

CARTELLA STAMPA

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA - ROMA 3 NOVEMBRE 2011

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

INTERVISTA A ALBERICO LUIGI CATAPANO

Ordinario di Farmacologia all'Università degli Studi di Milano
Presidente Eletto della Società Europea Aterosclerosi

Colesterolo. E' arrivato il momento di imparare una volta per tutte la lezione: è un nemico del cuore. E per questo l'ipercolesterolemia va combattuta con tutti i mezzi e senza alibi. Perché tra colesterolo 'buono' e colesterolo 'cattivo' c'è chi fa finta di niente e mette il cuore a rischio. Invece, è arrivata l'ora, per tutti, di fare sul serio e considerare il colesterolo tra i fattori di rischio più pericolosi e insidiosi. Ma soprattutto rendersi conto che siamo entrati nell'era del colesterolo 'personalizzato'. Perché così come le terapie per essere veramente efficaci devono essere disegnate 'su misura', anche il livello di rischio va valutato 'su misura'. Di questa 'era del colesterolo personalizzato' ne parliamo con il professore Alberico Luigi Catapano, Ordinario di Farmacologia all'Università degli Studi di Milano e Presidente Eletto della Società Europea Aterosclerosi, in occasione della conferenza stampa di presentazione di nuovi scenari terapeutici nella lotta al colesterolo alla luce dei risultati dello Studio SHARP.

Partiamo dai fondamentali e cerchiamo di fare chiarezza: quali sono i livelli di colesterolo entro i quali si deve rimanere? Le ultime Linee Guida hanno fissato paletti ancora più restrittivi. Perché si è sentita questa necessità?

Non esiste in assoluto un livello per il colesterolo cattivo (LDL), piuttosto i livelli obiettivo sono modulati in funzione del livello di rischio cardiovascolare del soggetto o del paziente e questi sono in funzione, non solo del colesterolo cattivo, ma anche della presenza concomitante di altri fattori di rischio. Livelli accettabili per un soggetto a rischio basso non lo sono, ad esempio, per uno ad alto rischio. Da qui la necessità di stabilire limiti più "restrittivi" per soggetti ad alto rischio.

Qual è lo scenario italiano della colesterolemia? Quanti sono gli italiani che mettono il cuore a rischio? Il Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità dice che il 21 per cento degli uomini e il 23 per cento delle donne sono ipercolesterolemici e che il 37 per cento degli uomini e il 34 per cento delle donne sono border line.

Sono tanti, tantissimi gli italiani che hanno il colesterolo troppo alto. E sono tanti quelli che non lo sanno o comunque lo ignorano. Prendiamo ad esempio i dati proprio del Progetto Cuore: vengono indicati come border line gli italiani che hanno un colesterolo totale tra 200 e 239. Ma le recenti Linee Guida hanno fissato il limite accettabile del colesterolo totale a 190 o meno in funzione del rischio cardiovascolare. Sono veramente 'border line' quegli italiani? Ricordiamoci in ogni caso che la relazione tra colesterolo totale o LDL e rischio cardiovascolare è un continuo e che il rischio globale gioca un ruolo fondamentale.

Ogni ora in Italia 25 persone muoiono per una malattia cardiovascolare e ogni ora 26 persone vengono ricoverate per un problema legato ad aterosclerosi e malattie ischemiche del cuore. Quanti di questi casi si potevano evitare se si fosse intervenuti tempestivamente ed adeguatamente sul colesterolo?

Il beneficio che deriva da una terapia ipocolesterolemizzante è sicuramente importante e si può stimare nell'ordine del 20-25% ogni riduzione di 40 mg/dL di colesterolo LDL in pazienti a rischio medio alto. Una riduzione di 80 mg/dL del colesterolo LDL in questi pazienti porterebbe ad un dimezzamento degli eventi fatali e non.

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

Perché il colesterolo non fa paura agli italiani e altri fattori di rischio come fumo o ipertensione vengono presi più seriamente?

Questa osservazione è vera solo parzialmente. Infatti, se adesione e persistenza alla terapia sono modeste per i farmaci ipolipemizzanti , la situazione non migliora per il trattamento della ipertensione. E' un problema culturale: il medico ed il paziente devono convincersi che la riduzione deve essere prolungata nel tempo (idealmente per il resto della vita una volta iniziata la terapia) e che solo così si possono ottenere i benefici attesi.

I risultati dello studio SHARP hanno rappresentato un punto di svolta nella lotta al colesterolo. Cosa ha dimostrato?

Lo studio SHARP ha dimostrato due aspetti fondamentali: in soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, quali sono i soggetti con CKD o in dialisi sostitutiva della funzione renale , la terapia ipolipemizzante ed in particolare quella di associazione tra simvastatina ed ezetimibe risulta altamente efficace nel ridurre gli eventi vascolari ischemici; inoltre in soggetti politrattati e "fragili" questo approccio terapeutico non evidenzia nell'ampia popolazione studiata alcun segno di aumento degli eventi avversi dovuti alla terapia ipolipemizzante.

I dati dello studio Sharp suggeriscono che i pazienti ad alto rischio di eventi aterosclerotici, possano beneficiare della terapia combinata di ezetemibe e statina, in quanto lo studio ha mostrato il valore aggiunto della terapia di associazione. Perché le terapie contro il colesterolo 'non sono tutte uguali'?

Prima di tutto è bene chiarire che il beneficio della terapia ipocolesterolemizzante dipende essenzialmente dalla riduzione del colesterolo LDL che si riesce ad ottenere. Detto questo la terapia di associazione presenta l'indubbio vantaggio di potere produrre un'ulteriore riduzione del colesterolo LDL stimabile, una volta stabilizzata la terapia con statina , in circa il 25%. Questo effetto è dovuto alla capacità di ezetimibe di ridurre in modo importante l'assorbimento intestinale del colesterolo. Un secondo vantaggio riguarda la possibilità di utilizzare basse dosi di statina e, quindi, sfruttare al massimo le potenzialità della riduzione del colesterolo LDL in termine di riduzione degli eventi senza dovere necessariamente ricorrere a dosi troppo elevate di statine che, inevitabilmente, aumentano il rischio di eventi avversi.

Oggi in mano del medico c'è uno strumento terapeutico in più visto che il principio attivo ezetimibe (EZETROL), fin'ora disponibile solo in fascia C a totale carico dei cittadini, è finalmente rimborsato in classe A per tutti quei pazienti già in trattamento con una statina ma che non hanno raggiunto un livello adeguato di colesterolo LDL, e per i quali il medico curante non vuole cambiare la terapia con statina attualmente in uso.

Il medico oggi ha a disposizione un farmaco che meglio gli permetterà di perseguire le indicazioni delle linee guida, associandolo ad una statina, anche in quei pazienti nei quali il raggiungimento della dose massima di statina è problematico per ragioni oggettive (ad esempio scarsa tollerabilità). In conclusione, dunque, uno strumento duttile e sicuro per cercare di seguire al meglio le indicazioni che le linee guida nazionali ed internazionali ci forniscono.

Ufficio Stampa:

ARGON MEDIA EDITORIALE

Andrea Rago: 348.35.30.364 - Claudia Rago: 348.12.03.143 – argonmedia@argonmedia.it

MSD - Simonetta Alunni, Comunicazione: 06.36.19.1224 – 335.22.8112 – simonetta_alunni@merck.com

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA
CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011
CARTELLA STAMPA

INTERVISTA A CLAUDIO BORGHI

Professore ordinario di Medicina Interna all'Università degli Studi di Bologna

E' la cenerentola dei fattori di rischio. Non dà sintomi, non dà campanelli d'allarme eppure arriva diretto al cuore. E' il colesterolo, tra i fattori di rischio per il cuore uno dei più temibili eppure uno dei più trascurati dagli italiani. C'è chi non lo valuta proprio e chi pensa che per fronteggiarlo basti una piccola correzione nell'alimentazione. E' tra i maggiori responsabili degli eventi cardiovascolari eppure non fa paura. Basti pensare che 20 italiani su cento – è l'Istat a dirlo – non ha mai fatto un controllo per il colesterolo. L'ipercolesterolemia lavora in silenzio. E danneggia le arterie in silenzio. Spesso, quando fa sentire la sua voce è troppo tardi. Eppure è un nemico che si può combattere con successo, a patto che vengano messe in atto strategie terapeutiche mirate e personalizzate. Perché dire 'giù il colesterolo' non è sufficiente. Ne parliamo con Claudio Borghi, Professore ordinario di Medicina Interna all'Università degli Studi di Bologna in occasione della conferenza stampa di presentazione di nuovi scenari terapeutici nella lotta al colesterolo alla luce dei risultati dello Studio SHARP.

Il colesterolo è tra i big killer del cuore. Eppure, non sembra mettere così paura agli italiani che considerano più seriamente altri fattori di rischio come il fumo o l'ipertensione.

Gli italiani temono il colesterolo, e gli altri fattori di rischio cardiovascolare, più a parole che nei fatti. Infatti, nonostante esistano una serie di innumerevoli informazioni che sottolineano come le alterazioni del profilo lipidico si associno ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari, è ancora largamente insufficiente (meno del 30 per cento) la percentuale di coloro che controllano in maniera efficace i livelli plasmatici di colesterolemia. E quelli che mostrano una minore efficacia del controllo sono proprio i pazienti ad alto rischio. L'attenzione verso le alterazioni del profilo lipidico sembra migliorare nei pazienti che hanno già subito un evento cardiovascolare (infarto miocardico, ictus, ecc) ma anche in questo caso i risultati sono lontani dall'essere soddisfacenti.

Le recenti nuove Linee Guida hanno fissato paletti ancora più restrittivi sui valori di colesterolo da non superare. Non tutti i laboratori di analisi si sono adeguati. Non c'è il rischio che la 'lettura fai da te' delle analisi – frequente negli italiani – faccia erroneamente credere di essere al sicuro?

E' vero che spesso gli italiani, e i Medici di medicina generale lo sanno bene, fanno le analisi e non le portano a leggere al proprio medico. Perché non basta 'leggere' il referto di laboratorio, occorre valutarlo nel suo insieme. Perché quello che potrebbe apparire normale ad un paziente magari non lo è. Infatti, tra i fattori che si oppongono ad un buon risultato nella prevenzione c'è proprio la natura rassicurante dell'informazione che può essere derivata dai referti generici di laboratorio. La scarsa percezione del problema 'lipidi' e la natura asintomatica dell'alterazione che comporta, portano fatalmente il paziente ad abbassare il proprio livello di attenzione e l'impegno nel gestire il problema.

Non basta dire 'giù il colesterolo'. E' fondamentale che la lotta avvenga su tre fronti: LDL, HDL e trigliceridi. Perché?

Il messaggio 'giù il colesterolo' è valido ma deve essere solo lo slogan di partenza, quello con il quale attrarre l'attenzione sul problema lipidico. Oggi, infatti, dire 'giù il colesterolo' vuol dire tutto o nulla. 'Tutto' perché è un monito

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

importante a ridurre in senso favorevole il proprio profilo lipidico, e quindi il proprio profilo cardiovascolare. ‘Nulla’ in quanto nella formulazione di una strategia efficace si deve distinguere tra colesterolo cosiddetto ‘cattivo’ o LDL e colesterolo ‘buono’ o HDL. Infatti, mentre il termine ‘giù’ è efficace per il colesterolo LDL che è responsabile del deposito di lipidi a livello della parete dei vasi (e quindi è responsabile dell’aterosclerosi), al colesterolo HDL si deve applicare il termine ‘su’ in quanto sono proprio i valori elevati di questo spazzino delle arterie che decretano la possibilità di preservare pulita da grassi, e quindi da complicanze cardiovascolari, la parete arteriosa. A questo va aggiunto il ruolo non marginale dei trigliceridi che sono espressione sia di alterazioni del profilo metabolico che di quello genetico dell’individuo ed il cui apporto, in termini di rischio, risulta sinergico a quello del colesterolo ‘buono’ e ‘cattivo’. Quindi, in generale, dire di ridurre il colesterolo come concetto di prevenzione è un messaggio importante ma è fondamentale prestare attenzione affinché la riduzione che si ottiene sia il risultato di un energico calo del colesterolo cattivo (ed eventualmente dei trigliceridi) ed un efficace aumento di quello buono.

Lo studio SHARP rappresenta un punto di svolta nella lotta al colesterolo. Non solo per i pazienti nefropatici. In pratica, qual è l'applicazione dei risultati dello studio per tutti i pazienti?

Lo studio SHARP ha dimostrato sostanzialmente due concetti: il primo è che è possibile ridurre l’incidenza di complicanze cardiovascolari di natura aterosclerotica modulando il profilo lipidico dei pazienti con insufficienza renale cronica; ed il secondo che tutto ciò può essere utilmente fatto attraverso l’impiego di una combinazione di due farmaci con diverso meccanismo di azione (simvastatina+ezetimibe). Questo significa che l’associazione comportando un duplice meccanismo di attacco all’ipercolesterolemia consente di ottenere risultati più efficaci rispetto a quelli ottenuti in precedenza con le sole statine. Lo studio SHARP ha coinvolto pazienti nefropatici, dunque pazienti particolarmente difficili da trattare. La grande novità dello studio SHARP sta proprio nel fatto che ha dimostrato come il controllo della colesterolemia mediante l’associazione simvastatina più ezetimibe è stata in grado di ridurre l’incidenza delle complicanze aterosclerotiche nei pazienti nefropatici. Un dato di grande interesse anche nei soggetti con ipercolesterolemia associata a normale funzione renale nei quali un’esperienza analoga di terapia in combinazione come scelta terapeutica primaria non era fino ad oggi disponibile ed il cui profilo di rischio risulta quantitativamente più contenuto ma qualitativamente comparabile.

La terapia per l’ipercolesterolemia è sempre più personalizzata. Non basta abbassare il colesterolo ma bisogna farlo anche in modo adeguato e soprattutto tenerlo nei livelli target. Perché non tutte le terapie sono uguali?

Le terapie che controllano i livelli di colesterolo presentano peculiarità che dipendono dalla natura dei farmaci in gioco. I farmaci di più largo impiego sono certamente le statine che rappresentano un meccanismo d’azione comune ma con caratteristiche farmacologiche diverse che si traducono anche in una diversa ‘potenza’ in termini di capacità di ridurre i livelli di colesterolemia. Il concetto di potenza risulta vitale per l’identificazione di quale statina sia più appropriata, a seconda dei livelli di colesterolemia di base e del target da raggiungere, per ridurre il rischio cardiovascolare. Ma accanto alle statine oggi esistono strategie alternative, che vanno dall’impiego di ezetimibe in monoterapia fino alla combinazione di ezetimibe con le statine, e che possono rappresentare una opportunità per i soggetti che tollerano scarsamente le statine o in quelli nei quali anche a dosi elevate di tali farmaci potrebbero risultare insufficienti. Ecco quindi, che la scelta della strategia più appropriata in termini di terapia dell’ipercolesterolemia dipende strettamente dalle caratteristiche del singolo paziente e proprio questa variabilità dell’interazione tra paziente e strategia d’intervento rende ragione della necessità di terapie che non siano tutte uguali nel meccanismo, ma che siano in grado di portare ogni paziente al medesimo livello di sicurezza e protezione in termini di rischio cardiovascolare.

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

Oggi, grazie all'entrata in fascia A di ezetimibe, come cambia l'approccio terapeutico?

L'ingresso in fascia A di ezetimibe rappresenta un'ulteriore arma per il controllo della colesterolemia in quanto efficace nei pazienti intolleranti alle statine (anche se la potenza di ezetimibe appare più ridotta rispetto alle statine) ed un valido ausilio in associazione con le stesse. I dati clinici hanno dimostrato, infatti, come l'aggiunta di ezetimibe ad un trattamento con una qualsiasi statina determini un'ulteriore riduzione della colesterolemia (totale e LDL) in media del 20 per cento. Percentuale che corrisponde a quella che è possibile ottenere triplicando la dose di statina con incremento inevitabile del rischio di effetti collaterali dose-dipendenti. Quindi, la disponibilità di ezetimibe in fascia A amplia la possibilità di intervenire in maniera efficace nei confronti dell'ipercolesterolemia aprendo ad una logica di terapia in combinazione che, nell'era delle statine, era impensabile anche se necessaria.

Ufficio Stampa:

ARGON MEDIA EDITORIALE

Andrea Ragno: 348.35.30.364 - Claudia Ragno: 348.12.03.143 – argonmedia@argonmedia.it

MSD - Simonetta Alunni, Comunicazione: 06.36.19.1224 – 335.22.8112 – simonetta_alunni@merck.com

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

APPROFONDIMENTI

Ufficio Stampa:

ARGON MEDIA EDITORIALE

Andrea Ragno: 348.35.30.364 - Claudia Ragno: 348.12.03.143 – argonmedia@argonmedia.it

MSD - Simonetta Alunni, Comunicazione: 06.36.19.1224 – 335.22.8112 – simonetta_alunni@merck.com

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA
CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011
CARTELLA STAMPA

IPERCOLESTEROLEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Livelli elevati di colesterolo nel sangue sono un importante fattore di rischio in quanto contribuiscono allo sviluppo di malattia cardiovascolare, la principale causa di decesso nei paesi occidentali.

- La malattia cardiovascolare colpisce circa 17 milioni di persone ogni anno¹.
- La malattia cardiovascolare è responsabile di quasi la metà di tutti i decessi in Europa (49 per cento). La sola cardiopatia coronarica è la singola causa di decesso più comune nell'Unione Europea: è responsabile di oltre 744.000 decessi ogni anno. Circa un uomo su sei (17 per cento) ed oltre una donna su sette (16 per cento) muoiono per questa malattia.²
- il 45 per cento degli attacchi cardiaci nell'Europa Occidentale sono causati da alterazioni dei livelli ematici dei lipidi. I soggetti con alterazioni dei livelli lipidici hanno un rischio oltre tre volte maggiore di attacco cardiaco, rispetto a quelli con lipidi nella norma.³
- Si stima che la malattia cardiovascolare incida sull'economia dell'Unione Europea 169 miliardi di euro l'anno.³
- Secondo l'Atlante italiano delle malattie cardiovascolari il 57 per cento degli uomini ed il 58 per cento delle donne presenta valori di ipercolesterolemia superiori ai 200 mg/dL. La percentuale sale rispettivamente al 66 per cento e al 63 per cento prendendo in considerazione le persone di età compresa tra i 65 ed i 74 anni.⁴
- Tra il 61 per cento ed il 62 per cento della popolazione presenta elevati valori di colesterolo LDL.
- Il 73 per cento delle donne in menopausa presenta valori di colesterolo totale superiori ai 200 mg/dL. Il 71 per cento di loro ha valori elevati di LDL nel sangue.
- Da uno studio epidemiologico condotto in una provincia italiana, si stima che solo il 20 per cento dei pazienti con livelli di colesterolo elevati sia in trattamento e di questi solo il 18 per cento raggiunga i suoi obiettivi terapeutici.⁵

DA COLESTEROLO TOTALE A COLESTEROLO LDL: L'IPOTESI “LOWER IS BETTER” (“PIÙ BASSO È, MEGLIO È”) NEI SOGGETTI AD ALTO RISCHIO

Le indagini più recenti hanno concentrato l'attenzione sul colesterolo LDL, ovvero sul grasso legato a queste specifiche lipoproteine che veicolano il colesterolo ai tessuti attraverso i vasi arteriosi. La diminuzione del colesterolo LDL per i soggetti ad alto rischio, in particolare nella prevenzione secondaria di un attacco cardiaco in soggetti che hanno già avuto un evento cardiovascolare maggiore, viene oggi considerata un obiettivo fondamentale da raggiungere per

¹ 2002 World Health Report - Reducing risks, promoting healthy life: World Health Organization (WHO) – Copy available from: www.who.int/en/

² Petersen S *et al.* European Cardiovascular Disease 2005 report. 2005

³ Yusuf S *et al* on behalf of the INTERHEART Study Investigators (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *The Lancet*, 364: 937-52

⁴ Ital Heart J 2004; 5(3) 49S-92S

⁵ De Martino. Studio di farmacoeconomia sull'impiego delle statine condotto dalla ASL di Ravenna, 2003

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

ridurre il rischio di nuovi eventi cardiovascolari. Le più recenti strategie di trattamento, stabilite nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia e dal National Cholesterol Education Program (NCEP) sulla base dei risultati di importanti studi clinici di *outcome*, indicano che in questa popolazione attualmente si tende ad abbassare il più possibile i livelli del colesterolo LDL. Questo approccio nasce da diverse osservazioni. La prima è di tipo epidemiologico: le più recenti indagini statistiche dimostrano, infatti, che in Europa e negli Stati Uniti solo la metà dei pazienti che rientrano nella categoria di rischio cardiovascolare elevato riceve un trattamento adeguato per abbassare il colesterolo a livelli desiderati. La seconda è di carattere scientifico. Le linee guida sopra citate, che prevedono un livello massimo di colesterolo LDL pari a 100 mg/dL (NCEP) e 115 mg/dL (Società Europea di Cardiologia), pongono obiettivi ambiziosi e occorre fare in modo che tutti i pazienti ad alto rischio possano raggiungere questi target. Recentemente, inoltre, secondo quanto pubblicato su *Circulation* nel 2004 sarebbe indicata una riduzione ancora più drastica del colesterolo LDL rispetto a quanto enunciato nelle linee guida, per ridurre ulteriormente il rischio cardiovascolare nei soggetti ad altissimo rischio o in prevenzione secondaria.

LE PIÙ RECENTI LINEE GUIDA

Le più recenti linee guida congiunte ESC/EAS⁶ (Società Europea di Cardiologia e Società Europea dell'Aterosclerosi) hanno meglio definito come soggetto a rischio cardiovascolare molto elevato uno dei seguenti:

- Soggetti con malattia cardiovascolare (CVD) aterosclerotica documentata con test invasivo o non-invasivo (come angiografia coronarica, presenza di placca carotidea all'ecografia), precedente infarto del miocardio (IM), sindrome coronarica acuta (SCA), procedure di rivascolarizzazione coronarica [percutaneous coronary intervention (PCI), bypass aortocoronarico (coronary artery bypass graft, CABG)] e altre procedure di rivascolarizzazione arteriosa, ictus ischemico, arteriopatia periferica
- Soggetti con diabete di tipo 2, con diabete di tipo 1 con danno d'organo (come microalbuminuria)
- Soggetti con danno renale cronico (chronic kidney disease, CKD) da moderato a severo [tasso di filtrazione glomerulare (glomerular filtration rate, GFR) <60 mL/min/1.73 m²)
- Soggetti con un risk SCORE calcolato a 10 anni di CVD fatale ≥10%.

Viene definito soggetto a rischio elevato uno dei seguenti:

- Soggetti con singoli fattori di rischio marcatamente elevati come in caso di dislipidemie familiari e ipertensione severa
- Soggetti con un risk SCORE calcolato a 10 anni di CVD fatale ≥5% e <10%

Inoltre queste linee guida confermano che le modifiche dello stile di vita rimangono un caposaldo della terapia per ridurre il rischio CV. Le statine sono il trattamento di scelta per ridurre i livelli di C-LDL quando è indicato il trattamento farmacologico mentre la terapia di associazione con ezetimibe, sequestranti degli acidi biliari o niacina deve essere considerata se il target di LDL-C non è stato raggiunto con il massimo dosaggio distatine in monoterapia.

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

Fin dalle prime osservazioni epidemiologiche si è visto che una corretta definizione del rischio cardiovascolare non può essere legata al monitoraggio di un singolo fattore di rischio. I risultati dello studio di Framingham pubblicati nel 1990, per esempio, hanno mostrato che a valori di colesterolo totale fino a 300 mg/dL si assocava un aumento di quattro volte del rischio di infarto. Se il soggetto, oltre che ipercolesterolemico, era anche fumatore, diabetico e aveva la pressione alta, il pericolo di avere un attacco di cuore aumentava di dieci volte.⁶

⁶ Catapano AL et al. *Atherosclerosis* Suppl 217(S): S1–S44 2011

⁷The Framingham heart study. N Eng J Med 1990;322: 1635-1641

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

La presenza contemporanea di diversi fattori di rischio cardiovascolare impone obiettivi di trattamento più severi in termini di colesterolo LDL, con la necessità di ottenere valori come quelli indicati nelle linee-guida, trattando ovviamente anche gli altri fattori di rischio eventualmente presenti.

CENNI STORICI E RECENTI OSSERVAZIONI

Le prime osservazioni del rapporto tra aumento del colesterolo nel sangue e danno arterioso risalgono agli anni Cinquanta, quando negli animali si dimostrò la presenza di un'infiltrazione di grasso nella parete delle arterie con danni simili a quelli dell'aterosclerosi umana. La certezza sul ruolo del colesterolo elevato come fattore di rischio è arrivata però solo dopo, con il "Framingham Study", condotto su un campione di circa 5.200 abitanti della cittadina del Massachusetts, e il "Seven Countries Study", che puntava a identificare una correlazione tra abitudini alimentari e incidenza di eventi coronarici. In Italia vennero studiati gli abitanti di Crevalcore, Montegiorgio e una coorte di dipendenti delle ferrovie.

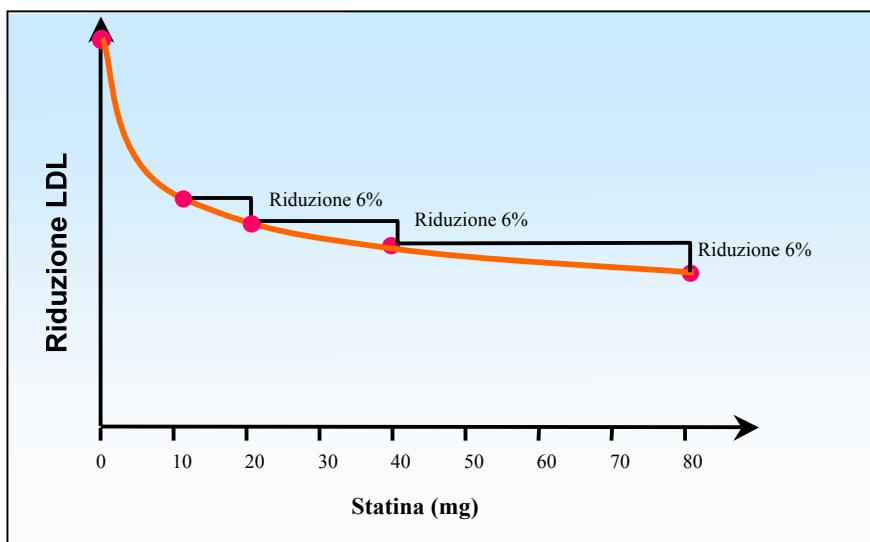
Lo studio di Framingham dimostrò che le persone con valori elevati di colesterolo totale avevano un maggior rischio di eventi cardiovascolari fatali e non, rispetto al resto della popolazione; anche il Seven Countries evidenziò il ruolo dell'ipercolesterolemia come fattore di rischio cardiovascolare. In seguito numerose indagini cliniche confermarono queste prime osservazioni, dimostrando altresì come la riduzione dei valori di colesterolo – in particolare del colesterolo LDL – fosse correlata a un calo della mortalità cardiovascolare nelle popolazioni trattate. L'ultima grande indagine in ordine di tempo in Europa in questo senso è lo studio "Interheart", recentemente pubblicato da *The Lancet*, da cui emerge che in Europa occidentale il 45 per cento degli infarti fatali e non è legato a livelli eccessivamente elevati di lipidi nel sangue e che i soggetti con valori lipidici (in particolare di colesterolo LDL) oltre i limiti presentano un rischio di infarto tre volte superiore rispetto a quanti hanno valori di lipidi ematici nella norma.

COLESTEROLO: LA NUOVA ERA DELLA DOPPIA INIBIZIONE

I LIMITI DELLA SINGOLA INIBIZIONE: LA “REGOLA DEL SEI”

Le statine sono ampiamente prescritte per il trattamento dell'ipercolesterolemia. Tuttavia molti pazienti, con la sola statina, non raggiungono gli obiettivi terapeutici di riduzione del colesterolo LDL. Uno studio epidemiologico condotto in Italia, ha mostrato l'implementazione non ottimale delle variazioni dello stile di vita ed un inadeguato controllo dei livelli dei lipidi in pazienti con alto rischio cardiovascolare dopo un evento.

Il maggior effetto ipocolesterolemizzante delle statine si ottiene con la dose iniziale raccomandata. Il raddoppio della dose di statina produce un incremento di efficacia non proporzionale all'aumento del dosaggio. Questo fenomeno è noto con il nome di “regola del sei”, poiché ogni raddoppio della dose di statina riduce in modo incrementale i livelli di colesterolo LDL solo del 6 per cento.



LA DOPPIA INIBIZIONE: COME AGISCE EZETIMIBE (ASSOCIAZIONE A SIMVASTATINA O AD UN'ALTRA STATINA)

Rispetto alla singola inibizione garantita dalle statine, la doppia inibizione derivante dall'associazione ezetimibe/simvastatina o di ezetimibe con un'altra statina è risultata significativamente più efficace nella riduzione dei livelli di colesterolo LDL rispetto alla statina utilizzata in monoterapia. Con una particolarità di grande interesse pratico: negli studi clinici l'associazione farmacologica ha permesso di ottenere la stessa riduzione del colesterolo LDL che si può raggiungere con la dose massima della statina da sola, ma con un più favorevole profilo di sicurezza e tollerabilità. Il colesterolo destinato ad entrare nel sangue legato alle lipoproteine LDL giunge fondamentalmente da due fonti: l'assorbimento intestinale e la sintesi epatica. Per la prima volta è possibile inibire entrambe queste naturali fonti di colesterolo. In particolare, ezetimibe agisce sulle cellule epiteliali dell'intestino tenue e più precisamente interagisce con la proteina deputata all'assorbimento del colesterolo (NPC1L1). A questo livello ezetimibe inibisce l'assorbimento del colesterolo sia di origine biliare, che è la componente principale proveniente dal fegato, sia di origine alimentare.

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

Questo ridotto assorbimento, diminuisce l'apporto di colesterolo intestinale al fegato, determinando una riduzione del deposito epatico di colesterolo. In conseguenza di ciò, il sistema di controllo del metabolismo lipidico tende a "richiamare" colesterolo dal sangue. Sulla sintesi del colesterolo nel fegato agisce invece la statina, grazie all'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi, essenziale ai fini della produzione epatica di colesterolo.

STUDI CLINICI: PRINCIPALI RISULTATI

La doppia inibizione che si realizza grazie alla somministrazione di ezetimibe/ simvastatina o di ezetimibe associata ad una statina ha ridotto significativamente i livelli del colesterolo LDL, consentendo di personalizzare la terapia in base all'obiettivo terapeutico¹⁻⁴. Ezetimibe 10 mg, somministrato in associazione ad una statina, ha portato a un'ulteriore riduzione del colesterolo LDL pari a circa il 25 per cento, rispetto alla riduzione ottenuta con la sola statina¹⁻⁴. Ha contribuito, inoltre, a migliorare il quadro lipidico complessivo aumentando le HDL e l'apolipoproteina A-1 ad azione antiaterrogena, riducendo invece i trigliceridi, l'apolipoproteina B e la proteina C-reattiva⁵, il cui innalzamento è predittivo di aumentato rischio di atherosclerosi¹⁻⁴.

L'associazione farmacologica ha permesso di ottenere una diminuzione dei livelli di colesterolo LDL significativamente maggiore rispetto a statine di riconosciuta efficacia.

1. Goldberg, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary care hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 620-9
2. Conard SE *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1489-1494
3. Leiter LA *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1495-1501
4. Bays HE *et al.* Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study). *Am J Cardiol* 2011;108:523-530
5. Sager, *et al.* Effects of ezetimibe coadministered with simvastatin on C-reactive protein in a large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis* 2005; 179: 361-7

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

EZETIMIBE/SIMVASTATINA LE CARATTERISTICHE DEL FARMACO

L'associazione ezetimibe/simvastatina (INEGY) è indicata nelle seguenti condizioni:

- come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o in caso di iperlipidemia mista ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione (pazienti non adeguatamente controllati con la statina da sola);
- come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

DOSAGGIO PERSONALIZZATO E BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ

Negli studi clinici l'associazione ezetimibe/simvastatina ha ridotto il colesterolo LDL dal 46 per cento alla dose di 10/10 mg fino al 56 per cento alla dose di 10/40 mg. In linea generale, il dosaggio abituale raccomandato di 10/20 mg, può permettere di ottenere la stessa riduzione del colesterolo LDL che si può raggiungere con la massima dose delle due statine più utilizzate da sole¹⁻³. Inoltre, alla dose di 10/20 mg l'associazione ezetimibe/simvastatina ha portato una percentuale maggiore di pazienti a raggiungere gli obiettivi terapeutici del colesterolo LDL indicati dalle linee guida internazionali più utilizzate e consolidate, rispetto alla statina da sola⁴.

Il farmaco è risultato generalmente ben tollerato, con un profilo di sicurezza simile a quello dei corrispondenti dosaggi di simvastatina da sola¹⁻³.

Bibliografia

1. Goldberg, *et al.* Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary care hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 620-9
2. Bays, *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, factorial design study to evaluate the lipid-altering efficacy and safety profile of the ezetimibe/simvastatin tablet compared with ezetimibe and simvastatin monotherapy in patients with primary hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2004; 26: 1758-73
3. Ballantyne, *et al.* Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005; 149: 464-73
4. Feldman, *et al.* Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1481-6

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

EZETIMIBE LE CARATTERISTICHE DEL FARMACO

Il farmaco ezetimibe (EZETROL) è indicato nelle seguenti condizioni:

- come terapia aggiuntiva alla dieta, somministrato con un inibitore della HMG-CoA reduttasi (statina) in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) che non sono controllati adeguatamente controllati con le statine da sole o per i quali le statine sono considerate inappropriate o non sono tollerate;
- come terapia aggiuntiva alla dieta, somministrato con una statina, in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il paziente può essere sottoposto anche ad ulteriori misure terapeutiche (per es. l'aferesi delle LDL)
- come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con sitosterolemia familiare omozigote

DOSAGGIO EFFICACE E BUON PROFILO DI TOLLERABILITÀ

Negli studi clinici il farmaco ezetimibe, al dosaggio fisso di 10 mg al giorno in monoterapia, ha ridotto il colesterolo LDL dal 17% al 22%¹.

Inoltre ezetimibe 10 mg associato ad un inibitore della HMGCoA reduttasi (statine) ha indotto una maggiore riduzione del C-LDL (e modifica dell'intero profilo lipidico) attraverso un meccanismo differente e complementare rispetto a quello delle statine: ezetimibe agisce inibendo l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, le statine inibiscono la sintesi del colesterolo a livello epatico.

Ogni volta che ezetimibe è stato associato ad una statina (simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina e rosuvastatina), il livello di C-LDL è stato ridotto di un ulteriore 21-27%²⁻⁴.

Bibliografia

1. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM: Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 6(4), 447–470 (2008)
2. Gagne C, Bays HE, Weiss SR *et al.*: Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.* 90(10), 1084–1091 (2002).
3. Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J: A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial. *Mayo Clin. Proc.* 80(5), 587–595 (2005).
4. Masana L, Mata P, Gagne C *et al.*: Long-term safety and, tolerability profiles and lipidmodifying efficacy of ezetimibe coadministered with ongoing simvastatin treatment: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week extension study. *Clin. Ther.* 27(2), 174–184 (2005).

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA
CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011
CARTELLA STAMPA

INEGY® (ezetimibe/simvastatina) ha ridotto significativamente gli eventi vascolari maggiori nei pazienti con Malattia Renale Cronica (CKD) secondo i dati di un nuovo studio che ha coinvolto 9.000 pazienti

SHARP è il primo e unico studio clinico prospettico in pazienti con malattia renale cronica a dimostrare che un farmaco, che agisce sul colesterolo LDL, può ridurre gli eventi vascolari maggiori e gli eventi aterosclerotici maggiori

Lo SHARP (Study of Heart and Renal Protection) ha coinvolto più di 9,000 pazienti che presentavano malattia renale cronica (CKD) avanzata o in stadio finale. Lo SHARP è il primo studio clinico prospettico in pazienti con CKD a dimostrare i benefici della riduzione dei livelli di colesterolo LDL (cosiddetto cattivo) sugli eventi vascolari maggiori.

SHARP è il più ampio studio prospettico sugli effetti della riduzione del C-LDL nei pazienti con CKD

Lo SHARP è il più ampio studio clinico finora condotto su EZETIMIBE/SIMVASTATINA, e ha coinvolto un totale di 9,438 pazienti con malattia renale cronica. Al momento dell'arruolamento nello studio, un terzo dei pazienti erano in dialisi per insufficienza renale e il rimanente non in dialisi ma con grave compromissione della funzione renale e con una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) (una misura della funzione renale) di 26.5 ml/min/1.73m². I pazienti con un precedente episodio di infarto del miocardio o procedure di rivascolarizzazione sono stati esclusi dallo studio. Al momento della randomizzazione il livello medio del colesterolo LDL di tutti i pazienti arruolati nello SHARP era 108 mg/dL.

I pazienti sono stati randomizzati, inizialmente in un rapporto 4:4:1, a ricevere EZETIMIBE/SIMVASTATINA 10/20 mg una volta al giorno verso placebo e verso simvastatina 20 mg (questo per garantire un opportuno gruppo di confronto sulla sicurezza dell'associazione ezetimibe/simvastatina). Dopo un anno i pazienti inizialmente in terapia con simvastatina sono stati ri-randomizzati in parte a EZETIMIBE/SIMVASTATINA 10/20 mg una volta al giorno o a placebo fino alla conclusione dello studio. I pazienti sono stati seguiti per un periodo mediano di 4.9 anni.

L'endpoint primario nei due gruppi randomizzati con EZETIMIBE/SIMVASTATINA o placebo all'inizio dello studio, era l'incidenza di eventi vascolari maggiori, definiti come la combinazione di infarto del miocardio non fatale o decesso per cause cardiache, ictus o procedure di rivascolarizzazione. EZETIMIBE/SIMVASTATINA ha ridotto gli eventi vascolari maggiori del 16.1 per cento rispetto al placebo ($p=0.0010$). Nel gruppo al quale è stato somministrato EZETIMIBE/SIMVASTATINA (n=4,193) il 15.2 per cento dei pazienti ha avuto un evento vascolare maggiore rispetto al 17.9 per cento dei pazienti con placebo (n=4,191).

Inoltre, prendendo in considerazione l'intera popolazione dello studio, includendo i pazienti che per il primo anno avevano assunto la sola simvastatina e che successivamente erano assegnati a EZETIMIBE/SIMVASTATINA o a placebo, EZETIMIBE/SIMVASTATINA ha mostrato di ridurre gli eventi vascolari maggiori del 15.3 per cento rispetto al placebo ($p=0.0012$). La percentuale di eventi vascolari maggiori nei pazienti in terapia con EZETIMIBE/SIMVASTATINA (n=4,650) è stata del 15.1 per cento, rispetto al 17.6 per cento dei pazienti che assumevano placebo (n=4,620).

RISULTATI DEGLI EVENTI ATEROSCLEROTICI MAGGIORI

EZETIMIBE/SIMVASTATINA ha mostrato di ridurre gli eventi aterosclerotici maggiori del 16.5 per cento rispetto al placebo ($p=0.0022$). La percentuale di tali eventi nei pazienti che assumevano EZETIMIBE/SIMVASTATINA

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

CONFERENZA STAMPA – ROMA, 3 NOVEMBRE 2011

CARTELLA STAMPA

(n=4,650) è stata 11.3 per cento, rispetto a 13.4 per cento nei pazienti con placebo (n=4,620). Gli eventi aterosclerotici maggiori sono stati definiti come la combinazione d'infarto del miocardio, mortalità coronarica, ictus ischemico o rivascolarizzazione.

Dopo due anni e mezzo di trattamento, circa a metà dello studio, EZETIMIBE/SIMVASTATINA ha ridotto il colesterolo LDL di 32 mg/dl, o 30 per cento rispetto al basale, paragonato al placebo.

I ricercatori hanno notato che la riduzione degli eventi vascolari maggiori e degli eventi aterosclerotici maggiori ottenuti con EZETIMIBE/SIMVASTATINA nello SHARP come effetto della riduzione del colesterolo LDL è in linea con i risultati della recente pubblicazione della metanalisi Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) effettuata prendendo in considerazione studi clinici con statine ampiamente utilizzate.² La metanalisi CTT, pubblicata on line su *The Lancet*, ha esaminato la relazione tra la riduzione del colesterolo LDL e la riduzione degli eventi.

PROFILO DI SICUREZZA DI EZETIMIBE/SIMVASTATINA 10/20 MG DOPO QUASI 5 ANNI DI FOLLOW-UP

Nel complesso il profilo di sicurezza di EZETIMIBE/SIMVASTATINA 10/20 mg nello studio è stato simile al profilo descritto nel riassunto delle caratteristiche del prodotto attualmente in vigore.

EZETIMIBE/SIMVASTATINA (n=4,650) è paragonabile al placebo (n=4,620) nell'incidenza di tumori e decessi a esso correlate. Per quanto riguarda altre analisi sulla sicurezza, EZETIMIBE/SIMVASTATINA si è mostrato paragonabile al placebo nell'incidenza di aumento di CK, epatite, livelli elevati di transaminasi, complicazioni da calcoli alla colecisti, ospedalizzazioni per calcoli alla colecisti e pancreatiti senza calcoli alla colecisti.

¹ SHARP Collaborative Group, Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease, *American Heart Journal* (Available online September 20, 2010 at <http://www.ahjonline.com/>)

² Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials, *The Lancet* (Available online November 9, 2010 at <http://www.thelancet.com/>)

COLESTEROLO, È ARRIVATA L'ORA

Conferenza stampa - Roma, 3 novembre 2011

Ufficio Stampa:

ARGON MEDIA EDITORIALE

Andrea Ragno: 348.35.30.364 - Claudia Ragno: 348.12.03.143 - argonmedia@argonmedia.it

MSD

Simonetta Alunni, Comunicazione: 06.36.19.1224 – 335.22.8112 – simonetta_alunni@merck.com