

Terapia ipocolesterolemizzante: obiettivi e soglie

Treatment of lipid disorders: targets and thresholds

Giovanni Gulli *

SC Medicina Interna (Direttore: dott. Giovanni Gulli), AO "Bianchi-Melacrino-Morelli", Reggio Calabria

Nel 1982 JAMA pubblicava i risultati di uno studio disegnato per valutare gli effetti combinati di fumo di sigaretta, pressione arteriosa e colesterolemia sulla mortalità per malattia coronarica. Lo studio, da allora conosciuto con l'acronimo MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial), aveva interessato 12.866 uomini a rischio, di età compresa fra 35 e 57 anni, seguiti in media per 6 anni. I dati documentavano la relazione fra ipercolesterolemia totale e mortalità per malattia coronarica, con un incremento significativo di mortalità già per livelli di colesterolemia pari a 180 mg/dL [1]. Lo studio confermava la correlazione positiva fra mortalità coronarica e colesterolemia totale documentata nella popolazione di Framingham [2]. Da allora, il rapporto fra colesterolo LDL, come indicato dagli studi di Brown e Goldstein [3], e rischio di eventi cardiovascolari è stato universalmente riconosciuto come causale.

Da questa premessa, numerosi trial clinici, dal 4S [4] (Scandinavian Simvastatin Survival Study, studio di prevenzione secondaria) e dal WOSCOP [5] (West of Scotland Coronary Prevention Study, studio di prevenzione primaria) in poi, hanno dimostrato che la diminuzione delle concentrazioni di colesterolo LDL riduce il rischio di futuri eventi cardiovascolari, e che l'entità dell'attenuazione del rischio è funzione diretta del grado di riduzione del colesterolo LDL. La riduzione del rischio si è manifestata sia nei maschi sia nelle femmine, in presenza e in assenza di diabete e ipertensione.

Una recente metanalisi [6] di 14 studi randomizzati controllati (RCT) sull'efficacia del trattamento con statine ha fornito l'evidenza che tale riduzione del rischio di morte per cardiopatia coronarica è valutabile in -24% per ogni riduzione di 39 mg/dL di colesterolo LDL, indipendentemente dalla concentrazione iniziale e dai fattori di rischio associati.

Da questi presupposti scientifici derivano due domande di carattere clinico: quali sono le concentrazioni di coleste-

rolo LDL da raggiungere? È sicuro perseguire (e mantenere) tali concentrazioni?

Le linee guida basate sull'evidenza pubblicate nel 2001 e, in forma conclusiva, nel 2002 dall'Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program (NCEP) [7] ponevano come obiettivo (target) per pazienti a rischio elevato (individui con malattia coronarica o con equivalente di malattia coronarica) una concentrazione di colesterolo LDL < 100 mg/dL. La pubblicazione di cinque RCT di terapia con statine ed end point clinici (HPS [8]: Heart Protection Study; PROSPER [9]: PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; ALLHAT-LLT [10]: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid Lowering Trial; ASCOT-LLA [11]: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm; PROVE IT-TIMI 22 [12]: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) ha richiesto una celere revisione [13] delle linee guida NCEP-ATP III.

L'ATP III, accanto alle categorie di rischio alto, rischio moderato e rischio basso, aveva introdotto la categoria di rischio molto alto per pazienti con due o più fattori di rischio e con uno score di Framingham (rischio a 10 anni di infarto acuto del miocardio o morte coronarica) > 20%. Per questi pazienti il target fissato per la terapia ipocolesterolemizzante era < 100 mg/dL. Le conclusioni degli studi HPS [8] e PROVE IT-TIMI 22 [12] hanno richiesto di abbassare questo target a < 70 mg/dL, poiché la concentrazione di 100 mg/dL non si era dimostrata la soglia (threshold) al di sotto della quale la riduzione del colesterolo LDL si traduce in un vantaggio clinico.

Questa opzione terapeutica, sulla base dell'evidenza dei trial clinici disponibili, si estende, infatti, anche a individui a rischio molto alto con un colesterolo LDL pretrattamento < 100 mg/dL.

Verosimilmente, la threshold va posta intorno a 40-50 mg/dL, concentrazione neonatale del colesterolo LDL. In relazione al gradiente 10:1 fra plasma e interstizio, al di sotto di questa concentrazione il fabbisogno intracellulare di colesterolo LDL non potrebbe essere soddisfatto [3].

Data la prima risposta, confermata in seguito da altri RCT (TNT [14]: Treating to New Targets; IDEAL [15]: In-

* Corrispondenza:

Giovanni Gulli, SC Medicina Interna, AO Bianchi-Melacrino-Morelli, via Vallone Petrarà, 89124 Reggio Calabria, e-mail: giovanni.gulli@virgilio.it

cremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering), rimane aperto il problema della safety, della sicurezza nel raggiungere e nel mantenere queste concentrazioni target.

Nell'affrontare il problema della safety, è importante differenziare il rischio determinato dalle reazioni avverse al/ai farmaco/i utilizzato/i per raggiungere l'obiettivo terapeutico dal rischio correlato con le basse concentrazioni di colesterolo LDL poste come obiettivo terapeutico.

Limitando la discussione alle statine, le principali reazioni avverse al farmaco sono miosite, rhabdomiolisi ed epatite [16]. Tipo di molecola, dose, contemporanea assunzione di farmaci inibenti il citocromo P450 (per esempio claritromicina, ketoconazolo, fluoxetina) o processi di glicuronizzazione (gemfibrozil), assunzione di ciclosporina, età, indice di massa corporea e funzione renale del paziente possono concorrere all'insorgenza di effetti avversi, ma possono altresì essere facilmente valutati dal medico al momento della prescrizione. Un'altra reazione avversa al farmaco, apparentemente reversibile, ovvero la comparsa di diplopia, blefaroptosi o oftalmoplegia [17] durante l'assunzione di dosi standard di statine, sembra riconducibile a una miosite localizzata ai muscoli extraoculari.

Fra i rischi emergenti, se quello di sclerosi laterale amiotrofica non sembra essere accresciuto dall'assunzione di statine [18], più complicato appare il rapporto statine-bassi livelli di colesterolo LDL-cancro. I principali studi prospettici non hanno riportato alcuna differenza nell'incidenza di cancro fra il braccio in trattamento attivo e il braccio randomizzato a placebo. Nello studio HPS, che ha interessato 20.000 pazienti, l'incidenza di cancro è stata del 7,9% nel gruppo che assumeva statina e del 7,8% nel gruppo che assumeva placebo. Per contro, nel 2007, una metanalisi [19] di 23 RCT ha documentato un'associazione significativa fra il rischio di cancro e i più bassi valori di colesterolo LDL raggiunti con la somministrazione di statine. Nell'agosto 2008 il dato è stato confermato [20] analizzando i dati di 15 RCT, per un totale di 96.840 pazienti. L'incidenza di cancro, tuttavia, correlava con la riduzione della concentrazione di colesterolo LDL, e non con l'assunzione di statine, risultando sostanzialmente uguale sia nel gruppo in trattamento attivo sia nel gruppo in placebo (12,7 vs 12,6 per 1.000 persone/anno, rispettivamente).

Lo studio JUPITER [21] ha dimostrato che la somministrazione di statine a soggetti normocolesterolemici apparentemente sani, determinando una concentrazione media di colesterolo LDL di 55 mg/dL, riduce contestualmente l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori.

Il risultato di questo trial potrebbe, nel prossimo futuro, aumentare esponenzialmente il numero di individui trattati con statine.

In questo caso, se l'osservazione del rapporto statine-bassi livelli di colesterolo LDL-cancro sarà confermata sia in laboratorio sia in RCT, target e threshold per la terapia ipocolesterolemizzante non saranno indicati solamente dall'assenza di vantaggio clinico, ma anche dall'emergenza del danno.

Bibliografia

- [1] Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248(12):1465-77.
- [2] Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med* 1971;74(1):1-12.
- [3] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232(4746):34-47.
- [4] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- [5] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
- [6] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
- [7] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
- [8] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
- [9] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al; PROSPER Study Group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
- [10] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288(23):2998-3007.
- [11] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
- [12] Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
- [13] Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the Nation-

- al Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- [14] LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
- [15] Pedersen TR, Faergeman O, Holme I, et al. Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering. *JAMA* 2005;294:2437-45.
- [16] Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006;28(1):26-35.
- [17] Fraunfelder FW, Richards AB. Diplopia, blepharoptosis, and ophthalmoplegia and 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase inhibitor use. *Ophthalmology* 2008;115(12):2282-5.
- [18] Colman E, Szarfman A, Wyeth J, et al. An evaluation of a data mining signal for amyotrophic lateral sclerosis and statins detected in FDA's spontaneous adverse event reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17(11):1068-76.
- [19] Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(5):409-18.
- [20] Alsheikh-Ali AA, Trikalinos TA, Kent DM, Karas RH. Statins, low-density lipoprotein cholesterol, and risk of cancer. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(14):1141-7.
- [21] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.