LDL-R) e rimosse dalla circolazione; svuotandosi di colesterolo, le HDL accettano in





cambio trigliceridi e ciò avviene grazie alla proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP).

Più che misurarne la concentrazione, potrebbe essere importante misurare la capacità delle HDL di rimuovere il colesterolo dalla periferia: la capacità di efflusso si è dimostrato infatti un fattore protettivo significativo di eventi cardiovascolari. Purtroppo è molto complesso valutare l'attività biologica delle HDL e misurarne le sottofrazioni.

Gli studi clinici che hanno indagato l'effetto sul rischio cardiovascolare dell'aumento delle HDL con acido nicotinico (trial AIM-HIGH e HPS2-THRIVE) non hanno dato risultati significativi. Va notato che i soggetti arruolati erano per lo più soggetti già trattati con ipolipemizzanti e già a target per il colesterolo LDL.

In alternativa, è possibile aumentare le HDL attraverso farmaci che agiscono inibendo la CETP, come dalcetrapib: Il trial *dal*-OUTCOMES non ha mostrato effetti significativi, né sugli end point primari, né su quelli secondari, e indipendentemente dal livello di HDL al basale (quindi indipendentemente dall'incremento delle loro concentrazioni plasmatiche). Attualmente, ci sono altri due composti in sperimentazione: anacetrapib (*REVEAL* trial) ed evacetrapib (*ACCELERATE* trial), due composti in grado di aumentare il colesterolo HDL ma anche di ridurre il colesterolo LDL.

È anche possibile utilizzare altri meccanismi di azione indirizzando farmaci verso l'apo A-I o i PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*), ma gli studi clinici finora sono stati inconcludenti.

Queste evidenze suggeriscono che forse le HDL non sono il target ottimale della terapia ipolipemizzante.

I dati epidemiologici hanno mostrato che bassi livelli di HDL sono spesso associati a ipertrigliceridemie; considerando nel complesso i trial che hanno analizzato prodotti ipotrigliceridemizzanti, come i fibrati, si osserva in effetti che il beneficio cardiovascolare maggiore si rileva in soggetti con HDL più basse al basale.

Inoltre, l'osservazione che animali come topi o ratti hanno elevati livelli di HDL senza necessitare di meccanismi di trasporto inverso del colesterolo suggerisce altri ruoli per queste particelle. Le HDL promuovono la produzione di monociti macrofagi dal midollo osseo, specie le HDL ricche in apo-E, una frazione difficile da misurare. Le HDL hanno anche effetti sulla secrezione di insulina da parte della beta-cellule.

In realtà, le HDL sono strutture molto complesse e molto variabili in termini di dimensione e di contenuto. Ciò indica che l'indagine su queste particelle è solo all'inizio.

LE DISLIPIDEMIE GENETICHE

Maurizio Averna

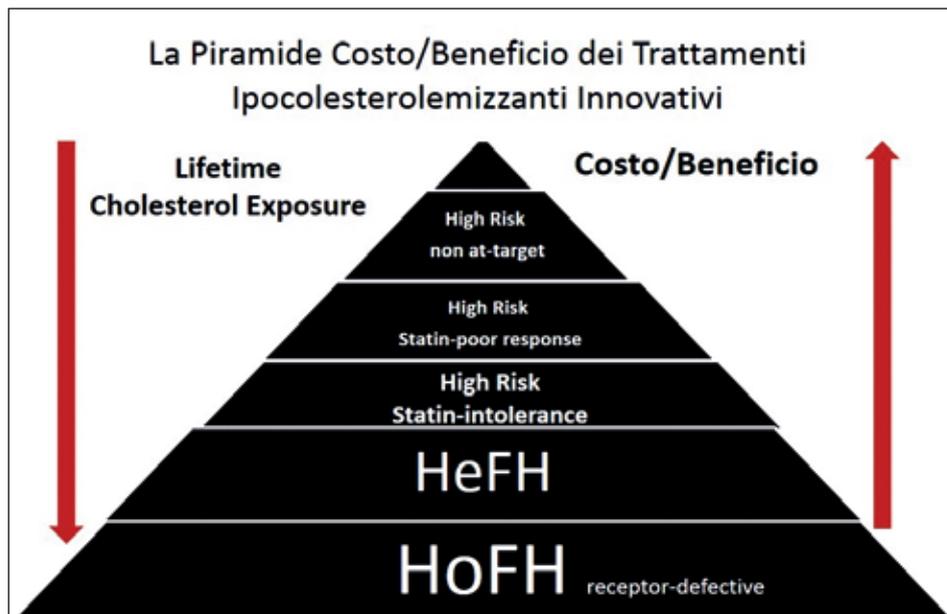
Professore Ordinario di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Palermo

Le ipercolesterolemie familiari, sia le forme dominanti (*Autosomal Dominant Hypercholesterolemia*, ADH-1, ADH-2, ADH-3, a seconda del gene coinvolto) che quella recessiva (ARH), sono accomunate da un fenotipo caratterizzato da elevati livelli di colesterolo LDL e da caratteristiche cliniche quali la storia familiare, la xantomatosi tendinea e la cardiopatia ischemica precoce, conseguenze dell'innalzamento della colesterolemia dovuto alla mutazione di uno o più geni.

La forma dominante è maggiormente diffusa, con una frequenza di 1 su 300.000 soggetti per l'omozigosi e di 1:200 per l'eterozigosi. Le tre forme dipendono dal coinvolgimento del gene per il recettore delle LDL (ADH-1), per l'ApoB (ADH-2) e per PCSK9 (ADH-3). L'anamnesi familiare, informazione preziosissima per la diagnosi della forma dominante, è meno utile per l'individuazione dei soggetti portatori delle forme recessive, in quanto i genitori possono presentare fenotipi e quadri clinici del tutto normali. Queste possono dipendere da mutazioni a carico dei geni ARH, ABCG5/G8, CYP7A1. Nonostante la frequenza delle forme dominanti suggerisca un numero stimato di pazienti in Italia pari a 300.000-1.120.000, queste condizioni sono fortemente sotto-diagnosticate; inoltre, i soggetti affetti sono trattati con statine solo nel 50% dei casi, determinando un rischio di cardiopatia 10 volte superiore a quello dei pazienti in terapia.

L'ipercolesterolemia autosomica dominante in forma omozigote, la condizione più grave, è caratterizzata dalla presenza di xantomi tendinei (depositi lipidici nei tendini, tipicamente gli achillei e quelli dei muscoli estensori), da livelli molto elevati di colesterolo totale e LDL che provocano, fin dalla nascita, una massiva aterosclerosi coronarica ed extracoronarica che rende imprescindibile il trattamento. La malattia è determinata nella quasi totalità dei casi (oltre il 95%) da mutazioni in omozigosi del gene per il recettore delle LDL.

È interessante sottolineare che l'attività recettoriale è fortemente variabile (da 0 a 35%), generando un'ampia varietà di quadri clinici, tanto che i livelli di colesterolo



LDL degli omozigoti con maggior attività residua del recettore sono sovrapponibili a quelli dei casi eterozigoti più gravi.

La maggiore frequenza conferisce all'ipercolesterolemia autosomica dominante in forma eterozigote una maggiore rilevanza clinica. Anche in questi casi, il gene più frequentemente coinvolto è quello che codifica per il recettore delle LDL (oltre il 97%). Un recente *position paper* dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) ha chiaramente delineato alcune raccomandazioni per la diagnosi e il trattamento delle forme familiari di ipercolesterolemia. Il target terapeutico per il colesterolo LDL è di 100 mg/dL in prevenzione primaria e di 70 mg/dL in prevenzione secondaria o in presenza di diabete mellito di tipo 2. Ciò significa dover avviare un trattamento in soggetti distanti dal livello raccomandato di oltre il 50% e spiega l'elevato tasso di pazienti non a target.

La diagnosi clinica definita di ipercolesterolemia familiare ottiene un riscontro all'analisi genetica nel 92% dei casi. Tra i casi restanti, una parte dei pazienti possono avere elevati livelli di LDL per cause poligeniche, attualmente oggetto di studio.

Per quanto riguarda l'ipertrigliceridemia, l'EAS ne ha recentemente proposto una riclassificazione, alla luce della complessa natura poligenica della malattia: livelli di trigliceridi tra 175 e 885 mg/dL definiscono una ipertrigliceridemia moderata, mentre livelli superiori definiscono una ipertrigliceridemia grave.

Nei soggetti ipertrigliceridemici, il quadro clinico è complesso ma spesso caratterizzato da episodi frequenti di pancreatiti, con esiti talvolta fatali; il rischio è massimo nei pazienti affetti da *lipoprotein lipase* (LPL) *deficiency*, o chilomicronemia familiare da mutazioni recessive in omozigosi del gene della lipoprotein lipasi.

Tra le terapie innovative per la riduzione delle LDL, una delle più promettenti è quella basata sull'inibizione di PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) tramite anticorpi. Altri approcci in sperimentazione sono l'inibizione di MTP (*microsomal transfer protein*) e l'ApoB antisense. Per quanto riguarda i farmaci per l'ipertrigliceridemia, le strategie emergenti sono la terapia genica del deficit di LDL e l'ApoC3 antisense. Ad ogni modo, dato il contesto di limitatezza delle risorse e considerato l'elevato costo di terapie innovative, si potrebbero identificare i pazienti in cui il trattamento ha un rapporto costo/beneficio favorevole utilizzando il concetto del *lifetime cholesterol load*, cioè del rischio conferito dall'esposizione prolungata (in alcuni casi, dalla nascita) a elevati livelli di colesterolo. Con un simile approccio, in cima alle priorità ci sarebbero i soggetti con ipercolesterolemia familiare omozigote, poi quelli con ipercolesterolemia familiare eterozigote, i pazienti ad alto rischio e intolleranti alle statine, o con scarsa risposta terapeutica, o non a target.

VACCINAZIONI E MALATTIE CARDIOVASCOLARI: QUALI EVIDENZE?

Antonio Ferro

Dirigente Medico, Direttore Dipartimento di Prevenzione,
Azienda ULSS17 - Padova

Le vaccinazioni sono uno strumento fondamentale di prevenzione. Paradossalmente, proprio il successo delle vaccinazioni negli ultimi anni, diminuendo la frequenza delle malattie, ha ridotto anche la percezione della loro gravità. Di conseguenza l'accettabilità di questo approccio è fortemente ridimensionata, e questo può avere conseguenze epidemiologiche rilevanti.

Il virus dell'influenza provoca epidemie stagionali che colpiscono ogni anno il 5-10% della popolazione; in media si attribuiscono all'influenza 8.000 decessi l'anno.

Vi sono evidenze consistenti a supporto di un'associazione tra le sindromi coronariche acute e le infezioni respiratorie. Sono stati condotti diversi studi ecologici sull'associazione tra i tempi delle epidemie influenzali e i trend di mortalità per cause cardiovascolari o di incidenza di infarto miocardico. Tutte queste analisi riportano un aumento di questi eventi durante le stagioni influenzali. Anche alcuni studi osservazionali di coorte o caso-controllo hanno confermato l'esistenza di una associazione statisticamente significativa. Date queste evidenze, il vaccino contro l'influenza ha mostrato di poter ridurre gli eventi cardiovascolari con una semplice somministrazione annuale. Una recente metanalisi di 6 trial, con complessivamente oltre 6000 pazienti, ha mostrato che la vaccinazione antinfluenzale era associata a un rischio di eventi cardiovascolari ridotto del 36%. Inoltre, l'analisi per sottogruppi ha mostrato che l'effetto protettivo della vaccinazione era ancora più marcato nel gruppo di soggetti con evento coronarico acuto recente. Per quanto riguardava la mortalità per cause cardiovascolari, la riduzione del rischio non raggiungeva la significatività statistica.

Attualmente, la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata in molti Paesi, con in-



Calendario Vaccinale per la Vita Siti-FIMMG-FIMP 2012

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	5° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese		6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa				DTPa**				
IPV		IPV	IPV		IPV				IPV	dTpa/IPV			1 dose dTpa*** ogni 10 anni
Epatite B	Ep B- EpB*	Ep B	Ep B*		EpB								3 Dosi Pre Esposizione (0, 1, 6 mesi) - 4 Dosi Post. Esposizione (0, 2, 6 settimane + booster a 1 anno) o Pre Esposizione imminente. (0,1,2,12)
Hib		Hib	Hib		Hib								
MPRV o MPR+V						MPRV o MPR+V			MPRV o MPR+V	MPRV**** o MPR+V*			2 dosi MPR**** +V (0-4/8 settimane)
Pneumococco		PCV13	PCV13		PCV13	PCV13**				PCV13/PPV23 (vedi note)			PCV13
Meningococco						Men C§				MenACWYconiugato			1dose
HPV										HPV*			3 dosi fino a età massima in scheda tecnica
Influenza						Influenza**					1 dose all'anno		1 dose all'anno
Rotavirus		Rotavirus#											
Epatite A							EpA##			EpA##			2 dosi (0-6-12 mesi)

 vaccinazione raccomandata per l'ets
 vaccinazione raccomandata per i rodio
 vaccinazione indicata per l'ets

dicazioni specifiche per i soggetti a più alto rischio. È stata aggiunta nel 2006 come raccomandazione di classe I nelle Linee Guida per la prevenzione cardiovascolare secondaria delle società *American Heart Association* e *American College of Cardiology* e in quelle del 2012 della *European Society of Cardiology*. Gli obiettivi di copertura sono il 75% come minimo perseguibile e il 95% come livello ottimale. A fronte di questi numeri, nonostante le indicazioni nazionali e internazionali e le campagne di promozione, la copertura vaccinale è però ancora insufficiente; un'indagine condotta sui Paesi europei ha evidenziato che il range di copertura negli ultra-65enni nel 2008 era molto ampio, con l'Italia al quinto posto (circa il 65%). In dettaglio, però, la copertura a seguito della campagna stagionale 2012-2013 tra gli adulti di 18-64 anni con almeno una patologia cronica era solo del 18,5%. Altro dato sconcertante è che questo valore mostra un trend di diminuzione negli ultimi anni. Un altro strumento importante di prevenzione cardiovascolare è il vaccino anti streptococcus pneumoniae.

La vaccinazione contro lo pneumococco permette di ridurre il rischio di contrarre la polmonite e le malattie invasive da pneumococco (meningiti e sepsi) sia nel contesto delle complicanze influenzali sia in altre situazioni che ne aumentano il rischio (ad es., soggiorno in residenze per anziani, età pediatrica). Sono disponibili due tipi di vaccino, uno non coniugato e uno coniugato a proteine, come previsto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-14.

La vaccinazione anti-pneumococcica sembra avere un ruolo protettivo per quanto riguarda il rischio di eventi ischemici tramite due meccanismi: un meccanismo indiretto di riduzione/prevenzione dell'infiammazione cronica indotta dall'infezione e un possibile meccanismo diretto per reazione crociata degli anticorpi, diretti contro l'antigene dello Pneumococco, contro le LDL ossidate endogene, con conseguente arresto della progressione della placca.

Le vaccinazioni rappresentano anche uno strumento di risparmio per il Sistema Sanitario Nazionale. Per la vaccinazione antinfluenzale, a fronte di un investimento massimo di 76 milioni di euro, si prospetta un risparmio per lo Stato pari a 746 milioni di euro, con un rapporto rischio/beneficio decisamente favorevole.

Ciò sottolinea l'importanza di strategie efficaci di promozione della vaccinazione per raggiungere il livello ottimale di copertura. È importante educare i pazienti, ai fini di contrastare i pregiudizi negativi sui vaccini; in questa ottica, è fondamentale la figura del medico di medicina generale. Inoltre, potrebbe essere utile abbassare dai 65 ai 60 anni l'età a partire dalla quale è raccomandata la vaccinazione, per favorire l'accesso al vaccino per le categorie di soggetti a rischio, anche a fronte della dimostrata costo-efficacia.

CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE: STATO DELL'ARTE - IPERTENSIONE

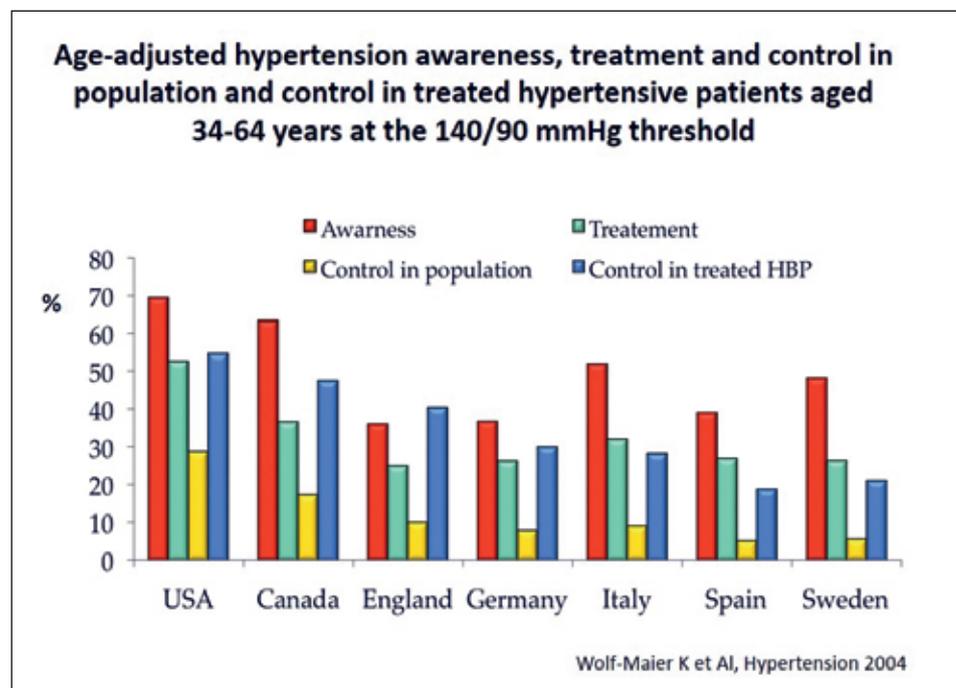
Claudio Borghi

Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,
Università degli Studi di Bologna

Le malattie cardiovascolari, nonostante i progressi nella prevenzione e nella terapia, rappresentano ancora la prima causa di morte nei Paesi industrializzati. L'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei fattori di rischio a maggior impatto: è infatti responsabile del 54% degli ictus e del 47% delle coronaropatie, con 7,6 milioni di morti l'anno attribuibili ad alti livelli pressori. Inoltre, la prevalenza dell'ipertensione sta aumentando, così come aumenta il numero di pazienti ipertesi con pressione arteriosa non controllata. Nei prossimi anni si prevede un incremento della popolazione ipertesa, sia in termini percentuale che in termini assoluti.

I dati delle diverse *survey* del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) negli Stati Uniti mostrano come i tassi di consapevolezza del problema, di trattamento e di controllo siano subottimali, nonostante un miglioramento nelle ultime decadi: i risultati riferiti al 2000 indicano che solo metà della popolazione ipertesa è in terapia e solo un terzo è adeguatamente controllata. I dati europei sono altrettanto scoraggianti; in Italia la percentuale di controllo dell'ipertensione si attestava al 28% tra i soggetti trattati, ma non superava il 10% se si considerava la popolazione generale.

I dati dell'*Euroaspire Survey* indicano che anche i soggetti con pregresso infarto miocardico hanno tassi inadeguati di controllo pressorio non superiori al 40%, dato per lo più costante in 4 indagini successive. Più recentemente, lo studio EURIKA ha confermato queste evidenze nella popolazione europea afferente alla medicina generale. La situazione italiana è in linea con i dati europei; nonostante evidenze incoraggianti



di un incremento del controllo pressorio dal 19% del 2005 al 37% del 2010, si tratta comunque di tassi inferiori ai livelli ottimali.

Nonostante i tassi generalmente bassi, il controllo pressorio sembra essere più facilmente raggiunto nei pazienti di sesso femminile, nei soggetti più giovani, con più alto livello di educazione e con occupazione professionale stabile. Sorprendentemente, sembra essere più efficace una monoterapia nel controllare l'ipertensione, rispetto a una terapia di combinazione; va però sottolineato il fatto che la terapia di combinazione è per lo più destinata a pazienti che presentano quadri più severi di ipertensione arteriosa e con un profilo di rischio più elevato, nei quali il raggiungimento del target terapeutico diventa più difficoltoso. Un altro aspetto importante è il rapporto tra controllo della pressione arteriosa e coesistenza di fattori di rischio cardiovascolari: lo scarso controllo pressorio è più evidente nei pazienti ipertesi e con diabete o ipercolesterolemia.

Accanto ai dati di tipo trasversale, si osserva un incremento nel tempo dei tassi di controllo pressorio che risulta al di sotto di quanto atteso, nonostante le risorse culturali e terapeutiche investite. Tra le motivazioni, va constatato che una porzione rilevante dei pazienti controllati non resta tale, confermando le problematiche di *compliance* più volte riportate in letteratura e osservate nella popolazione in trattamento.

Inoltre, va ricordato il fenomeno della cosiddetta "inerzia terapeutica": nonostante il mancato raggiungimento del target terapeutico, il medico non modifica il trattamento antipertensivo.

Con l'obiettivo di migliorare questa situazione, la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa ha promosso il progetto "Obiettivo 70%", una serie di iniziative integrate la cui finalità è quella di incrementare il tasso attualmente inadeguato di controllo dei livelli pressori.

CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE: STATO DELL'ARTE - DISLIPIDEMIE

Maurizio Averna

Professore Ordinario di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia,
Università degli Studi di Palermo

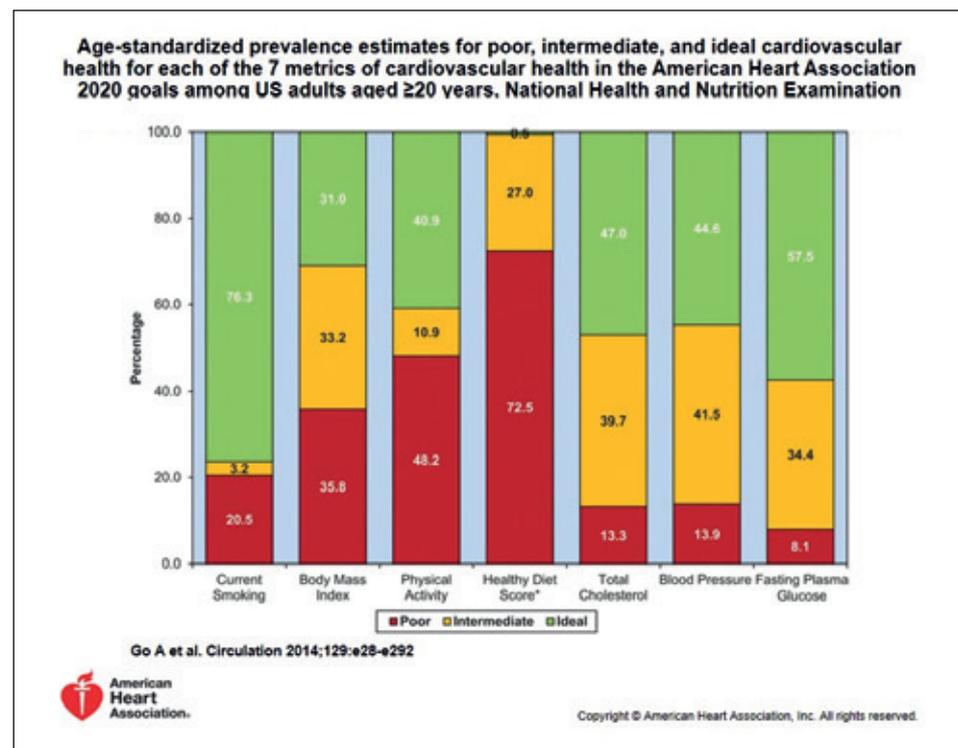
L'ipercolesterolemia rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare modificabile. Il controllo della colesterolemia è però subottimale. I dati americani del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) mostrano che solo nel 47% dei pazienti adulti vi sono livelli desiderabili di colesterolo.

D'altra parte, la prevalenza di obesità nel tempo è nettamente cresciuta, fino ad interessare un terzo della popolazione adulta di entrambi i sessi e quasi un quinto della popolazione pediatrica.

Accanto a percentuali di trattamento elevate, si osserva però uno scarso raggiungimento degli obiettivi terapeutici: i dati delle *survey* EUROASPIRE riportano che in Italia il 90% dei pazienti dislipidemici è in terapia con statine, ma metà dei soggetti ha livelli di colesterolo LDL oltre il target. Questa situazione risulta ancora più scoraggiante se si considera che percentuali comunque rilevanti si registrano anche tra soggetti in prevenzione secondaria o con un profilo di rischio cardiovascolare alto.

Lo scarso raggiungimento degli obiettivi terapeutici nel contesto delle terapie ipolipizzanti è stato spesso attribuito a fenomeni di scarsa risposta o di intolleranza alle statine.

La ridotta risposta al trattamento con statine può dipendere da fattori estrinseci (come una scarsa *compliance*, le abitudini dietetiche o l'interazione tra farmaci) o da fattori intrinseci (fattori genetici che influenzano sintesi o assorbimento del farmaco). Per quanto riguarda l'intolleranza alle statine, i trial riportano percentuali di eventi avversi alle statine tra il 5 e il 10%; tuttavia, negli studi osservazionali questa percentuale



raggiunge anche il 20%. Gli effetti collaterali, soprattutto lo sviluppo di miopatie, sono infatti i maggiori responsabili dell'interruzione della terapia.

Tra i maggiori responsabili di mancato raggiungimento dei target lipidici è anche la scarsa persistenza al trattamento con statine che, come riportato più volte in letteratura, decresce nel tempo; inoltre, va rilevato che spesso i pazienti sono trattati in modo inadeguato, ricevendo dosi troppo basse di statine o statine a bassa potenza quando invece necessitano di interventi più aggressivi.

CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE: STATO DELL'ARTE - DIABETE

Umberto Valentini

Direttore Unità Operativa
Azienda Ospedaliera Spedali Civili - Brescia

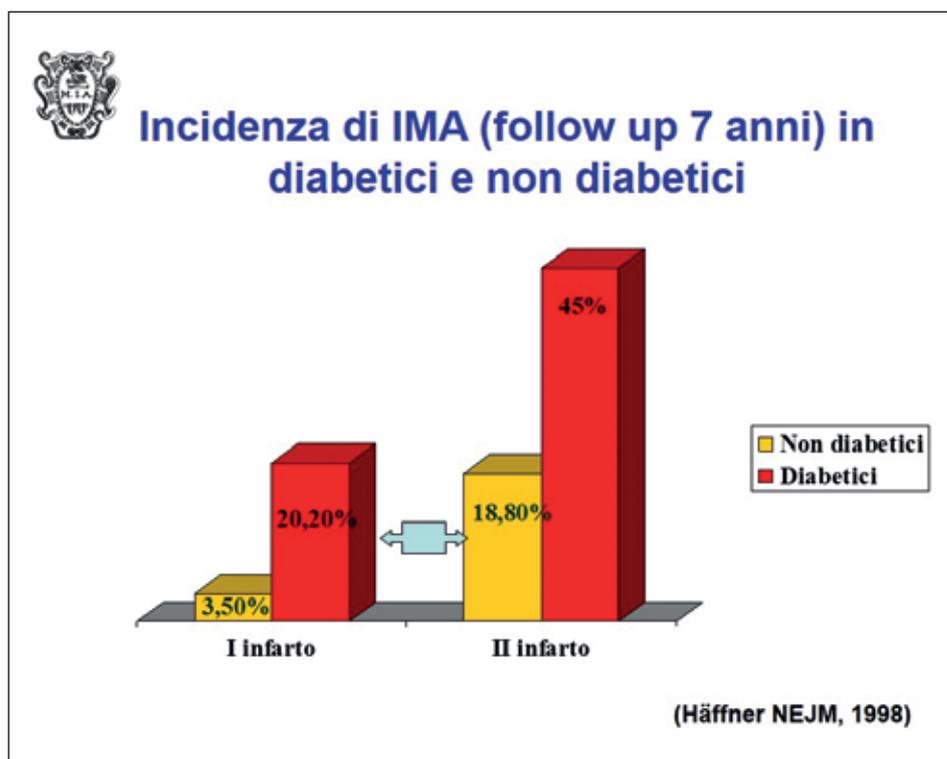
La malattia diabetica condiziona fortemente il rischio cardiovascolare, sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria.

D'altra parte, il trattamento ipoglicemizzante è in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari: un abbassamento dell'1% dell'emoglobina glicata (HbA1c) significa ridurre il rischio di coronaropatia del 13%, di infarto del 17% e di malattia vascolare periferica del 28%. Per avere tali effetti benefici, è però importante avviare precocemente la terapia all'insorgenza della malattia diabetica, eventualmente adattarla per raggiungere i target glicemici (HbA1c <7%) e mantenerla nel tempo. Nei pazienti con diabete di lunga durata, dovrebbero essere perseguiti obiettivi di compenso glicemico meno stringenti (HbA1c 7-8%), specie in caso di eventi cardiovascolari pregressi o lunga storia di inadeguato controllo glicemico, con rischio di ipoglicemie severe o con complicanze micro e macroangiopatiche avanzate.

Il diabete di tipo 2 è una malattia progressiva: si esaurisce la funzione beta-cellulare nel tempo e si passa da una monoterapia iniziale, tipicamente con metformina, a necessità terapeutiche via via maggiori, fino alla terapia insulinica, nonostante un controllo glicemico nel tempo.

La metformina, accanto all'efficacia ipoglicemizzante, ha mostrato di ridurre l'incidenza di infarto e ictus di circa il 40%.

Al contrario, le sulfaniluree, specie quelle di prima generazione, tendono ad associarsi ad un aumentato rischio cardiovascolare, indipendentemente dal controllo metabolico, perciò devono essere evitate in pazienti con storia di recente infarto o angina instabile.





Pioglitazone non sembra avere effetti in questo senso. D'altra parte, però, è stato associato a edema, fratture e aumento di peso e, più recentemente, a neoplasie vescicali in soggetti con papillomi vescicali o con una qualche predisposizione genetica. L'acarbiosio, in grado di rallentare l'assorbimento intestinale dei carboidrati, appiattendolo l'iperglicemia post-prandiale, ha mostrato effetti benefici per quanto riguarda l'incidenza di eventi cardiovascolari.

I farmaci più recenti, gli incretino-mimetici e gli inibitori della dipeptidil dipeptidasi 4, sono farmaci efficaci sulla glicemia e sul profilo di rischio cardiovascolare, sia indirettamente che con un probabile effetto diretto di protezione del miocardio.

Lo studio ORIGIN (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*), un ampio trial che ha indagato gli effetti cardiovascolari del trattamento con insulina, non ha evidenziato né un aumento né una diminuzione dell'incidenza di eventi.

È però riduttivo parlare di controllo del diabete solo in termini di emoglobina glicata, uno dei parametri che si associa maggiormente al rischio cardiovascolare nelle persone diabetiche è la variabilità glicemica. È stato infatti documentato come il rischio di eventi cardiovascolari aumenti al crescere dei livelli di glicemia post-prandiale. Può essere quindi importante, per ottimizzare il trattamento nell'ottica non solo del controllo glicemico ma anche della prevenzione cardiovascolare, utilizzare più di un parametro descrittivo di tale variabilità.

LA TERAPIA DI COMBINAZIONE NELLE DISLIPIDEMIE

Alberto Corsini

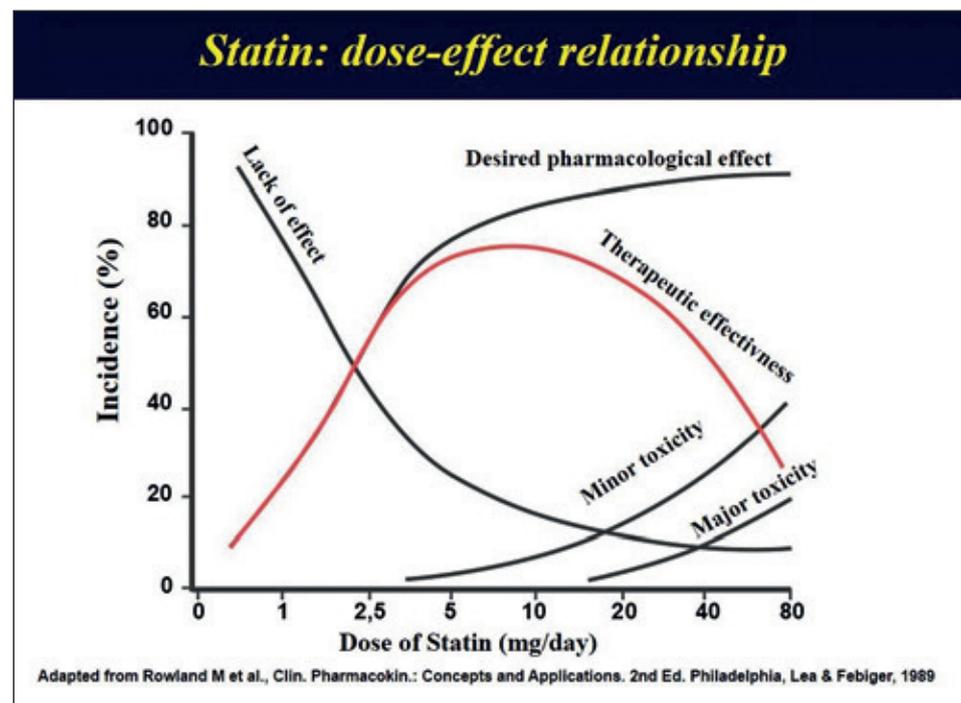
Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

La terapia ipolipemizzante vede le statine come farmaco d'elezione: la loro efficacia è stata più volte documentata negli studi ed è stata descritta la correlazione tra l'abbassamento dei livelli di colesterolo LDL e la riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari. Nonostante ciò, vi è una quota rilevante di pazienti che non raggiunge il target o non riesce a mantenere la terapia prescritta dal medico, ed è stato dimostrato che l'interruzione del trattamento riporta il paziente al livello di rischio pre-terapia.

La scarsa risposta alle statine, oltre che a una bassa aderenza alla terapia, può essere dovuta all'impiego di dosaggi insufficienti del farmaco. Va però rilevato che, se è nota la relazione tra aumento della dose e aumento dell'efficacia di riduzione del colesterolo, questo aumento è modesto, mentre è rilevante l'aumento concomitante di problematiche, come l'innalzamento delle transaminasi e lo sviluppo di sintomatologie muscolari. Queste ultime sono maggiormente frequenti nei pazienti anziani, in politerapia o con condizioni concomitanti, come il diabete. Un altro effetto di classe dose-dipendente, recentemente emerso in letteratura e oggetto di raccomandazioni da parte delle agenzie regolatorie, è l'aumento dell'incidenza di diabete di tipo 2.

Tutte queste evidenze costituiscono il razionale di una terapia di combinazione per il controllo della dislipidemia. In questo contesto, l'approccio prevede l'aggiunta di un farmaco al trattamento con una statina, che può essere associata a ezetimibe, resine, o entrambi.

Una possibilità quindi è data da ezetimibe, un farmaco che riduce l'assorbimento di colesterolo esogeno a livello dell'enterocita, quindi con un meccanismo d'azione complementare a quello delle statine, che inibiscono la sintesi di colesterolo endogeno. Ezetimibe porta a una riduzione ulteriore di circa il 20% del colesterolo LDL rispetto alla monoterapia con qualunque statina. L'aggiunta di ezetimibe a statina si



è dimostrata maggiormente efficace rispetto al raddoppio della dose di statina. Anche il confronto tra passaggio a ezetimibe/simvastatina vs passaggio a rosuvastatina in pazienti non a target trattati con una statina ha mostrato i vantaggi dell'associazione. Il meccanismo d'azione complementare ha supportato l'approvazione del farmaco, da solo o in associazione a una statina, nonostante la maggior parte degli studi randomizzati e controllati finora condotti abbia utilizzato indicatori surrogati di efficacia, in genere i livelli plasmatici di colesterolo LDL, con evidenze limitate sugli end point primari a lungo termine.

Dati aggregati hanno descritto un'efficacia ancora maggiore della associazione nei pazienti diabetici, che possono beneficiare della terapia di combinazione. Un'altra popolazione che potrebbe essere efficacemente trattata con la combinazione è quella composta da soggetti che necessitano un approccio intensivo che riduca il colesterolo LDL di almeno il 50%, ottenibile con poche strategie terapeutiche.

CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA NEL NEFROPATICO

Roberto Pontremoli

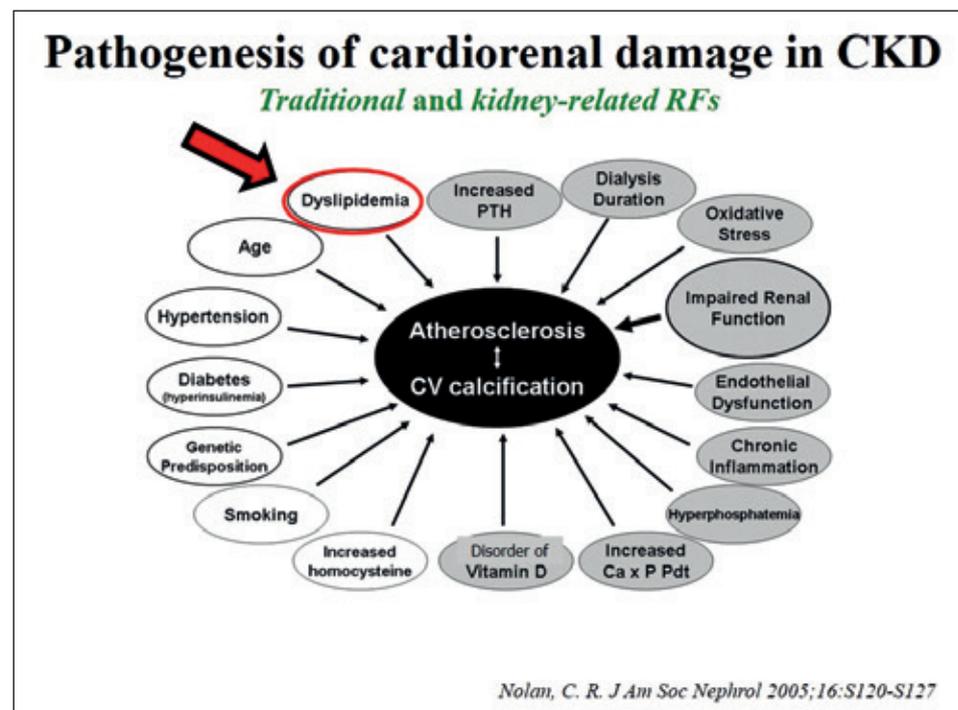
Professore Associato di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova

La malattia renale cronica, che oggi in Italia interessa circa il 12% della popolazione generale, comporta un aumento del rischio cardiovascolare. La presenza di nefropatia condiziona lo sviluppo o il peggioramento dell'ipertensione arteriosa e spesso si associa ad alterazioni del metabolismo lipidico, tanto che nei pazienti con malattia renale cronica la prima causa di morte sono le complicanze cerebro- e cardiovascolari: nei pazienti con riduzione del filtrato glomerulare il rischio di mortalità cardiovascolare è superiore al rischio di evoluzione in *end-stage renal disease*. La presenza di microalbuminuria conferisce un rischio cardiovascolare simile a quello di pazienti con coronaropatia conclamata e il rischio è anche più alto quando la riduzione del filtrato si associa ad un aumento dell'escrezione urinaria di albumina.

Nel paziente nefropatico si osserva l'interazione tra diversi fattori di rischio cardiovascolari, alcuni tradizionali, altri peculiari della patologia renale.

Nel paziente affetto da malattia renale cronica, le alterazioni lipidiche sono quelle tipiche del cosiddetto profilo lipidico aterogeno, con un aumento moderato delle LDL in generale ma con un incremento rilevante delle concentrazioni delle LDL piccole e dense e della quota ossidata, un aumento dei trigliceridi e una riduzione dei valori di colesterolo HDL.

Molti dati in letteratura suggeriscono inoltre che questi fattori di rischio in pazienti nefropatici siano sottovalutati e sottotrattati e una quota limitata di questi soggetti ottiene un adeguato controllo dei parametri pressori e lipidici. I dati dei trial hanno mostrato chiaramente il beneficio cardiovascolare associato alla riduzione del colesterolo LDL, soprattutto nei soggetti a rischio molto alto, ad esempio conferito dalla



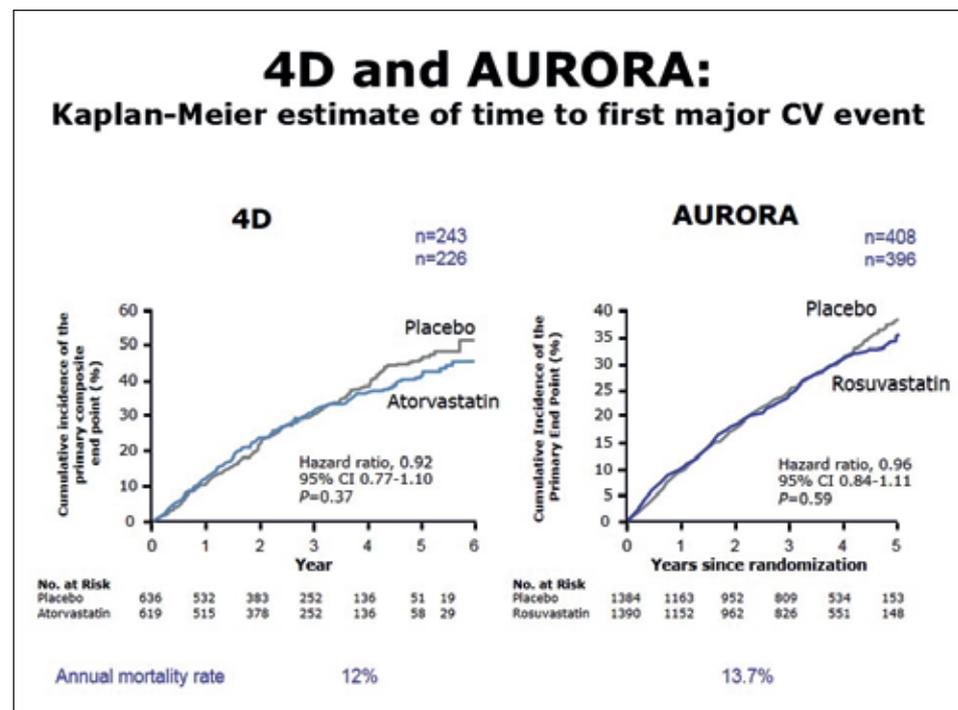
presenza di malattia renale cronica. Ciò è stato confermato da alcune sottoanalisi post hoc di grandi trial sulle statine. Ad esempio, valutazioni retrospettive dei trial *Heart Protection Study* (HPS), *Treating to New Targets* (TNT) o *Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER) hanno mostrato un beneficio cardiovascolare del trattamento con statine maggiore nei soggetti con elevata creatininemia o con malattia renale cronica, seppur su ridotte numerosità.

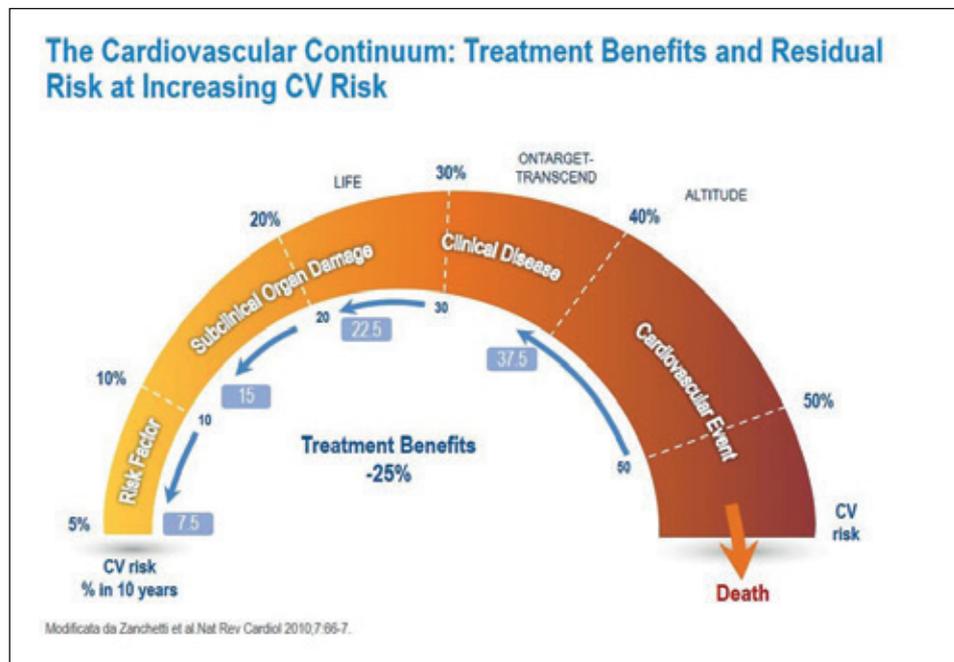
Il paziente nefropatico sembrerebbe perciò il destinatario ideale dell'approccio ipolipemizzante intensivo.

Tuttavia i dati di trial condotti su pazienti in emodialisi (*Deutsche Diabetes Dialyse Studie*, 4D e *A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events*, AURORA) non sono stati in grado di dimostrare che la riduzione massiva della colesterolemia a opera delle statine (atorvastatina e rosuvastatina, rispettivamente) si accompagna a un effetto significativo sugli eventi cardiovascolari e l'assenza di differenze significative tra gli effetti di trattamento e controllo ha portato all'ipotesi che sia necessario un intervento precoce sui livelli lipidici negli stadi iniziali della patologia renale per vedere benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari.

In questo contesto è stato sviluppato lo studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*), uno studio che ha arruolato 9438 pazienti con malattia renale cronica a diversi stadi (in trattamento dialitico o in trattamento conservativo), senza nessuna storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione miocardica e senza indicazione precisa al trattamento ipolipemizzante. L'end point primario era la riduzione degli eventi aterosclerotici maggiori (morte coronarica, infarto miocardico, ictus non emorragico o rivascolarizzazione); tra gli end point secondari vi erano alcuni eventi vascolari e la progressione del danno renale.

Nel primo anno di studio, i pazienti sono stati randomizzati a placebo o all'associazione fissa ezetimibe+simvastatina, con un ulteriore gruppo di 1.000 pazienti randomizzati a ricevere simvastatina da sola per verificare i profili di *safety* nella popolazione nefropatica. Dopo un anno i pazienti in simvastatina sono stati nuovamente randomizzati, così che la comparazione è avvenuta solo con il braccio placebo verso il braccio trattato con l'associazione fissa. Dopo una media di osservazione di 5 anni, i pazienti randomizzati a ricevere l'associazione fissa presentavano una riduzione dell'incidenza





di eventi aterosclerotici maggiori di circa il 17% rispetto al gruppo placebo, nonostante la scarsa *compliance* osservata (circa pari a 2/3, dato atteso considerando che i pazienti erano in politerapia); l'effetto era più evidente nei pazienti non in dialisi, ma la non eterogeneità tra i due gruppi e lo spostamento dei pazienti dal trattamento conservativo a quello sostitutivo nei 5 anni di follow-up ha portato a confermare la presenza di un beneficio in entrambi i gruppi.

Ciò significa che trattando per 5 anni 1.000 pazienti con la terapia di associazione si risparmierebbero 30 eventi tra i pazienti non in dialisi e 40 eventi tra pazienti in dialisi. Nessuna differenza fra i due gruppi è stata invece notata nel rallentamento della progressione verso gli stadi terminali della *end-stage renal disease*. Non sono stati osservati problemi di *safety*, né in termini di miopatie o epatiti, né in termini di tumori, pur trattandosi di pazienti immunodepressi, cioè esposti a un rischio aumentato di neoplasie.

Questo studio supporta la decisione di introdurre la terapia ipolipemizzante nel trattamento dei pazienti nefropatici.

L'esito cardiovascolare in questi pazienti è dovuto all'interazione a lungo termine di fattori di rischio diversi e diversamente rilevanti, e il peso di ciascuno cambia col passare del tempo e col progredire della malattia.

Il margine di intervento, ossia il gap tra rischio attuale e rischio residuo, è maggiore nelle fasi precoci della nefropatia e si riduce progressivamente per il moltiplicarsi dei fattori di rischio. Queste evidenze supportano la necessità di terapie costo-efficaci mirate al controllo di specifici fattori di rischio nelle fasi della patologia in cui questi sono maggiormente determinanti per lo stato di salute e il quadro di rischio complessivo del paziente.

PCSK9: DALLA BIOLOGIA ALLA CLINICA

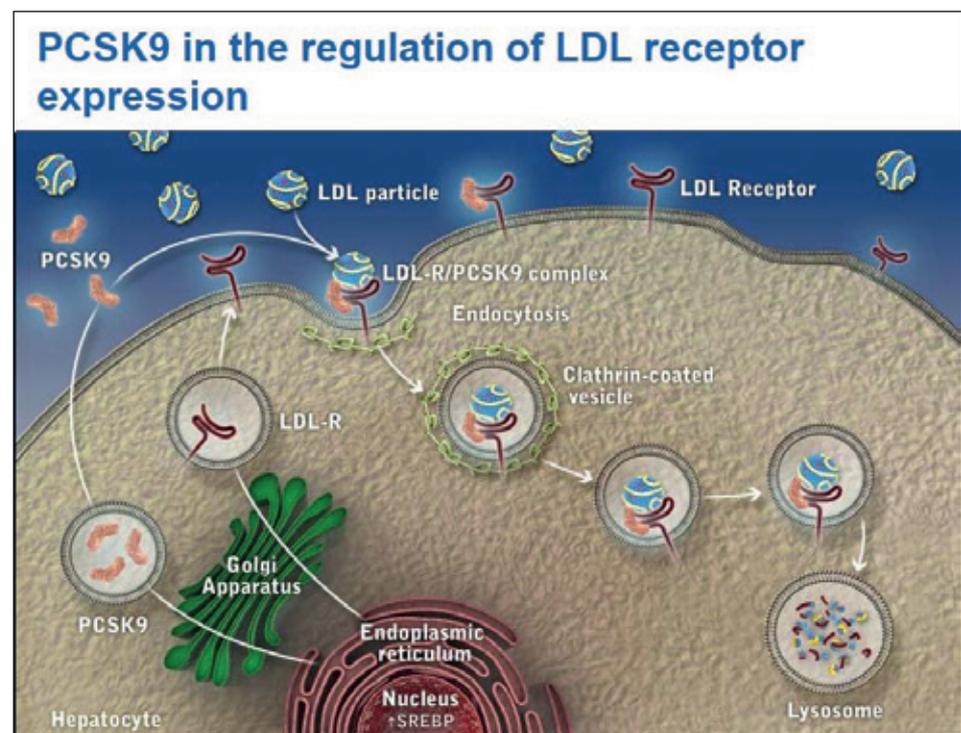
Alberico Luigi Catapano

(come referenza Prof. Corsini): Professore Ordinario di Farmacologia
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

PCSK9 (*Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin-type 9*) è una proteina scoperta nel 2003 da un gruppo francese e svolge un ruolo nel metabolismo del colesterolo modulando il numero dei recettori per le lipoproteine LDL. Il gene codificante PCSK9 può presentare due diversi tipi di mutazioni, correlate con alterazioni della colesterolemia: le mutazioni missenso (che danno una diversa sequenza di amminoacidi con incremento dell'attività dell'enzima) causano ipercolesterolemia familiare; le mutazioni non-senso (che interrompono la sequenza di amminoacidi) provocano invece una riduzione dell'attività enzimatica e ipocolesterolemia, con ridotta incidenza di eventi cardiovascolari.

PCSK9 appartiene alla famiglia delle subtilisine; è espressa a livello del fegato, dell'intestino tenue e dei reni, ed è presente in circolo. La proteina secreta si lega ad un sito specifico del recettore per le LDL e viene internalizzata insieme a esso nelle cellule epatiche, alterando la via normale seguita dal recettore quando è legato alle lipoproteine. Come risultato, il recettore non torna a livello della membrana, ma viene degradato.

È stato osservato che le statine aumentano i livelli circolanti di PCSK9, come risposta omeostatica all'aumento dei recettori per le LDL. Questo perché sia i livelli della proteina che quelli dei recettori sono sotto il controllo della stessa proteina SREBP-2 (*sterol regulatory element-binding protein 2*), la stessa che media l'effetto di questi farmaci. Ciò significa che esiste un meccanismo di compensazione che impedisce di ottenere la massima efficacia dal trattamento con statine e identifica in PCSK9 un possibile target terapeutico.



L'osservazione che la proteina PCSK9 regola i livelli circolanti di colesterolo LDL promuovendo la degradazione del recettore delle LDL ha spinto verso la ricerca di farmaci che inibiscano l'attività di PCSK9. I possibili passaggi che possono essere oggetto dell'azione di farmaci sono la riduzione dell'espressione del mRNA di PCSK9, la riduzione dell'espressione della proteina (inibendo il processo auto catalitico), l'inibizione del legame tra la proteina e il recettore delle LDL o l'inibizione della degradazione del recettore mediata da PCSK9. Gli approcci terapeutici che sono in fase di studio prevedono l'inibizione del legame al recettore (tramite anticorpi monoclonali o peptidi di piccole dimensioni), l'inibizione della sintesi di PCSK9 con silenziamento del gene (tramite oligonucleotidi antisenso o *small interfering RNA*) o l'inibizione del processo auto catalitico (tramite piccole molecole ad attività inibitoria).

Vi sono diversi anticorpi monoclonali in fase II o III della sperimentazione clinica. Alcuni sono interamente umanizzati, quindi potenzialmente più vantaggiosi in termini di risposta immunitaria. Gli anticorpi agiscono sottraendo PCSK9, aumentando il numero di recettori disponibili e quindi riducendo i livelli circolanti di LDL.

In uno studio recente, pazienti già in terapia con dosi massimali di statine cui sono stati somministrati gli anticorpi monoclonali anti PCSK9 hanno avuto una riduzione del colesterolo LDL variabile dal 29% al 68%, a seconda della dose dell'anticorpo somministrata. Significative diminuzioni si sono osservate anche per il colesterolo non-HDL e per l'apolipoproteina B, mentre la lipoproteina (a) si è pure ridotta, ma in modo non significativo. Di rilievo è stato anche l'aumento del colesterolo HDL. Questa nuova forma di terapia promette buoni risultati e coniuga efficacia e tollerabilità, almeno nel breve termine. La dose più efficace è risultata quella di 150 mg sottocute ogni 2 settimane. La via di somministrazione, che qualche volta ha determinato modeste reazioni locali, non sembra un ostacolo alla sua introduzione nella pratica clinica.

Sono necessari però altri studi per confermare l'efficacia e la tollerabilità degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 su casistiche più ampie e con trattamenti più prolungati.

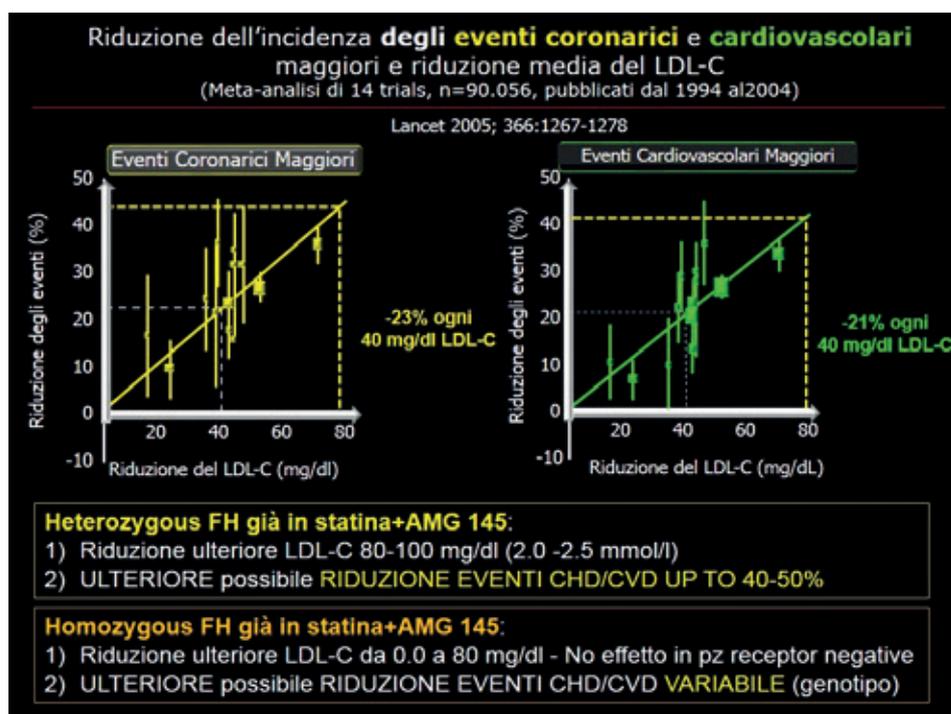
ANTICORPI MONOCLONALI: CONTROLLO DELLA COLESTEROLEMIA

Alberto Zambon

(come referenza Prof. Corsini): Professore Associato Confermato, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

Gli anticorpi monoclonali per la riduzione della colesterolemia, così come altre strategie innovative, hanno il loro target in quei pazienti che, trattati con la dose ottimale di statine, non raggiungono gli obiettivi terapeutici. In effetti, dati italiani mostrano che circa il 25% della popolazione nazionale adulta ha un rischio cardiovascolare alto o molto alto e in questi soggetti, dove il target terapeutico è più stringente, è necessario un approccio ipolipemizzante massivo. Tra questi, vanno inclusi i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare. I dati di letteratura confermano il beneficio che si ottiene con una riduzione ingente dei livelli di colesterolo LDL nelle popolazioni ad alto rischio cardiovascolare. Inoltre è stato stimato che, dati 100-120 decessi per cause cardiovascolari risparmiati ogni 1000 soggetti ad alto rischio e in trattamento ipolipemizzante intensivo, nella realtà italiana si avrebbe un risparmio di oltre 10 milioni di euro annui. Alirocumab, un anticorpo monoclonale contro PCSK9, somministrato a pazienti con ipercolesterolemia primaria già in trattamento con varie dosi di atorvastatina, ha mostrato una riduzione aggiuntiva significativa di LDL a 6 settimane, indipendentemente dalle dosi di statina, con la massima efficacia ottenibile dalla somministrazione di 150 mg sottocute ogni due settimane. Significative diminuzioni si sono osservate anche per il colesterolo non-HDL e per l'apolipoproteina B. Complessivamente, i diversi anticorpi studiati mostrano una riduzione media del colesterolo LDL del 45-65% quando somministrati in associazione a una statina.

Evolocumab, studiato nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote con un background terapeutico con statina o statina/ezetimibe, in monosomministrazione mensile ha portato a una ulteriore riduzione della colesterolemia LDL a 12 settimane



di circa 45-55%. Questo anticorpo ha mostrato anche di ridurre la lipoproteina (a) del 20-30% a seconda dei dosaggi del farmaco.

I dati rivelano un'ampia variabilità interpaziente nella risposta a farmaco. Le ragioni sono in fase di studio, ma una analisi recente su soggetti con ipercolesterolemia familiare omozigote ha mostrato effetti variabili sui livelli di LDL, anche nulli, nonostante la riduzione di PCSK9. I soggetti non responder erano caratterizzati da assenza totale dei recettori per le LDL.

Sebbene la maggior parte dei trial si limiti a qualche settimana di osservazione, uno studio che ha indagato gli effetti di evolocumab a un anno ne ha confermato l'efficacia.

LINEE GUIDA: RESTO DEL MONDO VS USA - RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE: COME STIMARLO

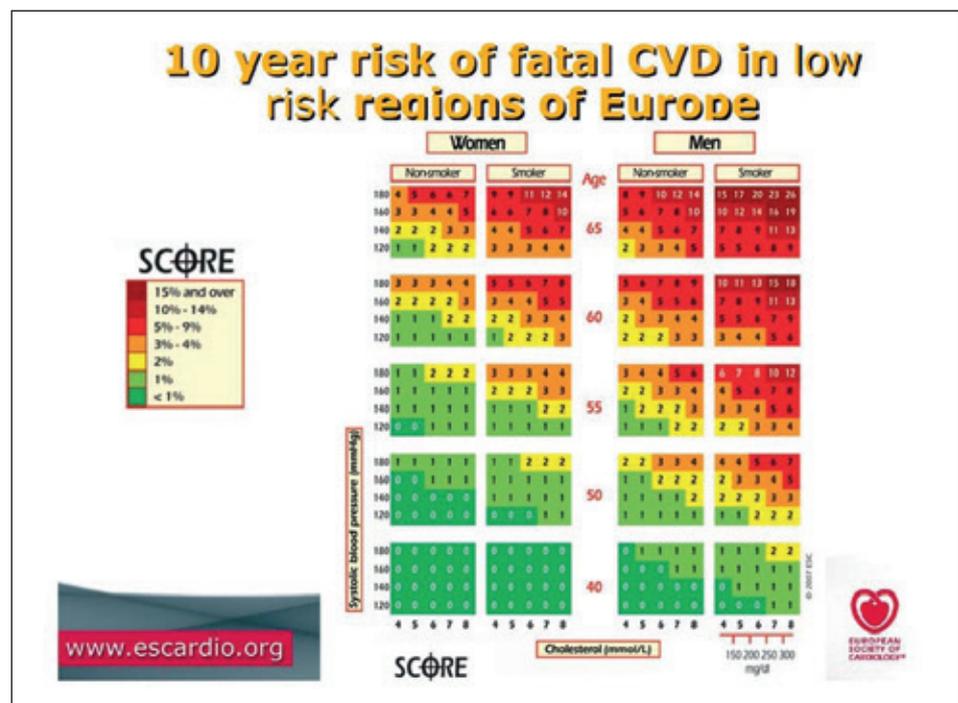
Enrico Agabiti Rosei

Professore Ordinario di Semeiotica e Metodologia Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Nel 1994, le società europee *European Society of Cardiology*, *European Society of Hypertension* ed *European Atherosclerosis Society* svilupparono delle raccomandazioni congiunte in tema di prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica, sottolineando come tale prevenzione dovesse basarsi sulla stima del rischio cardiovascolare globale. Questo concetto descrive l'interazione di diversi parametri fisiopatologici e personali di un singolo soggetto nel definire la probabilità di incorrere in un evento cardiovascolare. Tuttavia, tutti i modelli utilizzati per la valutazione del rischio hanno dei limiti. Ad esempio, non tengono conto della durata dell'esposizione ai fattori di rischio; inoltre, essi non possono considerare tutti i fattori di rischio o tutte le variabili che possono influenzare la probabilità di eventi.

Le linee guida europee per la prevenzione delle malattie cardiovascolari dell'*European Atherosclerosis Society* e dell'*European Society of Cardiology* fanno riferimento alla stima del rischio tramite l'algoritmo SCORE, che fornisce la probabilità di un evento fatale di natura aterosclerotica a 10 anni. Esso utilizza una carta colorimetrica in cui il rischio è stratificato in sette livelli, con sette colori differenti, sulla base del sesso, dell'età, dell'abitudine al fumo, della pressione sistolica e dei livelli di colesterolo totale.

Il rischio può essere più alto di quello indicato nelle carte in presenza di particolari condizioni, quali ad esempio la sedentarietà associata ad obesità centrale, difficoltà di carattere sociale, alterazioni dei parametri glicemici, storia familiare di malattia cardiovascolare prematura. Inoltre, alcune patologie come il diabete o un evento cardiovascolare pregresso pongono automaticamente un soggetto a rischio alto o molto alto.



Tuttavia, è stato osservato che pazienti giovani con diabete non presentano un rischio alto. Ciò sottolinea l'importanza dell'età nella valutazione del rischio cardiovascolare, in quanto questo fattore ha un effetto molto potente su tutti i modelli predittivi. I soggetti in giovane età difficilmente raggiungono livelli di rischio alto e, di conseguenza, la maggior parte delle risorse e degli sforzi preventivi è concentrata nei soggetti anziani nonostante il fatto che, in assenza di intervento, l'esposizione a lungo termine di un paziente giovane ai fattori di rischio cardiovascolare può portare a una situazione di rischio elevato e difficilmente reversibile in tarda età.

Una possibilità per superare questo problema è la valutazione del rischio relativo, ovvero il rischio che un determinato individuo ha di avere nei successivi 10 anni un evento fatale rispetto ad un "soggetto medio" dello stesso sesso ed età e che abbia i valori medi degli altri fattori di rischio. Questo valore può servire a motivare decisioni relative allo stile di vita, come l'interruzione del fumo, una dieta sana e l'esercizio fisico, oltre a individuare soggetti potenzialmente candidati alla terapia farmacologica.

Le linee guida dell'*American College of Cardiology* e dell'*American Heart Association* hanno invece raccomandato un nuovo algoritmo, costruito sulla base di dati provenienti da studi osservazionali su coorti americane, che stima il rischio di un primo evento cardiovascolare acuto a 10 anni. Alcune critiche hanno evidenziato come questo nuovo approccio aumenti drammaticamente il numero di soggetti destinati alla terapia. Ad esempio, l'utilizzo di questo algoritmo nella popolazione europea, raddoppia la prevalenza degli individui ad alto rischio rispetto a quanto determinato con la funzione SCORE; ciò significa un consistente aumento della popolazione da trattare, con ingenti conseguenze economiche. Le linee guida americane, inoltre, suggeriscono l'uso di altri indicatori nei casi in cui la stima del rischio spinga indiscutibilmente alla decisione di trattare; questi indicatori sono la storia familiare, i livelli di proteina C reattiva, il *Coronary Artery Calcium* (CAC) score o l'indice caviglia-brachiale (ABI). Infine, esse riportano che l'utilizzo dell'ispessimento intima-media carotideo (CIMT) è considerato di scarsa utilità e altri parametri come l'ApoB, la presenza di nefropatia cronica o di albuminuria e la *performance* cardiorespiratoria danno informazioni il cui ruolo è ad oggi incerto.

Diversamente, le linee guida europee suggeriscono l'utilizzo di CIMT, ABI o CAC score per meglio stratificare gli individui con un profilo di rischio cardiovascolare moderato. Inoltre raccomandano la valutazione del rischio nei soggetti con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno o con disfunzione erettile.

Un altro approccio è quello proposto dalle linee guida dell'*European Society of Cardiology* e dell'*European Society of Hypertension* per la gestione dell'ipertensione arteriosa. Esso stratifica la popolazione in base non solo al profilo di rischio SCORE, ma anche alla presenza di fattori di rischio aggiuntivi, come la presenza di danno d'organo, di grave nefropatia, di diabete o di eventi cardiovascolari pregressi. L'utilizzo del danno d'organo per una miglior stratificazione dei soggetti è vantaggioso in quanto la presenza di danno d'organo preclinica indica una situazione di avanzamento della patologia e aumenta il rischio cardiovascolare, a parità di punteggio SCORE.

I parametri che possono essere misurati comprendono ipertrofia ventricolare sinistra, microalbuminuria, CIMT, rigidità arteriosa, ABI. Le linee guida ne hanno indicato la predittività, la disponibilità, la riproducibilità e la costo-efficacia. In realtà, una recente metanalisi ha dimostrato l'assenza di miglioramento nella capacità di stima del rischio quando veniva aggiunto il CIMT ai tradizionali fattori di rischio. D'altra parte, l'impatto pratico della valutazione del danno d'organo dipende anche dalla possibilità di utilizzare le misurazioni nel tempo per monitorare l'effetto della terapia. Anche in questo caso le linee guida indicano i marcatori con la migliore performance in termini di sensibilità al cambiamento.

LINEE GUIDA: RESTO DEL MONDO VS USA - DISLIPIDEMIE

Andrea Poli

Direttore Scientifico, Centro Studi dell'Alimentazione (NFI) - Milano

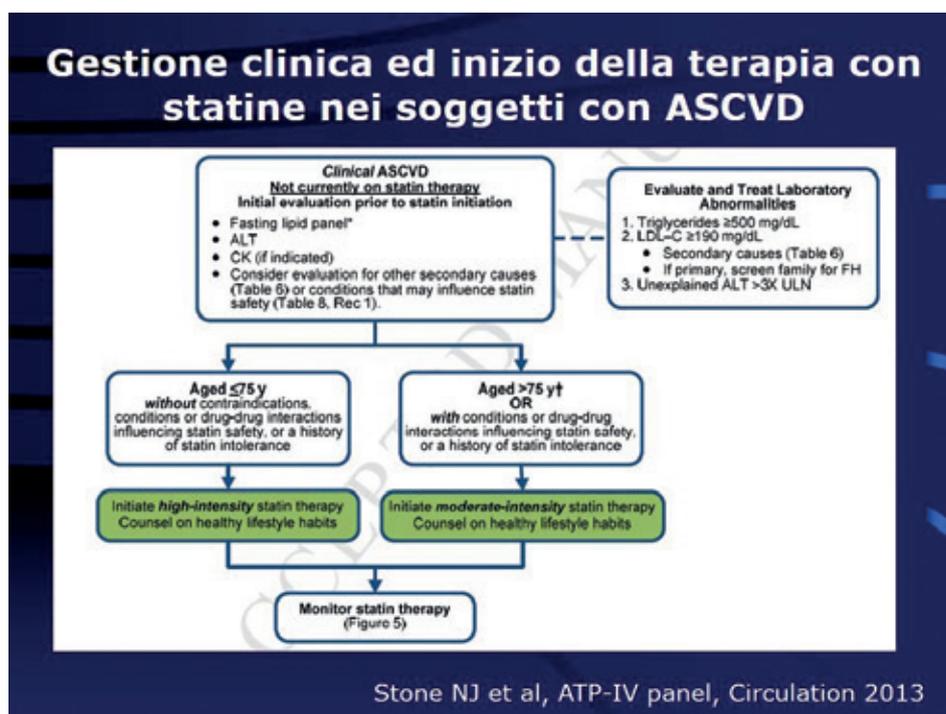
Le linee guida dell'*American College of Cardiology* e dell'*American Heart Association* per la gestione delle dislipidemie sono state pubblicate, dopo lunga attesa, nel 2013, suscitando numerose critiche.

Le nuove raccomandazioni identificano i soggetti candidati al trattamento con statine in pazienti con storia clinica di malattia cardiovascolare, pazienti con aumento primario delle LDL >190 mg/dL, soggetti di 40-75 anni di età con diabete e LDL 70-189 mg/dL e soggetti senza eventi cardiovascolari pregressi o diabete, con LDL 70-189 mg/dL e rischio cardiovascolare a 10 anni >7,5%. Viene raccomandato un nuovo algoritmo, costruito sulla base di dati provenienti da studi osservazionali su coorti americane, che stima il rischio di un primo evento cardiovascolare acuto a 10 anni.

La distribuzione cardiovascolare negli Stati Uniti comporta che il 30-40% della popolazione sarebbe candidato al trattamento con statine secondo le nuove linee guida. Una altra criticità è la sottovalutazione dei pazienti con FH, in cui la riduzione drastica delle LDL ha mostrato notevoli benefici in termini di prevenzione cardiovascolare.

Le linee guida americane, inoltre, suggeriscono l'uso di altri indicatori nei casi in cui la stima del rischio spinga indiscutibilmente la decisione a trattare; questi indicatori sono la storia familiare, i livelli di proteina C reattiva, il *Coronary Artery Calcium* (CAC) score o l'indice caviglia-brachiale (ABI); d'altra parte, l'ispessimento intima-media carotideo (CIMT) è considerato di scarsa utilità.

Nei pazienti con evidenze cliniche di malattia cardiovascolare, viene suggerita una classificazione sulla base dell'età: al di sotto dei 75 anni il trattamento indicato è con una statina ad alta intensità, al di sopra dei 75 anni con una statina a intensità moderata.





In assenza di evidenze di malattia cardiovascolare, i soggetti con diabete o con LDL >190 mg/dL vengono indirizzati immediatamente alla terapia con statine, mentre negli altri casi è prevista la valutazione del rischio cardiovascolare.

Il documento indica esplicitamente l'utilizzo di statine per la riduzione delle LDL, sulla base delle solide evidenze ottenute dai trial su questi farmaci. Questo è uno dei punti oggetto di critica, in quanto è stato dimostrato che il beneficio cardiovascolare è strettamente legato alla riduzione del colesterolo LDL, indipendentemente dal mezzo con cui questa riduzione viene ottenuta. Inoltre, questo approccio toglie supporto teorico agli interventi di correzione dello stile di vita.

Le linee guida inglesi del NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), aperte in consultazione, prospettano un approccio che prevede l'utilizzo di un diverso algoritmo (il QRISK2, sviluppato in Gran Bretagna), la riduzione della soglia di trattamento dal 20 al 10% di rischio, l'abolizione del concetto di target terapeutico. Il risultato delle raccomandazioni americane e britanniche è un aumento consistente della popolazione da trattare con statine.

Il concetto di trial, sottolineato dalle raccomandazioni europee, ha il suo razionale nella necessità di contestualizzare alcune evidenze: la correlazione tra livelli di colesterolo e rischio cardiovascolare ha pendenze diverse in diverse categorie di pazienti (diabetici o non diabetici, in prevenzione primaria o secondaria, ...), tanto che la stessa riduzione assoluta della colesterolemia comporta una diversa variazione del rischio. Queste osservazioni hanno modificato l'approccio all'ipercolesterolemia, dall'obiettivo di portare tutti i pazienti allo stesso livello di colesterolo a quello di portare tutti i pazienti allo stesso livello di rischio, e ciò significa livelli differenti di colesterolo in funzione dei diversi profili di rischio.

Le linee guida americane danno anche alcune indicazioni riguardanti lo stile di vita. Suggestiscono di privilegiare il consumo di frutta, verdura, cereali integrali, latticini a basso tenore di grassi, carne bianca, pesce e legumi, limitando dolci, *soft drinks* e grassi saturi; riportano inoltre che la dieta mediterranea non comporta vantaggi significativi rispetto a una dieta ipolipidica. Esse concludono dicendo che non esistono evidenze sufficienti per dimostrare che ridurre il colesterolo alimentare riduca la colesterolemia LDL. In realtà, dati di letteratura mostrano che, sebbene il colesterolo alimentare non correli con i livelli di LDL, sembra invece correlare con la progressione di placca, suggerendo un possibile ruolo nello sviluppo della malattia aterosclerotica.

Tabella: Somiglianze e differenze nella terapia farmacologica tra il documento 2011 ESC-EAS Management of Dyslipidaemias Guidelines e quello 2013 ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk

	EAS/ESC	AHA/ACC
Prevenzione secondaria	Target c-LDL <70 mg/dL (1,8 mmol/L) o almeno una riduzione del 50%. Se il target non può essere raggiunto con la statina, può essere considerata una combinazione di farmaci.	Terapia intensiva con statine. Se non si raggiunge una riduzione del 50%, può essere considerata una combinazione di farmaci.
Intolleranza alle statine in prevenzione secondaria	Ridurre la dose di statina, considerare la terapia di combinazione.	Statina a dose bassa o moderata, considerare la terapia di combinazione.
Prevenzione primaria in soggetti con c-LDL >190 mg/dL (4,9 mmol/L)	Target LDL-C <100 mg/dL (2,5 mmol/L). Se non si riesce a raggiungere il target, perseguire la massima riduzione del c-LDL utilizzando appropriate combinazioni di farmaci a dosi tollerate.	Terapia intensiva con statine, per raggiungere almeno una riduzione del 50% del c-LDL. Se non si riesce a raggiungere una riduzione del 50%, considerare una terapia aggiuntiva.
Prevenzione primaria in soggetti diabetici	Diabete con altri fattori di rischio o danno d'organo: Target c-LDL <70 mg/dL (1,8 mmol/L) o almeno una riduzione del 50%. Diabete non complicato: Target c-LDL <100 mg/dL (2,5 mmol/L)	Diabete e alto rischio: terapia intensiva con statine Diabete e basso rischio: terapia con statine a moderata intensità.
Prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio	Rischio di CVD fatali SCORE $\geq 5\%$: Target c-LDL <100 mg/dL (2,5 mmol/L)	Rischio totale di eventi CV >7,5%: terapia con statine a intensità moderata-alta. Rischio di eventi CV 5-7,5%: terapia con statine a intensità moderata.

www.sisa.it

La principale limitazione delle linee guida americane consiste probabilmente nell'aver stilato raccomandazioni esclusivamente *evidence-based*; questo lascia scoperte quelle popolazioni e quegli approcci terapeutici che non sono stati adeguatamente studiati nei trial, ma che sono parte della realtà clinica che i medici si trovano a dover affrontare.

LINEE GUIDA: RESTO DEL MONDO VS USA - PRESSIONE/IPERTENSIONE

Giuseppe Mancia

Professore Emerito di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano-Bicocca

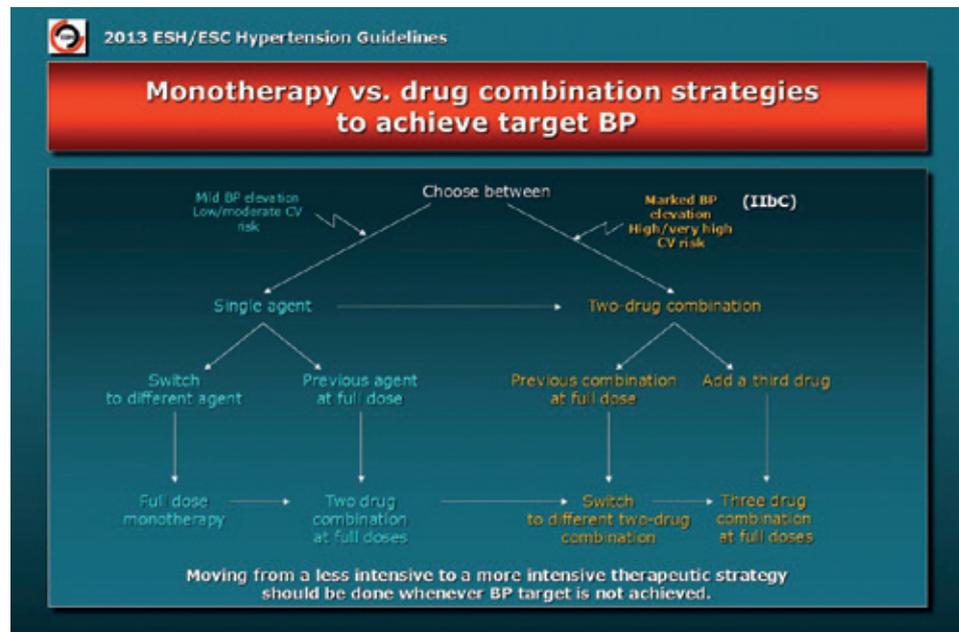
Le linee guida dell'*European Society of Cardiology* e dell'*European Society of Hypertension* per la gestione dell'ipertensione arteriosa raccomandano la terapia farmacologica antipertensiva nei soggetti con ipertensione di grado 2-3 (>160/100 mmHg) e indicano il trattamento nell'ipertensione di grado 1 in caso di rischio cardiovascolare alto o molto alto (danno d'organo, diabete o prevenzione secondaria). Meno forti sono le evidenze a favore del trattamento dell'ipertensione di grado 1 non complicata, che interessa una fetta consistente della popolazione. Anche i dati disponibili sulla terapia nell'iperteso anziano sono scarsi. In queste categorie di pazienti, la terapia antipertensiva deve essere oggetto di attente considerazioni.

Nel 2007 le linee guida europee avevano indicato un target di 140/90 mmHg nella popolazione ipertesa e di 130/80 mmHg nei soggetti a rischio cardiovascolare alto o molto alto. Già nel 2009, una revisione delle evidenze disponibili ha evidenziato la scarsa solidità dei dati a favore di un target più restrittivo nella popolazione a maggior rischio. La nuova versione delle linee guida ha effettuato una unificazione dell'obiettivo pressorio, a 140/90 mmHg, con target ancora meno stringente per gli ipertesi anziani e aggiustando l'obiettivo in funzione della tollerabilità individuale.

Per quanto riguarda le modalità di raggiungimento del target, le linee guida si basano su tre principi che rappresentano un'interpretazione delle evidenze disponibili: in primo luogo, la quota principale del beneficio della terapia antipertensiva è legata alla riduzione della pressione in sé, indipendentemente da come questa riduzione viene ottenuta; in secondo luogo, le cinque categorie di farmaci antipertensivi (tiazidici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, sartani e calcio-antagonisti), quando paragonati in studi di elevata numerosità, mostrano un'efficacia paragonabile nel ridurre la pressione arteriosa; infine, nel confronto tra le varie classi di farmaci, a parità di riduzione pressoria non vi sono differenze nella riduzione del rischio cardiovascolare. In base a ciò, le linee guida considerano tutte e cinque queste classi come adeguate a iniziare e mantenere il trattamento antipertensivo, sia in monoterapia che in alcune combinazioni. A questo proposito, le linee guida confermano un supporto molto forte alla terapia di combinazione e classificano le associazioni adottando un criterio pragmatico, tenendo conto che sono molto pochi i trial ad aver confrontato direttamente combinazioni di antipertensivi: si preferiscono le combinazioni che, seppur in modo non randomizzato, sono state largamente impiegate in trial clinici randomizzati che hanno mostrato protezione cardiovascolare. Nei pazienti ad alto rischio, l'associazione può essere scelta anche come terapia iniziale. Queste raccomandazioni sono supportate anche dall'evidenza che i pazienti che iniziano con una terapia di combinazione hanno meno probabilità di interrompere il trattamento.

Le recenti linee guida americane sono assimilabili a quelle europee per quanto riguarda i valori soglia per l'inizio del trattamento antipertensivo e l'atteggiamento liberale nella scelta iniziale della monoterapia (sono esclusi solo i beta-bloccanti) e nella scelta della combinazione, vista però solo come secondo step dopo la terapia con singolo farmaco. Inoltre, entrambe condividono il principio per cui la prevenzione cardiovascolare si ottiene essenzialmente attraverso il controllo pressorio, indipendentemente dalle modalità.

Il documento americano ha però alcune limitazioni: non sono considerati gli approcci diagnostici e sono trascurati alcuni aspetti terapeutici, ad esempio il ruolo del danno d'organo o del monitoraggio ambulatoriale della pressione o la valutazione a domicilio. Mentre le linee guida europee, pur assegnando ai trial la maggior forza delle evidenze, considerano anche altre fonti informative importanti, come gli studi osservazionali,



le linee guida americane prendono in considerazione solo evidenze prodotte da sperimentazioni cliniche controllate, e fanno un'ulteriore selezione di queste evidenze attraverso il lavoro di un apposito comitato che ha valutato la qualità degli studi, escludendo trial con end point diversi da morbilità o mortalità e trial con pazienti non tutti affetti da ipertensione. In realtà, buona parte delle raccomandazioni, tanto nelle linee guida americane quanto in quelle europee, derivano dall'opinione di esperti, e questo risponde giustamente al tentativo di guidare la pratica clinica anche in quegli aspetti che non sono stati oggetto di trial.

LA NUTRACEUTICA NEL CONTROLLO DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE: LIPIDI E GLICEMIA

Elmo Mannarino

Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Perugia

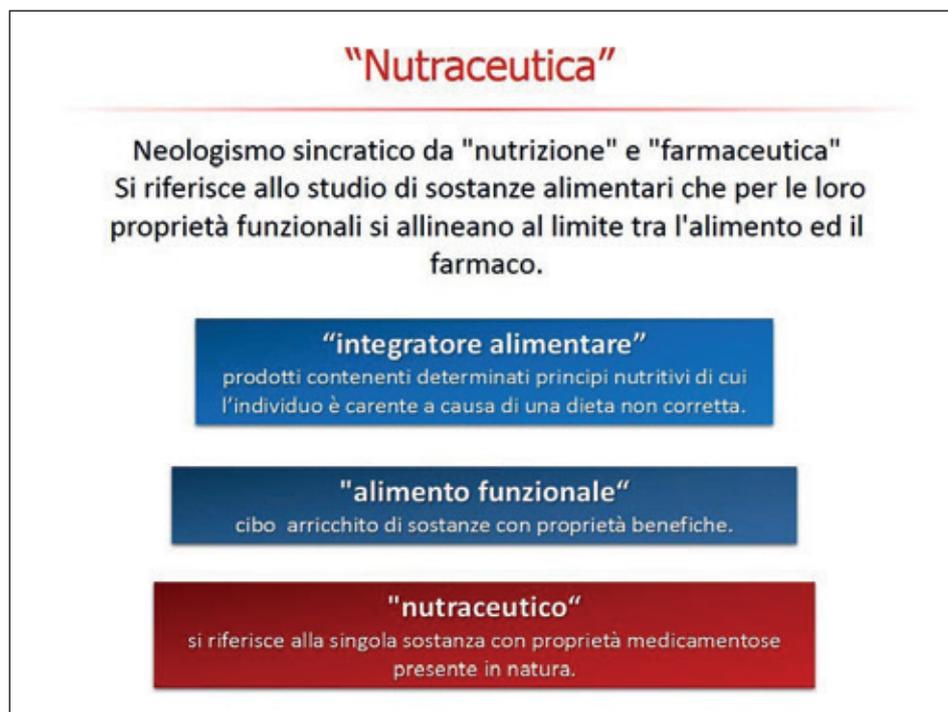
È stato evidenziato come un elevato numero di soggetti non riceva adeguato trattamento per il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare come diabete e colesterolemia. Tra le motivazioni del sottotrattamento, va considerato che molti soggetti non giungono mai all'attenzione del medico perché non consapevoli del proprio rischio, molti medici sono riluttanti a iniziare un trattamento farmacologico per livelli di colesterolo o glicemia solo modestamente al di sopra dell'ottimale e infine molti pazienti in prevenzione primaria rifiutano il trattamento farmacologico per paura degli effetti collaterali. Va inoltre ricordato che un numero rilevante di soggetti risulta intollerante ai trattamenti farmacologici convenzionali.

Questi aspetti aprono un varco al possibile ruolo della terapia nutraceutica. Nutraceutica è un neologismo sincratico da "nutrizione" e "farmaceutica" e si riferisce allo studio di alimenti che hanno una funzione benefica sulla salute umana.

Negli USA, la prevalenza d'uso degli integratori alimentari nella popolazione generale è elevata ed è cambiata soprattutto negli ultimi 40 anni, coinvolgendo quasi metà dei soggetti adulti americani. Il consumatore medio è di sesso femminile, di età avanzata, con un basso indice di massa corporea e più alto livello di scolarità. Le motivazioni sono varie e comprendono il tentativo di migliorare lo stato di salute, di integrare la dieta o di contrastare condizioni fisiopatologiche quali anemia, menopausa, disturbi del sonno, etc.

I principali nutraceutici sono la soia, le fibre, gli steroli vegetali, il policosanolo, il riso rosso fermentato e la berberina.

I fitosteroli sono molecole di natura sterolica distribuiti in modo ampio nei vegetali.



PRINCIPALI NUTRACEUTICI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI E SUPPORTI MECCANISMI D'AZIONE

Sola	Azione agonista sui recettori degli estrogeni (isoflavoni).
Fibre	Effetto sequestranti gli acidi biliari Up-regulation del recettore delle LDL. Incrementata clearance delle LDL. Inibizione della sintesi epatica di acidi grassi. Ridotto assorbimento di macronutrienti. Effetto stimolante la motilità intestinale. Effetto insulino-sensibilizzante. Sazietà precoce e conseguente ridotto introito calorico
Steroli vegetali e stanoli	Inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo Up-regulation dei trasportatori ABCG5 & ABCG8
Policosanolo	Inibizione della espressione di HMG-CoA reduttasi (?)
Riso rosso fermentato	Inibizione della HMG-CoA reduttasi (Monacolina K) Contiene beta-sitosterolo e campesterolo, acidi grassi poli-insaturi, fibre e niacina.
Berberina	Aumentata espressione ed emivita del recettore delle LDL (attivazione di c-jun/JNK e ERK pathways) per down-regulation di PCSK9)

La loro struttura è analoga a quella del colesterolo. Nel regno vegetale sono presenti anche steroli saturi che vengono denominati stanoli, meno diffusi dei corrispondenti insaturi. Uno studio multicentrico condotto in Italia ha mostrato una riduzione significativa del colesterolo totale e LDL dopo 6 settimane di trattamento con uno yogurt arricchito con fitosteroli. Il meccanismo d'azione consiste nella competizione con l'assorbimento intestinale del colesterolo e nell'aumento dell'espressione di alcuni trasportatori inversi come l'ABCA1.

Il trattamento con riso rosso fermentato, attraverso l'attività della monacolina, una statina vegetale, ha mostrato in trial clinici di ridurre i livelli di colesterolo LDL senza

Farmaci convenzionali e nutraceutici di uso comune nel trattamento del diabete mellito

Category	Target tissue and mode of action	Conventional drug	Natural medicine
Hypoglycemic agents	Pancreas (Increase insulin secretion)	Sulphonylurea, miglitinides	Banaba (<i>Lagerstroemia speciosa</i>) Bitter melon (<i>Momordica charantia</i>) Fenugreek (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) Gymnema (<i>Gymnema sylvestre</i>)
Insulin sensitizers	Liver (Decrease glucose production); Adipose tissue and skeletal muscles (Increase peripheral glucose uptake)	Metformin, thiazolidinedione	Agaricus mushroom (<i>Agaricus blazei</i>) American ginseng (<i>Panax quinquefolius</i>) Banaba (<i>Lagerstroemia speciosa</i>) Cassia cinnamon (<i>Cinnamomum aromaticum</i>) Panax ginseng Prickly pear cactus (<i>Opuntia ficus-indica</i>) Soy (<i>Glycine max</i>) Vanadium
Carbohydrate absorption inhibitors	Intestine (Decrease glucose absorption)	α -glucosidase inhibitor	Bean pod (<i>Phaseolus vulgaris</i>) Blond psyllium (<i>Plantago ovata</i>) Fenugreek (<i>Trigonella foenum-graecum</i>) Glucosmannan (<i>Amorphophallus konjac</i>) Guar gum (<i>Cyamopsis tetragonoloba</i>) Oat bran (<i>Avena sativa</i>) Prickly pear cactus (<i>Opuntia ficus-indica</i>) Soy (<i>Glycine max</i>) White mulberry (<i>Morus alba</i>)
Miscellaneous		Exenatide (Byetta), Pramlintide (Symlin), Saxagliptin (Onglyza), Sitagliptin (Januvia)	Alpha-lipoic acid Chia (<i>Salvia hispanica</i>) Coenzyme Q10 Selenium Stevia (<i>Stevia rebaudiana</i>)

indurre mialgie o incrementi significativi delle CPK in soggetti risultati intolleranti ai comuni dosaggi delle statine tradizionali.

La berberina, un alcaloide vegetale in grado di aumentare l'attività e il numero dei recettori epatici per le LDL, in una metanalisi di trial, ha mostrato una riduzione del colesterolo totale e LDL. Inoltre, in alcuni studi, la supplementazione con riso rosso, berberina e policosanolo si è dimostrata utile nella riduzione della colesterolemia, anche in pazienti con ipercolesterolemia familiare già in trattamento, e più efficace di ezetimibe in soggetti intolleranti alle statine.

I nutraceutici sono stati indagati come possibile terapia delle dislipidemie in età pediatrica. Trial condotti su bambini con ipercolesterolemia familiare eterozigote hanno dimostrato un beneficio della supplementazione con riso rosso, berberina e policosanolo oppure con glucomannano; anche le fibre hanno dimostrato un effetto ipocolesterolemizzante.

I nutraceutici utilizzati per il controllo della glicemia sono numerosi e per alcuni esistono evidenze solide.

La banaba ha mostrato effetti sulla glicemia pre-prandiale; la berberina è in grado di ridurre sia la glicemia a digiuno che quella post-prandiale, con effetti anche sui livelli di emoglobina glicata; in sperimentazioni cliniche sono stati osservati effetti del ginseng sulla glicemia post-prandiale sia in soggetti non diabetici che in diabetici di tipo 2.

Alcune combinazioni di nutraceutici (ad esempio, riso rosso, berberina e policosanolo) hanno mostrato effetti sul danno vascolare pre-clinico attraverso la riduzione della rigidità aortica e il miglioramento della vaso attività flusso-mediata. In prevenzione secondaria ci sono scarse evidenze, ma comunque in direzione di un beneficio cardiovascolare con il trattamento con nutraceutici.

L'insieme delle evidenze oggi disponibili giustifica l'utilizzo dei nutraceutici nel controllo dei fattori di rischi o e nella prevenzione cardiovascolare, in particolare in pazienti selezionati, come quelli a basso rischio o quelli intolleranti ai trattamenti farmacologici convenzionali. Per definire la reale efficacia e la sicurezza d'impiego a lungo termine dei nutraceutici per la riduzione degli eventi cardiovascolari sono necessari ulteriori studi prospettici randomizzati e controllati che prevedano l'uso di singoli nutraceutici o di loro combinazioni.

IL FARMACO GENERICO

Alberto Corsini

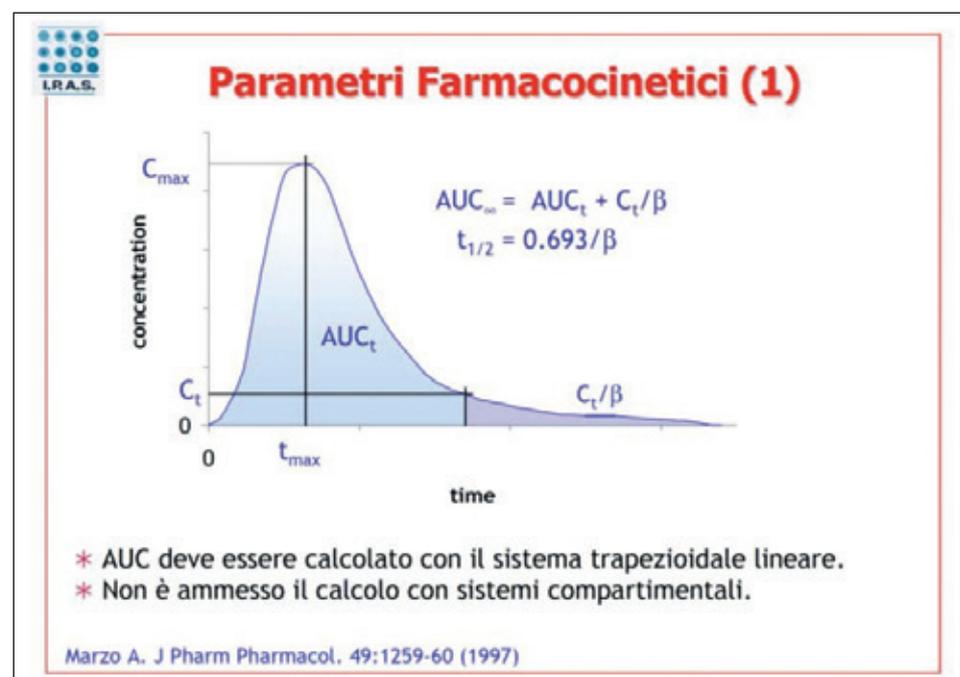
Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

La definizione della nozione di farmaco generico è contenuta nell'Articolo 10 Comma 5 Lettera b del Decreto Legislativo 219 del 2006, che così recita in proposito: “medicinale generico: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità”. La bioequivalenza di due forme farmaceutiche garantisce che efficacia e sicurezza clinica siano simili ed esse possono essere usate indistintamente da un punto di vista terapeutico.

Il concetto di bioequivalenza nasce da esigenze regolatorie circa cinquanta anni fa, per garantire la sovrapposibilità d'azione tra la forma farmaceutica più semplice utilizzata nella sperimentazione clinica e la formulazione più complessa immessa sul mercato. Due forme farmaceutiche bioequivalenti non differiscono in maniera significativa per velocità e grado di assorbimento quando sono somministrate alla stessa dose molare in condizioni sperimentali simili. Il parametro farmacocinetico di riferimento è la biodisponibilità: essa indica la velocità e la quantità di principio attivo che viene assorbito da una forma farmaceutica e raggiunge immodificato il circolo sistemico.

Per ottenere la registrazione come farmaco generico, un prodotto deve presentare i dati relativi a parametri farmacocinetici precisi del tutto simili a quelli del prodotto originale: la concentrazione massima nell'organismo (C_{max}), l'area sotto la curva (AUC, ossia l'andamento della concentrazione nel tempo in cui il farmaco è presente nell'organismo prima della sua completa eliminazione) e il tempo con cui viene raggiunta la concentrazione massima (T_{max}).

Le linee guida indicano che la biodisponibilità del farmaco testato può essere accettata se l'intervallo di confidenza al 90% per la media dei rapporti tra le C_{max} e le AUC è compreso tra 0,80 e 1,25 di quello del farmaco brevettato. In altre parole, generico



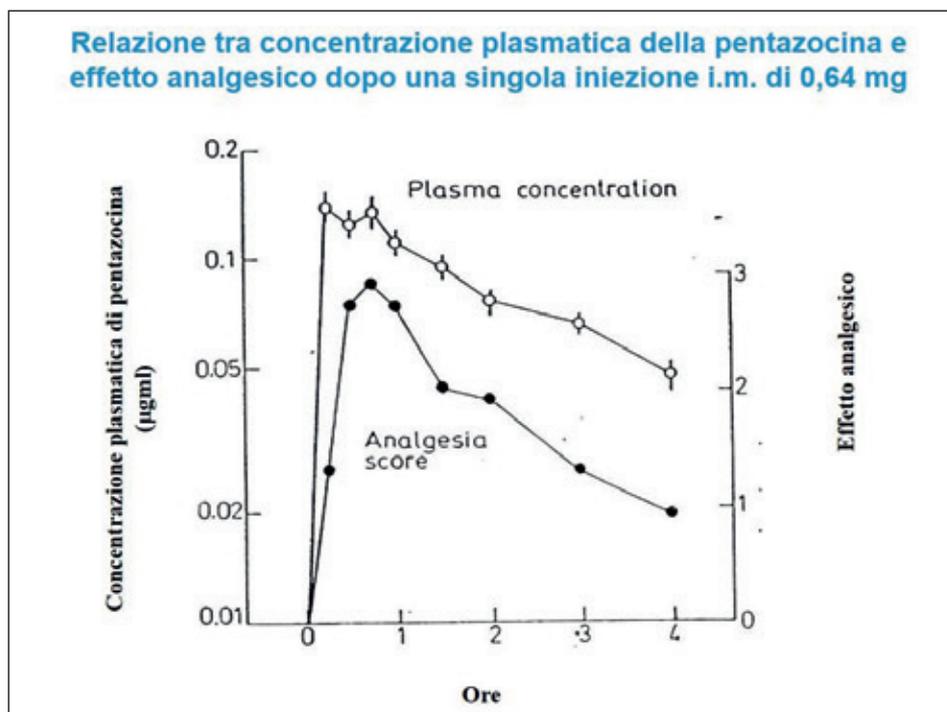
(preparato test) e originatore (preparato *reference*) sono definiti bioequivalenti quando è possibile stimare su base statistica che esistono non meno di 90 probabilità su 100 che i valori medi di AUC e C_{max} del primo preparato rientrino nell'intervallo $\pm 20\%$ dei corrispondenti valori dell'altro.

Le linee guida dell'*European Medicines Agency* (EMA) stabiliscono inoltre che, in specifici casi di finestra terapeutica ristretta (come litio, warfarin, alcuni antitumorali, ...), l'intervallo accettato potrebbe essere ridotto.

Inoltre, vi sono casi particolari che richiedono un'apposita regolamentazione. Ad esempio, nel caso della levotiroxina, AIFA specifica che nella maggior parte dei casi trattati, un prodotto a base di levotiroxina è automaticamente sostituibile con un analogo generico, con la sola precauzione di un controllo dei valori di TSH e FT4 dopo quattro/sei settimane e con particolare cautela nelle circostanze in cui è richiesta maggiore attenzione nel mantenere l'equilibrio tiroideo".

Altra casistica in cui la valutazione della biodisponibilità risulta inadeguata è quella dei farmaci che non devono raggiungere il torrente circolatorio per espletare la loro azione, ad esempio i farmaci topici o quelli per via inalatoria attivi sulle vie respiratorie: in questi casi, vengono confrontati parametri differenti.

I farmaci biotecnologici sono farmaci ottenuti mediante la tecnologia del DNA ricombinante e sono proteine originate da linee cellulari geneticamente modificate. Quando il farmaco biotecnologico è giunto alla scadenza del brevetto può essere riformulato anche da altre aziende farmaceutiche: i farmaci biotecnologici biosimilari sono sviluppati con biotecnologie simili a quelle dell'originatore che hanno dimostrato e documentato efficacia, sicurezza e qualità comparabili. Per determinare la similarità di un farmaco biotecnologico biosimilare rispetto all'originatore è necessario il ricorso alle sperimentazioni precliniche e cliniche su pazienti, dimostrando efficacia e sicurezza comparabile. Si tratta di studi di fase III di attività, tollerabilità e farmacocinetica, con prelievi limitati su *target population*, da cui emerge un risultato globale di equivalenza. Una delle principali evidenze a supporto della valutazione della bioequivalenza da un punto di vista cinetico: la risposta a un trattamento farmacologico mostra una variabilità intra- e inter-individuale di almeno il 50%. Ciò significa che uno studio volto a dimostrare l'equivalenza terapeutica necessiterebbe di una numerosità elevata e comporterebbe un maggior rischio di fallimento. Inoltre, il razionale alla base della valutazione farmacocinetica per il confronto di due forme farmaceutiche dello stesso



principio attivo deriva dalla considerazione che in molti casi la concentrazione plasmatica di un principio attivo è speculare dell'effetto farmacodinamico.

Tuttavia, non sempre si osserva questa correlazione diretta tra le concentrazioni plasmatiche di un principio attivo e i suoi effetti farmacodinamici. Ad esempio, farmaci antidepressivi che hanno un profilo cinetico che prevede un rapido assorbimento ed emivite di 1-3 giorni esercitano il loro effetto farmacologico dopo 4 settimane dall'inizio della terapia a evidenziare l'assenza di correlazione tra i parametri farmacocinetici e farmacodinamici. Altri esempi sono gli agenti stimolanti l'eritropoiesi il cui effetto sull'ematocrito si procrastina anche dopo settimane dalla fine del trattamento e gli inibitori di pompa protonica che legandosi in modo irreversibile alla pompa manifestano un effetto che si protrae per almeno 24 ore nonostante l'emivita plasmatica sia di circa 1 ora. Un altro esempio di una classe di farmaci il cui effetto non correla con le concentrazioni plasmatiche sono le statine. A questo proposito possiamo portare l'esempio della fluvastatina a rilascio prolungato (XL) che determina un effetto ipolipidizzante identico alla forma farmaceutica a rilascio immediato (IR) nonostante un profilo cinetico totalmente diverso in termini di AUC, T_{max} e C_{max} . Analoghe considerazioni possono farsi per i sartani, classe di farmaci antipertensivi caratterizzata dallo stesso meccanismo di inibizione del recettore AT1 dell'angiotensina II ma con proprietà farmacologiche ben distinte. In particolare, gli effetti farmacodinamici di losartan e del suo metabolita attivo correlano con le concentrazioni plasmatiche dei principi attivi, mentre questo non si verifica per candesartan. La correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di candesartan con i suoi effetti sulla risposta pressoria evidenzia un fenomeno di isteresi con un effetto farmacodinamico che si estende ben oltre la permanenza del farmaco nel sangue. Le ragioni di questa differenza sono da attribuirsi alle diverse caratteristiche di legame con il recettore AT1, che risulta competitivo e reversibile per losartan mentre risulta non competitivo e di lenta dissociazione per candesartan.

Gli studi di bioequivalenza rappresentano un approccio fondamentale per la caratterizzazione di un farmaco equivalente, con la consapevolezza dei potenziali limiti del metodo, sia per le caratteristiche fisiopatologiche del paziente (ad esempio, polimorfismi genetici, variabilità farmacocinetica e farmacologica intra- e interindividuale), sia del principio attivo (ad esempio, metaboliti attivi, forme racemiche con un solo enantiometro attivo), ma soprattutto della relazione non sempre ben definita tra profilo farmacocinetico e profilo farmacodinamico. Le concentrazioni plasmatiche di un principio attivo hanno permesso di studiarne gli effetti farmacologici e costituiscono a tutt'oggi il mezzo sperimentale meglio caratterizzato a disposizione per la valutazione dei farmaci equivalenti.

UTILIZZO DEI FARMACI GENERICI: ADERENZA, PERSISTENZA ED ESITI CLINICI

Damiano Rizzoni

Professore Straordinario Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali
Università degli Studi di Brescia

I farmaci generici sono uno strumento utile per contenere la spesa farmaceutica, garantendo nel contempo la stessa qualità ed efficacia della specialità originatrice. Gli studi di equivalenza terapeutica sono però limitati per diverse ragioni.

Una metanalisi ha riportato come i farmaci cardiovascolari equivalenti appartenenti a diverse classi terapeutiche (antipertensivi, antitrombotici, antiaritmici e ipolipemizzanti) manifestino un'efficacia clinica sovrapponibile ai farmaci di riferimento. La metanalisi che ha analizzato 47 studi, principalmente randomizzati e controllati con obiettivi di efficacia, quali effetti ipotensivi e ipolipemizzanti, dimostra un'efficacia equipollente tra farmaci equivalenti e originatori che si osserva per qualunque classe di farmaci cardiovascolari, compresi i composti caratterizzati da una finestra terapeutica ristretta come warfarin e gli antiaritmici.

Un determinante importante dell'efficacia è però l'aderenza alla terapia. È stato ipotizzato che i farmaci generici potessero essere svantaggiosi in questo senso, per la presenza di eccipienti diversi e meno palatabili rispetto al farmaco originatore o per la possibilità di continui cambi di specialità che potrebbero compromettere, specie nel paziente anziano, l'aderenza alle indicazioni del medico. Alcuni studi hanno però mostrato che non esistono differenze nei livelli di aderenza tra generici e brand.

Un'indagine effettuata in 5 ASL lombarde ha indagato aderenza, persistenza ed efficacia di alcune terapie croniche (metformina, amlodipina, simvastatina, sertralina, propafenone e alendronato). Le diverse aree terapeutiche mostravano percentuali differenti di uso del generico, dal 15,7% di amlodipina al 42,4% di sertralina. La persistenza, definita come continuazione della terapia per il periodo di tempo consigliato



PAZIENTI PERSISTENTI E SPORADICI							
	Pazienti persistenti a 365 giorni				Pazienti sporadici		
	Tipologia	N	Differenza %	p-value	Tipologia	Si	No
DIABETE	Branded	2354/6410	8.85	< 0.0001	Branded	1698	6410
	Generico	3374/7688			Generico	1251	7688
IPERTENSIONE	Branded	4361/11435	9.15	< 0.0001	Branded	4611	11435
	Generico	2423/5101			Generico	1779	5101
DISLIPIDEMIA	Branded	1826/6355	10.02	< 0.0001	Branded	2170	6355
	Generico	4092/10133			Generico	2317	10133
PSICHIATRIA	Branded	414/3822	2.71	0.0005	Branded	2691	3822
	Generico	452/3176			Generico	2062	3176
CARDIOLOGIA	Branded	163/805	0.36	N.S.	Branded	435	805
	Generico	68/328			Generico	181	328
OSTEOPOROSI	Branded	539/1821	5.76	0.0003	Branded	898	1821
	Generico	567/1605			Generico	674	1605

dal medico, è stata analizzata utilizzando le DDD (*defined daily dose*) per calcolare la durata teorica della prescrizione. I risultati mostrano una migliore persistenza con i farmaci generici per tutte le aree terapeutiche.

Anche l'aderenza, valutata attraverso l'MPR (*medication possession ratio*), era maggiore per i generici.

Questi dati, relativamente ai farmaci antipertensivi, sono stati recentemente confermati da un'analisi sui database amministrativi della regione Lombardia.

Per quanto riguarda le ospedalizzazioni, l'analisi condotta sulle ASL lombarde non ha mostrato differenze significative in termini di ricoveri ordinari o ricoveri in *day hospital* tra farmaci generici e farmaci *brand* per tutte le aree terapeutiche. Anche la valutazione del ricorso a visite specialistiche durante il *follow-up* non ha rivelato valori significativamente diversi. Infine, nell'analisi della mortalità per tutte le cause, le eventuali differenze statisticamente significative erano comunque a favore del farmaco generico, con l'unica eccezione del propafenone.

In conclusione, questi dati evidenziano chiaramente un profilo di utilizzo e di efficacia per il farmaco generico analogo a quello osservabile con farmaco originatore.

ADERENZA E PERSISTENZA ALLA TERAPIA

Alberico Luigi Catapano

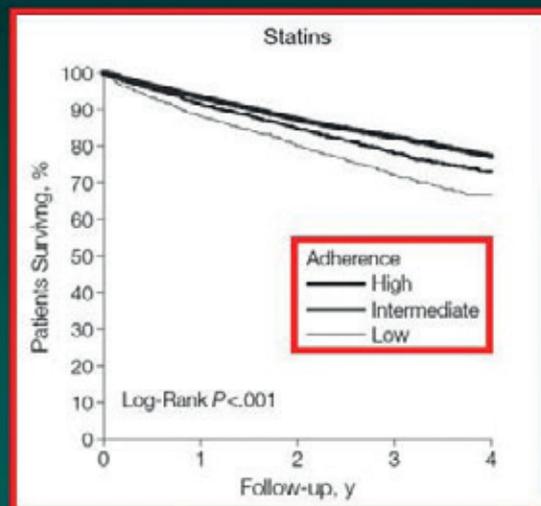
Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano

I trial clinici sono gli studi che, per le loro caratteristiche di randomizzazione e per la rigidità dei loro criteri di inclusione, forniscono le evidenze più forti su efficacia e sicurezza di un farmaco. Tuttavia, essi hanno delle limitazioni: escludono specifici sottogruppi di pazienti, non prevedono la possibilità di terapie concomitanti e sono tipicamente caratterizzati da alti livelli di aderenza e persistenza. Nella vita reale i pazienti sono meno selezionati e l'esito della terapia è fortemente influenzato dalla possibilità di interazioni tra farmaci e dai bassi livelli di aderenza dei pazienti.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità descrive l'aderenza come un problema di notevole rilevanza in virtù delle conseguenze cliniche ed economiche di una terapia inefficace. Gli studi riportano continuamente che molti soggetti in terapia farmacologica interrompono il trattamento molto prima che si possano realizzare effetti benefici sulla salute, oppure che assumono i farmaci in modo saltuario o diversamente da quanto indicato dal medico, compromettendo l'efficacia terapeutica ed esponendosi al rischio di eventi avversi.

Perciò la misurazione e la comprensione del concetto di aderenza alla terapia non sono solo fattori critici per determinare l'efficacia e la sicurezza del farmaco, ma sono anche importanti per la creazione di programmi volti a migliorare la qualità dell'uso dei medicinali. È chiaro che, indipendentemente dalla terminologia, i benefici ottenibili da un trattamento farmacologico possono essere raggiunti solo se il paziente segue in modo sufficientemente preciso le indicazioni terapeutiche. Un livello di aderenza adeguato identifica un comportamento corretto da parte del paziente e del medico che lo segue, consentendo ai farmaci, che hanno dimostrato efficacia in trial clinici, di migliorare il quadro di salute anche nella pratica clinica quotidiana.

Statin Under-dosing is associated with an Adverse Outcome



Rasmussen et al., JAMA. 2007 Jan; 297(2):177-186

I dati di letteratura mostrano un elevato tasso di interruzione tra pazienti trattati con statine, ancora più ingente tra i soggetti anziani, in politerapia o in prevenzione primaria. Anche le evidenze relative alla terapia antipertensiva sono piuttosto sconfortanti. Le conseguenze sono una netta riduzione dell'efficacia del farmaco: i soggetti a minor aderenza mostrano maggiori livelli di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Le evidenze confermano che l'aderenza del paziente è associata a esiti migliori rispetto alla non aderenza e suggeriscono, quindi, che questo aspetto possa essere un importante obiettivo di intervento a livello individuale così come a livello di sistema sanitario. In quest'ottica, gli sforzi per migliorare l'atteggiamento dei pazienti, in particolare nel contesto della partecipazione attiva e della responsabilità, in collaborazione con i loro medici, rappresentano una valida strategia per implementare l'efficacia delle terapie farmacologiche.

I DATABASE AMMINISTRATIVI NELLA VALUTAZIONE DI UN FARMACO

Giovanni Corrao

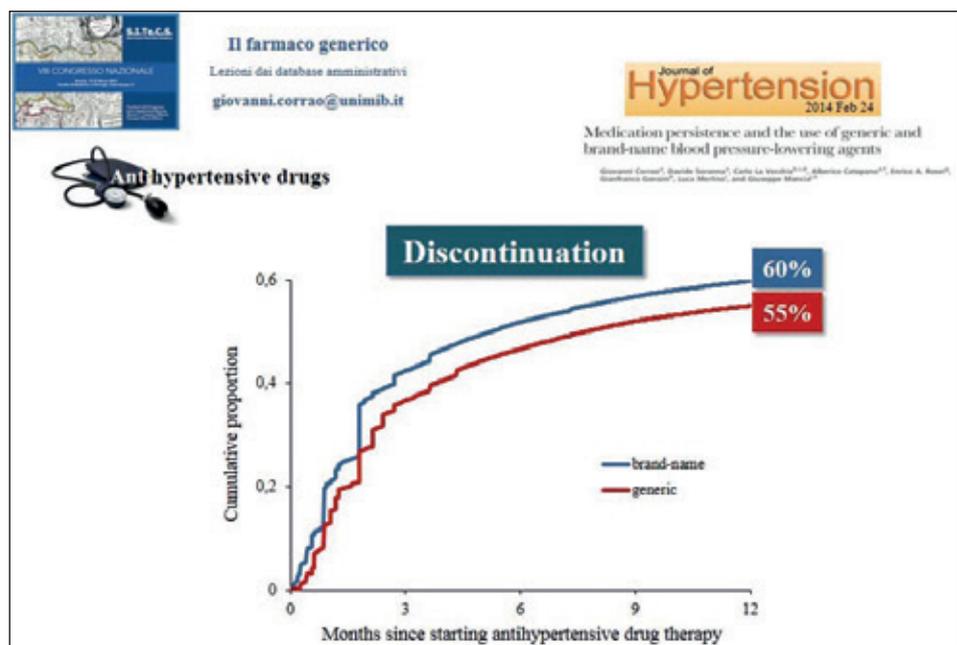
Professore Ordinario di Statistica Medica, Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi
Università degli Studi di Milano-Bicocca

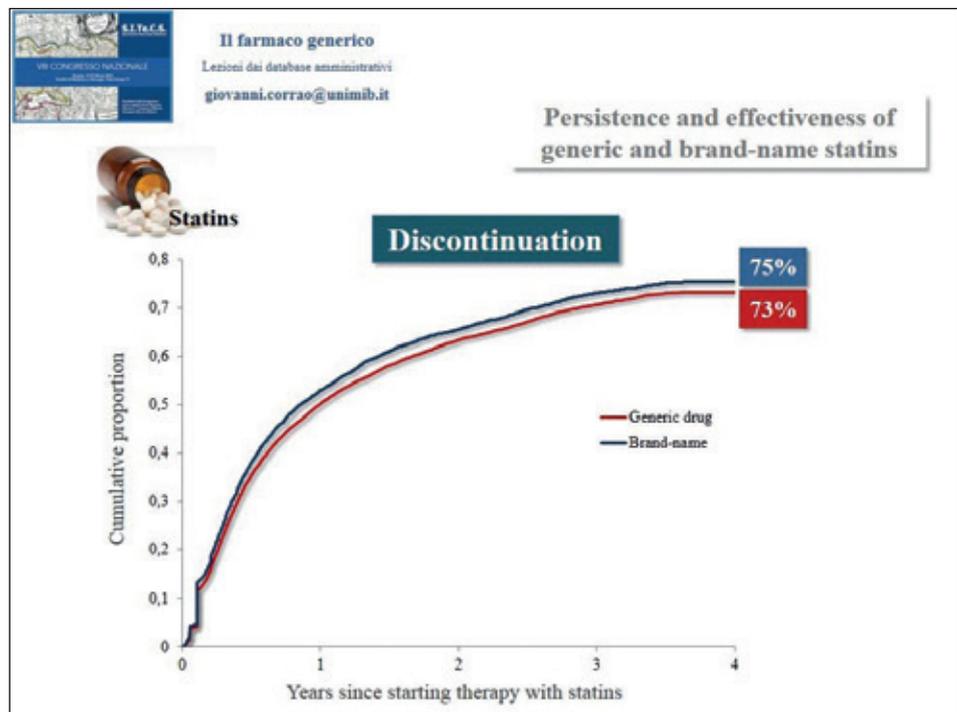
Da anni la sanità pubblica ha iniziato ad avvalersi, per lo più per scopi amministrativi, di basi di dati. Queste fonti, e la loro integrazione, costituiscono un potente strumento da affiancare ai metodi classici degli studi epidemiologici. I database amministrativi offrono informazioni a basso costo, dal momento che sono già disponibili, tendenzialmente relative a tutti i servizi presenti in un determinato contesto e soprattutto, diversamente dalle altre modalità di monitoraggio e valutazione della qualità dell'assistenza, non richiedono investimenti aggiuntivi in termini di risorse.

Uno dei possibili oggetti di studio è la valutazione dell'equivalenza terapeutica tra farmaco generico e farmaco *brand*. Attraverso l'utilizzo dei database amministrativi della regione Lombardia, questo è stato fatto relativamente alle statine e ai farmaci antipertensivi.

Per quanto riguarda la terapia dell'ipertensione, sono stati selezionati i pazienti adulti che negli anni 2008 e 2009 avevano iniziato il trattamento antipertensivo con una delle classi di farmaci che prevedono anche prodotti generici. Dei pazienti così individuati, circa un terzo aveva iniziato la terapia con un farmaco generico. Poco più del 30% dei pazienti ha cambiato da *brand* a generico (o viceversa) nel primo anno di terapia. Sempre entro questo periodo, circa il 60% dei pazienti ha interrotto la terapia (cioè, è rimasto scoperto dalle prescrizioni del farmaco per almeno 90 giorni), ma non sono state osservate differenze significative tra chi iniziava con un generico e chi iniziava con un farmaco *brand*.

Questo tipo di disegno ha due principali limitazioni: in primo luogo, non è possibile escludere che la scelta di iniziare il trattamento con un farmaco generico o *brand* non dipenda dalle condizioni cliniche del paziente e queste stesse caratteristiche potrebbero influenzare il rischio di interruzione della terapia; in secondo luogo, l'utilizzo di

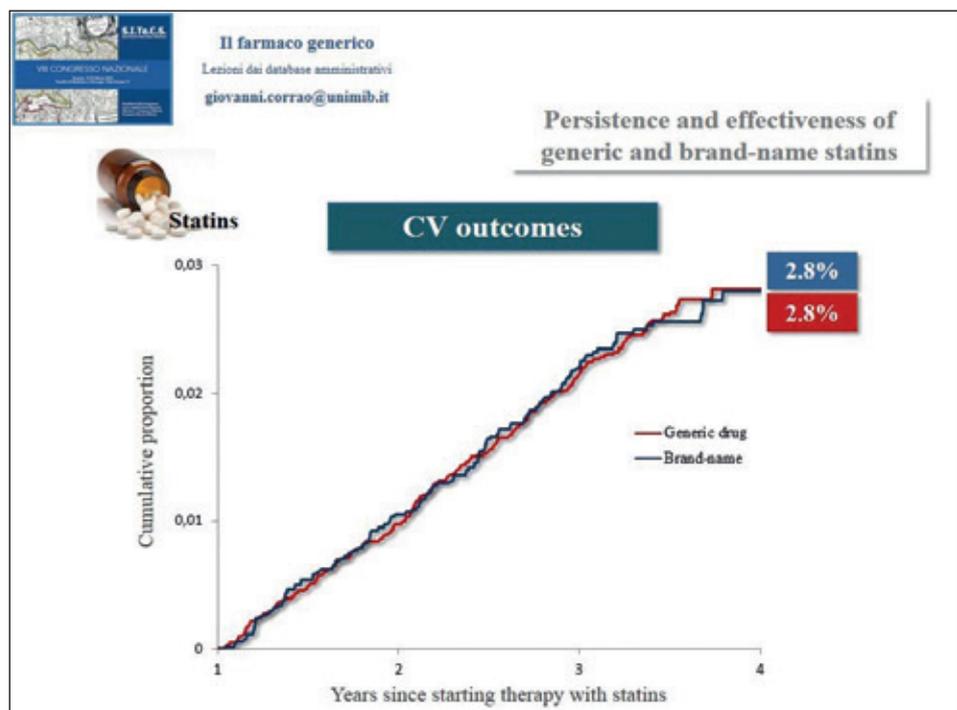




un approccio per *intention to treat* (categorizzando i pazienti in base al farmaco con cui iniziano la terapia) è poco sensato alla luce della rilevante percentuale di *switch*. Per superare questi problemi, sono stati sperimentati dei modelli di analisi *as treated* e dei disegni con *controlled case method*.

In pratica, anche limitando l'analisi ai pazienti che utilizzavano sia farmaci generici che farmaci *brand* e categorizzandoli in base al trattamento osservato prima dell'interruzione, i risultati sono stati confermati.

Sempre relativamente alle terapie antipertensive, è stato condotto uno studio caso-



controllo per confrontare farmaci generici e farmaci *brand* in termini di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari maggiori. Sia utilizzando un approccio per *intention to treat* che quello *as treated*, non si sono osservate differenze di rischio.

Studi simili sono stati effettuati per le statine. In questo caso, l'introduzione in commercio di simvastatina generica ha portato a una percentuale del 64% i pazienti che tra il 2008 e il 2012 hanno iniziato il trattamento ipolipemizzante con un generico. Anche per le statine non si sono osservate differenze significative nel tasso di interruzione a 4 anni tra farmaci generici e *brand*.

Lo stesso si è osservato per il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare.

In conclusione, i generici non sembrano responsabili dell'alto tasso di discontinuità dalla terapia farmacologica antipertensiva e ipolipemizzante. Tuttavia, la generalizzabilità di tali evidenze è limitata ed è auspicabile una continua sorveglianza dell'equivalenza terapeutica tra generici e brand.

