

IMPROVE-IT

lo studio che sta cambiando il futuro della prevenzione cardiovascolare

IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

Nella storia della medicina, vi sono studi "pietra miliare" che segnano il punto di non ritorno nel modo di curare una malattia: pensiamo al DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) del 1993 che ha cambiato in modo irreversibile il trattamento del diabete di tipo 1 o al 4S, trial che ha dato avvio all'uso di una classe di farmaci di cui non possiamo fare a meno, come le statine. Il tempo ci confermerà se lo studio IMPROVE-IT appartiene a questo gruppo, in quanto attesta, al di là di ogni dubbio che, per quanto riguarda il colesterolo LDL (C-LDL), *the lower is better*, ovvero esiste una correlazione lineare, anche in fasce molto basse di C-LDL tra discesa del colesterolo e riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare (CV). L'ipotesi concettuale era nota da tempo e non si può dire che non avesse evidenze a suo favore: nello studio PROVE-IT con atorvastatina già si era visto che riducendo il colesterolo a valori intorno ai 40 mg/dl si potenziava la prevenzione CV: tuttavia rimanevano incertezze di fondo, anche perché alcuni ricercatori ipotizzavano un effetto indipendente delle statine al di là della riduzione delle lipoproteine aterogene. Per la prima volta, dopo più di 20 anni, nell'IMPROVE-IT si ottiene un beneficio di prevenzione CV riducendo il C-LDL con un farmaco che non è una statina.

È assodato da decenni che elevati valori di C-LDL rappresentano uno dei principali fattori di rischio per le malattie CV, soprattutto in pazienti che cumulano su di sé molti fattori di rischio, come i soggetti con diabete tipo 2. Per questo la riduzione del C-LDL nei soggetti a rischio alto e molto alto, in particolare nella prevenzione secondaria o stati presentati in occasione del congresso di novembre 2014 dell'*American Heart Association*, ma la pubblicazione sul *New England Medical Journal* è divenuta disponibile solo dal maggio 2015. Per certi versi, si tratta di una ricerca dalle caratteristiche uniche. Come già accennato, dal 1994, anno in cui è stato pubblicato il famoso studio 4S con simvastatina (SIMVA) (primo trial di intervento di riduzione della colesterolemia con questi farmaci), tutti gli studi di riduzione del rischio CV e di riduzione della colesterolemia sono stati condotti con farmaci appartenenti a questa classe.

Nello studio IMPROVE-IT, viene invece testato ezetimibe (EZE) che presenta un meccanismo d'azione completamente diverso rispetto alle statine, agendo sull'assorbimento del colesterolo a livello intestinale (Fig. 1). È quindi importante capire come la riduzione del colesterolo, ottenuta attraverso un percorso differente da quello delle statine, in associazione alla statina stessa, possa avere effetti benefici e di che entità. Ma non è questa la sola peculiarità dello studio IMPROVE-IT. Rispetto ad altri studi il trial, ad esempio, ha arruolato un numero mediamente maggiore di pa-

Carlo Bruno Giorda

Struttura Complessa Malattie Metaboliche
e Diabetologia, ASL Torino 5

Parole chiave

Studio IMPROVE-IT
Prevenzione Cardiovascolare

Indirizzo per la corrispondenza

CARLO BRUNO GIORDA
giordaca@tin.it

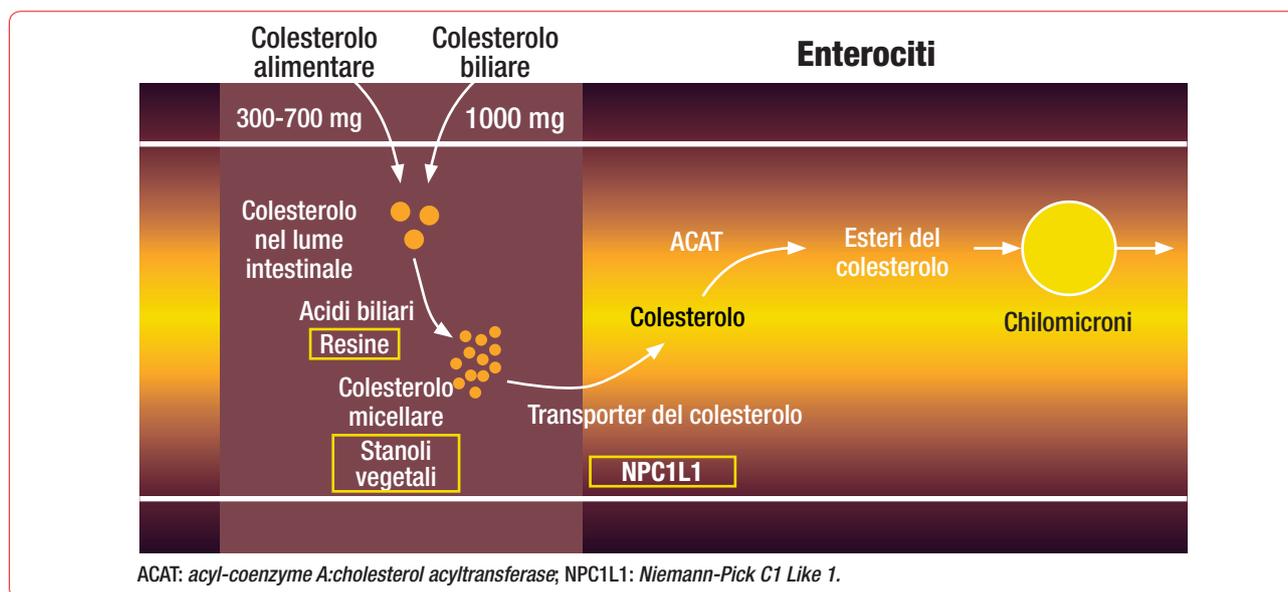


Figura 1.

Assorbimento del colesterolo nell'intestino (adattato e modificato da Champe PC, Harvey RA. In: *Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven 1994; Ginsberg HN, Goldberg IJ. In: *Harrison's. Principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill 1998, pp. 2138-49; Shepherd J. *Eur Heart J Suppl* 2001;3(suppl E):E2-5; Hopfer U. In: *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss 2002, pp. 1082-150; Davis JP et al. *Genomics* 2000;65:137-45).

zienti e, soprattutto, i pazienti sono stati seguiti nel tempo per un follow-up più lungo che consente quindi di testare nel modo migliore sia gli effetti di prevenzione, sia gli eventuali effetti collaterali del trattamento.

Razionale, disegno e andamento dello studio

Lo studio IMPROVE-IT è stato disegnato per stabilire se, portando il C-LDL ben al di sotto di 70 mg/dl grazie alla combinazione di EZE con una statina, si riducano ulteriormente gli eventi CV. La necessità di conoscere questa relazione è basata sul dato che nei pazienti ad alto rischio trattati con statine, continua a permanere un elevato rischio CV residuo. IMPROVE-IT è stato uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di confronto fra terapie, che ha coinvolto 18.144 pazienti ad alto rischio, con sindrome coronarica acuta, tra cui angina instabile, infarto miocardico acuto senza sovraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI). Le caratteristiche più importanti dei pazienti sono riportate nella Tabella I. Lo studio ha valutato l'incidenza di eventi CV maggiori, misurati con endpoint composito di morte CV, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, nuovo ricovero per sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione coronarica. Tutti i pazienti arruolati hanno iniziato la terapia con EZE/SIMVA 10/40 mg

o SIMVA 40 mg. Dal 2005 al 2011, la dose poteva essere titolata a EZE/SIMVA 10/80 mg o SIMVA 80 mg in caso di valori di C-LDL superiori a 79 mg/dl. Dal 2011 per attenersi alle disposizioni delle

Tabella I. Caratteristiche al baseline.

	SIMVA (N = 9077) %	EZE/SIMVA (N = 9067) %
Età (anni)	64	64
Femmine	24	25
Diabetici	27	27
MI prima dell'ACS	21	21
STEMI/NSTEMI/UA	29/47/24	29/47/24
Giorni alla randomizzazione dopo ACS (IQR)	5 (3, 8)	5 (3, 8)
PCI per ACS	88/70	88/70
Terapia ipolipemizzante precedente	35	36
LDL-C all'evento ACS (mg/dL, IQR)	95 (79, 110)	95 (79,110)

MI: infarto miocardico; ACS: sindrome coronarica acuta; UA: angina instabile; STEMI: infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST; NSTEMI: infarto miocardico acuto senza sovraslivellamento del tratto ST; IQR: *interquartile range*; PCI: angioplastica percutanea.

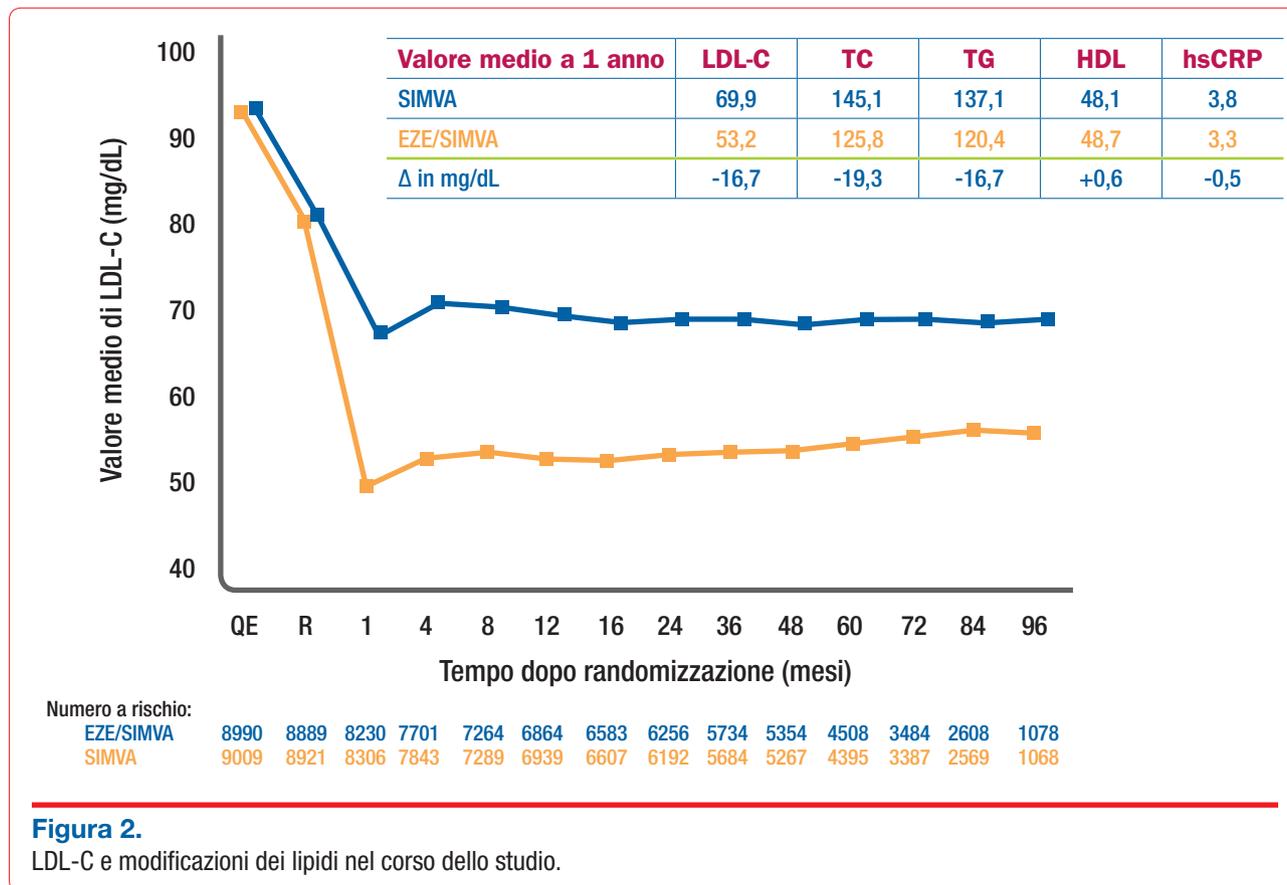
nuove linee guida, che ponevano un obiettivo di LDL inferiore a 70 mg/dl per i pazienti con sindrome coronarica acuta e per altri gruppi considerati ad altissimo rischio di eventi, il protocollo è stato adeguato di conseguenza, riducendo di 10 mg il livello soglia. I precedenti studi d'esito CV sulle statine non avevano come target il raggiungimento di livelli così bassi di C-LDL. Questa modifica ha comportato un aumento del numero degli eventi necessari per la conclusione dello studio (stabilito in 5250), con conseguente aumento del numero dei pazienti arruolati e della durata dello studio. Lo studio ha arruolato i pazienti entro 10 giorni dal ricovero per sindrome coronarica acuta che avevano valori iniziali di C-LDL < 125 mg/dl se naïve a farmaco ipolipemizzante, o < 100 mg/dl se in precedente terapia con farmaco ipolipemizzante di efficacia non superiore a SIMVA 40 mg/die. L'analisi dei dati è stata condotta secondo il metodo ITT "intenzione di trattare" (e cioè includendo tutti i pazienti che sono stati randomizzati a un trattamento indipendentemente dal fatto che lo abbiano poi ricevuto veramente). Sono stati presi in considerazione endpoint (cioè obiettivi) combinati, ovvero la sommatoria di alcuni eventi che si ritengono particolarmente importanti. In questo studio, come in molti studi di prevenzione secondaria CV, gli eventi sono stati: la morte CV, l'infarto miocardico e l'ictus non fatale, la necessità di

ospedalizzazione per angina instabile e la necessità di rivascolarizzazione (bypass aorto-coronarico, angioplastica o rivascolarizzazione periferica). La combinazione di questi eventi distinti costituisce l'endpoint primario dello studio.

Il follow-up della ricerca è stato particolarmente lungo, anche perché lo studio si è concluso soltanto quando si è raggiunto un certo numero prestabilito di eventi CV, per salvaguardare la potenza statistica della ricerca. Più in generale, i pazienti sono stati arruolati a partire dalla fine del 2005 sino al 2010 e sono stati poi seguiti sino al 2014. L'osservazione (follow-up) massima, pertanto, è stata di 9 anni, mentre il follow-up medio è stato di 6 anni.

Risultati

Tra i pazienti nuovi (naïve) al trattamento (circa due terzi dei pazienti), il valore medio basale di C-LDL era di 101 mg/dl. Tra i pazienti che all'arruolamento erano in precedente terapia ipolipemizzante, il valore medio basale di C-LDL era di 80 mg/dl. Nel corso dello studio i valori di C-LDL nei gruppi di confronto sono risultati molto bassi. A un anno, il valore medio di C-LDL era di 53 mg/dl nel gruppo in terapia con EZE/SIMVA e di 70 mg/dl nel gruppo in terapia con SIMVA, con una differenza fra i gruppi di 17 mg/dl (Fig. 2).



I risultati dello studio hanno evidenziato che, rispetto a un gruppo di controllo che raggiungeva in media 69,5 mg/dl di C-LDL, l'aggiunta di EZE ha prodotto un ulteriore calo di C-LDL di circa 16 mg/dl. Questo calo ulteriore si è tradotto in una riduzione statisticamente significativa del 6,4% dell'endpoint primario dello studio (Fig. 3) e del MACE, l'endpoint più noto della medicina cardiovascolare (Fig. 4). Tale riduzione è risultata lievemente maggiore nei pazienti che effettivamente assumevano il farmaco dello studio, come evidenziato dall'analisi *on treatment*.

Oltre al risultato significativo relativo all'endpoint primario composito d'efficacia, i pazienti in terapia con EZE/SIMVA hanno avuto, rispetto ai pazienti in terapia con sola SIMVA, risultati positivi in merito a tre endpoint secondari compositi d'efficacia, ovvero:

- l'endpoint composito di mortalità per tutte le cause, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale si è verificato nel 38,7% dei pazienti in terapia con EZE/SIMVA, rispetto al 40,3% dei pazienti trattati con sola SIMVA (HR 0,948, $p = 0,034$);
- l'endpoint composito di mortalità per cardiopatia ischemica (CHD), infarto del miocardio non fatale e rivascolarizzazione

coronarica urgente con angioplastica primaria (PCI) o impianto di bypass aortocoronarico (CABG), a distanza di almeno 30 giorni dalla randomizzazione, si è verificato nel 17,5% dei pazienti con EZE/SIMVA e nel 18,9% dei pazienti con sola SIMVA (HR: 0,912, $p = 0,016$);

- l'endpoint composito di mortalità per cause CV, infarto del miocardio non fatale, angina instabile documentata con necessità di ricovero, tutte le rivascolarizzazioni (coronariche e non coronariche) a distanza di almeno 30 giorni dalla randomizzazione, e ictus non fatale si è verificato nel 34,5% dei pazienti in terapia con EZE/SIMVA e nel 36,2% dei pazienti trattati con sola SIMVA (HR: 0,945, $p = 0,035$).

Anche le analisi per sottogruppi pre-specificati hanno evidenziato la superiorità di EZE più SIMVA in tutte le condizioni (Figg. 5, 6).

Interpretazione dei dati e commenti

Molti esperti di prevenzione cardiovascolare temevano un possibile effetto *plateau*, a riprova che il rischio cardiovascolare per ulteriori riduzioni ancora più marcate della co-

Morte CV, MI, documentata angina instabile richiedente riospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica (≥ 30 gg), o ictus

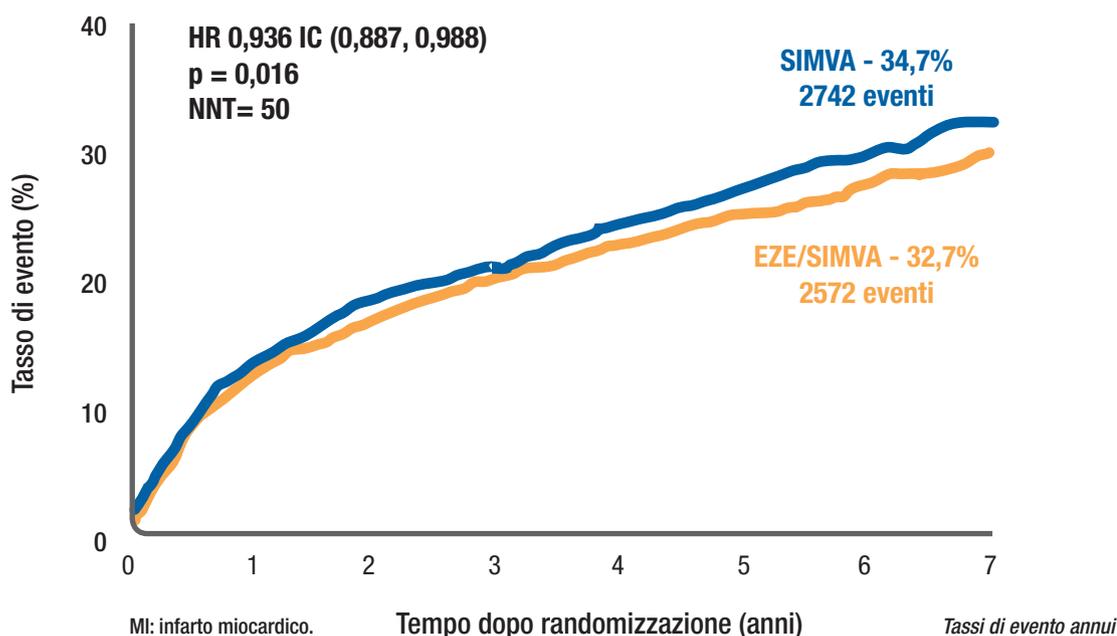


Figura 3.

Obiettivo primario – ITT.

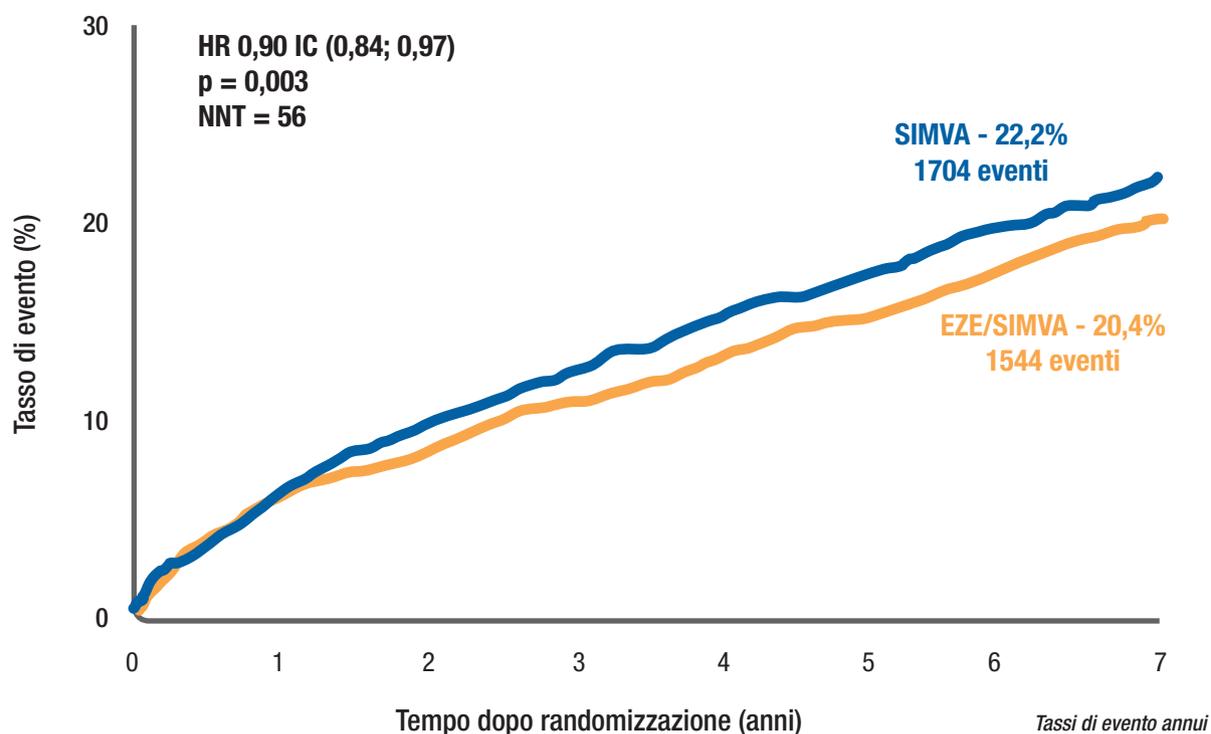


Figura 4.

Morte CV, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (MACE).

lesterolemia LDL fosse molto difficile da intaccare: lo studio IMPROVE-IT dimostra che tale ipotesi è infondata ed esiste una zona di possibile riduzione che con l'EZE oggi si può sfruttare.

Vi era una grande attesa per i risultati di questo studio, che avrebbe fornito una serie di informazioni molto importanti per l'attività clinica quotidiana. I risultati hanno colmato un vuoto conoscitivo e dovrebbero essere presi in considerazione dalle future linee guida. L'altro importante e originale settore esplorato è stato quello dell'efficacia di una non-statina, dandoci la possibilità di rispondere alla domanda se l'aggiunta di EZE alla SIMVA, in pazienti che già avevano un controllo molto buono del colesterolo, fosse in grado di fornire ulteriori benefici rispetto a quelli prodotti dalla sola statina.

La risposta è stata positiva, rendendo EZE l'unico farmaco ipolipemizzante non statinico in grado di dimostrare con certezza una riduzione degli eventi CV. Lo studio ha anche mostrato l'ottima tollerabilità di questo farmaco e l'assenza di eventi avversi legati alla sua somministrazione. EZE presenta caratteristiche farmacologiche peculiari che lo rendono unico nel panorama dei farmaci ipolipemizzanti. Il farmaco è infatti capace di inibire l'assorbimento di colesterolo a livello intesti-

nale, sia esso di natura alimentare o presente nell'intestino, grazie al ricircolo per via biliare. Per questo EZE rappresenta un farmaco ideale da associare alle statine, che invece agiscono a livello del fegato. L'associazione con EZE risulta particolarmente vantaggiosa, perché consente di modulare i due principali organi coinvolti nell'omeostasi del colesterolo, consentendo quindi l'ottimizzazione nella riduzione del colesterolo stesso nel sangue. È chiaro che questo tipo di intervento di associazione può essere considerato una vera e propria strategia vincente, considerando soprattutto che le statine in monoterapia, pur risultando estremamente importanti in un'elevata percentuale di pazienti, hanno dei limiti in quanto più del 50% dei pazienti non è a target o non riesce a proseguire nel tempo il trattamento con statine in monoterapia. Una terapia efficace, ma non in tutti. L'associazione con EZE rappresenta quindi un valore aggiunto, in termini sia di tollerabilità sia, soprattutto, di efficacia, perché propone due farmaci con meccanismi d'azione diversi in grado di esercitare un'importante azione sinergica. EZE non è una novità, è da tempo disponibile nella pratica clinica: il medico, in Italia come in altri paesi, può tranquillamente prescrivere la molecola ai suoi pazienti.

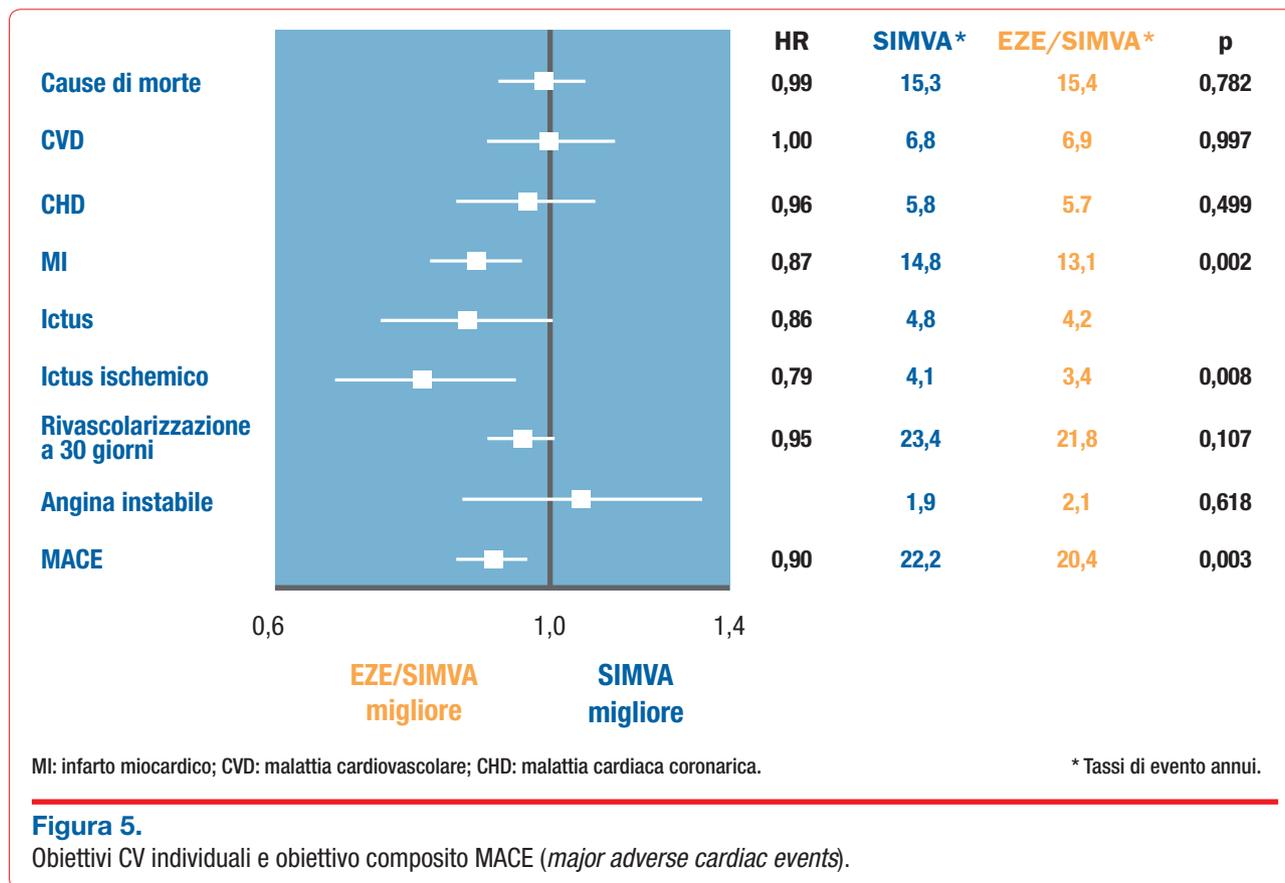


Figura 5.

Obiettivi CV individuali e obiettivo composto MACE (*major adverse cardiac events*).

Conclusioni

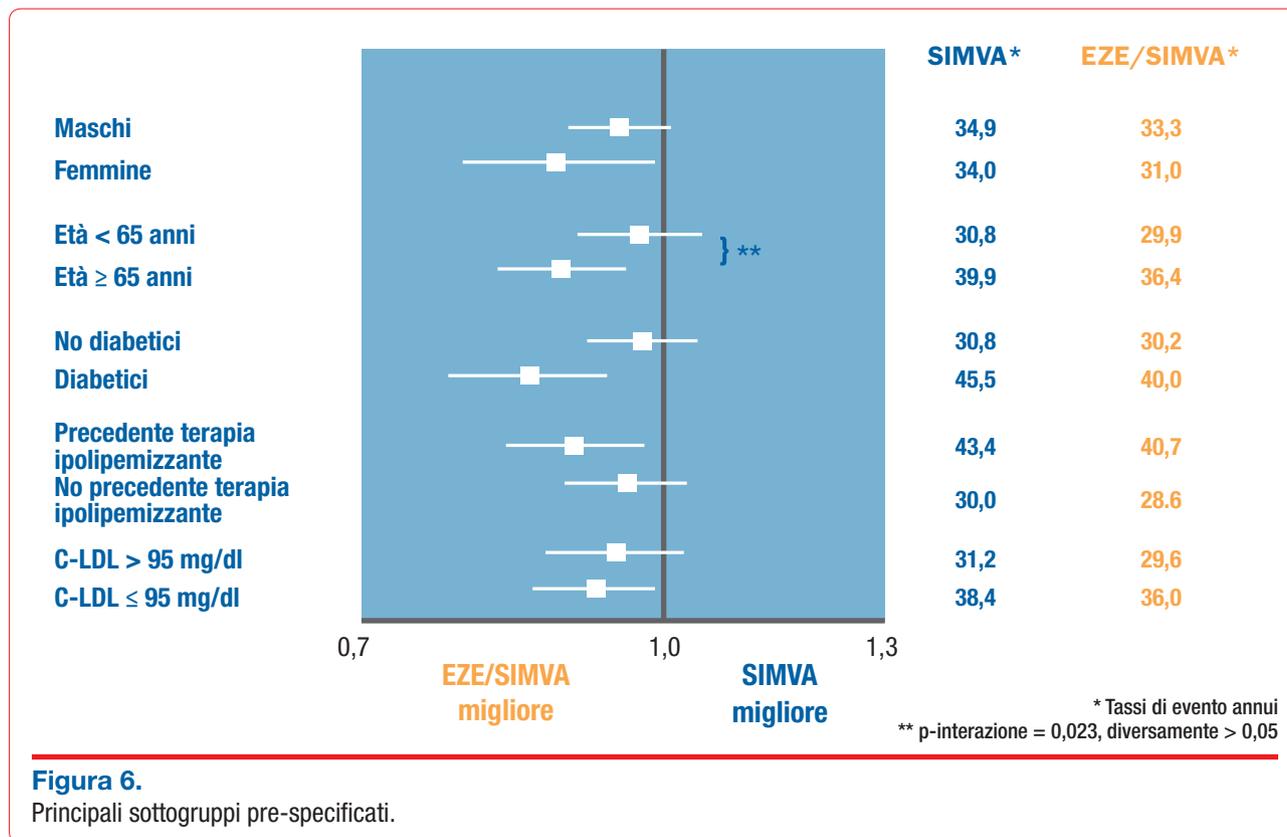
Possiamo, in conclusione, provare a riassumere le caratteristiche e i punti di forza di IMPROVE-IT.

Lo studio ha reclutato i pazienti durante la sindrome coronarica acuta seguendoli poi naturalmente negli anni: raramente in passato si era presa in esame questa popolazione e fino a oggi avevamo pochi dati per stabilire come affrontare l'ipercolesterolemia in pazienti nella fase dell'attacco cardiaco acuto. In questo trial si è utilizzato un farmaco di uso comune con un meccanismo di azione specifico completamente distinto da quello delle statine, che si può anzi considerare complementare rispetto a esse. Già oggi, infatti, è disponibile l'associazione statina-EZE, che può avere un effetto potenzialmente additivo nel ridurre i valori di C-LDL. Infine, i pazienti inseriti nel trial presentavano valori di colesterolemia superiori a quanto stabilito dalle linee guida, ma non così alti come negli studi precedenti.

Rimane da definire quale è il paziente ideale per l'associazione tra statina ed EZE. È opinione corrente che dopo IMPROVE-IT la terapia di associazione vada consigliata innanzitutto ai soggetti che non riescono a raggiungere il target di C-LDL, specie se sono a elevato rischio CV o hanno già avuto un infarto o altri

episodi acuti. Il paziente oggi può iniziare il trattamento ipolipemizzante con una statina, ma nel caso in cui non si considerino raggiunti i risultati desiderati occorre pensare a un'associazione con EZE piuttosto che a un incremento del dosaggio della statina prescelta. Infatti, è ben noto da alcuni anni che raddoppiando il dosaggio della statina mediamente si ottiene una riduzione ulteriore dei valori di C-LDL pari al 5-6%. L'associazione della statina con EZE porta invece a un 20% di vantaggio ulteriore in termini di calo delle lipoproteine LDL: questo non solo significa che l'associazione farmacologica risulta maggiormente efficace, ma che con questa strategia si possono ridurre gli effetti indesiderati come le mialgie, che aumentano con l'incremento della dose della statina.

Infine, non si può non sottolineare come questo studio sul controllo dei lipidi abbia ulteriormente confermato le differenze esistenti tra i tre principali fattori di rischio cardiovascolare, emoglobina glicata (HbA_{1c}), ipertensione e C-LDL. La brusca riduzione dell'HbA_{1c}, in studi di intervento come ACCORD e VDTA, ha dato risultati modesti in termini di prevenzione di eventi coronarici, con importanti effetti collaterali. Potremmo affermare che è più saggio impedire che l'HbA_{1c} si deteriori nel tempo piuttosto che aggredirla negli anni successivi. Ancora di più, il controllo



dell'ipertensione arteriosa sembra essere molto utile nel soggetto francamente iperteso, molti dubbi stanno invece emergendo sull'utilità di intervenire in soggetti border-line. Del tutto diverso appare il colesterolo: lo studio IMPROVE-IT dimostra

che si può ridurre ancora la frequenza di eventi cardiovascolari scendendo a livelli veramente molto bassi, un tempo impensabili, di C-LDL. A tutt'oggi quindi l'ipercolesterolemia si conferma il fattore su cui è più "semplice" intervenire.