

PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

IMPORTANTI NOVITÀ DALLO STUDIO IMPROVE-IT

Elevati valori di colesterolo LDL rappresentano uno dei principali fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. Per questo, la riduzione di colesterolo LDL nei soggetti a rischio cardiovascolare alto e molto alto, in particolare nella prevenzione secondaria di un attacco cardiaco in soggetti che hanno già avuto un evento cardiovascolare maggiore come un infarto, viene oggi considerata un obiettivo fondamentale da raggiungere per ridurre il rischio di nuovi eventi cardiovascolari.

In questo dossier un inquadramento epidemiologico sulle sindromi coronariche in Italia e un aggiornamento sui risultati dello studio IMPROVE-IT presentati in occasione del congresso di novembre dell'American Heart Association attraverso la voce di Giuseppe Ambrosio, Gaetano M De Ferrari e Alberto Corsini.

Le sindromi coronariche acute in Italia

Fonti: Economia & Politica del Farmaco (settembre 2014), Analisi di 'real world practice' nell'ambito delle sindromi coronariche acute, Aldo Pietro Maggioni, Centro Studi Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO); Greco et al, Giornale Italiano di Cardiologia, vol 15, suppl 1 al n 1, 2014; Blitz 4 Qualità.

L'abbandono delle cure dopo l'infarto al miocardio rappresenta un problema sanitario di prim'ordine. Secondo le ultime rilevazioni, entro i due anni successivi all'infarto, almeno la metà dei pazienti smette di assumere i farmaci prescritti per la prevenzione.

Sulla scorta dei dati Arno relativi al 2010, è possibile mostrare un quadro affidabile sulla situazione italiana per quanto riguarda le sindromi coronariche acute e le terapie messe in atto per trattare l'ipercolesterolemia.

- Le sindromi coronariche acute si presentano nel 3% circa degli adulti assistibili.
- L'età avanzata e il sesso femminile sono più frequentemente presenti nel caso di sindrome

mi coronariche acute rispetto a quanto osservato nei trial clinici.

- La mortalità intraospedaliera per questa patologia è del 7,1%: oltre il doppio di quella riportata nei registri specialistici.
- Nel mondo reale le terapie raccomandate dalle linee guida vengono prescritte meno frequentemente che nei trial clinici.
- Nel corso del follow-up, la probabilità di essere ricoverati nuovamente è superiore al 60% dei casi, e in un terzo di questi la causa è una nuova sindrome coronarica acuta.
- I costi per il sistema sanitario sono determinati prevalentemente dai ricoveri ospedalieri. I farmaci impattano sulla spesa solamente per il 10%.

Inoltre, al momento della dimissione, al paziente viene prescritto un trattamento ipocolesterolemizzante con una statina ad alto dosaggio. Alla prima visita di follow-up tuttavia il 54% dei pazienti presenta valori di colesterolo LDL superiori a 80 mg/dl. Il mancato raggiungimento e mantenimento del target può essere ricondotto ad una ridotta capacità da parte del paziente di aderire in maniera adeguata al trattamento ipocolesterolemizzante, anche a causa degli effetti collaterali legati all'alto dosaggio di statina.

- A 12 mesi dalla dimissione la percentuale di non aderenza è di circa il 24%. Se a questo si aggiunge anche la mancata aderenza volontaria da parte del paziente, si può comprendere come dopo un anno la percentuale di pazienti che continuano a controllare il colesterolo sia estremamente ridotta.
- L'analisi dei dati da SDO, su di un campione di più di un milione di infarti miocardici, conferma, tra l'altro, l'andamento epidemiologico desumibile dalla letteratura: dal 2001 al 2011, infatti, la mortalità intraospedaliera dell'IMA si è progressivamente ridotta dall'11,3% al 9,0% nell'intero gruppo degli infartuati, mentre nel contempo le nuove ospedalizzazioni fatali dalla dimissione a 60 giorni aumentavano dello 0,13% e quelle dalla dimissione a un anno dello 0,53%. ■



Genesi e sviluppo dello studio IMPROVE-IT

A colloquio con **Giuseppe Ambrosio**

Professore Ordinario di Cardiologia, Università di Perugia

In un panorama così ricco di evidenze cliniche, perché è nato uno studio come IMPROVE-IT?

Per certi versi si tratta di una ricerca dalle caratteristiche uniche. Innanzitutto, rispetto a tutti gli studi condotti per la riduzione del rischio cardiovascolare nel paziente con ipercolesterolemia, non prevede esclusivamente l'impiego di una statina. Si tratta di un fatto importante visto che dal 1994, anno in cui è stato pubblicato il famoso studio con la simvastatina (primo trial di intervento di riduzione della colesterolemia con questi farmaci), tutti gli studi di riduzione del rischio cardiovascolare e di riduzione della colesterolemia sono stati condotti con medicinali di questa classe. Ezetimibe ha però un meccanismo d'azione completamente differente rispetto alle statine, agendo sull'assorbimento del colesterolo a livello intestinale. È quindi importante capire come la riduzione del colesterolo ottenuta attraverso un percorso differente da quello delle statine, unita ovviamente alla statina stessa, possa avere effetti benefici e di che entità. Ma non basta. Lo studio IMPROVE-IT prevede l'inserimento nel protocollo di pazienti in una condizione clinica in cui non sempre le statine sono state testate, ovvero in pazienti con sindrome coronarica acuta. Con questa definizione si inquadrano sostanzialmente l'infarto e/o forme di occlusione coronarica di durata leggermente minore, di gravità diversa, che comunque portino il paziente al ricovero in un ambiente di terapia intensiva.

Ci sono ulteriori motivi per considerare questo studio una pietra miliare per la prevenzione cardiovascolare?

Ovviamente. Il trial, ad esempio, ha arruolato un numero mediamente maggiore di pazienti rispetto ad altri studi e soprattutto nell'IMPROVE-IT i pazienti sono stati seguiti nel tempo per un maggior periodo, quindi un follow-up più lungo che consente evidentemente di testare nel modo migliore sia gli effetti benefici sia anche gli eventuali effetti collaterali del trattamento. Avendo un più lungo tempo di osservazione, infatti, le probabilità di cogliere delle differenze emergono più facilmente. Infine, vale la pena di ricordare che i pazienti inseriti nel trial avevano un valore di colesterolo LDL di partenza mediamente più basso di quello riscontrato in altri studi. Questa caratteristica del protocollo ha un doppio obiettivo. È evidente che, quando si fa un trial clinico, sussiste un'ipotesi di vantaggio con la terapia di confronto, altrimenti andremmo a negare un beneficio acclarato

ai pazienti. Per questo, visto che le statine sono dei farmaci estremamente efficaci e scevri di pesanti effetti collaterali, è evidente che non si può testare un altro farmaco in una situazione in cui quello di cui già disponiamo certamente funziona. Per questo l'IMPROVE-IT rappresenta un passo avanti fondamentale. Reclutando pazienti che oltre ad avere una sindrome coronarica acuta hanno un livello non ottimale di colesterolo LDL, e quindi si potrebbero giovare dell'ulteriore riduzione, si 'esplora' una nuova situazione clinica.

C'è qualche altra caratteristica da rimarcare?

Sì. Ezetimibe è da tempo disponibile nella pratica clinica: il medico, in Italia come in altri Paesi, può tranquillamente prescrivere la molecola ai suoi pazienti e quindi non siamo di fronte ad una sperimentazione clinica classica. Non siamo di fronte a possibili interrogativi, tutti da sviscerare, e non stiamo sperimentando l'ignoto. Con questa ricerca puntiamo piuttosto a capire se l'ulteriore riduzione del colesterolo in questa fascia di pazienti, che sono in quella soglia di "non-normalità" ma di "non-eccesso" significativo, possa consentire un ulteriore vantaggio in termini di sopravvivenza e riduzione di ulteriori eventi cardiaci durante il follow-up".

In conclusione, proviamo a riassumere le caratteristiche di IMPROVE-IT.

Punto primo: lo studio ha reclutato i pazienti durante la sindrome coronarica acuta e questi pazienti sono poi stati seguiti naturalmente negli anni. Solo raramente in passato si era presa in esame questa popolazione ed oggi abbiamo pochi dati sull'approccio all'ipercolesterolemia in pazienti reclutati nella fase dell'attacco cardiaco acuto. Punto secondo: si impiega un farmaco di uso comune con un meccanismo di azione specifico completamente distinto da quello delle statine, che anzi si può considerare complementare rispetto ad esse. Già oggi infatti è disponibile l'associazione statina-ezetimibe, che può avere un effetto potenzialmente additivo nel far calare i valori di colesterolo LDL. Infine, i pazienti inseriti nel trial hanno valori di colesterolemia superiori a quanto sarebbe consigliato, ma non così alti come negli studi precedenti. Studiando questa popolazione, possiamo rispondere a due interrogativi. Il primo è se l'ulteriore riduzione del colesterolo, anche in questa fascia di pazienti, sia obiettivamente accompagnata da una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari. Il secondo è valutare i benefici della riduzione del colesterolo in una popolazione di pazienti che è – tecnicamente parlando – leggermente diversa da quanto precedentemente osservato. Si tratta di obiettivi importanti, che potranno indirizzare meglio il medico nella pratica clinica di ogni giorno. ■ ML

Il significato dello studio IMPROVE-IT nella prevenzione cardiovascolare

A colloquio con **Gaetano M De Ferrari**

Responsabile dell'Unità Coronarica e del Centro Clinico di Ricerca Cardiovascolare (CCRC), Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia e Professore di Cardiologia, Scuola di Specializzazione di Cardiologia, Università degli Studi di Pavia

Quali sono le caratteristiche più significative dello studio IMPROVE-IT?

Tecnicamente si tratta di uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco: quindi né il medico né il paziente conoscono la terapia a cui il paziente viene assegnato in maniera casuale o randomizzata. In questo studio i pazienti che avevano avuto una sindrome coronarica acuta nei 10 giorni precedenti sono stati assegnati ad un braccio di trattamento con simvastatina al dosaggio di 40 mg e a un braccio di trattamento con la stessa statina allo stesso dosaggio associata a 10 mg di ezetimibe. Tutti i pazienti hanno ricevuto ovviamente le altre terapie standard per il post-infarto. Il follow-up della ricerca è stato particolarmente lungo, anche perché lo studio si è concluso solamente quando si è raggiunto un certo numero prestabilito di eventi cardiovascolari che costituiscono gli endpoint 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.

Lo studio IMPROVE-IT è, nell'ambito degli studi di prevenzione cardiovascolare, il più lungo trial ad oggi mai realizzato. Può spiegarci come mai si è arrivati a questa durata e le possibili implicazioni sui risultati?

Lo studio IMPROVE-IT è stato originariamente concepito sulla base delle conoscenze disponibili nella primavera del 2005. Tuttavia, il disegno originale venne in seguito modificato a fronte di nuovi dati, tra cui la pubblicazione di una metanalisi CTT (Cholesterol Treatment Trialists). 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.

Con la sua durata di 9 anni e un follow-up medio a 6 anni, l'IMPROVE-IT esce dagli schemi del trial clinico 'tradizionale'. La durata di un RCT (Randomized Controlled Trial), infatti, può difficilmente superare i 5-6 anni perché pazienti e ricercatori non sono vincolabili per periodi troppo lunghi, ed oltre un certo limite

temporale vengono pertanto a mancare le condizioni necessarie per il proseguimento del trial. Nel corso del follow-up un certo numero di pazienti può non presentarsi più alle visite, e nessuna informazione sul loro destino clinico-terapeutico può risultare reperibile ('loss to follow-up'). Inoltre, i pazienti o i medici coinvolti nello studio possono modificare a causa della comparsa di effetti collaterali, della percezione dell'inefficacia terapeutica o per altre ragioni la terapia iniziale o addirittura sostituirla in tutto o in parte con quella indagata nel gruppo parallelo di confronto. Poiché l'analisi dei dati avviene secondo il metodo "intenzione di trattare" (e cioè includendo tutti i pazienti che sono stati randomizzati ad un trattamento indipendentemente dal fatto che lo abbiano poi ricevuto veramente), è evidente che questo cambio di terapia nel corso del follow-up può ridurre in modo importante la potenza statistica originaria dello studio. Per mitigare l'impatto di questi fenomeni si ricorre talvolta all'analisi 'per protocollo' dei risultati, e cioè al paragone di gruppi che hanno seguito in modo preciso la terapia prevista inizialmente, al fine di stimare la possibile entità del beneficio dell'assunzione di un farmaco nella pratica clinica.

Quali erano i principali endpoint dello studio e qual è stato il ruolo dell'Italia nel trial?

Si parla di endpoint (cioè obiettivi) combinati, ovvero la combinazione di alcuni eventi che si ritengono particolarmente importanti. In questo studio, come in molti studi di prevenzione secondaria cardiovascolare, questi eventi sono: la morte cardiovascolare, 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. Per quanto riguarda la seconda parte della domanda, l'Italia ha avuto un ruolo di grande significato nello studio: avendo arruolato 593 pazienti risultiamo la quinta nazione per numerosità a livello mondiale.

Perché si parla di pietra miliare nella ricerca?

Sono stati arruolati nello studio pazienti con livelli di colesterolo LDL relativamente basso, ovvero inferiore a 125 mg/dl in assenza di una terapia con statine, oppure inferiore a 100 mg/dl in caso di terapia con statine a dosi standard già in corso al momento del ricovero e quindi al momento della prima determinazione degli esami del sangue. Globalmente, il fatto di partire con livelli relativamente non elevati di base di colesterolo LDL ha consentito di raggiungere nella gran parte dei pazienti del gruppo con terapia standard, cioè 40 mg di simvastatina, quelli che sono gli obiettivi (target) attualmente consigliati dalla Società Europea di

IL DISEGNO DELLO STUDIO IMPROVE-IT

IMPROVE-IT è 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). Lo studio ha valutato l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, misurati con endpoint composito del primo verificarsi di morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, nuovo ricovero per sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione coronarica (che si è verificata a distanza di 30 o più giorni dall'evento iniziale), nel confronto fra l'associazione ezetimibe/simvastatina verso simvastatina in monoterapia.

Tutti i pazienti partecipanti allo studio hanno iniziato la terapia con ezetimibe/simvastatina 10/40 mg o simvastatina 40 mg. Prima della modifica del 2011 al protocollo di studio, la dose poteva essere titolata a ezetimibe/simvastatina 10/80 mg o simvastatina 80 mg in caso di valori di colesterolo LDL superiori a 79 mg/dl. Lo studio ha arruolato i pazienti entro 10 giorni dal ricovero per sindrome coronarica acuta con un livello di rischio aderente al protocollo, che avevano valori iniziali di colesterolo LDL \leq 125 mg/dl se naïve a farmaco ipolipemizzante, o $<$ 100 mg/dl se in precedente terapia con farmaco ipolipemizzante di efficacia non superiore a simvastatina 40 mg/die.

Il razionale

Lo studio IMPROVE-IT è stato disegnato per stabilire se, abbassando il colesterolo LDL portandolo ben al di sotto di 70 mg/dl associando ezetimibe a una statina, si riducano ulteriormente gli eventi cardiovascolari poiché nei pazienti ad alto rischio trattati con statine, compresi i pazienti in terapia con valori bassi di colesterolo LDL (C-LDL), continua a permanere un rischio cardiovascolare residuo.

Cardiologia. I risultati dello studio hanno mostrato che rispetto ad un gruppo di controllo che raggiungeva in media 69,5 mg/dl di colesterolo LDL, l'aggiunta di ezetimibe ha prodotto un ulteriore calo di 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. Tale riduzione era lievemente maggiore nei pazienti che effettivamente assumevano il farmaco dello studio, come evidenziato dall'analisi "on treatment".

Cosa si aspettava la comunità cardiologica dallo studio?

Vi era una grande attesa per i risultati di questo studio, che avrebbe messo a disposizione una serie di informazioni molto importanti per l'attività clinica quotidiana del cardiologo. Sono due le domande chiave cui questo studio ha permesso di rispondere. Innanzitutto lo studio ha indicato che la correlazione presente tra i valori di LDL e gli eventi cardiovascolari (che mostra una riduzione degli eventi per ogni riduzione delle LDL) è valida anche per valori di LDL estremamente bassi, ovvero al di sotto degli obiettivi terapeutici attuali. In proposito tali risultati hanno colmato un vuoto conoscitivo e dovrebbero essere presi in considerazione dalle future linee guida.

L'altro quesito esplorato è stato relativo alla domanda se l'aggiunta di ezetimibe alla simvastatina, 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 l'ezetimibe l'unico farmaco ipolipemizzante non statinico in grado di dimostrare con certezza una riduzione degli eventi cardiovascolari. Lo studio ha anche mostrato l'ottima tollerabilità di questo farmaco e l'assenza di eventi avversi legati alla sua somministrazione. ■ ML



LA SANITÀ DEMATERIALIZZATA E IL FASCIOLO SANITARIO ELETTRONICO

Il nuovo welfare a bassa burocrazia

di Mauro Moruzzi

Un libro di ampio respiro e di grande attualità, che anticipa e illumina i radicali cambiamenti in atto nel sistema assistenziale e il passaggio verso un welfare "a bassa burocrazia". Gli obiettivi sono ambiziosi: esplorare il mondo di internet che si incontra con quello novecentesco della sanità dei certificati, dei bolli, e delle liste di attesa; capire le dinamiche prorompenti dei sistemi sociotecnici che la Rete forma a partire da questo incontro; tracciare una teoria dell'e-Health, cioè della sanità ad "alta comunicazione" come straordinaria aggregazione in Rete di persone che hanno bisogno e ricevono aiuto.

www.pensiero.it

Numero verde 800-259620

Terapia con ezetimibe e simvastatina: un approfondimento

A colloquio con **Alberto Corsini**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,
Università degli Studi di Milano

Quali sono le principali caratteristiche della molecola ezetimibe e come si differenzia dalle altre terapie ipolipemizzanti a disposizione?

Ezetimibe 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 intestinale, sia esso di natura alimentare che presente nell'intestino, grazie al ricircolo per via biliare. Per questo ezetimibe rappresenta un farmaco ideale da associare alle statine, che invece agiscono a livello del fegato. Una statina che agisce a livello epatico in associazione con ezetimibe 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 il fatto che più del 50% dei pazienti non è a target o non riesce a proseguire nel tempo il trattamento con statine in monoterapia. L'obiettivo dei cardiologi, come ribadiscono le raccomandazioni nazionali e delle principali società scientifiche internazio-

nali, deve essere quello di ottenere riduzioni molto significative dei valori di colesterolo LDL nel sangue, al fine di controllare il rischio cardiovascolare globale. Le statine in monoterapia risultano estremamente importanti in questo senso anche perché sono efficaci in un'elevata percentuale di pazienti. Purtroppo però un'ampia popolazione di persone che dovrebbe raggiungere target precisi di colesterolo LDL non riesce ad ottenere i risultati desiderati, anche perché le statine ad alte dosi possono dare problemi di tollerabilità, oltre ovviamente alle difficoltà di aderenza al trattamento. L'associazione con ezetimibe rappresenta quindi un valore aggiunto, sia in termini di tollerabilità che soprattutto in termini di efficacia, perché due farmaci con meccanismi d'azione diversi possono comportare un beneficio importante.

Quali pazienti possono beneficiare della terapia di associazione con ezetimibe?

Penso che oggi la terapia di associazione vada consigliata innanzitutto ai soggetti che non riescono ad arrivare al target di colesterolo LDL, specie se sono ad elevato rischio cardiovascolare 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 il cardiologo non consideri raggiunti i risultati desiderati occorre pensare ad un'associazione con ezetimibe piuttosto che a un incremento del dosaggio della statina prescelta. Raddoppiando il dosaggio della statina, infatti, mediamente si ottiene una riduzione ulteriore dei valori di colesterolo LDL pari al 5-6%. L'associazione della statina con ezetimibe porta invece ad un 20% di vantaggio ulteriore in termini di calo delle LDL: questo significa non solo che l'associazione farmacologica risulta maggiormente efficace, ma che con questa strategia si arriva a ridurre il rischio di miocardico, che cresce con l'incremento della dose della statina. Questo tipo di risultati si è osservato anche modificando la statina prescelta per la cura, scegliendone in seconda battuta una più potente e più efficace nel ridurre la colesterolemia LDL. Ma anche in queste circostanze l'associazione tra statina a basso dosaggio ed ezetimibe offre risultati migliori. Alla luce del considerevole gap esistente tra le raccomandazioni delle linee guida e i livelli di colesterolo LDL effettivamente raggiunti nella pratica clinica reale, l'esigenza di ricorrere a strategie terapeutiche alternative alla statina risulta molto marcata. I risultati dello studio IMPROVE-IT confermano come l'efficacia ipolipemizzante di ezetimibe associato alla statina si traduca in una riduzione addizionale e significativa del rischio CV. Tali risultati assumono un'importanza notevole nel rafforzare il ruolo della doppia inibizione con ezetimibe come strategia di elezione per il raggiungimento del target. ■ ML

GLUCOSE	97	89
UREA NITROGEN, SERUM	17	17
CREATININE, SERUM	1.5	H 1.26
BUN/CREATININE RATIO	11.3	
SODIUM, SERUM	144	
POTASSIUM, SERUM		
CHLORIDE, SERUM		
MAGNESIUM, SERUM		
CALCIUM, SERUM		
PHOSPHORUS, SERUM		
URIC ACID, SERUM		
ALBUMIN, SERUM		
GLOBULIN, SERUM		
PROTEIN, SERUM		
A/G RATIO		
BILIRUBIN, SERUM		
BILIRUBIN, TOTAL		
ALKALINE PHOSPHATASE, SERUM		
IRON, SERUM		
IRON BINDING CAPACITY, SERUM		
% SATURATION		
GGT		35
LD, SERUM		177
AST (SGOT)	19	21
ALT (SGPT)	23	36
CHOLESTEROL, SERUM	234	H 188
TRIGLYCERIDES, SERUM	117	209 H
HDL CHOLESTEROL	48	37 L
LDL	163	H 109
CHOL/HDL RATIO	4.9	5.1 H
TSH, 3RD GENERATION	3.02	3.27
WBC	7.0	
RBC	5.43	