

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