

Update su ezetimibe: meccanismo d'azione, effetti sull'assetto lipidico e sicurezza

Furio Colivicchi

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma

La malattia cardiovascolare aterosclerotica (MCVA) e le sue principali manifestazioni cliniche, come l'infarto miocardico acuto (IMA) e l'ictus ischemico, sono la prima causa di morbilità e mortalità nei paesi occidentali e cominciano a diffondersi in misura crescente anche nei paesi in via di sviluppo¹. L'esposizione a diversi fattori di rischio è stata associata allo sviluppo e alla progressione della MCVA. Tra questi, tuttavia, l'elemento meglio conosciuto e più rilevante è rappresentato dall'esposizione individuale alle lipoproteine plasmatiche a bassa densità (LDL). Molteplici evidenze dimostrano, infatti, che le LDL ricche in colesterolo sono direttamente implicate nello sviluppo e nella progressione delle lesioni vascolari aterosclerotiche tipiche della MCVA². Come noto, negli studi clinici, l'impatto delle LDL viene usualmente stimato mediante la determinazione del livello di colesterolo LDL (C-LDL). Di recente, la valutazione critica di oltre 200 studi clinici, che comprendono più di 2 milioni di partecipanti con oltre 20 milioni di anni-persona di follow-up e più di 150.000 eventi cardiovascolari, ha verificato l'esistenza di un rapporto diretto tra esposizione vascolare al C-LDL e rischio di MCVA³. Risulta, infatti, evidente che l'esposizione nel tempo ad aumentati livelli di C-LDL comporta una reale probabilità di sviluppare manifestazioni cliniche di MCVA³. I grandi trial randomizzati di intervento chiariscono, inoltre, che qualsiasi meccanismo di riduzione del C-LDL riduce il rischio di eventi dovuti alla MCVA³. In effetti, quanto maggiore è la riduzione del C-LDL e quanto più a lungo tale riduzione viene mantenuta nel tempo, tanto minore sarà il rischio cardiovascolare⁴. Si stima,

ad esempio, che una riduzione del C-LDL di 30-40 mg/dl per circa 4-5 anni consenta di ridurre del 20-25% il rischio di mortalità e morbilità cardiovascolare successiva. Non sorprende dunque che le linee guida internazionali e nazionali per la gestione dell'ipercolesterolemia, anche nelle loro più recenti revisioni, ribadiscano l'importanza di raggiungere e mantenere nel tempo specifici livelli di C-LDL in rapporto al profilo clinico dei singoli pazienti⁴. Questi target lipidici possono essere raggiunti grazie alla disponibilità di differenti farmaci, utilizzabili da soli o in associazione⁴. In particolare, se le statine continuano a rappresentare gli agenti di prima scelta nel trattamento dell'ipercolesterolemia, il loro impiego in monoterapia può non consentire di raggiungere i livelli di C-LDL raccomandati, soprattutto nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato. In questi soggetti, infatti, l'obiettivo è raggiungere e mantenere un C-LDL inferiore a 70 mg/dl. In questi casi è ormai ampiamente documentata l'efficacia, in associazione alle statine, di ezetimibe. Questo farmaco può essere utilizzato anche in monoterapia, in particolare nei pazienti in cui è controindicato l'uso delle statine, ovvero in caso di intolleranza individuale alle statine medesime per effetti collaterali o reazioni avverse⁴.

Il problema dell'intolleranza alle statine rappresenta un elemento critico nell'implementazione della terapia ipolipemizzante. Numerosi studi clinici dimostrano, infatti, che fino al 30% dei pazienti avviati alla terapia con statine possono sviluppare significative reazioni avverse (mialgie, miopatie, epatopatie, cefalea ecc.) che rendono impossibile la prosecuzione della cura⁵. In

tutti questi pazienti un farmaco come ezetimibe, caratterizzato da un differente meccanismo d'azione e con un diverso profilo di tollerabilità, rappresenta una significativa opportunità. Ezetimibe costituisce, infatti, una terapia alternativa, ma può anche consentire il ricorso a dosi più contenute e maggiormente tollerabili di statina⁵.

Per comprendere al meglio il ruolo di ezetimibe nel trattamento dell'ipercolesterolemia, è necessario approfondire brevemente alcuni aspetti. Il colesterolo circolante deriva essenzialmente da due fonti principali. Una parte viene prodotta a livello del fegato e dei tessuti periferici, l'altra deriva dall'assorbimento, nel tratto gastrointestinale, del colesterolo di origine alimentare e biliare. Uno dei passaggi chiave nella sintesi epatica del colesterolo è la conversione dell'idrossimetilglutaril coenzima A a mevalonato, grazie all'intervento dell'enzima idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi). Una parte del colesterolo sintetizzato dagli epatociti va incontro a esterificazione da parte della colesterolo acil transferasi (ACAT) reduttasi e viene incorporato nelle lipoproteine. La sintesi del colesterolo rappresenta il bersaglio delle statine, che agiscono inibendo l'HMG-CoA reduttasi. In risposta a questa inibizione, si verifica da un lato una maggiore espressione dei recettori epatici per il C-LDL, con conseguente aumento della clearance delle lipoproteine aterogene dal plasma, e dall'altro un aumento dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale⁶. Quest'ultimo meccanismo può essere contrastato da ezetimibe, farmaco capace di inibire l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale. È proprio questa complementarietà d'azione che, consentendo di

esercitare una doppia inibizione sulla sintesi epatica e sull'assorbimento intestinale del colesterolo, offre un razionale all'impiego in associazione di ezetimibe con le statine.

Nello specifico, ezetimibe agisce inibendo l'assorbimento del colesterolo a livello del duodeno e della porzione prossimale del digiuno ⁷. Ciò favorisce la riduzione del passaggio del colesterolo intestinale al fegato. Il bersaglio molecolare di ezetimibe è la proteina di trasporto per gli steroli Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), presente a livello dell'orletto a spazzola dell'intestino tenue ⁶⁻⁸. Questa proteina favorisce il passaggio del colesterolo libero dal lume intestinale all'interno degli enterociti grazie all'interazione con il complesso AP2 (*adaptor protein 2*) e la clatrina. Ezetimibe, legandosi a un sito extracellulare distinto nella proteina NPC1L1, impedisce il verificarsi in quest'ultima delle modificazioni conformazionali necessarie per il passaggio del colesterolo attraverso la membrana ⁹. Ciò comporta un'inibizione selettiva dell'assorbimento del colesterolo, oltre a ridurre la formazione e la secrezione dei chilomicroni e il flusso di colesterolo dalla bile. Ezetimibe non ha tuttavia alcun effetto sull'assorbimento di trigliceridi, acidi

grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo o vitamine liposolubili A e D. Dopo l'assunzione orale, ezetimibe viene rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale e viene efficientemente metabolizzato mediante un processo di coniugazione con formazione di un metabolita attivo, ezetimibe-glucuronide ¹⁰. L'assorbimento non è influenzato dalla somministrazione concomitante di cibo, per cui il farmaco può essere assunto indipendentemente dai pasti. Dopo la coniugazione a ezetimibe-glucuronide, il farmaco subisce un ricircolo enteroepatico: entra nel circolo portale, raggiunge il fegato e viene nuovamente escreto nell'intestino con la bile. A questo punto ezetimibe-glucuronide si lega alla parete intestinale, dove si accumula oltre il 95% del farmaco, con conseguente inibizione della proteina NPC1L1 (Fig. 1). Questo ricircolo enteroepatico consente a ezetimibe di avere una lunga emivita, di circa 22 ore ¹¹. Il farmaco viene eliminato prevalentemente attraverso le feci e solo una minima parte, circa il 10%, attraverso l'emuntorio renale.

Uno dei primi studi che ha valutato la capacità di ezetimibe di inibire l'assorbimento del colesterolo aveva incluso pazienti di età

compresa fra i 18 e i 55 anni che presentavano un valore di C-LDL compreso fra 130 e 180 mg/dl ¹². Dopo un periodo di trattamento di due settimane con ezetimibe è stato possibile documentare come i tassi di assorbimento del colesterolo frazionato si attestassero intorno al $49,8 \pm 13,8\%$ nel caso del placebo e al $22,7 \pm 25,8\%$ con ezetimibe, con una riduzione dell'assorbimento del 54% nei soggetti in terapia con il farmaco attivo (Fig. 2). Nel corso della terapia con ezetimibe i livelli di C-LDL si sono ridotti del 20,4%, mentre il colesterolo totale è calato del 15,1%. I ricercatori hanno osservato anche una diminuzione dell'assorbimento di campesterolo e di sitosterolo rispettivamente del 48 e del 41%, a conferma del fatto che ezetimibe inibisce anche l'assorbimento di altri steroli. È interessante notare come simili riduzioni dell'assorbimento del colesterolo si possono osservare anche in soggetti vegetariani, in cui l'assunzione di colesterolo dietetico è irrilevante ¹¹. Ciò suggerisce come ezetimibe sia in grado di ridurre il C-LDL attraverso l'inibizione del riassorbimento del colesterolo biliare anche in soggetti che consumano quantità di colesterolo molto ridotte.

Gli effetti di ezetimibe in monoterapia sulla riduzione del C-LDL sono stati documentati da una serie di studi clinici. I dati combinati di due trial multicentrici in doppio cieco ¹³ mostrano come i 1719 pazienti ipercolesterolemici trattati con ezetimibe 10 mg al giorno per un periodo di 12 settimane abbiano presentato una significativa riduzione del C-LDL (in media del 18,2%), un incremento significativo del colesterolo HDL e una riduzione altrettanto significativa dei trigliceridi e dell'apolipoproteina B rispetto alla popolazione di controllo trattata con placebo. Altrettanto convincenti sono i dati emersi da una metanalisi pubblicata da Pandor nel 2009 ¹⁴, in cui sono stati selezionati otto studi clinici randomizzati, in doppio cieco, verso placebo, della durata di almeno 12 settimane, che hanno coinvolto complessivamente 2722 pazienti. La metanalisi ha permesso di confermare come la monoterapia con ezetimibe fosse in grado di determinare una diminuzione media statisticamente significativa del 18,58% del C-LDL rispetto ai livelli basali. Anche in questo caso veniva confermato l'effetto statisticamente significativo sul colesterolo

FIGURA 1.

NPC1L1, ezetimibe e metabolismo del colesterolo (da Davis, 2007, mod.) ¹¹.

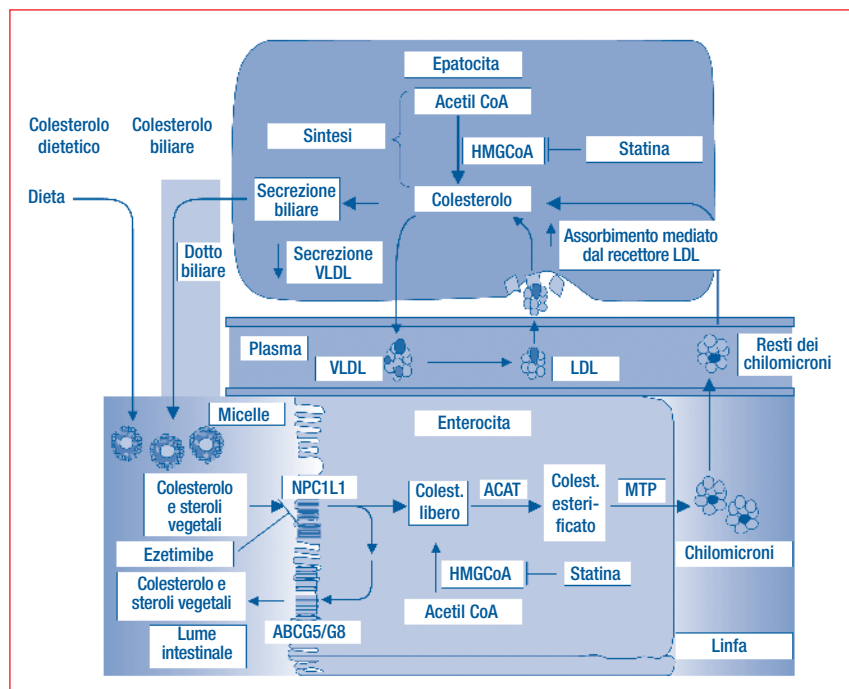
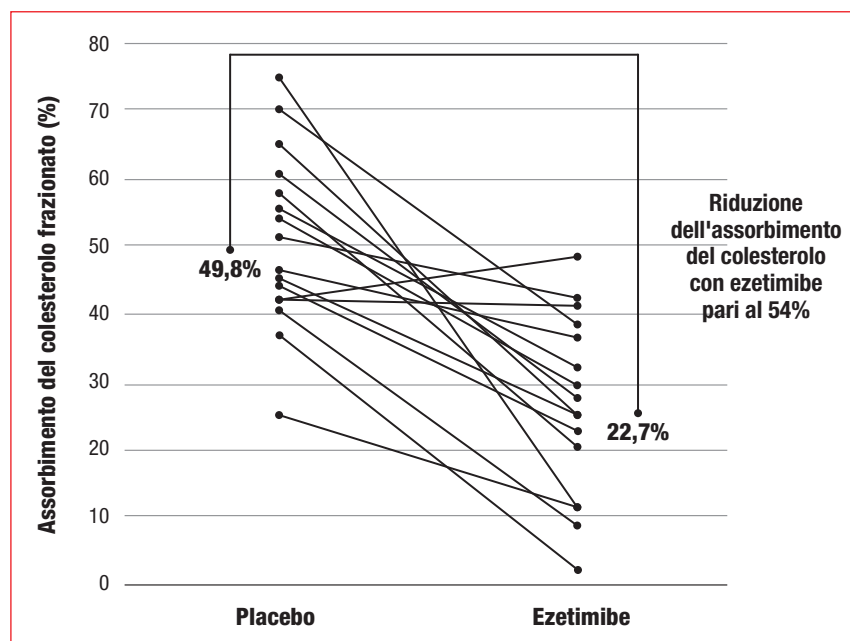


FIGURA 2.

Tasso di assorbimento individuale del colesterolo frazionato dopo 2 settimane di trattamento con ezetimibe (10 mg/die) e placebo in soggetti con ipercolesterolemia lieve (da Sudhop et al., 2002, mod.)¹².



totale, diminuito in media del 13,46%, sul colesterolo HDL, aumentato del 3%, e sui trigliceridi, calati dell'8,06%. Analogamente a quanto osservato nello studio di Knopp¹³, ezetimibe risultava ben tollerato, con un profilo di sicurezza simile al placebo. La Tabella I raccoglie i risultati principali di efficacia sull'assetto lipidico degli studi con ezetimibe in monoterapia.

Nel loro insieme, tutti gli studi mostrano come i vantaggi in termini di controllo del C-LDL, e di conseguente riduzione del rischio cardiovascolare, si associno a un

eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza, in particolare a livello epatico, renale e muscolare. Nel dettaglio, si evidenzia come gli effetti della terapia con ezetimibe sugli esami di funzionalità epatica siano di fatto assenti. Nella maggior parte degli studi in cui ezetimibe veniva impiegato da solo, infatti, non si sono osservate differenze nell'assetto epatico rispetto al gruppo placebo¹⁵. Si deve poi sottolineare che anche in studi condotti in pazienti sottoposti a trapianto di fegato, ezetimibe è risultato sicuro ed efficace, senza significative interazioni

farmacologiche¹⁰. Favorevole risulta anche il profilo di sicurezza renale della molecola, come dimostra uno studio in cui pazienti con ipercolesterolemia complicata da insufficienza renale sono stati trattati con il farmaco per 24 settimane¹⁶. In questi soggetti, oltre a migliorare il profilo lipidico, ezetimibe ha dimostrato di conferire un certo di livello protezione renale, come evidenza la diminuzione del rapporto proteine/creatinina urinarie, compatibile con un miglioramento della proteinuria. Per quanto riguarda gli effetti di ezetimibe a livello muscolare, la quasi totalità degli studi in cui il farmaco veniva impiegato in monoterapia non riportano incrementi del CPK superiori a 10 volte o casi di rabdomiolisi¹⁵. Anche quando impiegato insieme a statine, il profilo di sicurezza muscolare dell'associazione appare sovrapponibile a quello delle statine impiegate da sole.

Oltre a un profilo di tollerabilità particolarmente favorevole, un altro vantaggio di ezetimibe è rappresentato dall'assenza di interazioni con la maggior parte dei farmaci, inclusi quelli più spesso impiegati nei pazienti cardiopatici. Non essendo, infatti, metabolizzato attraverso la via del citocromo P450, ezetimibe non presenta interazioni significative con farmaci quali le statine, i fibrati, la digossina, il warfarin e gli anticoncezionali¹¹.

Nel complesso, in virtù del peculiare meccanismo d'azione e del favorevole profilo farmacocinetico, ezetimibe:

- permette di ottenere una riduzione ulteriore del C-LDL quando impiegato in associazione con le statine;
- rappresenta una valida alternativa tera-

TABELLA I.

Studi in monoterapia con ezetimibe (da Bays et al., 2008, mod.)¹⁷.

| Studi (anno) | Trattamento | | | % differenza rispetto al placebo* (mg/dl) | | | |
|----------------------|-------------|-----------|-------------|--|--------------------|--------------------------------------|--------------------|
| | n. pazienti | Settimane | Terapia mg | C-LDL | TG | C-HDL | ApoB |
| Sudhop et al. (2002) | 18 | 2 | E 10 | -22,3 ¹ | -2,7 | 2,2 | ND |
| Bays et al. (2001) | 432 | 6 | E 5 E 10 | -15,7 ² -18,5 ^{2,3} | ND | 2,9 ⁴ 3,5 ⁴ | ND |
| Dujovne et al (2002) | 816 | 12 | E 10 | -17,2 ² | -11,4 ² | 2,9 ² | -14,1 ² |
| Knopp et al. (2003) | 827 | 12 | E 10 | -18,5 ² | -4,1 | 2,3 ² | -14,3 ² |

* Basato sulla differenza delle medie dei minimi quadrati individuali per C-LDL, C-HDL e Apo B e sulla differenza delle mediane individuali per TG.

¹ p < 0,001 vs placebo; ² p < 0,01; ³ p < 0,05; ⁴ p < 0,05 vs 5 mg ezetimibe

Apo B: apolipoproteina B; E: ezetimibe; C-HDL: colesterolo-HDL; C-LDL: colesterolo-LDL; ND: non determinato; TG: trigliceridi.

peutica efficace in monoterapia nei pazienti in cui le statine sono controindicate o non tollerate.

Nei fatti, ezetimibe può consentire a un maggior numero di pazienti con ipercolesterolemia di raggiungere gli obiettivi terapeutici raccomandati, giovandosi di un profilo di sicurezza e tollerabilità particolarmente elevato.

Bibliografia

- 1 Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. *INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* Lancet 2004;364:937-52.
- 2 Goldstein JL, Brown MS. *A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins.* Cell 2015;161:161-72.
- 3 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. *Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel.* Eur Heart J 2017;38:2459-72.
- 4 Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.* Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
- 5 Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M, et al. *Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). ANMCO Position Paper: diagnostic-therapeutic pathway in patients with hypercholesterolaemia and statin intolerance.* Eur Heart J Suppl 2017;19 (Suppl D):D55-D63.
- 6 Toth PP, Catapano A, Tomassini JE, et al. *Update on the efficacy and safety of combination ezetimibe plus statin therapy.* Clinical Lipidology 2019;5:655-84.
- 7 Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. *Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update* Vasc Health Risk Manag 2012;8:415-27.
- 8 Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ, et al. *Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption.* Science 2004;303:1201-4.
- 9 Weinglass AB, Kohler M, Schulte U, et al. *Extracellular loop C of NPC1L1 is important for binding to ezetimibe.* Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:11140-5.
- 10 Kostapanos MS, Elisaf MS, Mikhailidis DP. *Ezetimibe – a new approach in hypercholesterolemia management.* Pharmacol Rep 2011;63:1335-48.
- 11 Davis HR, Veltri EP. *Zetia: inhibition of Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia.* J Atheroscler Thromb 2007;14:99-108.
- 12 Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. *Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans.* Circulation 2002;106:1943-8.
- 13 Knopp RH, Dujovne CA, Le Beut A, et al. *Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies.* Int J Clin Pract 2003;57:363-8.
- 14 Pandor A, Ara RM, Tumor I, et al. *Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J Intern Med 2009;265:568-80.
- 15 Gazi, IF, Mikhailidis, DP. *Non-low-density lipoprotein cholesterol-associated actions of ezetimibe: an overview.* Expert Opinion on Therapeutic Targets 2006;10:851-66.
- 16 Morita T, Morimoto S, Nakano C, et al. *Renal and vascular protective effects of ezetimibe in chronic kidney disease.* Intern Med 2014;53:307-14.
- 17 Bays HE, Neff D, Tomassini JE, et al. *Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond.* Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6:447-70.