

■ CARDIOLOGIA

Studio IMPROVE-IT, pietra miliare in prevenzione cardiovascolare

È dimostrato che le statine riducono il rischio di eventi cardiovascolari del 35-45% ma, a dispetto della significatività del dato, questi farmaci non permettono di controllare del tutto l'insorgenza di eventi cardiovascolari, pertanto il rischio residuo per i pazienti che hanno già subito in evento cardiovascolare maggiore rimane elevato. È proprio su questo aspetto che si è concentrato lo studio IMPROVE-IT, il primo trial disegnato per stabilire se un ulteriore abbassamento del colesterolo LDL, a partire da valori già molto bassi fino a valori <55 mg/dL, possa determinare un ulteriore beneficio, in termini di riduzione di eventi cardiovascolari in soggetti in prevenzione secondaria, grazie all'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statina.

► Un obiettivo centrato in pieno

Lo studio IMPROVE-IT ha raggiunto l'endpoint primario e tutti gli endpoint secondari compositi d'efficacia: i pazienti in terapia con ezetimibe/simvastatina hanno avuto un numero significativamente inferiore di eventi cardiovascolari maggiori (misurati dall'endpoint composito di mortalità per cause cardiovascolari,

infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, nuovo ricovero per angina instabile e rivascolarizzazione coronarica verificatisi a distanza di almeno 30 giorni dall'evento iniziale) rispetto ai pazienti trattati con la sola simvastatina. I risultati sono stati presentati al congresso dell'American Heart Association (Chicago, 14-19 novembre 2014).

"I dati dello studio IMPROVE-IT rappresentano una pietra miliare nella storia della prevenzione cardiovascolare secondaria - ha commentato **Gaetano De Ferrari**, Professore di Cardiologia, Scuola di Specializzazione di Cardiologia, Università degli Studi di Pavia - Si tratta dello studio con il maggior numero di eventi nella storia della cardiologia e questo ci ha permesso di confermare la teoria del "lower is better", cioè più bassi sono i valori LDL migliore è la prognosi del paziente. L'importanza di questa novità è tale da farci ritenere opportuno che le nuove linee guida siano riscritte in tempi brevi sulla base di questo studio".

Obiettivo del trial, che ha coinvolto oltre 18mila pazienti, era valutare se una riduzione spinta del livello di colesterolo LDL (al di sotto di 70 mg/dl) ottenuta associando ezeti-

mibe al trattamento con statina riduceva ulteriormente gli eventi cardiovascolari nei pazienti che, nonostante un trattamento con statine, continuano ad avere un rischio cardiovascolare residuo.

► Sintesi dei risultati

Nello studio IMPROVE-IT i valori di colesterolo LDL nei gruppi di confronto erano molto bassi. A 1 anno, il valore medio di colesterolo LDL era di 53 mg/dL nel gruppo in terapia con ezetimibe/simvastatina e di 70 mg/dL nel gruppo in terapia con simvastatina, con una differenza fra i gruppi di 17 mg/dL. Nel 2005, quando è stato avviato lo studio IMPROVE-IT, negli Stati Uniti il valore obiettivo di colesterolo LDL raccomandato per i pazienti con sindrome coronarica acuta e altri gruppi considerati ad altissimo rischio di eventi cardiovascolari era <70 mg/dL. I precedenti studi d'esito cardiovascolare sulle statine non avevano come target il raggiungimento di livelli così bassi di colesterolo LDL. All'avvio dello studio, il valore medio basale del colesterolo LDL era di circa 95 mg/dL. Tra i pazienti nuovi (naive) al trattamento (circa due terzi dei pazienti),

il valore medio basale di C-LDL era di 101 mg/dL. Tra i pazienti che all'arruolamento erano in precedente terapia ipolipemizzante, il valore medio basale di C-LDL era di 80 mg/dL.

I pazienti nello studio IMPROVE-IT sono stati inizialmente randomizzati a ricevere ezetimibe/simvastatina 10/40 mg o simvastatina 40 mg. I pazienti sono stati seguiti per un massimo di nove anni, con follow-up mediano di circa sei anni.

Oltre al risultato significativo relativo all'endpoint primario composito d'efficacia, i pazienti in terapia con ezetimibe/simvastatina hanno avuto riduzioni significative rispetto ai pazienti in terapia con simvastatina da sola, relativamente a tre endpoint secondari compositi d'efficacia, ovvero:

- l'endpoint composito di mortalità per tutte le cause, eventi coronarici maggiori e ictus non fatale si è verificato nel 38.7% dei pazienti in terapia con ezetimibe/simvastatina rispetto al 40.3% dei pazienti trattati con simvastatina da sola (hazard ratio: 0.948, p=0.034);

- l'endpoint composito di mortalità per cardiopatia ischemica (CHD), infarto del miocardio non fatale e rivascolarizzazione coronarica urgente con angioplastica primaria (PCI) o impianto di bypass aorto-coronarico (CABG) a distanza di almeno 30 giorni dalla randomizzazione si è verificato nel 17.5% dei pazienti con ezetimibe/simvastatina e nel 18.9% dei pazienti con sola simvastatina (hazard ratio: 0.912, p=0.016);

- l'endpoint composito di mortalità per cause cardiovascolari, infarto del miocardio non fatale, angina instabile documentata con necessità di ricovero, tutte le rivascolarizzazioni (coronariche e non coronariche) a distanza di almeno 30 giorni dalla randomizzazione, e ictus non fatale si è verificato nel 34.5% dei pazienti in terapia con ezetimibe/simvastatina e nel 36.2% dei pazienti trattati con simvastatina da sola (hazard ratio: 0.945, p=0.035).

► I commenti degli esperti italiani

“Si tratta di risultati che ci aspettavamo da molto tempo poiché sono passati quasi dieci anni dal suo inizio - ha commentato **Giuseppe Ambrosio**, Professore Ordinario di Cardiologia dell'Università di Perugia. La sua durata e gli obiettivi ambiziosi hanno aumentato l'attesa. La lunga durata dello studio è un fatto positivo per la comunità scientifica perché sono stati esplorati con maggiore precisione sia gli effetti collaterali sia gli effetti benefici, per i quali servono molti anni di follow-up. Il risultato è stato molto interessante per due motivi: intanto perché ha dato una solida base al concetto che il colesterolo particolarmente basso sia ulteriormente utile in pazienti che abbiano un profilo di rischio elevato; inoltre, dal punto di vista culturale emerge che questo abbassamento è stato ottenuto non ricorrendo solamente alla statina ma con un farmaco che ha

un meccanismo d'azione completamente diverso”.

Dello stesso avviso **Pasquale Perrone Filardi**, Professore di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II: “Tutto questo si dimostra per la prima volta con un farmaco non statinico: ad oggi l'ezetimibe è l'unico farmaco che riduce il rischio cardiovascolare nel range di colesterolemia al di sotto dei 70 mg/dl e questi mi sembrano dati essenziali. Non mi aspettavo questi risultati, pensavo che stessimo andando verso un possibile effetto 'plateau' dove il rischio cardiovascolare per ulteriori riduzioni ancora più intense della colesterolemia LDL fosse molto difficile da scalfire. Invece questi dati ci hanno dimostrato che stiamo ancora in una zona di possibile riduzione e che con l'ezetimibe oggi si può realizzare”.

“I risultati dello studio IMPROVE-IT sono estremamente interessanti perché ridurre i livelli di colesterolemia oltre livelli già rigorosi può portare un incremento nella protezione cardiovascolare nei pazienti ad alto rischio. Incremento che coinvolge non soltanto una riduzione degli eventi coronarici ma anche una riduzione molto significativa, superiore al 20%, degli eventi cerebrovascolari”, conclude il Professor **Giuseppe Mancia**, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Direttore Centro di Epidemiologia e Trial Clinici, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano.