

# Update su ezetimibe: il beneficio clinico nelle diverse tipologie di pazienti a rischio cardiovascolare

Furio Colivicchi

Divisione di Cardiologia, Ospedale San Filippo Neri, Roma

## Introduzione

Il controllo dell'ipercolesterolemia rappresenta uno degli interventi che consentono di influire in misura più consistente sull'incidenza di eventi cardiovascolari (CV) avversi nella popolazione generale (infarto miocardico acuto, ictus ischemico, morte cardiaca improvvisa). Pur riconoscendo l'importanza di uno stile di vita sano e corretto, la terapia farmacologica è senza dubbio quella che ha consentito di intervenire in maniera significativa sui livelli di colesterolo e, quindi, sui livelli di rischio CV. La prima grande opportunità di dimostrare l'effetto della terapia farmacologica nella prevenzione CV è stata offerta dalle statine, farmaci che agiscono inibendo la sintesi epatica del colesterolo e che consentono di diminuire il colesterolo LDL (C-LDL) in misura diversa in funzione della molecola utilizzata e in modo dose-dipendente. I loro effetti in termini di riduzione del rischio CV hanno portato a indicarne l'utilizzo sia in prevenzione primaria, sia in prevenzione secondaria. Tuttavia, una percentuale significativa di pazienti trattati con le statine non riesce a raggiungere i target raccomandati di C-LDL anche in seguito alla somministrazione di dosi elevate. La principale ragione è che la riduzione ottenibile raddoppiando le dosi del farmaco è modesta. Si parla a tale proposito della "regola del 6": il massimo effetto ipocolesterolemizzante delle statine viene infatti ottenuto con la dose iniziale, dopodiché a ogni raddoppio di dose del farmaco corrisponde una ulteriore diminuzione del C-LDL solo del 6%<sup>1</sup>. A ciò si aggiunge il fatto che l'utilizzo di dosaggi elevati di statine si accompagna a un maggior rischio di effetti indesiderati a livello epatico

e muscolare, limitando perciò l'impiego di alti dosaggi. La disponibilità di un farmaco da impiegare in associazione alle statine, evitando quindi l'aumento del dosaggio, o in loro alternativa quando queste non siano utilizzabili, rappresenta una possibilità offerta da ezetimibe, molecola che agisce riducendo l'assorbimento intestinale del colesterolo con un meccanismo completamente diverso dalle statine (Fig. 1).

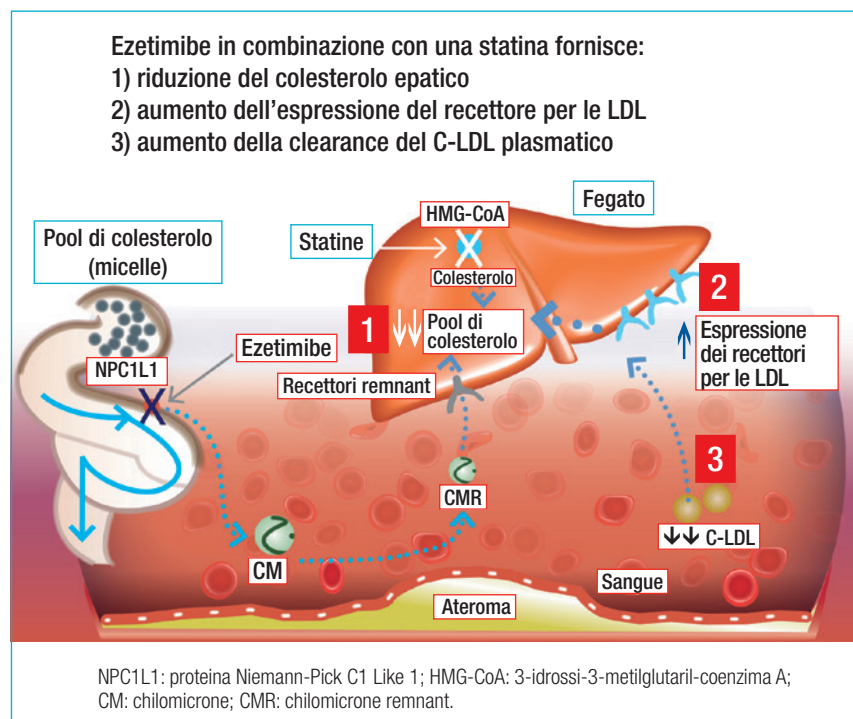
Il diverso meccanismo d'azione della statina

e di ezetimibe rende i due farmaci complementari nel ridurre i livelli di C-LDL e rappresenta il razionale per un loro impiego in associazione nel trattamento dell'ipercolesterolemia, a maggior ragione se si considera che la terapia con statine si accompagna a un incremento dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale<sup>3</sup> che viene, quindi, contrastato da ezetimibe.

In termini di efficacia, ezetimibe impiegato da solo consente di ottenere una riduzione

## FIGURA 1.

Effetto complementare dell'associazione ezetimibe/statine sull'omeostasi del colesterolo (da Bays, 2008, mod.)<sup>2</sup>.



**TABELLA 1.**

*Efficacia di ezetimibe in associazione con simvastatina, atorvastatina o rosuvastatina rispetto al raddoppio delle dosi di statina nel miglioramento dei parametri lipidici (da Averna et al., 2010; Stein et al., 2004; Bays et al., 2011, mod.)<sup>5-7</sup>.*

Variazione rispetto al basale	SIMVASTATINA <sup>5</sup>		ATORVASTATINA <sup>6</sup>		ROSUVASTATINA <sup>7</sup>	
	Raddoppio dose statina	Associazione	Raddoppio dose statina	Associazione	Raddoppio dose statina	Associazione
Riduzione C-LDL	-12%	<b>-27%</b>	-8,6%	<b>-22,8%</b>	-5,7%	<b>-21%</b>
% pazienti a target	+25%	<b>+73%</b>	+7%	<b>+22%</b>	+30,9%	<b>+59,4%</b>
Riduzione colesterolo totale	-7,5%	<b>-16,9%</b>	-6,1%	<b>-17,3%</b>	-3,9%	<b>-12,6%</b>
Variazione C-HDL	-1%	<b>+2%</b>	+1,3%	<b>+2,1%</b>	+1,7%	<b>-0,5%</b>
Variazione trigliceridi	+6%	<b>+1%</b>	-3,9%	<b>-9,3%</b>	-3,2%	<b>-6,3%</b>
Apolipoproteina B	-	-	-15,2%*	<b>-25,8%*</b>	-4,4%	<b>-13,8%</b>

\* Dato rilevato dopo 14 settimane di terapia.

del 15-22% del C-LDL in pazienti ipercolesterolemici, mentre il suo impiego in aggiunta alle statine permette di conseguire un'ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo del 15-20% rispetto alle sole statine<sup>4</sup>.

### **Efficacia della terapia di associazione ezetimibe/statine**

Molti studi clinici hanno documentato l'efficacia della terapia di associazione di ezetimibe con diverse statine. Tutti i risultati hanno dimostrato come sia più vantaggioso ricorrere alla terapia di combinazione, piuttosto che raddoppiare la dose iniziale di statina, per aiutare i pazienti nel raggiungimento dei target e nel miglioramento di tutti i parametri lipidici considerati (Tab. I)<sup>5-7</sup>.

### **Il vantaggio dell'associazione nel paziente diabetico**

La possibilità di offrire a un maggior numero di pazienti l'opportunità di raggiungere il target terapeutico è particolarmente importante per i soggetti che presentano condizioni cliniche che ne aumentano sensibilmente il rischio CV. È questo il caso dei pazienti diabetici, piuttosto che dei pazienti con cardiopatia coronarica, con malattia renale cronica o anziani. È noto, ad esempio, come il diabete tipo 2 sia associato a un aumento da 2 a 4 volte del rischio di malattia coronari-

ca rispetto alla popolazione non diabetica e come il livello del C-LDL rappresenti il più importante fattore predittivo di rischio CV in questa patologia. Il vantaggio che può essere conseguito nei pazienti diabetici in termini di miglioramento del profilo lipidico grazie all'impiego di ezetimibe in associazione a una statina rispetto alla monoterapia con statine è giustificato anche dal fatto che nel diabetico si assiste a una maggiore espressione delle proteina *Niemann-Pick C1 Like 1*, responsabile dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, con conseguente aumento dell'uptake di quest'ultimo. Una conferma dell'utilità di ezetimibe nei diabetici emerge da un'analisi post hoc di 27 studi clinici randomizzati<sup>8</sup>, che documenta come la combinazione ezetimibe/statina sia più efficace della sola statina nel migliorare i livelli di C-LDL, di colesterolo totale, del colesterolo HDL (C-HDL), dei trigliceridi, del colesterolo non HDL, dell'apolipoproteina B e della PCR (proteina C reattiva) ad alta sensibilità. Nei pazienti con diabete, la terapia di associazione ha determinato una riduzione del C-LDL significativamente superiore a quella registrata nella popolazione non diabetica, con una diminuzione del 17,4% nei diabetici, rispetto al 14,9% nei non diabetici. Un ulteriore vantaggio della terapia di associazione nei pazienti diabetici, rispetto ai non diabetici, è dimostrabile anche per quanto riguarda gli effetti sul colesterolo non HDL (-15% vs -13,6%) e sul colesterolo totale (-11

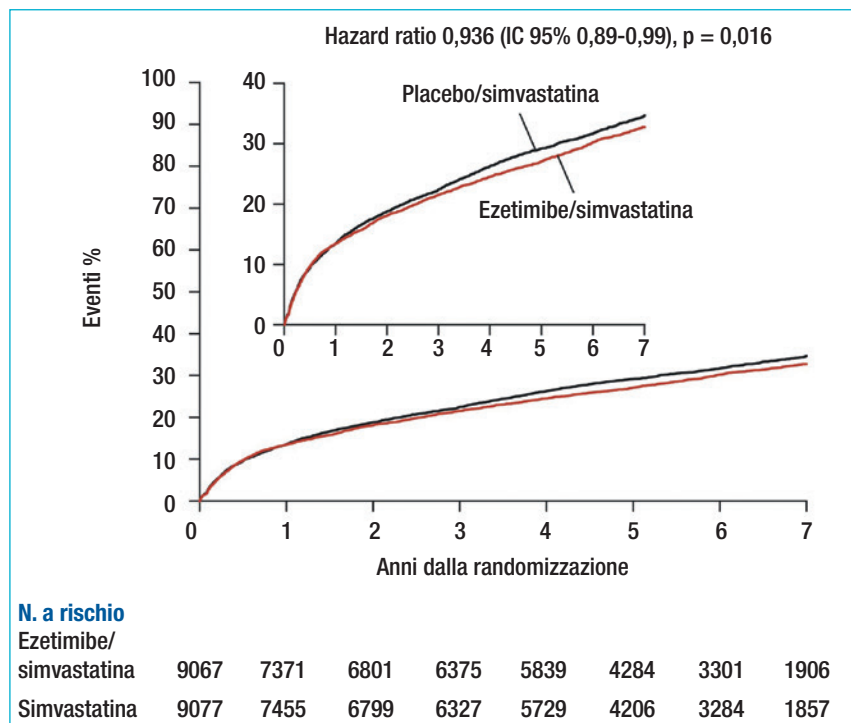
vs -10,2%). Il profilo di sicurezza dei due schemi di trattamento è risultato simile in entrambi i gruppi di pazienti.

### **Le evidenze dallo studio IMPROVE-IT**

Se negli anni la terapia con statine ha dimostrato che la diminuzione dei livelli di colesterolo si traduceva in un vantaggio anche in termini di riduzione del rischio CV, per ben 28 anni dall'approvazione della prima statina nel 1987 non è stato possibile dimostrare altrettanto con qualsiasi altro farmaco ipolipemizzante, impiegato in aggiunta alla terapia con statine<sup>9</sup>. Le cose sono cambiate nel 2015 con la pubblicazione dello studio IMPROVE-IT, che ha consentito di dimostrare come ezetimibe fosse in grado di ridurre in misura significativa gli eventi CV in pazienti con sindrome coronarica acuta. Il trial, randomizzato in doppio cieco, è stato condotto in 18144 pazienti ricoverati per una sindrome coronarica acuta<sup>10</sup>. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 40 mg di simvastatina e 10 mg di ezetimibe o 40 mg di simvastatina e placebo. L'endpoint primario composito era rappresentato dalla comparsa del primo evento di infarto miocardico non fatale, angina instabile documentata per la quale si era reso necessario un ricovero, procedura di rivascolarizzazione effettuata dopo almeno 30 giorni dalla randomizzazione o ictus non fatale nel corso dei 6 anni di follow-up. A parte l'ovvia maggior

**FIGURA 2.**

Curve di Kaplan-Meier relative all'endpoint primario di efficacia (da Cannon et al., 2015, mod.)<sup>10</sup>.



riduzione del C-LDL garantita dall'aggiunta di ezetimibe a simvastatina (livello medio di C-LDL 53,7 mg/dl rispetto a 69,5 mg/dl), il dato più evidente è stato sicuramente la riduzione di eventi CV dovuta alla terapia di associazione. La loro incidenza infatti è

risultata del 32,7% nel gruppo trattato con ezetimibe/simvastatina e del 34,7% in quello in terapia con placebo/simvastatina, con una differenza statisticamente significativa (Fig. 2).

IMPROVE-IT è stato il primo studio finalizza-

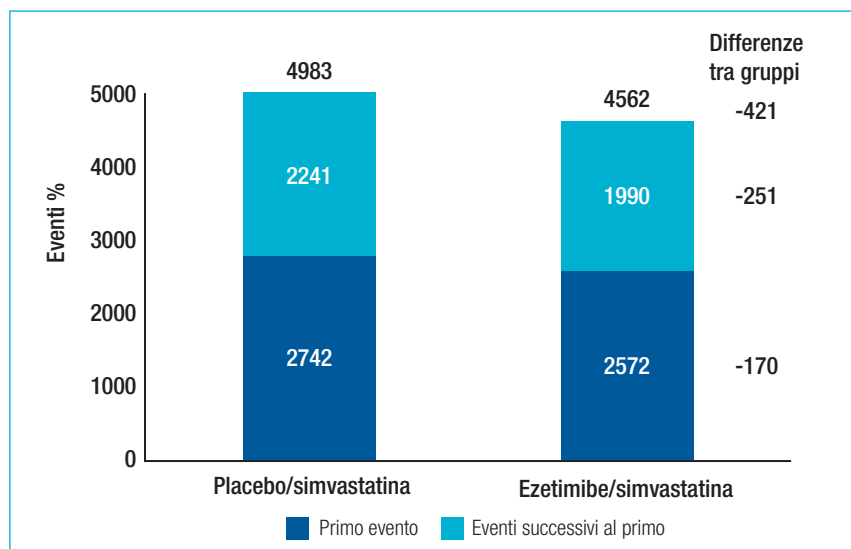
to a raggiungere per protocollo target prefissati di C-LDL mediante la titolazione della statina utilizzata. Rispetto agli studi condotti fino a quel momento, IMPROVE-IT dimostra che la riduzione del C-LDL al di sotto del target consigliato dalle linee guida europee (70 mg/dl) consente un'ulteriore riduzione dell'incidenza di eventi avversi CV<sup>11</sup>.

Una recente sottoanalisi dello stesso studio ha inoltre dimostrato l'efficacia della terapia di associazione anche in termini di riduzione del numero totale di eventi CV e non solo del primo evento<sup>12</sup>. Infatti, nei pazienti in terapia con ezetimibe/simvastatina il numero totale di eventi era ridotto del 9% rispetto ai pazienti in terapia con placebo/simvastatina (Fig. 3)<sup>12</sup>. Questi dati supportano i benefici della prosecuzione della terapia di associazione anche dopo un primo evento CV per la prevenzione di successive recidive.

Una razionalizzazione dell'utilizzo di ezetimibe in prevenzione secondaria può probabilmente basarsi su una migliore stratificazione dei pazienti che consenta di individuare quelli che possono maggiormente giovare dell'aggiunta di ezetimibe. Un'indicazione in questo senso viene da una sottoanalisi dello studio IMPROVE-IT, recentemente pubblicata, che ha dimostrato come il beneficio dell'ulteriore riduzione dei valori del C-LDL con l'aggiunta di ezetimibe sia proporzionale al livello di rischio del paziente trattato<sup>13</sup>. In questa analisi il rischio è stato valutato mediante il TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) RISK SCORE per la prevenzione secondaria (TRS 2°P). Dei 18144 pazienti randomizzati nello studio IMPROVE-IT, ne sono stati analizzati 17717 suddivisi in tre livelli di rischio: alto, intermedio e basso. I risultati hanno dimostrato che, grazie alla terapia di associazione con ezetimibe, i pazienti ad alto rischio avevano una riduzione del rischio assoluto di un primo evento CV a 7 anni del 6,3%, con un numero di pazienti da trattare (NNT) di 16. I pazienti a rischio intermedio, invece, hanno mostrato una riduzione assoluta del rischio pari al 2,2%, mentre nei pazienti a basso rischio non sono emersi particolari vantaggi. Questi dati dimostrano, quindi, che la terapia di associazione offre un maggiore beneficio in termini di prevenzione CV soprattutto nei pazienti ad alto rischio.

**FIGURA 3.**

Primo evento, eventi successivi al primo ed eventi CV totali di endpoint primario durante il follow-up per gruppo di randomizzazione (da Murphy et al., 2016, mod.)<sup>12</sup>.



## Beneficio di ezetimibe nei pazienti nefropatici

Un'altra popolazione in cui si è dimostrata l'utilità di ezetimibe è quella dei pazienti nefropatici. Che le malattie renali croniche comportassero un aumento del rischio di eventi CV è fatto noto da tempo, ma i pazienti nefropatici erano usualmente esclusi dai grandi studi di intervento. Pertanto, non è mai risultato chiaro se anche questi soggetti, al pari di quelli senza malattie renali, beneficiassero della terapia con statine. D'altra parte, la patologia CV nell'insufficienza renale avanzata si caratterizza più per la morte improvvisa (da squilibrio elettrolitico?) o per scompenso cardiaco che per le tipiche manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi, quali principalmente l'infarto del miocardio. In più, nell'insufficienza renale, la colesterolemia non appare così strettamente associata alla patologia CV, come di consueto. È stato anche supposto che l'aterosclerosi nella malattia renale cronica abbia caratteristiche proprie (ad es. una più precoce presenza di lesioni calcifiche e di lesioni occlusive) e riconosca fattori di rischio diversi da quelli tradizionali. Dall'analisi dei grandi studi di intervento era comunque emersa la possibilità di un effetto positivo delle statine sulle malattie CV nei nefropatici, seppure limitata a pazienti con un difetto di filtrazione glomerulare non ancora evoluto in insufficienza renale conclamata. La conferma dell'effetto protettivo nella malattia renale cronica poteva venire però solo da studi condotti specificamente in pazienti nefropatici, studi che sono stati effettivamente condotti, ma con risultati inizialmente deludenti<sup>16</sup>.

A tal proposito, la conferma della possibilità di ottenere, grazie all'associazione con ezetimibe, una riduzione degli eventi CV maggiori anche nei pazienti nefropatici è giunta dallo studio SHARP, randomizzato, in doppio cieco in cui sono stati reclutati 9270 pazienti con malattia renale cronica in stadio avanzato, di cui 3023 in trattamento dialitico<sup>14</sup>. Si tratta di un dato importante anche in considerazione del fatto che, in particolare nei pazienti con danno renale più avanzato (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), i dati disponibili ponevano in dubbio la possibilità che la terapia ipocolesterolemizzante con le sole

statine fosse in grado di conservare la sua efficacia. I pazienti, che non avevano una storia clinica di infarto miocardico o di procedure di rivascolarizzazione, sono stati randomizzati a ricevere l'associazione ezetimibe/simvastatina 10 mg/20 mg o placebo. Endpoint primario dello studio era il verificarsi di un primo evento CV maggiore (infarto miocardico non fatale o morte coronarica, decesso per ictus ischemico o qualsiasi procedura di rivascolarizzazione arteriosa). Durante i 4,9 anni di follow-up, nei 4650 pazienti assegnati al trattamento attivo si è registrata una riduzione del C-LDL di 0,85 mmol/L (circa 33 mg/dl) rispetto al gruppo di controllo; il miglioramento del profilo lipidico si è accompagnato a una riduzione del 17% di eventi CV maggiori (526 [11,3%] nel gruppo ezetimibe/simvastatina vs 619 [13,4%] nel gruppo di controllo), con un rischio relativo pari a 0,87 (Fig. 4)<sup>14</sup>. Si è registrata anche una significativa riduzione degli ictus non emorragici (RR 0,75) e delle procedure di rivascolarizzazione (RR 0,79), mentre la riduzione di infarti non fatali e di decessi per coronaropatia non ha raggiunto la significatività statistica. Lo studio ha fornito anche risultati interessanti relativamente al profilo di tollerabilità

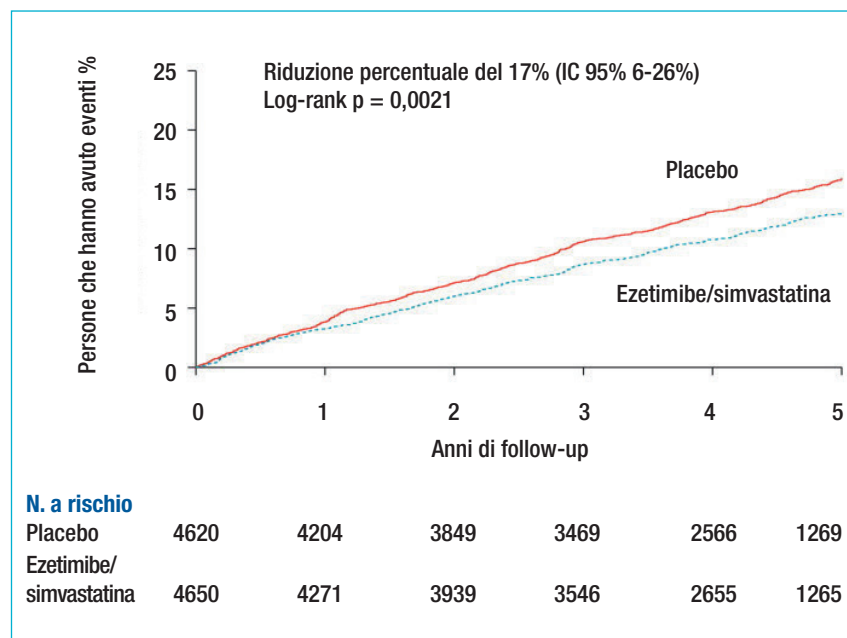
della terapia: il rischio di miopatia è risultato di 2 per 10.000 pazienti nel gruppo che riceveva il trattamento attivo, mentre non emergevano differenze relativamente a un possibile eccesso di rischio di epatiti, calcolosi colecistica o tumori.

## Efficacia e sicurezza di ezetimibe in associazione nel paziente anziano

Un'altra popolazione in cui si ricorre alla terapia ipolipemizzante è rappresentata dagli anziani. Anche in questo caso ezetimibe si è rivelato efficace e sicuro come emerge dallo studio ZETELD, condotto in 1053 pazienti di età superiore ai 65 anni ipercolesterolemici, a elevato rischio CV, nei quali ezetimibe era stato aggiunto ad atorvastatina in alternativa al raddoppio della dose di quest'ultima<sup>15</sup>. Dopo 6 settimane di terapia i pazienti trattati con ezetimibe/atorvastatina avevano presentato una maggior riduzione del C-LDL rispetto ai soggetti in cui era stata raddoppiata la dose di statina (-27% vs -13%). La differenza a favore dell'associazione ezetimibe/atorvastatina si è mantenuta anche a 12 settimane (-23% vs -18%). Un numero significativamente maggiore di pazienti

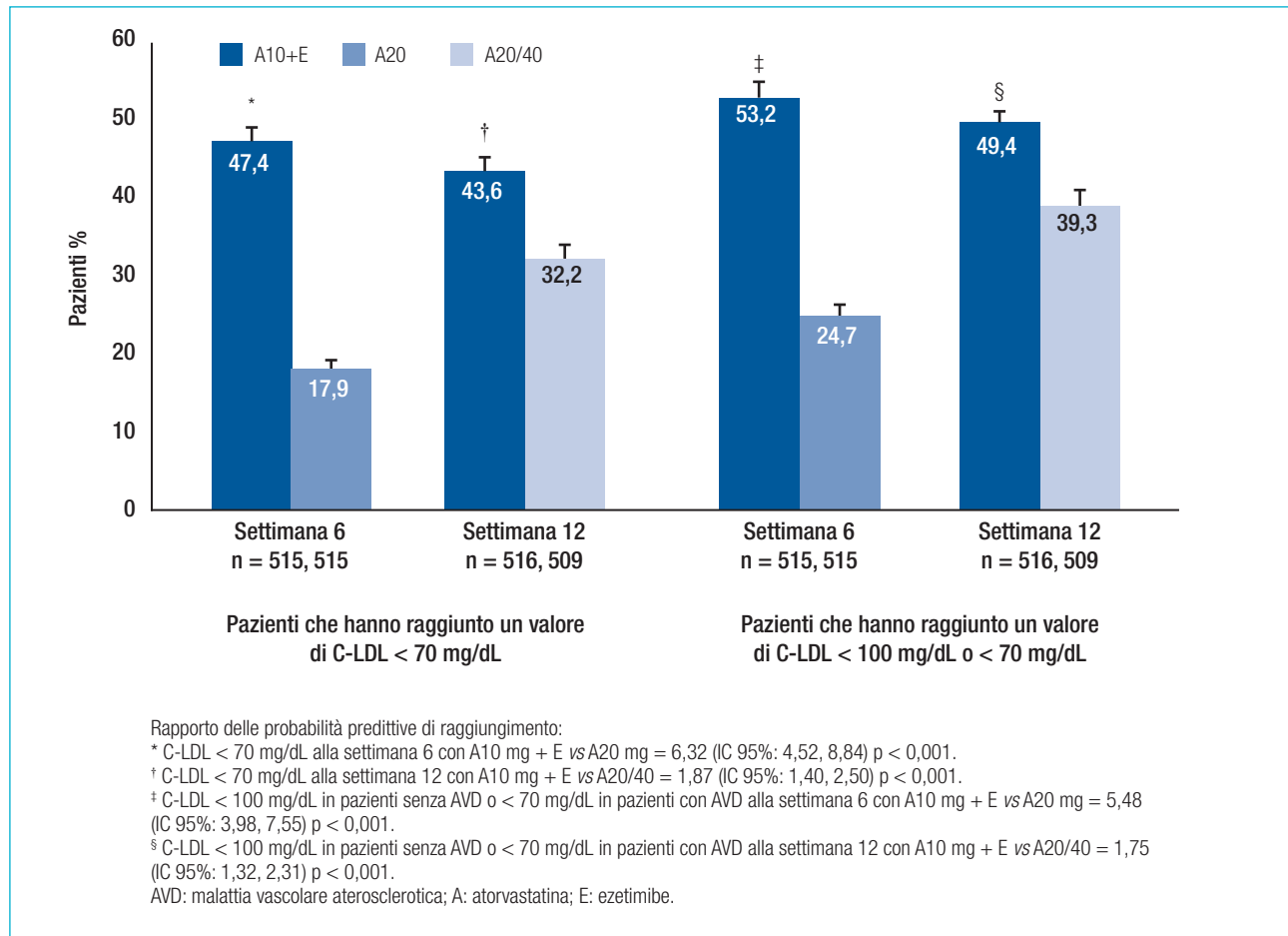
### FIGURA 4.

Effetti dell'associazione ezetimibe/simvastatina rispetto al placebo sui principali eventi aterosclerotici (da Baigent et al., 2011, mod.)<sup>14</sup>.



## FIGURA 5.

Percentuale di pazienti che raggiungono livelli di C-LDL prespecificati alle settimane 6 e 12 (da Zieve et al., 2010, mod.)<sup>15</sup>.



aveva raggiunto i livelli target prefissati di C-LDL (Fig. 5) e l'intero profilo lipidico appariva controllato in maniera significativamente superiore dall'associazione ezetimibe/atorvastatina. Entrambi i trattamenti risultavano ben tollerati e presentavano un profilo di sicurezza simile.

## Conclusione

Un dato comune che emerge dall'analisi dei diversi studi è la conferma della possibilità di ottenere un'ulteriore riduzione e un miglior controllo dei livelli di C-LDL grazie all'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statine. Ciò si traduce non solo nella possibilità che un numero maggiore di pazienti possa raggiungere i target di colesterolo raccomandati dalle linee guida, ma anche in un vantaggio in termini di riduzione degli eventi CV. Ezetimibe è il primo farmaco non-statinico ad aver dimostrato, in asso-

ciazione alle statine stesse, la capacità di incidere sul rischio CV. Questa particolare caratteristica emerge in modo inequivocabile dallo studio IMPROVE-IT, che dimostra come l'ulteriore riduzione del C-LDL, ottenuta con l'aggiunta di ezetimibe, conferisca un beneficio clinico aggiuntivo e clinicamente rilevante. Tutto questo si traduce in un miglioramento della prognosi clinica per tutti i pazienti, inclusi quelli appartenenti a categorie particolari come i nefropatici, i diabetici, i pazienti con sindrome coronarica acuta e gli anziani.

## Bibliografia

- Leitersdorf E. *Cholesterol absorption inhibition: filling an unmet need in lipid-lowering management.* Eur Heart J Suppl 2001;3(Suppl E):E17-23.
- Bays HE, Neff D, Tomassini JE, et al. *Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond.* Expert Rev Cardiovasc Ther 2008;6:447-70.

- Toth PP, Catapano S, Tomassini JE, et al. *Update on the efficacy and safety of combination ezetimibe plus statin therapy.* Clin Lipidol 2010;5:655-84.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.* Eur Heart J 2016;37:2999-3058.
- Averna M, Zaninelli A, Le Grazie C, et al. *Ezetimibe/simvastatin 10/20 mg versus simvastatin 40 mg in coronary heart disease patients.* J Clin Lipidol 2010;4:272-8.
- Stein E, Stender S, Mata P, et al. *Achieving lipoprotein goals in patients at high risk with severe hypercholesterolemia: efficacy and safety of ezetimibe co-administered with atorvastatin.* Am Heart J 2004;148:447-55.
- Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. *Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study).* Am J Cardiol 2011;108:523-30.

- <sup>8</sup> Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. *Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials.* Diabetes Obes Metab 2011;13:615-28.
- <sup>9</sup> Schwartz GG. *Who should receive ezetimibe?* J Am Coll Cardiol 2017;69:922-3.
- <sup>10</sup> Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. *Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes.* N Engl J Med 2015;372:2387-97.
- <sup>11</sup> *Cardiologia Ambulatoriale* 2017;25(3):155-243.
- <sup>12</sup> Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, et al. *Reduction in total cardiovascular events with ezetimibe/simvastatin post-acute coronary syndrome: the IMPROVE-IT trial.* J Am Coll Cardiol 2016;67:353-61.
- <sup>13</sup> Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. *Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention.* J Am Coll Cardiol 2017;69:911-21.
- <sup>14</sup> Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2011;377:2181-92.
- <sup>15</sup> Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, et al. *Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients > or = 65 years of age (from the ZETia in the ELDerly [ZETELD] study).* Am J Cardiol 2010;105:656-63.
- <sup>16</sup> Sommariva D. *Terapia combinata con simvastatina e ezetimibe: lo studio SHARP.* www.sisa.it.