

## 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