

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

TRATTAMENTO DELL'IPERTRIGLICERIDEMIA: UNA REVISIONE DELLE TERAPIE ATTUALMENTE DISPONIBILI O IN FASE DI STUDIO

TREATMENT OF HYPERTRIGLYCERIDEMIA: A REVIEW OF THERAPIES IN THE PIPELINE

Xu J, Ashjian E, et al.

Journal of Pharmacy Practice 2021; 0: 1–12

Introduzione

L'ipertrigliceridemia è una anomalia comunemente osservata nella pratica clinica. Tra il 2013 e il 2016, circa il 22,2% degli adulti statunitensi presentava livelli elevati di trigliceridi (TG). L'*ACC Expert Consensus Decision Pathway* sulla gestione della riduzione del rischio di malattia aterosclerotica (ASCVD) in pazienti con ipertrigliceridemia persistente del 2021 definisce l'ipertrigliceridemia da lieve a moderata come TG a digiuno ≥ 150 mg/dL o TG non a digiuno ≥ 175 mg/dL e l'ipertrigliceridemia grave come TG a digiuno ≥ 500 mg/dL in particolare ≥ 1000 mg/dL. Nell'ipertrigliceridemia moderata, l'eccesso di trigliceridi viene trasportato in circolo grazie all'aumento del colesterolo VLDL (*very-low density lipoprotein cholesterol*, VLDL-C), che si ritiene sia anch'esso aterogenico. Nell'ipertrigliceridemia grave, i livelli di VLDL-C e di chilomicroni aumentano, con un conseguente aumento del rischio di pancreatite acuta.

Il rischio residuo di malattia cardiovascolare aterosclerotica (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) può essere dovuto all'aumento dei TG nonostante un adeguato abbassamento del colesterolo LDL (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C). Nello studio *Treating to New Targets* (TNT), i pazienti con storia di ASCVD e LDL-C < 130 mg/dL in trattamento con atorvastatina 80 mg/die hanno sperimentato una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) del 22%. Nonostante l'LDL-C fosse diminuito fino a valori medi di 77 mg/dL, persisteva un rischio residuo dell'8,7%. Quindi, sebbene l'associazione tra l'abbassamento dei TG e la riduzione del rischio di ASCVD rimanga controversa a causa del ruolo confondente di ulteriori marcatori, come il colesterolo HDL (*high-density lipoprotein cholesterol*, HDL-C), VLDL-C e apolipoproteina B, i pazienti con ipertrigliceridemia possono costituire un sottogruppo che necessita di un trattamento aggiuntivo per ridurre ulteriormente questo rischio residuo.

Le linee guida internazionali raccomandano interventi non farmacologici tra cui la perdita di peso, l'attività fi-

sica e una dieta con pochi grassi alimentari e poco alcol, nonché la gestione di fattori secondari, come l'ottimizzazione del controllo del diabete per gli adulti di età ≥ 20 anni con ipertrigliceridemia moderata. Dopo aver corretto lo stile di vita e i fattori secondari, si può prendere in considerazione l'inizio o l'intensificazione della terapia con statine per i pazienti di età compresa tra 40 e 75 anni con ipertrigliceridemia moderata o grave e rischio di ASCVD a 10 anni $\geq 7,5\%$, con l'obiettivo di ridurre il rischio cardiovascolare. Per i pazienti con ipertrigliceridemia grave, è ragionevole aggiungere fibrati o acidi grassi omega-3 (O3FA) per prevenire la pancreatite acuta.

Terapie farmacologiche

Terapie a base di acidi grassi omega-3

Gli O3FA comprendono l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA). Il meccanismo d'azione dei O3FA non è stato completamente chiarito, ma è probabilmente multifattoriale, comprendendo la riduzione della secrezione epatica di lipoproteine ricche in TG e l'inibizione della diacilglicerolo-aciltransferasi, il principale enzima che catalizza la formazione di TG nel fegato. Gli esteri etilici omega-3 da prescrizione contengono una miscela di EPA e DHA. Alla dose approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) di 4 g/die, sono generalmente ben tollerati ed efficaci con una riduzione della trigliceridemia superiore al 30% nei pazienti con TG ≥ 500 mg/dL.

L'uso di O3FA (da 0,5 g/die a 5 g/die) per la prevenzione primaria e secondaria è stato valutato in una revisione sistematica di Cochrane del 2020 che ha incluso 86 studi randomizzati e controllati su 162.796 partecipanti. Gli autori hanno concluso che EPA e DHA hanno un effetto scarso o nullo sulla mortalità per tutte le cause, sulla mortalità cardiovascolare o sugli eventi cardiovascolari. Icosapent etile (Vazkepa), una formulazione di estere etilico dell'EPA, ha prodotto risultati positivi per gli esiti cardiovascolari nello studio REDUCE-IT, che includeva 8179 pazienti ad alto rischio in terapia stabile con statine. Per l'endpoint composito primario di MACE, icosapent etile 2 g due volte al giorno ha determinato una riduzione statisticamente significativa del rischio relativo del 25% rispetto all'olio minerale usato come placebo (17,2% vs 22%). Un'altra terapia a base di O3FA, in particolare di acido omega-3-carbossilico (Epanova), è disponibile nella formulazione sotto forma di acidi grassi liberi per aumentarne la biodisponibilità senza la necessità di somministrazione concomitante con il cibo. L'approvazione iniziale della FDA per Epanova è stata concessa per l'ipertrigliceridemia grave sulla base dei risultati dello studio EVOLVE, in cui l'acido omega-3-carbossilico ha prodotto una riduzione statisticamente significativa dei

TG del 25-31%, rispetto al 4,3% del placebo, in pazienti con TG \geq 500 mg/dL. Tuttavia, lo studio STRENGTH su 13.078 adulti ad alto rischio o con malattia cardiovascolare (CVD) trattati con statine e successivamente randomizzati ad acido omega-3-carbossilico 4 g/die o a olio di mais come placebo, è stato interrotto nel gennaio 2020 a causa della bassa probabilità di dimostrare benefici cardiovascolari, poiché gli eventi MACE si erano verificati nel 12% dei trattati con acido omega-3 carbossilico vs il 12,2% del gruppo placebo ($p=0,84$), nonostante una riduzione del 19% dei TG rispetto al basale.

Similmente all'acido omega-3-carbossilico, una formulazione a base di olio di krill contenente DHA ed EPA (CaPre) è stata pensata per aumentare l'assorbimento indipendentemente dall'assunzione di cibo. Gli studi iniziali di fase 2 TRIFECTA e COLT hanno mostrato una riduzione assoluta statisticamente significativa dei TG, fino al 14,4% con 4 g/die. Successivamente, due studi paralleli di fase 3, TRILOGY 1 e TRILOGY 2, non sono riusciti a dimostrare una riduzione significativa dei TG rispetto al gruppo placebo.

Un nuovo O3FA sintetico di seconda generazione, attualmente in studio di fase 3, è epeleuton, un 15-idrossi estere etilico di EPA, derivato da un metabolita dell'EPA. Il primo studio di fase 2 sulla steatosi epatica non alcolica (NAFLD) ha mostrato che epeleuton 1000 mg assunto due volte al giorno ha ridotto i TG del 13,9%. Poiché l'analisi nel sottogruppo di pazienti con HbA1c $>6,5\%$ ha rilevato una riduzione di A1c dell'1,1% ($p=0,047$), è stato avviato un secondo studio di fase 2 in soggetti adulti con ipertrigliceridemia (TG 200-750 mg/dL) e diabete di tipo 2 (HbA1c 7,5 - 9,5%).

Modulatori selettivi di PPAR α (PPAR α)

Gli agonisti del recettore alfa attivato dal proliferatore dei perossisomi (PPAR α), noti anche come fibrati, sono raccomandati per l'ipertrigliceridemia grave. PPAR fa parte di una famiglia di recettori nucleari e comprende gli isotipi PPAR α , PPAR β/δ e PPAR γ . L'attivazione di PPAR α determina una sovra-regolazione della sintesi dell'apolipoproteina A-I, proteina di trasporto degli acidi grassi e della lipasi lipoproteica (LPL), con conseguente aumento della clearance del VLDL-C e dell'eliminazione delle particelle ricche in TG. Tuttavia, i limiti dei fibrati includono un aumento del rischio di miopatia e di rhabdomiolisi dovuto alle interazioni farmacologiche con le statine, in particolare per gemfibrozil, incrementi transitori della creatinina sierica per fenofibrato e aumento degli enzimi epatici. Questo ha stimolato la ricerca di modulatori di PPAR α selettivi con potenza maggiore ed effetti indesiderati ridotti.

Pemafibrato è stato valutato in studi di fase 2 e 3 in pazienti giapponesi adulti con dislipidemia e non in terapia con statine, portando a una diminuzione statisticamente significativa dei TG, compresa tra il 30,9% e il 46,2%, rispetto al fenofibrato o al placebo. La sua efficacia sugli esiti cardiovascolari è in fase di valutazione nello studio PROMINENT. In Giappone, il pemafibrato è stato appro-

vato per il trattamento dell'iperlipidemia a giugno 2017. Poiché il pemafibrato è un substrato di diversi citocromi, la co-somministrazione con ciclosporina o rifampicina è controindicata e si deve usare cautela quando si somministra con inibitori del CYP3A4, induttori del CYP3A4, quali colestiramina e clopidogrel.

Inibitori antisense dell'mRNA dell'apolipoproteina C-III (apoC-III)

L'apolipoproteina C-III è una glicoproteina aminoacidica che inibisce la lipolisi delle lipoproteine ricche in TG attraverso l'inibizione dell'attivazione di LPL, mostrando effetti aterogeni intrinseci. Pertanto, sono in fase di sviluppo nuovi oligonucleotidi antisense per inibire la produzione di apoC-III con l'obiettivo di ridurre il rischio cardiovascolare. Volanesorsen è un inibitore oligonucleotidico antisense dell'mRNA di apoC-III. Nello studio APPROACH, di fase 3, ha determinato una riduzione del 77% dei TG rispetto a un aumento del 18% nel gruppo placebo dopo tre mesi ($p<0,001$). Tuttavia, nell'agosto 2018, la FDA ha respinto l'approvazione per l'uso nella FCS (*familial chylomicronemia syndrome*) a causa di gravi emorragie e trombocitopenia, mentre nel 2019 l'Agenda Europea per i Medicinali (EMA) ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata per l'uso in FCS, specificando che volanesorsen è controindicato nei pazienti con trombocitopenia cronica o non spiegata da altre cause.

Un altro agente mirato all'apoC-III, AKCEA-APOCIII-LRx, è in fase di sperimentazione in uno studio di fase 2, mentre un terzo agente, AROAPOC3, è attualmente in fase 1.

Anticorpi contro ANGPTL3

ANGPTL3 (*angiopoietin-like protein 3*) regola i livelli lipidici inibendo l'idrolisi mediata da LPL e lipasi endoteliale (EL) di TG e HDL-C. Gli individui che sono portatori eterozigoti di mutazioni con perdita di funzione per ANGPTL3 mostrano una riduzione del 17% dei TG e del 12% di LDL-C, associata a una riduzione del 34% del rischio di malattia coronarica.

I nuovi agenti sviluppati per inibire ANGPTL3 includono evinacumab, vupanorsen e ARO-ANG3. Evinacumab è un anticorpo monoclonale interamente umano inibitore dell'ANGPTL3 inizialmente studiato nell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) nello studio ECLIPSE. Gli esiti secondari di ECLIPSE includevano una riduzione del 55% di TG rispetto al basale con evinacumab e una riduzione del 4,6% con placebo. Questa grande riduzione dei TG può indicare un potenziale utilizzo nei pazienti con ipertrigliceridemia.

Un altro agente diretto contro ANGPTL3, vupanorsen, è un oligonucleotide antisense coniugato con N-acetil galattosamina. Uno studio di fase 1 su 44 adulti sani ha rilevato una riduzione del 33,2-63,1% dei TG dopo 6 settimane di trattamento sottocutaneo con vupanorsen senza eventi avversi gravi, e in uno studio di fase 2a con dosaggi scalari della molecola la variazione percentuale

dei TG rispetto al basale dopo 6 mesi era statisticamente significativa con valori ridotti fino al 47%, rispetto al 16% nel gruppo placebo. Gli effetti indesiderati più comuni sono state reazioni lievi al sito di iniezione.

Un terzo agente diretto contro ANGPTL3 è ARO-ANG3, un siRNA (*short-interfering RNA*) progettato per inibire l'espressione di ANGPTL3 nel fegato. A luglio 2020, ARO-ANG3 ha completato uno studio di fase 1 che ha valutato la sicurezza, la tollerabilità, la farmacocinetica e la farmacodinamica di dosi singole e multiple sottocutanee in 52 adulti sani e pazienti dislipidemici. I risultati hanno rilevato che nei pazienti con TG >300 mg/dL allo screening, ARO-ANG3 ha prodotto una riduzione media dei TG del 75% che è stata mantenuta per almeno 12 settimane dopo la seconda dose.

Conclusioni

Attualmente, icosapent etile è l'unico farmaco approvato dalla FDA per la riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con ipertrigliceridemia. Tuttavia, la generalizzabilità dei risultati di REDUCE-IT è limitata dalle caratteristiche specifiche dei pazienti nella coorte studiata. I risultati degli studi di fase 3 per CaPre (TRILOGY 1 e 2), pemafibrato (PROMINENT) e volanesorsen (COMPASS), nonché ulteriori evidenze da farmaci in studio con nuovi meccanismi d'azione (inibitori antisense dell'mRNA di apoC-III e anticorpi contro ANGPTL3) aiuteranno a guidare le future considerazioni sulla farmacoterapia per i pazienti affetti da ipertrigliceridemia.

PANDEMIA DA COVID-19 E IMPLICAZIONI NELLA GESTIONE DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE E DEI SUOI FATTORI DI RISCHIO

IMPLICATIONS OF THE COVID-19 PANDEMIC FOR CARDIOVASCULAR DISEASE AND RISK-FACTOR MANAGEMENT

Lau D, McAlister FA.

Can J Cardiol 2021; 37: 722-732

Introduzione

Da quando è comparsa per la prima volta nella provincia di Hubei in Cina, la nuova sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus-2 (SARS-CoV-2) si è estesa a livello globale, causando 223.297 casi di COVID-19 e 10.023 morti registrati in Canada al 28 ottobre 2020. Le complicanze cardiovascolari (CV) acute da COVID-19 sono più comuni di quanto inizialmente si pensasse e possono includere miocardite, pericardite, infarto miocardico, insufficienza cardiaca scompensata, ictus, ed embolia polmonare. Inoltre, un numero di terapie antivirali e di modulatori della risposta immunitaria attualmente in studio per il trattamento di COVID-19 presentano effetti indesiderati CV e interagiscono potenzialmente con i farmaci CV. Non si conosce nulla riguardo le possibili complicanze CV nel lungo termine dell'infezione da COVID-19, a questo stadio iniziale della pandemia. Tuttavia, le conseguenze CV dovute al COVID-19 si estenderanno sicuramente oltre il danno CV diretto legato all'infezione stessa. L'intervento sanitario contro la pandemia, volto a mitigare la morbilità e la mortalità date dalla forma acuta di COVID-19, potrebbe avere l'involontaria conseguenza di aumentare il rischio CV in fasce molto più ampie della popolazione generale, inclusi quei soggetti non infetti da Sars-CoV-2.

Impatto diretto dell'infezione da SARS-CoV-2 sul rischio CV

SARS-CoV-2 si lega ai recettori dell'enzima di conversione dell'angiotensina 2 (ACE2). A livello fisiologico, ACE2 contrasta l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone degradando l'angiotensina 2 ad angiotensina 1-7. Angiotensina 2 è un potente vasocostrittore implicato nella fisiopatologia della malattia CV, mentre l'angiotensina 1-7 si è dimostrato avere azioni cardioprotettive, potenzialmente mediate da effetti vasodilatatori, anti-fibrotici, antinfiammatori e antitrombotici, incluse l'inibizione delle citochine pro-infiammatorie e una ridotta formazione di trombi attraverso i *pathway* dell'ossido nitrico e delle prostaciline. La down-regolazione del recettore ACE2 indotta dal legame e dall'endocitosi di SARS-CoV-2 potrebbe portare a uno squilibrio di angiotensina 2 e angiotensina 1-7, con conseguenti alterazioni della normale omeostasi circolatoria, in particolare nell'endotelio dei capillari polmonari, dove questo squilibrio potrebbe contribuire alla coagulopatia microvasco-

lare immunotrombotica associata alla compromissione respiratoria in COVID-19.

Altri meccanismi di danno CV includono la diretta infezione delle cellule endoteliali così come il danno mediato dal rilascio di mediatori infiammatori e da altri aspetti della risposta immunitaria contro COVID-19. Estesi trombi microvascolari coronarici potrebbero causare infarti miocardici anche nei pazienti con arterie coronarie non ostruite e determinare aumenti nei livelli di troponine (riscontrati in un terzo dei pazienti ospedalizzati con COVID-19). Uno studio di coorte, pubblicato di recente, ha evidenziato che tre quarti dei sopravvissuti a COVID-19, la maggior parte dei quali non aveva necessitato neanche di ospedalizzazione, aveva evidenza di coinvolgimento cardiaco alla risonanza magnetica cardiaca, e il 60% mostrava un'infiammazione miocardica persistente per oltre due mesi dalla risoluzione dei sintomi di COVID-19. Se l'infezione da SARS-CoV-2 porterà a sequele di rischio CV nel lungo termine tra i sopravvissuti a COVID-19 è un quesito aperto che richiederà l'analisi di registri prospettici dei pazienti COVID-19 per poter essere risolto. Sicuramente, appare chiaro che la malattia COVID-19 potrebbe causare diabete dato dall'infezione virale diretta attraverso i recettori ACE2, che sono presenti in abbondanza sulle cellule β pancreatiche; sono stati infatti riportati casi di COVID-19 che si manifestano come diabete di nuova insorgenza e di chetoacidosi.

Effetti secondari causati dalle restrizioni sanitarie legate alla pandemia e dall'infodemia

Passaggio da visite ambulatoriali di persona alle cure virtuali

Nonostante la frequenza delle visite virtuali sia cresciuta esponenzialmente dall'inizio della pandemia, non ha pienamente compensato il marcato calo delle visite ambulatoriali dovuto alle restrizioni imposte dopo l'esordio della pandemia. Un recente studio della *US Veterans Health Administration* ha documentato che i contatti totali per visite ambulatoriali, sia virtuali che in presenza, erano ancora inferiore del 30% dopo marzo 2020, rispetto alla primavera degli anni precedenti. Visite ambulatoriali meno frequenti si rifletteranno senza dubbio in un controllo meno rigoroso dei fattori di rischio CV, dal momento che molti pazienti e medici hanno rimandato la gestione di questi fattori durante la pandemia. Infatti, un recente studio dagli Stati Uniti ha confermato che nonostante le visite di telemedicina siano aumentate notevolmente nel secondo trimestre del 2020, il numero totale di visite di assistenza primaria è comunque diminuito del 21%, e l'inizio di nuovi trattamenti terapeutici del 26%. Fatto ancor più preoccupante, le misurazioni della pressione sanguigna sono diminuite del 50% e quelle dei livelli di colesterolo del 37%. Inoltre, non è chiaro se le visite ambulatoriali virtuali abbiano lo stesso effetto di quelle in presenza nel coinvolgere i pazienti nell'autogestione del rischio CV.

Interventi acuti evitati o ritardati a causa dei timori legati a COVID-19

Da quando è stata dichiarata la pandemia, si è osservato un marcato declino delle visite al pronto soccorso e in ospedale per condizioni non correlate al COVID, anche per condizioni CV acute come infarto miocardico, insufficienza cardiaca scompensata e ictus. Analogamente, ci sono state segnalazioni di un aumento di tre volte negli arresti cardiaci al di fuori dell'ospedale durante la pandemia, rispetto agli anni precedenti. Quando i pazienti con condizioni acute si presentavano, lo facevano più tardi rispetto al dovuto, e anche il loro trattamento era ritardato dopo l'arrivo, portando a esiti peggiori. I ritardi nel presentarsi in ospedale potrebbero essersi verificati per il timore dei pazienti di contrarre COVID-19, per i messaggi di salute pubblica volti ad evitare l'accesso al pronto soccorso per condizioni non legate a COVID-19, o per il limitato accesso ai servizi medici di emergenza (dovuto al ridotto personale per malattia o obbligo di isolamento). Dal momento che i ritardi negli accessi in ospedale e nel trattamento sono diventati più comuni, è possibile che si vedano incrementi nella morbilità CV causata dall'aumentato tasso di insufficienza cardiaca, disabilità fisiche e sequele strutturali cardiache nei sopravvissuti a eventi acuti. È importante notare che dopo l'epidemia da SARS-CoV-1 del 2003, il tasso di visite ospedaliere e ambulatoriali non si è ristabilito ai livelli pre-epidemici fino a circa 4 anni dopo; quindi, questo potrebbe essere un fenomeno meno breve di quanto si possa pensare o sperare.

Riduzione degli esami di laboratorio ambulatoriali di routine

Gli esami di laboratorio di routine svolgono un ruolo importante nella riduzione del rischio CV. La terapia medica per diabete, ipertensione, e dislipidemia implica la misurazione di routine dei parametri di laboratorio, sia per motivi di sicurezza sia per guidare la gestione terapeutica personalizzata sulla base del raggiungimento o meno degli obiettivi. Tra marzo e maggio 2020, molti laboratori ambulatoriali hanno sospeso o limitato le analisi del sangue di routine o non essenziali per proteggere i pazienti e il personale dal contrarre il virus. Nonostante la maggior parte di questi abbia poi ripreso le analisi del sangue di routine, molti pazienti continuano a nutrire ansia riguardo il sottoporsi agli esami.

Effetti terziari causati dalle restrizioni sociali ed economiche legate alla pandemia

Perdita di guadagno e disoccupazione

Una parte consistente di letteratura ha esaminato l'effetto della riduzione del reddito, della disoccupazione e dello stress dato dal lavoro sui fattori di rischio CV. Lo sconvolgimento economico senza precedenti generato dal COVID-19 e le misure contenitive volte a ridurre il propagarsi della malattia probabilmente causeranno un peggioramento del controllo dei fattori di rischio CV e degli esiti anche negli anni a venire.

Inattività fisica causata dalle disposizioni di rimanere a casa

Un recente studio, analizzando i dati individuali di 455.404 utilizzatori dell'App per smartphone Argus (Azumio, Palo Alto, CA) provenienti da 187 Paesi, ha documentato una riduzione del 27% nella conta dei passi a livello mondiale nel mese successivo alla dichiarazione dello stato di pandemia da COVID-19 da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, con un chiaro collegamento tra il grado delle restrizioni locali di confinamento e la ridotta attività fisica. Data l'importanza di una regolare attività fisica nel ridurre il rischio di eventi CV e ictus, non c'è dubbio che le limitazioni legate alla pandemia avranno un impatto negativo sulla salute CV, in particolare dal momento che gli effetti dannosi sulla funzionalità CV e sugli aumentati fattori di rischio possono manifestarsi dopo 1-4 settimane di inattività.

Isolamento sociale, depressione e ansia

La pandemia da COVID-19 è stata associata a un aumento senza precedenti del tasso di depressione e ansia nella popolazione generale. Nelle indagini iniziali dalla Cina durante il periodo di ordini mandatori di rimanere a casa, più della metà dei pazienti ha riportato un impatto psicologico, da moderato a severo, con un 16,5% che ha riferito sintomi depressivi da moderati a gravi, e un 28,8% che ha riferito sintomi ansiosi da moderati a gravi.

Conclusioni

La pandemia da COVID-19 probabilmente avrà un impatto ampio e duraturo sul controllo dei fattori di rischio CV e sugli esiti per la popolazione generale e non solo per i sopravvissuti a COVID-19. La minaccia di un 'imminente tsunami' di morbidità e mortalità CV negli anni a venire è reale. Molte delle sfide alla gestione del rischio CV causate dalla pandemia richiederanno politiche sociali ed economiche lungimiranti cui fare riferimento. Sarà necessaria una nuova comunicazione da parte delle autorità sanitarie pubbliche, che finora si sono focalizzate sulla prevenzione di infezioni acute da COVID-19: comunicazione che considera le esigenze sanitarie complessive della popolazione, includendo la prevenzione primaria e secondaria delle malattie CV, dato che la pandemia e i suoi risvolti si protrarranno nel tempo. È anche necessario affrontare questa sfida trovando nuovi modi per riadattare l'erogazione delle cure e migliorare l'efficacia e l'efficienza della gestione del rischio CV durante la pandemia da COVID-19.