

Importanza del trattamento dei fattori di rischio: ipertensione, dislipidemia

Paola Zanini



2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

5. To do and not to do messages from the Guidelines

Table 14 Definition and classification of blood pressure levels^a

Category	Systolic BP (mmHg)		Diastolic BP (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High-normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension	≥140	and	<90

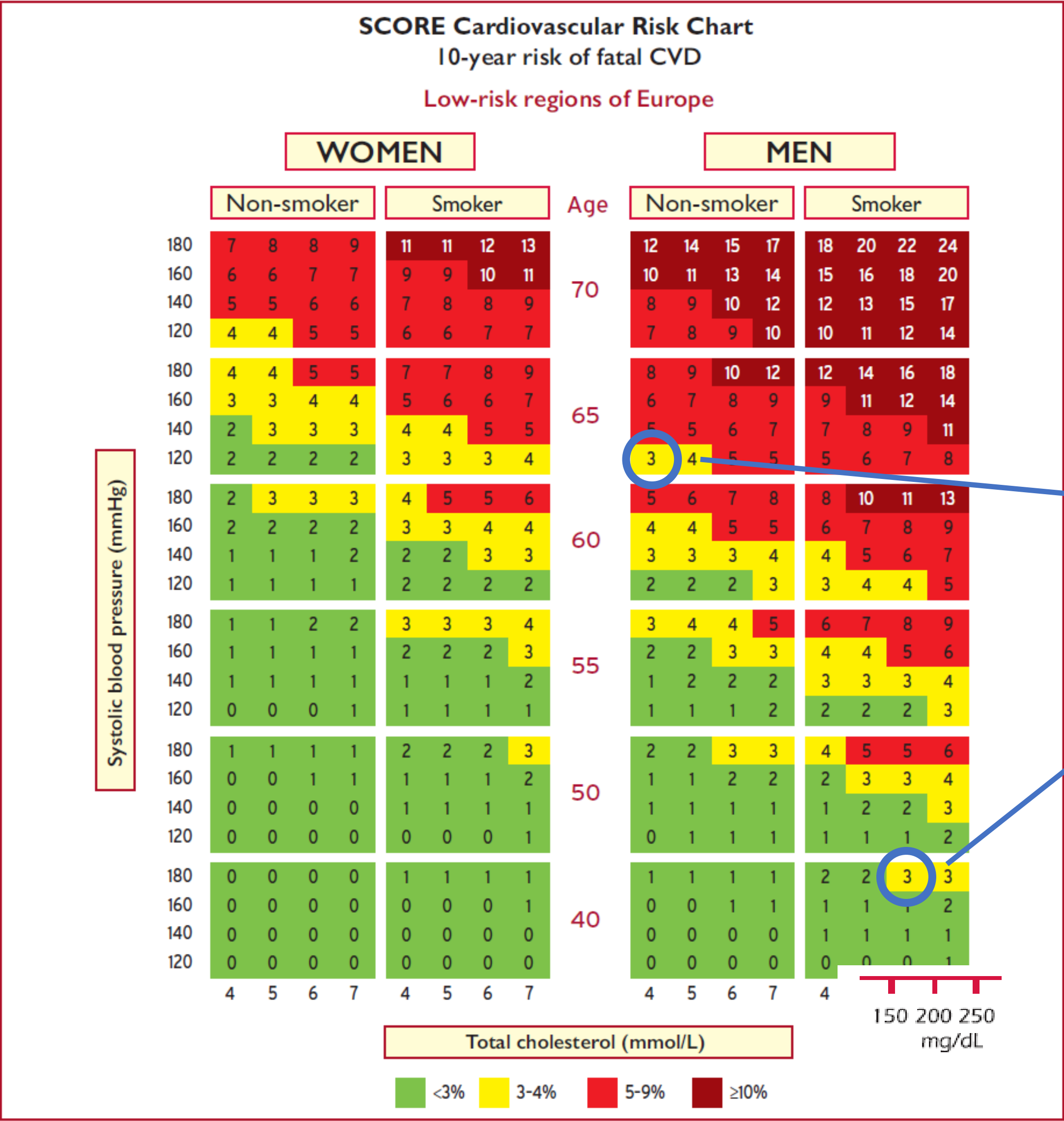
BP = blood pressure.

^aBP levels in untreated individuals.

In treated hypertensive patients <60 years old, SBP <140 mmHg and DBP <90 mmHg are recommended In patients >60 years old with SBP ≥160 mmHg, it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg. In individuals >80 years and with initial SBP ≥160 mmHg, it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg, provided they are in good physical and mental conditions.	I	B
BP targets in type 2 DM are <140/85 mmHg, but a lower target of <130/80 mmHg is recommended in selected patients (e.g. younger patients at elevated risk for specific complications) for additional gains on stroke, retinopathy and albuminuria risk.	I	B
BP targets in patients with type 1 DM are <130/80 mmHg.	I	B
Drug treatment is recommended in patients with grade 3 hypertension irrespective of CV risk, as well as in patients with grade 1 or 2 hypertension who are at very high CV risk.	I	B
All major BP lowering drug classes (i.e. diuretics, ACE-I, calcium antagonists, ARBs, and β-blockers) do not differ significantly in their BP-lowering efficacy and thus are recommended as BP lowering treatment.	I	A
Renin-angiotensin-aldosterone system blocker is recommended in the treatment of hypertension in DM, particularly in the presence of proteinuria or micro-albuminuria.	I	B
β-blockers and thiazide diuretics are not recommended in hypertensive patients with multiple metabolic risk factors due to the increased risk of DM.	III	B

SCORE: carte di rischio

La Carta SCORE per la stima del rischio cardiovascolare nelle popolazioni europee a basso rischio (Italia)

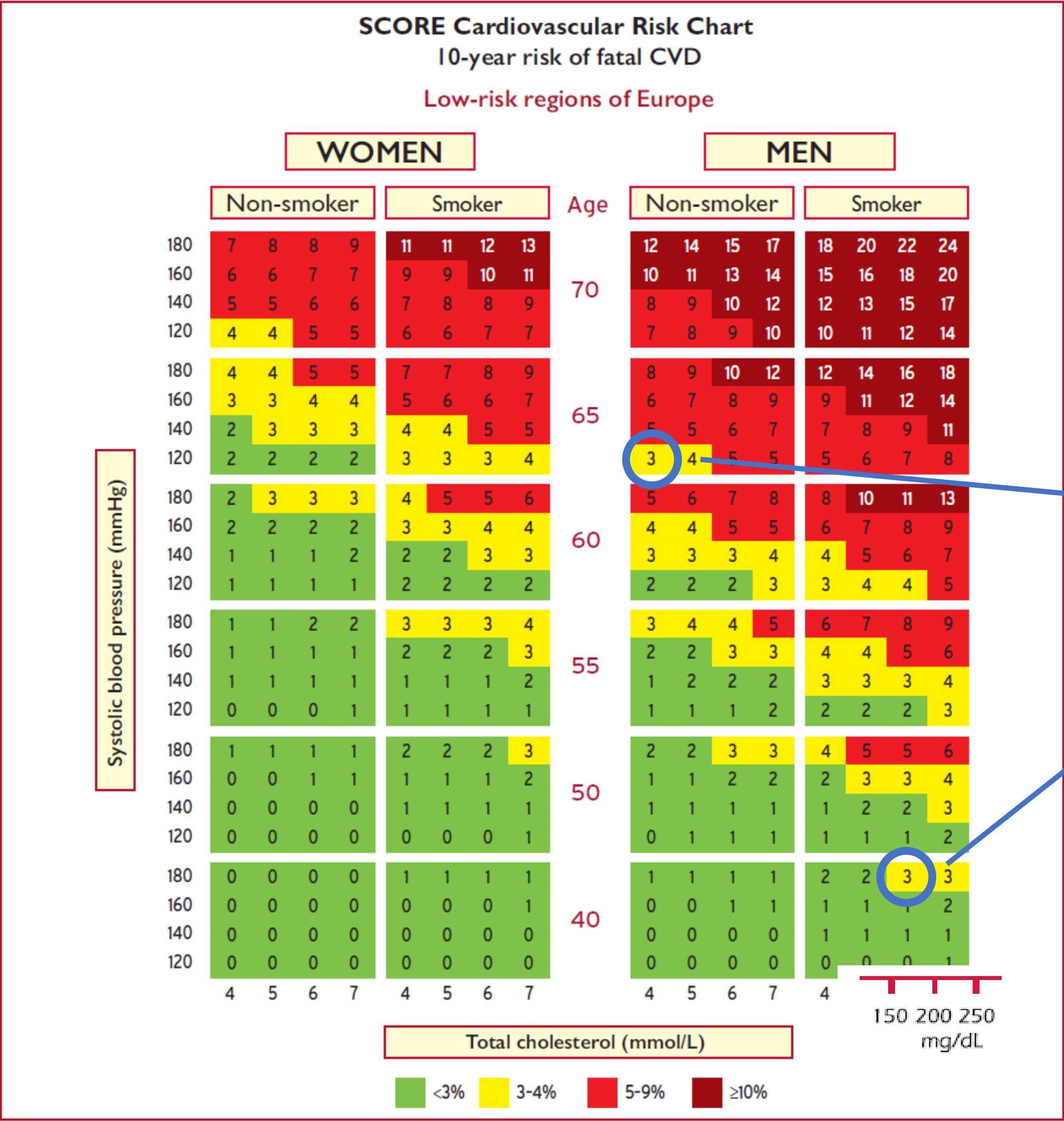


Il rischio di quest'uomo di 40 anni con fattori di rischio è lo stesso di un uomo di 65 anni senza fattori di rischio

La carta consente la stima della probabilità di **eventi cardiovascolari fatali** (IMA, Ictus, Morte Cardiaca Improvvisa) entro 10 anni dall'osservazione iniziale in pazienti senza storia di malattia aterosclerotica e/o diabete mellito (ambito di prevenzione primaria)

SCORE: carte di rischio

La Carta SCORE per la stima del rischio cardiovascolare nelle popolazioni europee a basso rischio (Italia)



Il rischio di quest'uomo di 40 anni con fattori di rischio è lo stesso di un uomo di 65 anni senza fattori di rischio

La carta consente la stima della probabilità di **eventi cardiovascolari fatali** (IMA, Ictus, Morte Cardiaca Improvvisa) entro 10 anni dall'osservazione iniziale in pazienti senza storia di malattia aterosclerotica e/o diabete mellito (ambito di prevenzione primaria)

Very high-risk

Subjects with any of the following:

- Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima–media thickness of the carotid artery.
- DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension.
- Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²).
- A calculated SCORE $\geq 10\%$.

High-risk

Subjects with:

- Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP $\geq 180/110$ mmHg.
- Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk).
- Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²).
- A calculated SCORE $\geq 5\%$ and $<10\%$.

Moderate-risk

SCORE is $\geq 1\%$ and $<5\%$ at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.

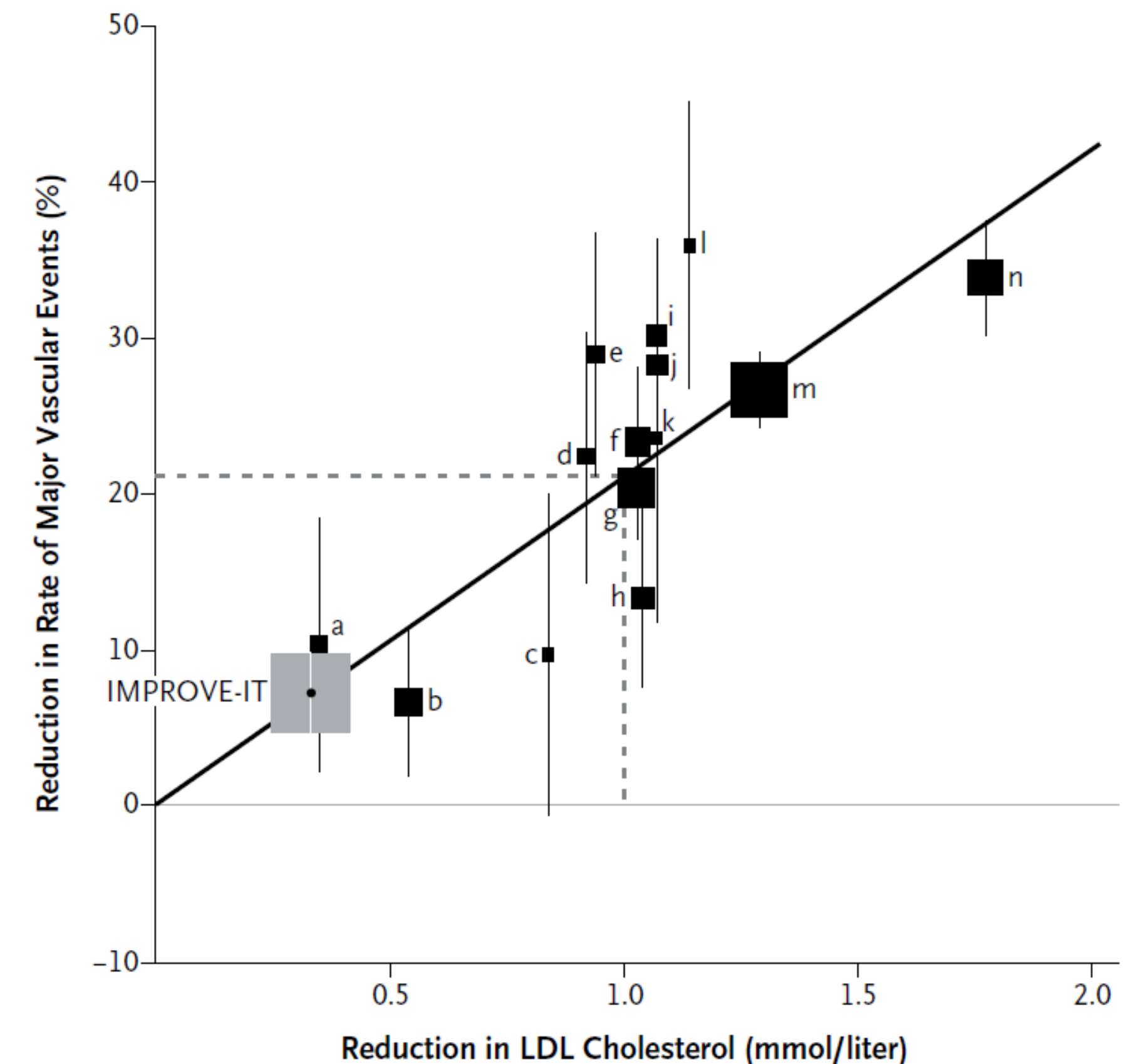
Low-risk

SCORE $<1\%$.

Aumentati livelli LDL-C sono causa di malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD)

Le evidenze raccolte da numerosi trial mostrano che riducendo i livelli di LDL-C il tasso di eventi CV si riduce in maniera lineare.

- Per la riduzione di 1.0 mmol/L (~39 mg/dL) di LDL-C si ha una riduzione di circa un quinto del tasso di eventi CV, e in particolare:
 - ✓ Riduzione del 22% degli eventi vascolari maggiori
 - ✓ Riduzione del 23% degli eventi coronarici maggiori^{1,2}
- Esiste una relazione lineare tra la riduzione assoluta di LDL-C e la riduzione dell'incidenza di eventi vascolari maggiori²



1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2020; 41:111-188;
2. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Lancet.* 2010 376:1670–81;

Canon et al N Engl J Med 2015;372:2387-97
^aGISSI Prevenzione; ^bALLHAT-LLT; ^cALERT; ^dLIPS; ^eAFCAPS/TexCAPS; ^fCARE; ^gLIPID; ^hPROSPER; ⁱASCOT-LLA;
^jWOSCOPS; ^kPost CABG; ^lCARDS; ^mHPS; ⁿ4S

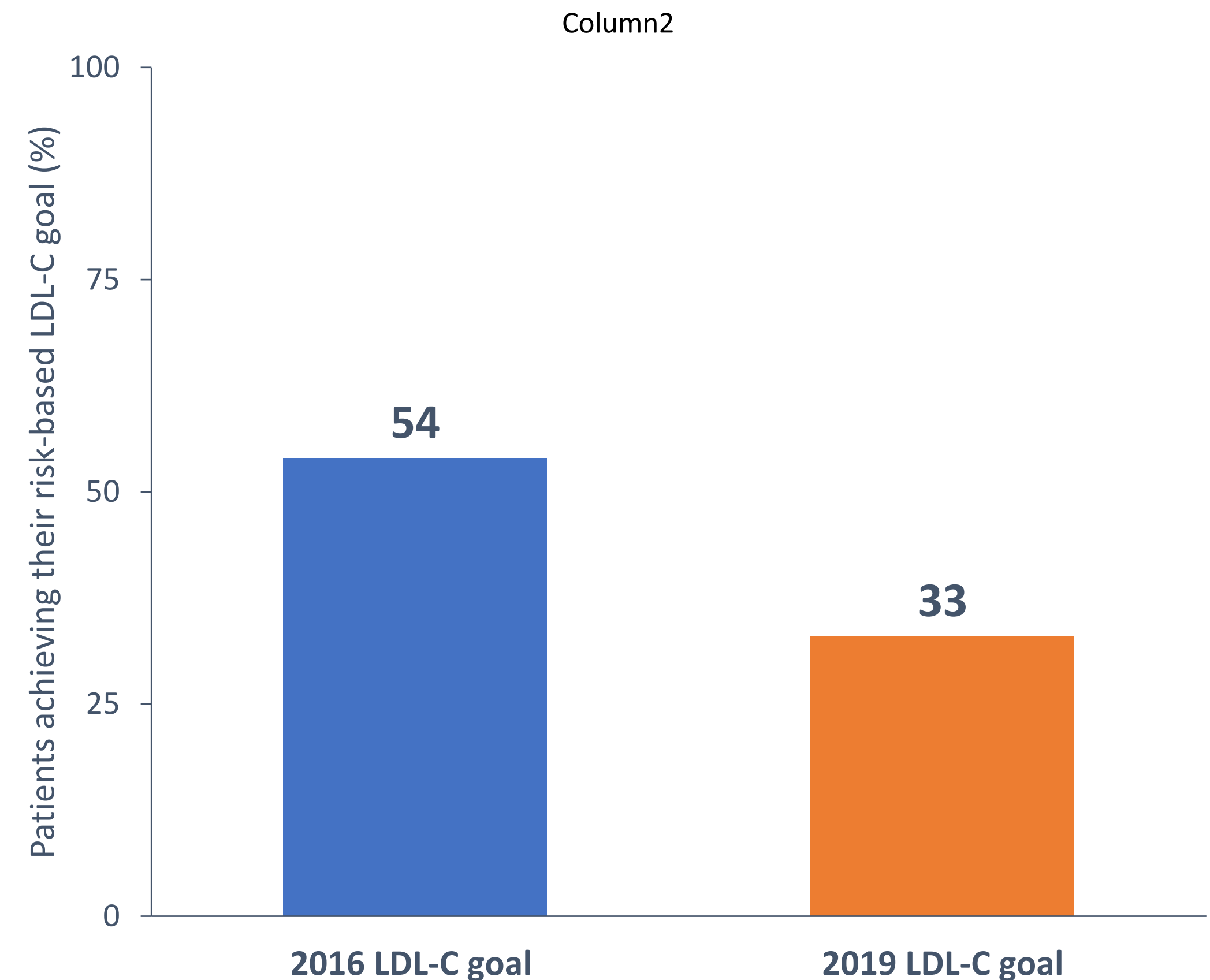
Obiettivo di trattamento in base al rischio cardiovascolare: cosa è cambiato rispetto al 2016

Risk category	LDL goals (starting with untreated LDL-C)	
	2016	2019
Very-high-risk	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 1.8-3.5 (70 - 135 mg/dL)	<1.4 mmol/L (55 mg/dL) and >50% ↓
High-risk	<2.6 mmol/L (100mg/dL) or >50% ↓ if LDL-C 2.6-5.2 (100 - 200 mg/dL)	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) and >50% ↓
Moderate-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	< 2.6 mmol/L (100 mg/dL)
Low-risk	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)

LG 2019: per pazienti con **ASCVD che vanno incontro ad un secondo evento** vascolare in 2 anni in corso di terapia con statine alla massima dose tollerata, può essere considerato un obiettivo di **LDL-C <40 mg/dL**

Studio DA VINCI: Raggiungimento degli obiettivi di C-LDL

- Circa metà dei pazienti non hanno raggiunto i loro obiettivi terapeutici di C-LDL secondo le Linee Guida ESC/EAS 2016 e circa due terzi non hanno raggiunto gli obiettivi raccomandati dalle Linee Guida 2019.
- Nelle singole categorie di rischio, gli obiettivi terapeutici raccomandati dalle LG 2016 sono stati raggiunti dalle seguenti percentuali di pazienti:
 - **Rischio basso: 63%** (95% CI 56–70)
 - **Rischio moderato: 75%** (95% CI 73–78);
 - **Rischio alto: 63%** (95% CI 59–67);
 - **Rischio molto alto: 39%** (95% CI 37–41)



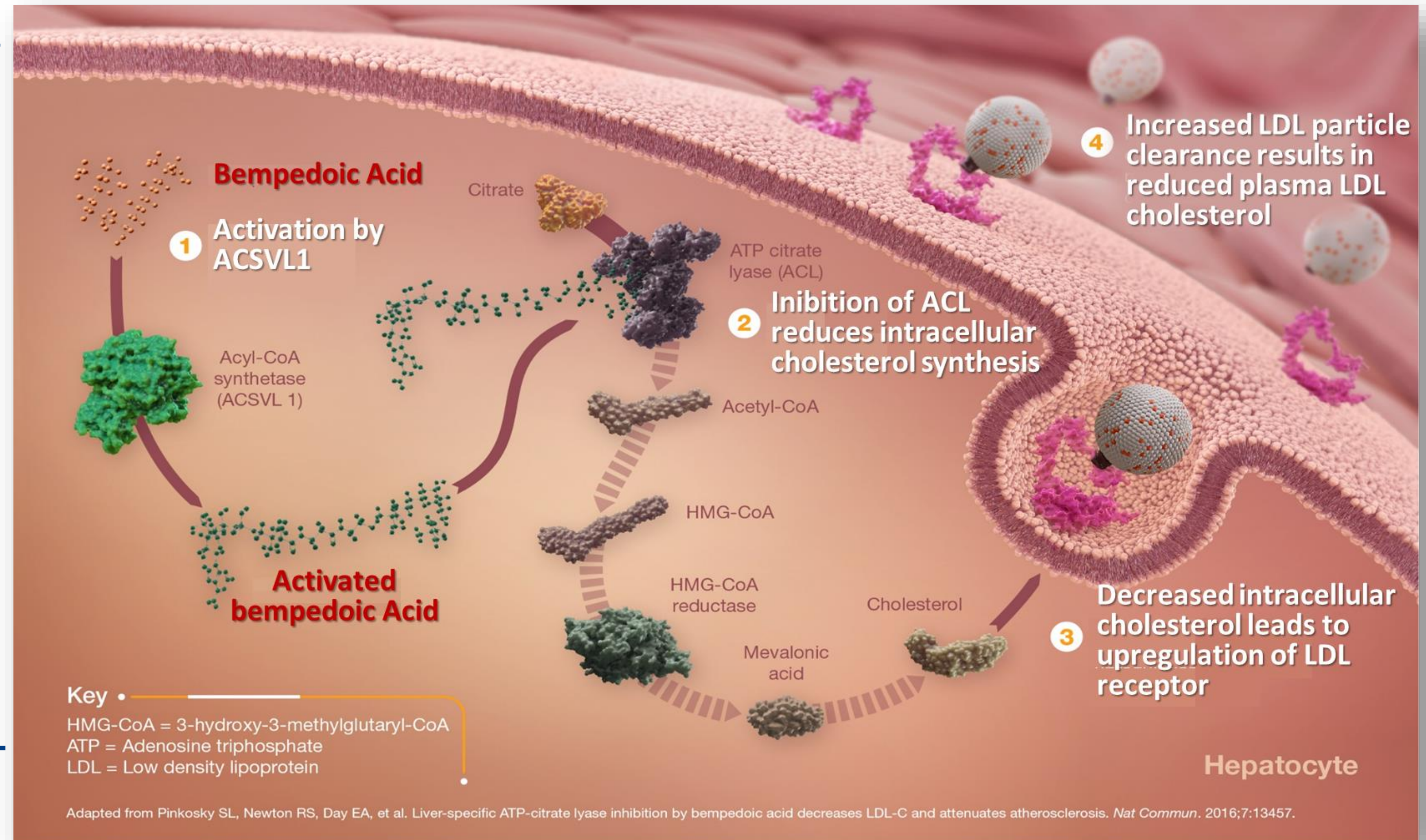
**Tabella 1.** Statine a bassa, moderata e alta intensità.

Statine ad alta intensità	Statine ad intensità moderata	Statine a bassa intensità
Riduzione LDL >50%	Riduzione LDL 30-50%	Riduzione LDL <30%
Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 5-10 mg Simvastatina 20-40 mg Pravastatina 40-80 mg Lovastatina 40 mg Fluvastatina 80 mg Pitavastatina 2-4 mg	Simvastatina 10 mg Pravastatina 10-20 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20-40 mg Pitavastatina 1 mg

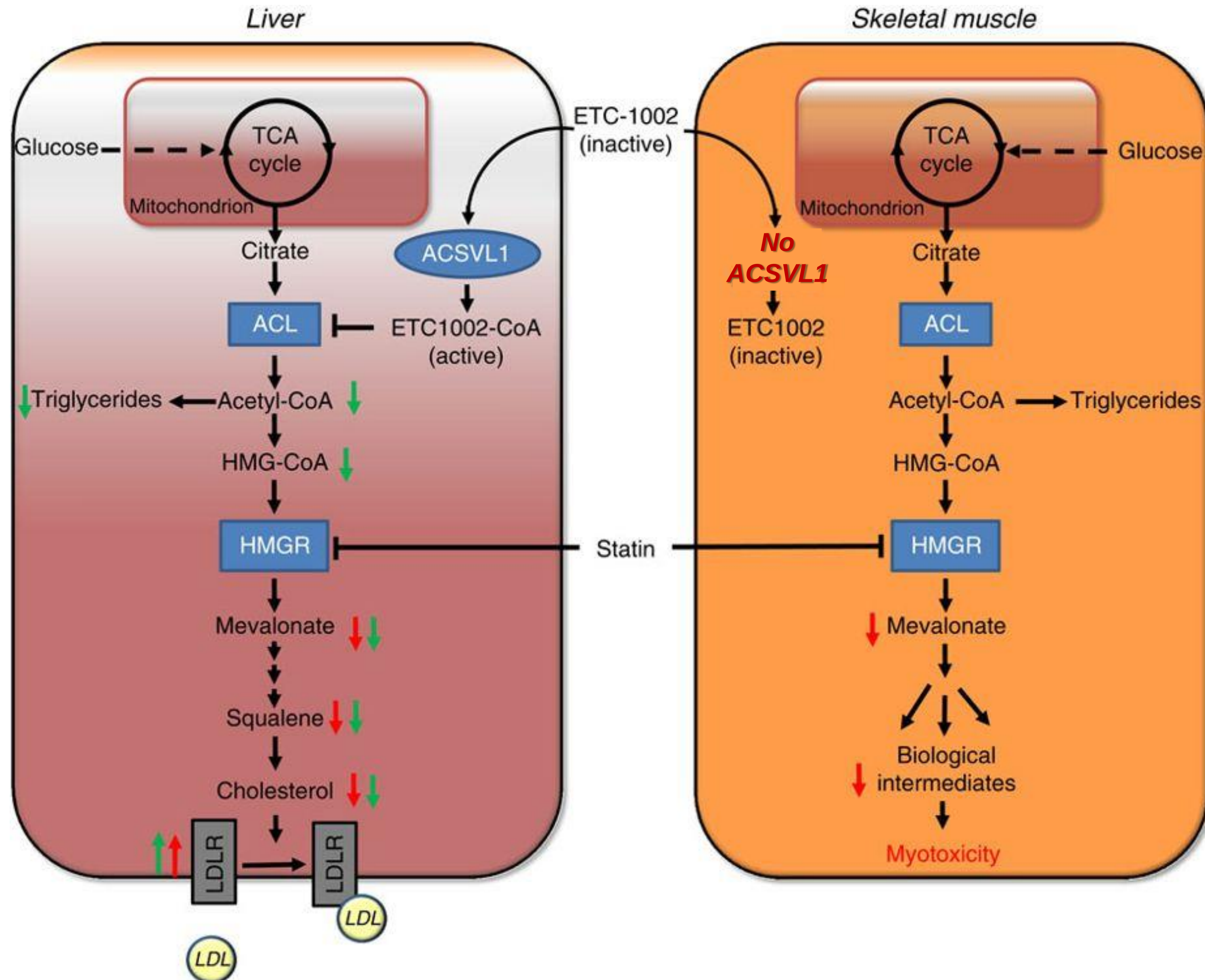
LDL, lipoproteine a bassa densità.

Il meccanismo d'azione unico dell'acido bempedoico è complementare ma distinto da quello delle statine e delle altre LLT

- Attivato principalmente a livello epatico, l'acido bempedoico inibisce l'enzima ATP citrato liasi (ACL) nella ben nota via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine
- La conseguente sovra-regolazione dei recettori per le LDL determina un'aumentata captazione di LDL da parte delle cellule epatiche con relativa riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL



L'Acido Bempedoico non è attivato nel muscolo scheletrico

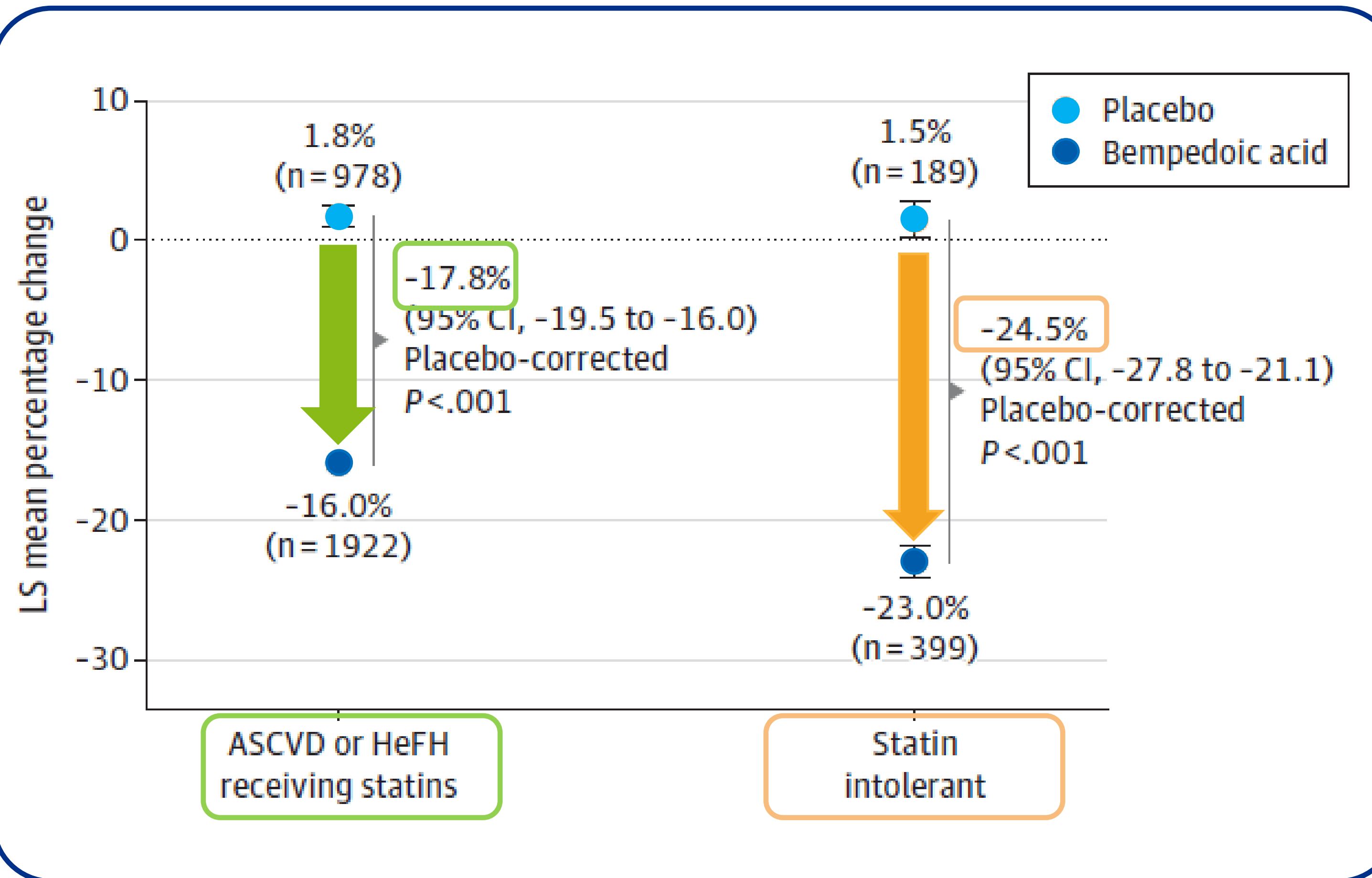


ASCVL1 is found primarily in the liver and is **not detectable in skeletal muscle**.

Therefore, bempedoic acid is not expected to cause muscle-related adverse effects that are associated with statins.

L'Acido Bempedoico ha determinato una significativa riduzione dei livelli di LDL-C vs Placebo in aggiunta alla massima dose tollerata di statina, con o senza altre terapie ipolipemizzanti

At week 12



La riduzione media assoluta dei livelli di LDL-C associata con la somministrazione di acido bempedoico era **19.8 mg/dL** nei pazienti con ASCVD e/o HeFH in trattamento con statine alla massima dose tollerata e **36.5 mg/dL** nei pazienti intolleranti alle statine.

Con l'utilizzo di acido bempedoico possiamo attendere una riduzione del rischio di eventi a 5 anni dell'**11%** e **21%** rispettivamente nelle due popolazioni studiate.

Bempedoic Acid + Ezetimibe FDC

Poiché acido bempedoico ed ezetimibe riducono i livelli di LDL-colesterolo mediante la sovraregolazione dell'espressione dei recettori per le LDL grazie a due diversi meccanismi, esiste un forte razionale per lo sviluppo di una combinazione a dose fissa (FDC) di questi due principi.

Acido Bempedoico

Inibizione della sintesi epatica di colesterolo via ACL

Ezetimibe

Inibizione dell'assorbimento intestinale di colesterolo

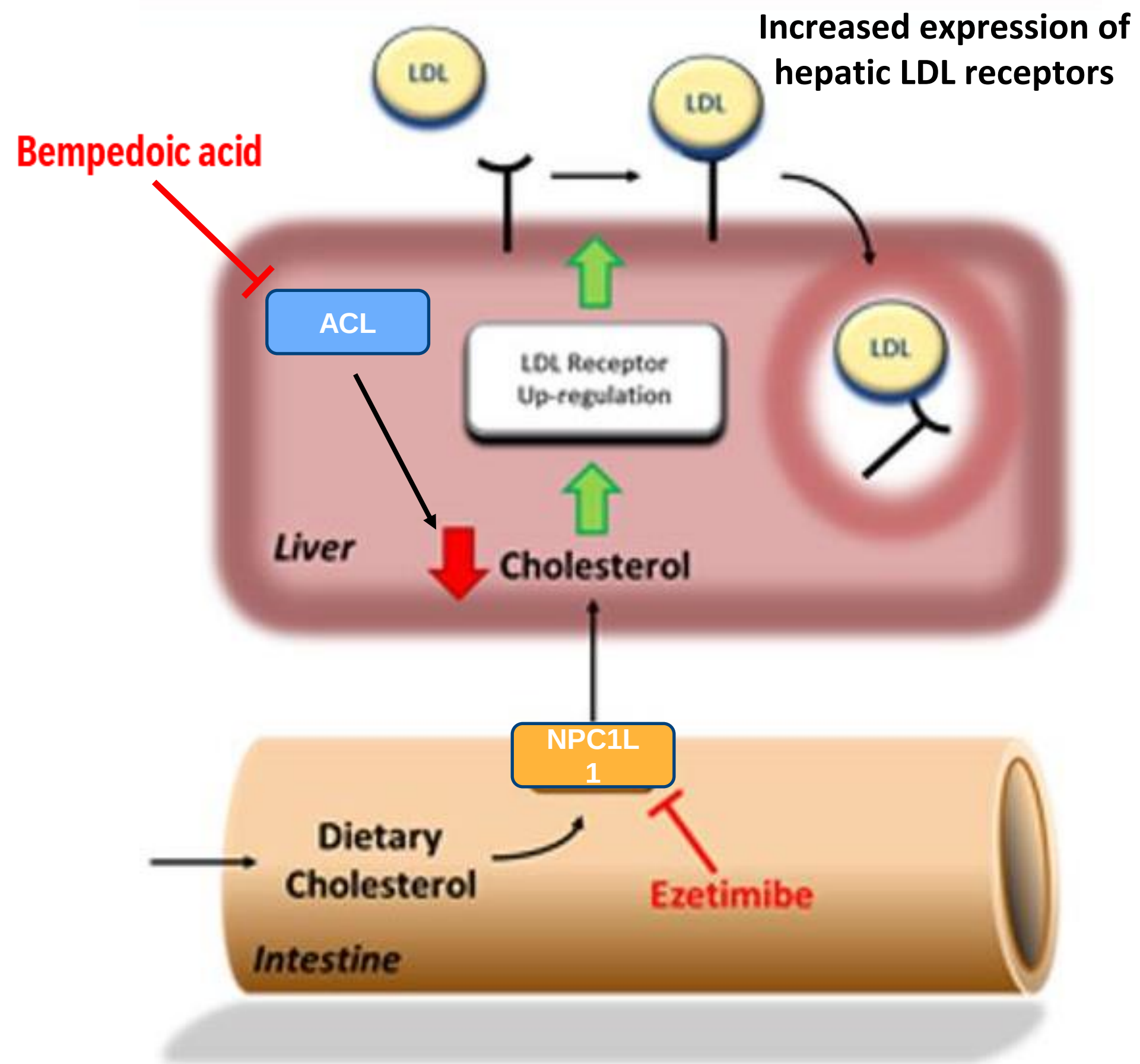


Tabella 3. Efficacia attesa delle terapie ipolipemizzanti da sole o in associazione^{2, 10-18}.

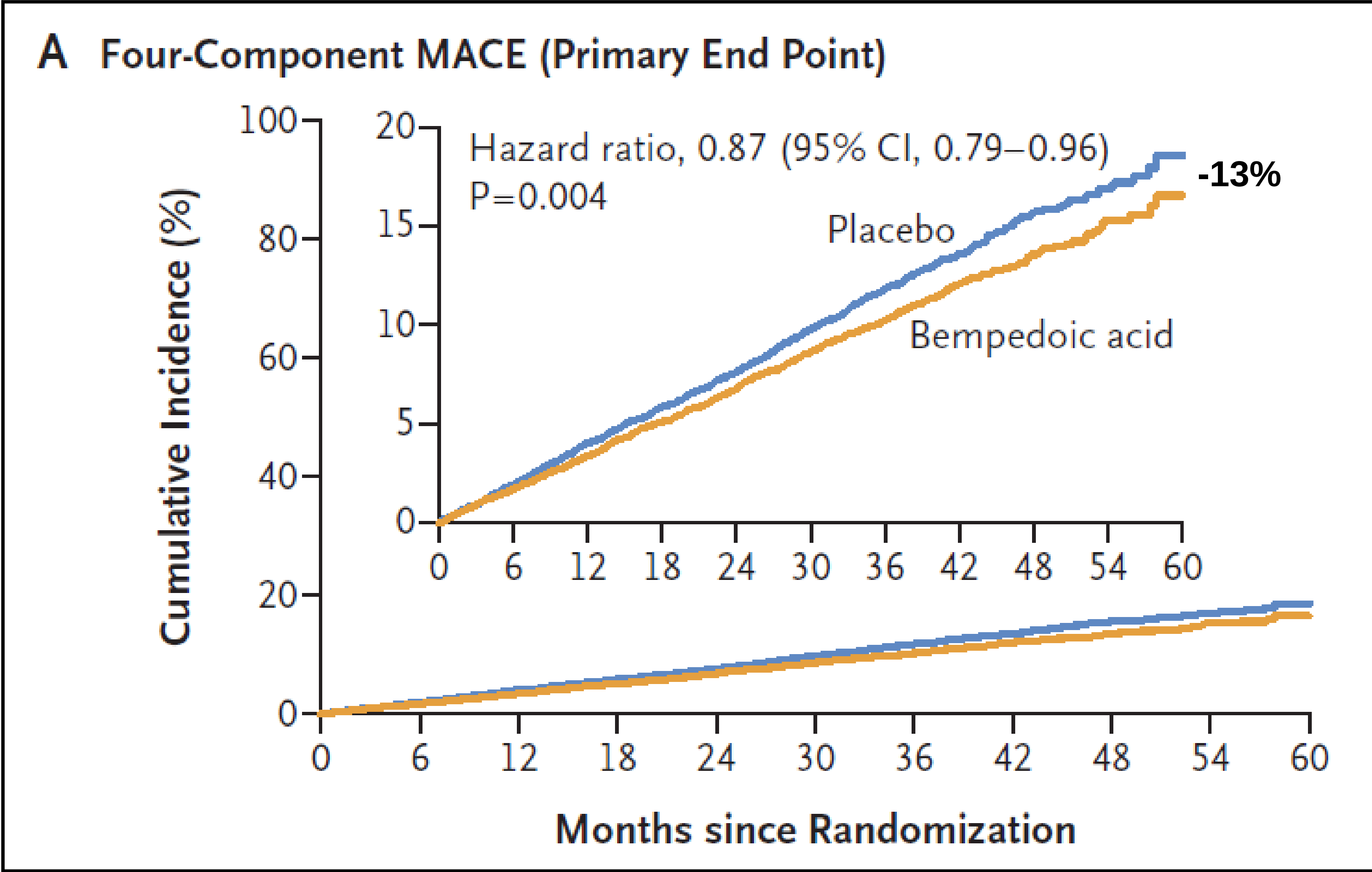
Farmaco	Dose	Riduzione attesa del C-LDL
Atorvastatina	40-80 mg/die	≥50%
Rosuvastatina	20-40 mg/die	≥50%
Ezetimibe	10 mg/die	18.5% in monoterapia 65% in aggiunta alla statina ad alta intensità
Evolocumab	140 mg s.c. a settimane alterne 420 mg s.c. mensilmente	50-60% in monoterapia 75% in associazione alle statine ad alta intensità 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe
Alirocumab	75 mg o 150 mg s.c. a settimane alterne	50-60% in monoterapia 75% in associazione alle statine ad alta intensità 85% in associazione alle statine ad alta intensità ed ezetimibe
Acido bempedoico	180 mg/die	Media del 17.8% in associazione a statine (intensità moderata e alta) Media del 24.5% in pazienti intolleranti alle statine (± ezetimibe) 38% in combinazione a dose fissa con ezetimibe (± statine)

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; s.c. per via sottocutanea.

CLEAR Outcomes

Primary CV Endpoint

Composite Primary Efficacy Endpoint:
Time to first occurrence of MACE (composite of CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or coronary revascularization)

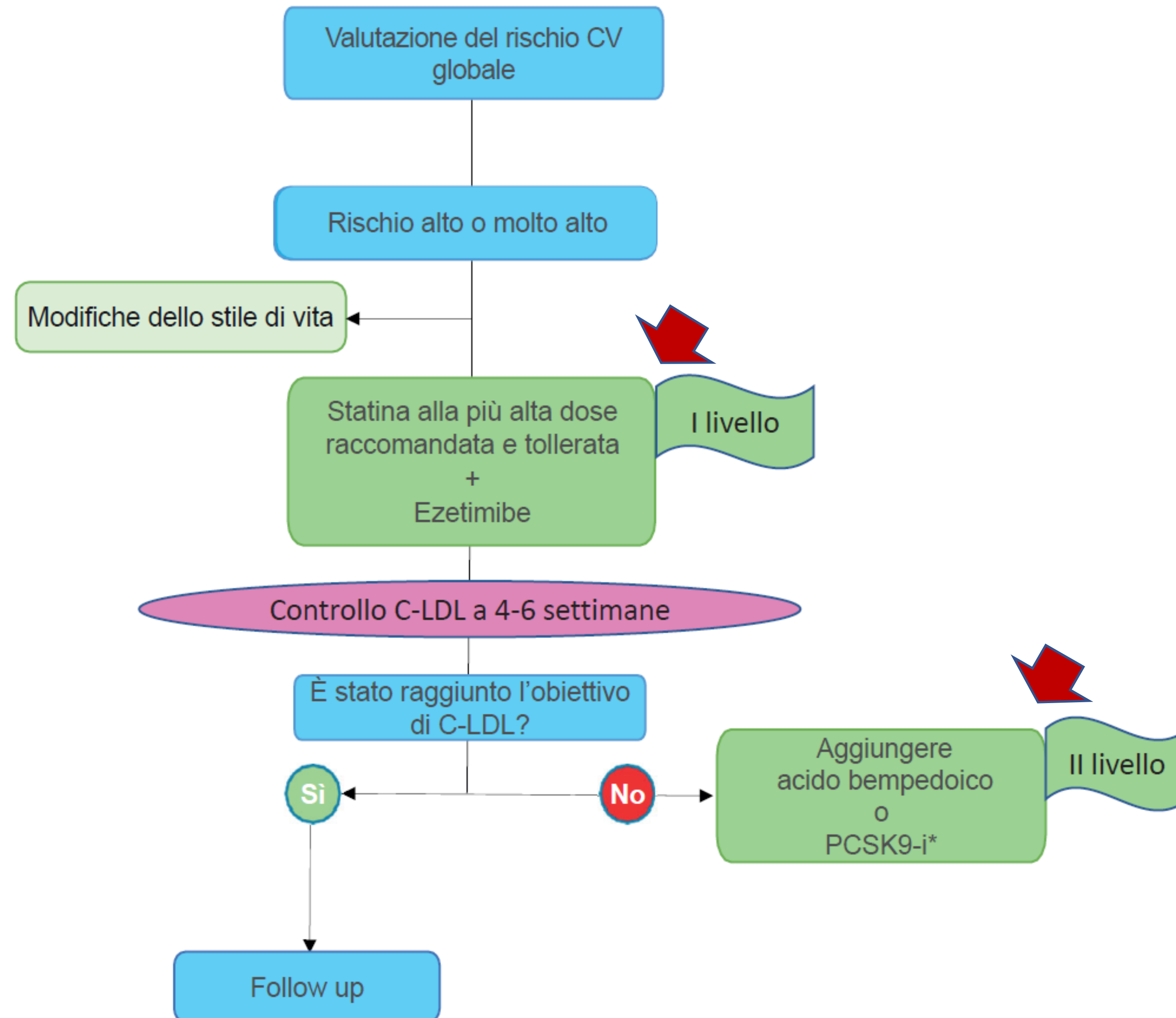


POSITION PAPER

Position paper ANMCO: Gestione dell'ipercolesterolemia nei pazienti con sindrome coronarica acuta

Leonardo De Luca¹, Carmine Riccio², Alessandro Navazio³, Serafina Valente⁴, Manlio Cipriani⁵,
Marco Corda⁶, Alfredo De Nardo⁷, Giuseppina Maura Francese⁸, Cosimo Napoletano⁹,
Emanuele Tizzani¹⁰, Loris Roncon¹¹, Pasquale Caldarola¹², Michele Massimo Gulizia⁸,
Domenico Gabrielli^{1,13}, Fabrizio Oliva¹⁴, Furio Colivicchi¹⁵

Acido Bempedoico Position paper ANMCO



«Considerando che le ultime linee guida sulla gestione dei pazienti con dislipidemia hanno reso i target dei pazienti a rischio alto e molto alto ancora più difficili da raggiungere, in questi specifici contesti l'acido bempedoico, **terapia aggiuntiva rispetto a statine ed ezetimibe**, maneggevole e ben tollerata, può facilitare il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati.»

«L'acido bempedoico, da solo o in combinazione fissa con l'ezetimibe, per il **rapporto costo/efficacia più favorevole rispetto agli agenti anti-PCSK9**, rappresenta un'opzione terapeutica particolarmente utile nei pazienti che non riescono a raggiungere il target terapeutico con il trattamento statinico alla massima dose tollerata.

