

Furio Colivicchi

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma

# La gestione dell'ipercolesterolemia nel paziente ad alto rischio cardiovascolare

## Nuove prospettive terapeutiche alla luce dei risultati dello studio IMPROVE IT

### Colesterolo e rischio cardiovascolare: dalle evidenze scientifiche agli obiettivi terapeutici

I grandi studi epidemiologici, condotti a partire dagli anni '60 del secolo scorso (*Seven Countries Study, Framingham Heart Study, MRFIT*), hanno chiaramente documentato l'esistenza di una correlazione diretta tra i livelli di colesterolo plasmatico e l'incidenza di manifestazioni cliniche di malattia cardiovascolare (CV) aterosclerotica. Le evidenze clinico-epidemiologiche, considerate nel loro insieme, indicano la presenza di un rapporto quasi lineare tra morbilità CV e colesterolemia. Il numero di eventi CV avversi cresce, infatti, in modo progressivo con l'aumento dei valori del colesterolo plasmatico. Nello studio MRFIT, ad esempio, a ogni incremento di 20 mg del valore di colesterolemia totale corrisponde un incremento di circa 2 decessi per cardiopatia ischemica/1000 abitanti in un periodo di osservazione di 6 anni<sup>1</sup>.

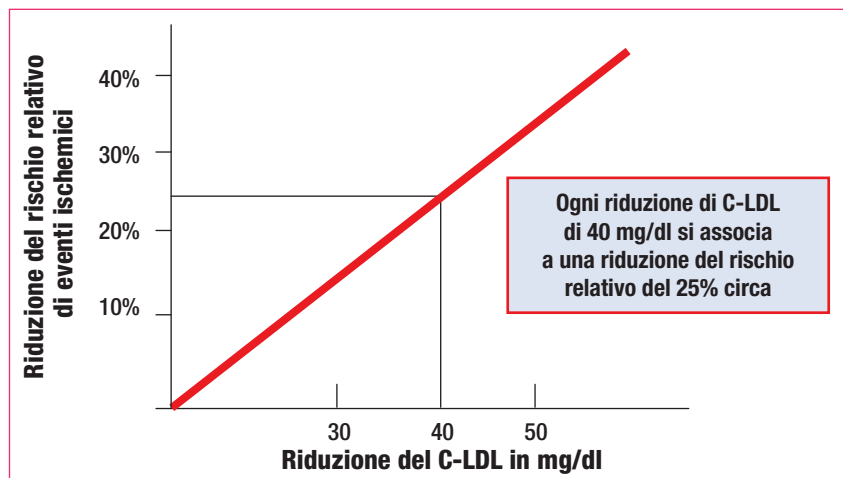
I più recenti grandi studi di intervento farmacologico con statine, portati a termine nell'arco degli ultimi 25 anni, hanno confermato le evidenze osservative sopra riportate<sup>2</sup>. Come noto, le statine sono farmaci registrati per il trattamento delle dislipidemie e producono il loro effetto clinico fondamentale riducendo i livelli plasmatici di colesterolo totale e della sua frazione LDL, che riveste un ruolo fondamentale nella progressione della placca aterosclerotica. Tale modifi-

cazione dell'assetto lipidico viene ottenuta mediante l'inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo. L'introduzione di questi agenti farmacologici nella pratica clinica ha sostanzialmente rivoluzionato l'approccio al paziente con elevato rischio CV, tanto in prevenzione primaria, che secondaria. In effetti, in tutti gli studi clinici, la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si associa a una significativa riduzione della morbilità CV<sup>2</sup>. Nel dettaglio, a ogni riduzione del colesterolo-LDL (C-LDL) di circa 40 mg/dl corrisponde una riduzione del rischio relativo di eventi CV di natura ischemica di circa il

25% (Fig. 1). Gli stessi grandi studi clinici hanno anche consentito di definire i livelli ottimali di C-LDL, che dovrebbero essere raggiunti nei singoli pazienti, al fine di ridurre in modo clinicamente rilevante gli eventi CV avversi. Nei pazienti con rischio CV molto elevato, infatti, come in caso di pregresso infarto miocardico, i valori di C-LDL devono essere ridotti al di sotto dei 70 mg/dl. Questo obiettivo terapeutico è raccomandato, tanto nelle linee guida di prevenzione CV della Società Europea di Cardiologia<sup>3</sup>, che nelle più recenti indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (Fig. 2). Anche l'ultima versione della Nota 13 AIFA, pubblicata nel marzo del 2013, infatti, raccomanda il rag-

#### FIGURA 1.

Correlazione tra riduzione dei livelli di C-LDL e riduzione rischio relativo di eventi CV di natura ischemica (da CTT Collaboration, 2010, mod.)<sup>2</sup>.



giungimento e il mantenimento di valori di C-LDL inferiori a 70 mg/dl nei soggetti con rischio CV molto elevato e almeno inferiori a 100 mg/dl nei soggetti con rischio elevato<sup>4</sup>. La Nota 13 AIFA indica, inoltre, che, al fine di mantenere la necessaria appropriatezza terapeutica, senza disperdere inutilmente preziose risorse del Servizio Sanitario Nazionale, l'intervento farmacologico ipolipemizzante deve raggiungere gli obiettivi lipidici previsti e mantenerli nel tempo. Solo in questo modo si potranno effettivamente ridurre gli eventi CV avversi nelle popolazioni a maggiore rischio.

### Oltre le statine per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici: il potenziale terapeutico di ezetimibe

Alla luce di quanto sinteticamente riportato, appare chiaro come la riduzione del C-LDL

rappresenti una priorità fondamentale nella gestione dei pazienti con rischio CV elevato e molto elevato. Gli obiettivi lipidici indicati nelle linee guida e nella Nota 13 AIFA devono, quindi, essere raggiunti e mantenuti nel tempo. Le sole statine, tuttavia, non sono sempre sufficienti. Questi farmaci, infatti, non consentono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici in tutti i pazienti, soprattutto quando è necessario scendere al di sotto dei 70 mg/dl di C-LDL. Come noto, inoltre, il ricorso a dosi elevate di statine può determinare la comparsa di rilevanti effetti collaterali e significative reazioni avverse. Fortunatamente, negli ultimi anni si è resa disponibile un'interessante molecola, diversa dalle statine, efficace nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL: ezetimibe. Questo farmaco è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, appartenente alla classe dei 2-azetidiononi. Ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino,

dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, agendo a livello di una proteina trans-membrana: la NPC1L1. Ezetimibe interagisce, infatti, con questa proteina, inibendone la capacità di trasporto del colesterolo. La riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo, prodotta da ezetimibe promuove, a sua volta, un consistente incremento della sintesi epatica di colesterolo, per un meccanismo di tipo compensatorio. La combinazione di una statina, che inibisce la sintesi epatica di colesterolo, con ezetimibe determina un'interessante sinergia terapeutica, producendo la cosiddetta "doppia inibizione di produzione e assorbimento del colesterolo"<sup>5</sup>. In effetti, quando utilizzata da sola, ezetimibe riduce il C-LDL del 15-22%. L'associazione con una statina determina, invece, un effetto di particolare rilievo, favorendo un'ulteriore riduzione dei valori di C-LDL di circa il 15-20%, rispetto al risultato inizialmente raggiunto con la sola statina<sup>6</sup>.

#### FIGURA 2.

Categorie di rischio nella Nota 13 AIFA e nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia (LG ESC) in diverse tipologie cliniche di pazienti e relativi obiettivi terapeutici.

Tipologia clinica	Livello di rischio Nota 13	Obiettivo terapeutico C-LDL Nota 13	Livello di rischio LG ESC	Obiettivo terapeutico C-LDL LG ESC
Diabete mellito Tipo 2 e tipo 1 con fattori di rischio o danno d'organo	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Diabete mellito Tipo 2 e tipo 1 senza fattori di rischio o danno d'organo	Alto	< 100 mg/dl	Alto	< 100 mg/dl
Cardiopatía ischemica Pregresso infarto, pregresso by-pass aorto-coronarico, pregressa PTCA	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Pregresso ictus cerebrali, pregresso TIA	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Arteriopatía obliterante periferica, aneurisma aorta	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Malattia renale cronica severa (eGFR < 30 ml/min)	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%	Molto alto	< 70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥ 50%
Malattia renale cronica moderata (eGFR < 60 ml/min)	Alto	< 100 mg/dl	Alto	< 100 mg/dl

## L'evidenza scientifica che mancava: lo studio IMPROVE-IT

Nonostante il potenziale favorevole effetto di ezetimibe sui valori del C-LDL, mancava, tuttavia, ancora un tassello al complesso mosaico della prevenzione CV. Fino a oggi, in effetti, solo le statine avevano dimostrato un impatto positivo sulla prognosi clinica dei pazienti a rischio di eventi CV avversi. Nessuno studio, infatti, aveva ancora confermato che ridurre i livelli di C-LDL con un agente farmacologico diverso dalle statine potesse determinare una riduzione del rischio CV. Questa lacuna è stata definitivamente colmata, almeno per ezetimibe, dallo studio IMPROVE-IT<sup>7</sup>.

Lo studio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) rappresenta il primo grande studio ad aver valutato l'efficacia dell'associazione di ezetimibe (10 mg/die) e simvastatina (40 mg/die) in pazienti con recente sindrome coronarica acuta (SCA). La terapia di associazione è stata confrontata, in doppio cieco, con la sola simvastatina (40 mg/die). Nel complesso, si può dire che lo studio aveva diverse finalità:

- verificare se un'ulteriore riduzione del C-LDL con un farmaco diverso dalle statine potesse portare a una contestuale riduzione degli eventi CV in pazienti con rischio molto elevato, in quanto recentemente colpiti da SCA;
- valutare la fondatezza dell'assioma *the lower, the better*, ossia, che quanto maggiore è la riduzione del C-LDL, tanto migliore sarà la prognosi clinica;
- definire se ezetimibe potesse essere considerato un farmaco sicuro e privo di significativi rischi di impiego.

Lo studio ha arruolato un numero molto rilevante di pazienti con recente SCA, pari a 18.144, in oltre 1000 centri ospedalieri di 39 diversi paesi. I pazienti sono stati inclusi nello studio entro 10 giorni dal ricovero per un evento coronarico acuto e presentavano livelli di C-LDL inferiori a 125 mg/dl. In tal modo, nel rispetto dei dettami etici, la terapia prescritta nel gruppo di controllo (simvastatina 40 mg/die) avrebbe comunque consentito il raggiungimento degli obiettivi lipidici raccomandati dalle linee

guida. Lo studio si è caratterizzato per un lungo periodo di follow-up, durato mediamente più di 6 anni. L'endpoint primario, di tipo composito, era costituito dall'insieme di mortalità CV, infarto miocardico non-fatale, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica e ictus non-fatale.

Come atteso, nel corso del follow-up, i pazienti trattati con l'associazione di ezetimibe e statina hanno mostrato una maggiore riduzione dei livelli di C-LDL rispetto a quelli trattati con sola simvastatina. Nei pazienti in trattamento con sola statina il C-LDL era mediamente pari a 69,5 mg/dl, mentre i pazienti trattati con l'associazione ezetimibe-simvastatina mostravano, in media, un C-LDL di 53,7 mg/dl. A tale significativa riduzione del C-LDL è corrisposta una minore incidenza di eventi CV avversi nel corso del follow-up. Nel gruppo trattato con l'associazione ezetimibe-simvastatina, infatti, si è rilevata una riduzione del 6,4% del rischio di eventi CV, con una riduzione del rischio di infarto del 13% e di ictus ischemico del 21% (Tab. I). Pertanto, il numero di pazienti che sarebbe necessario trattare per sette anni con l'associazione ezetimibe-simvastatina, invece della sola statina, per evitare un evento avverso è risultato pari a 50 (NNT = 50).

Nel corso dello studio, infine, non sono stati rilevati segni di tossicità epatica (aumento

delle transaminasi) o muscolare (rabbdomiolisi, elevazione delle CPK o miopatia), né un maggior numero di tumori nei soggetti trattati con ezetimibe rispetto al gruppo di controllo. Ezetimibe presenta, pertanto, un profilo di sicurezza comparabile con quello del placebo.

## Strategie di intervento nella pratica clinica alla luce dei risultati dello studio IMPROVE-IT

Il paziente con rischio CV elevato o molto elevato richiede un intervento ipolipemizzante personalizzato, che tenga conto del rapporto rischio/beneficio dei singoli agenti farmacologici. Gli obiettivi lipidici da raggiungere e mantenere nel tempo sono chiaramente delineati nelle linee guida e nelle indicazioni della Nota 13 AIFA:

1. C-LDL <70 mg/dl per i soggetti a rischio molto alto, ossia pazienti affetti da cardiopatia ischemica in tutte le sue forme, pregresso ictus o TIA, arteriopatia obliterante, diabete mellito con danno d'organo e insufficienza renale cronica di grado severo;
2. C-LDL <100 mg/dl per i soggetti ad alto rischio, ossia pazienti affetti da diabete mellito senza danno d'organo,

### TABELLA I.

Endpoint primario ed endpoint secondari nello studio IMPROVE-IT (incidenza di eventi a 7 anni).

	Simvastatina 9077 pazienti	Ezetimibe- simvastatina 9067 pazienti	Rischio relativo	P
Endpoint primario*	34,7%	32,7%	0,94	0,016
Mortalità totale	15,3%	15,4%	0,99	0,782
Infarto miocardico	14,8%	13,1%	0,87	0,002
Ictus	4,8%	4,2%	0,86	0,052
Ictus ischemico	4,1%	3,4%	0,79	0,008
Angina instabile	1,9%	2,1%	1,06	0,618
Rivascolarizzazione coronarica	23,4%	21,8%	0,95	0,107
Mortalità CV/infarto miocardico/ictus	22,2%	20,4%	0,90	0,003

\* Mortalità CV, infarto miocardico non-fatale, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica e ictus non-fatale.

insufficienza renale cronica di grado moderato, o fattori di rischio multipli.

Nella pratica clinica il medico deve tenere conto di tutti gli elementi che possono causare la comparsa di effetti collaterali e reazioni avverse, ricordando che la gran parte degli eventi indesiderati si verifica in caso di impiego di dosi elevate di statine, ovvero in soggetti predisposti, come, ad esempio, pazienti con ipotiroidismo, insufficienza renale cronica o carenza di vitamina D.

I risultati dello studio IMPROVE-IT aprono nuovi e favorevoli scenari per la gestione della ipercolesterolemia nei soggetti con rischio CV alto o molto alto. Lo studio IMPROVE-IT ha, infatti, raggiunto tutti i suoi obiettivi, dimostrando che:

- ridurre il C-LDL con ezetimibe, un farmaco diverso da una statina, produce un miglioramento della prognosi clinica in pazienti con rischio CV molto elevato;
- ezetimibe è un farmaco sicuro, privo di qualsiasi rischio di tossicità, che può essere efficacemente combinato con una statina.

Ezetimibe si presta, quindi, all'implementazione di nuove ed efficaci strategie di prevenzione CV, soprattutto nei pazienti con rischio elevato e molto elevato. Questo farmaco è, infatti, impiegabile in diverse evenienze cliniche, nel rispetto delle indicazioni della Nota 13 AIFA:

- in monoterapia nei pazienti che non tollerano le statine. Si ritiene, infatti, che oltre il 15% del totale dei pazienti a rischio CV alto o molto alto possa sviluppare un'intolleranza alle statine, soprattutto quando coesista una condizione di insufficienza renale, che aumenta il rischio di effetti collaterali;

- in combinazione pre-costituita o estemporanea con statine per consentire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida. L'associazione consente di ottimizzare la dose di statina nel singolo paziente, riducendo, ancora una volta, il rischio di effetti collaterali e reazioni avverse.

In definitiva, come già detto, il raggiungimento della soglia critica dei 70 mg/dl di C-LDL nei pazienti con rischio molto elevato risulta in genere particolarmente impegnativo. Pertanto, l'associazione di ezetimibe con dosi più contenute di statine può consentire l'effettivo raggiungimento dell'obiettivo terapeutico evitando, tuttavia, il rischio di reazioni avverse potenzialmente associate alle dosi più elevate di statina.

Il ruolo di ezetimibe è riconosciuto anche nelle indicazioni dell'AIFA, contenute nella Nota 13 del 2013. L'AIFA riconosce, infatti, la possibilità di associare ezetimibe a una statina nei pazienti a rischio elevato e molto elevato, con la finalità di raggiungere gli obiettivi lipidici raccomandati.

Si deve, infine, sottolineare che un ulteriore supporto a questo indirizzo di trattamento per i pazienti ad alto rischio CV giunge dalle recentissime linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla gestione clinica delle Sindromi Coronariche Acute<sup>8</sup>. Questo documento, infatti, presentato in occasione del Congresso Europeo di Cardiologia, tenutosi a Londra dal 29 agosto al 2 settembre scorsi, sottolinea e sostiene il ruolo dell'ezetimibe nel favorire il raggiungimento degli obiettivi lipidici raccomandati. Il medico è quindi invitato dalla Società Europea di Cardiologia (raccomandazione di classe II con livello di evidenza B) a prendere sempre

in considerazione la prescrizione di ezetimibe quando il C-LDL rimane superiore alla soglia del 70 mg/dl, nonostante un'adeguata terapia con statine.

## Bibliografia

- 1 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. *Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA 1986;256:2823-8.
- 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*. Lancet 2010;376:1670-81.
- 3 *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. Eur Heart J 2012;33:1635-70.
- 4 Agenzia Italiana del Farmaco. *Determinazione del 26 marzo 2013*. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 14 novembre 2012.
- 5 Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. *Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe*. Curr Med Res Opin 2006;22:511-28.
- 6 Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A, et al. *Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial*. Circulation 2003;107:2409-15.
- 7 IMPROVE-IT Investigators. *Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes*. N Engl J Med 2015;372:2387-97.
- 8 *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation*. Eur Heart J 2015 Aug 29.pii:ehv320. [Epub ahead of print].

## Messaggi chiave

1. Ezetimibe è il primo farmaco diverso da una statina che si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio CV, migliorando la prognosi in pazienti con recente infarto miocardico
2. L'uso di ezetimibe consente il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida e dalla Nota 13 AIFA in pazienti a rischio CV elevato e molto elevato
3. Ezetimibe è un farmaco sicuro, privo di significativi effetti collaterali e reazioni avverse