

# TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI IN PREVENZIONE CV

## La trasferibilità dei nuovi studi

Fra i farmaci ipolipemizzanti, le statine sono quelli con maggiori prove sulla prevenzione di eventi cardiovascolari (CV). In precedenti pacchetti informativi è stato valutato il loro profilo di efficacia e sicurezza sia in prevenzione cardiovascolare secondaria<sup>1,2</sup> che primaria.<sup>3</sup>

Per quanto riguarda gli omega3, un RCT ha evidenziato la loro efficacia nel post-infarto.<sup>4,5</sup>

Negli ultimi mesi sono stati pubblicati **nuovi studi randomizzati controllati (RCT)** con l'obiettivo di valutare l'efficacia di terapie ipolipemizzanti per nuove indicazioni terapeutiche. Si tratta di studi che - a parte uno - non permettono un confronto fra terapie, avendo utilizzato il **placebo** come termine di riferimento. L'efficacia dei farmaci è stata valutata in situazioni cliniche o in **popolazioni diverse** rispetto a quelle che più frequentemente usano questi farmaci.

Specificamente, questi RCT hanno valutato l'efficacia di:

- rosuvastatina in pazienti con scompenso cardiaco di natura ischemica (studio CORONA);<sup>6</sup>
- rosuvastatina e omega3 in pazienti con scompenso cardiaco di natura ischemica e non (studi GISSI-HF);<sup>7,8</sup>



- rosuvastatina in pazienti senza pregressi eventi CV selezionati sulla base di livelli elevati di proteina C-reattiva ad alta sensibilità ( $\geq 2$  mg/L) e LDL < 130 mg/dL (studio JUPITER);<sup>10</sup>
- Ezetimibe + simvastatina in pazienti con ipercolesterolemia familiare nello studio ENHANCE<sup>17</sup> e in pazienti con stenosi aortica nello studio SEAS.<sup>19</sup>

Questo Pacchetto Informativo si propone di valutare i risultati dei nuovi RCT e la loro trasferibilità nella pratica clinica.

### Nelle pagine successive...

Rosuvastatina in pazienti con scompenso. Studi CORONA e GISSI-HF	2-3
Rosuvastatina in prevenzione CV primaria. Studio JUPITER	4-5
Ezetimibe + simvastatina ...benefici clinici da dimostrare	6-7
Considerazioni conclusive	8
Dati di prescrizione e bibliografia	risguardo

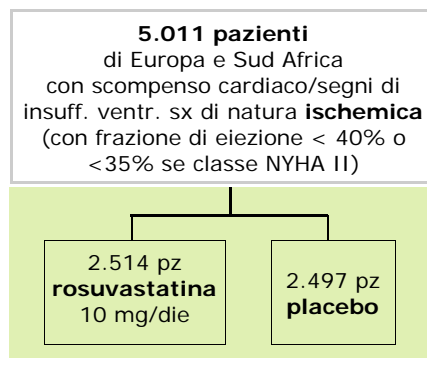
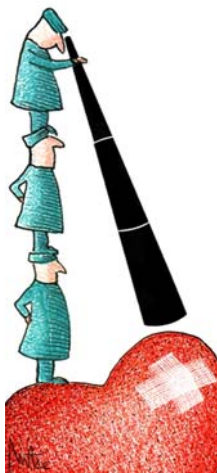
# Rosuvastatina in pazienti con scompenso cardiaco

## studi CORONA e GISSI-HF

Due studi, CORONA<sup>6</sup> e GISSI-HF<sup>7</sup> (quest'ultimo condotto interamente in Italia), sono i primi RCT che hanno valutato l'efficacia della rosuvastatina su esiti clinicamente rilevanti. Gli studi sono stati condotti su pazienti con scompenso cardiaco moderato-grave o segni di insufficienza ventricolare sx trattati secondo le correnti linee guida (LG).

Nell'ambito del GISSI-HF è stata inoltre valutata l'efficacia della supplementazione di omega3.<sup>8</sup> Le principali caratteristiche degli studi sono riportate di seguito.

### IL DISEGNO DELLO STUDIO CORONA



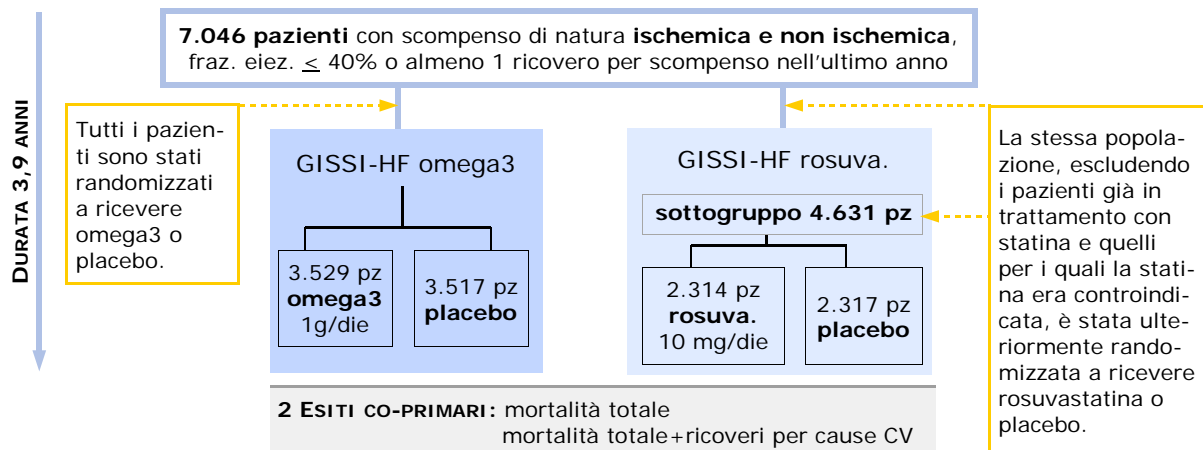
**DURATA 2,7 ANNI**

#### POPOLAZIONE STUDIATA

Età media (anni)	73
Pazienti con scompenso di natura ischemica	100%
NYHA III-IV	63%
Pregresso infarto	60%
Frazione di eiezione media	31%
LDL medie	138 mg/dL

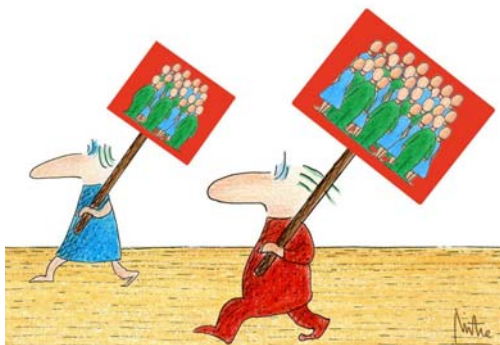
**1 ESITO PRIMARIO:** mortalità CV + IMA e ictus non fatale

### IL DISEGNO DEGLI STUDI GISSI-HF<sup>9</sup>



POPOLAZIONE STUDIATA	Gissi-HF omega3	Gissi-HF rosuva.
Età media (anni)	67	68
Scompenso di natura ischemica	50%	40%
NYHA III-IV	37%	37%
Pregresso infarto	42%	33%
Frazione di eiezione ≤ 40%	91%	90%
LDL medie (mg/dL)	ND	123
Pregresso uso di statine	23%	ND

ND = non disponibile



# Nessun ruolo per la rosuvastatina nello scompenso

## risultati degli studi CORONA e GISSI-HF

I pazienti dello studio CORONA presentavano mediamente una funzione ventricolare sx più compromessa: avevano tutti frazione di eiezione <40% e la percentuale di pazienti con NYHA di grado III-IV era maggiore (63 vs 37%).

Il trattamento con rosuvastatina 10 mg/die ha ridotto in modo consistente le LDL (-44% nello studio CORONA e -32% nel GISSI-HF).

In entrambi gli studi, nonostante la riduzione delle LDL, **la rosuvastatina non ha ridotto significativamente la frequenza degli esiti clinici primari**. I dati di sicurezza suggeriscono una buona tollerabilità del farmaco.

**Tabella 1.** Principali risultati degli studi CORONA e GISSI-HF rosuvastatina.

	CORONA			GISSI-HF rosuva.		
	rosuva.	placebo	differenza	rosuva.	placebo	differenza
<b>Esiti clinicamente rilevanti</b>						
Esito primario composito	27,5%	29,3%	NS	57,1%	56,1%	NS
Mortalità totale	29,0%	30,4%	NS	28,8%	28,1%	NS
Pz ricoverati per cause CV	43,9%	46,6%	-2,7%	45,2%	46,3%	NS
<b>Esiti surrogati</b>						
Variaz. LDL nel gruppo rosuva.	-44% (a 3 mesi)			-32% (a 1 anno)		
Variaz. HDL nel gruppo rosuva.	+4% (a 3 mesi)			NS		

NS = statisticamente non significativo

### Commenti

La maggior frequenza di eventi nello studio GISSI-HF è dovuta alla differenza nell'esito composito rispetto allo studio CORONA (nel GISSI sono inclusi i ricoveri per cause CV).

Nello studio CORONA si è evidenziata una riduzione statisticamente significativa di circa il 3% dei pazienti ricoverati per cause CV (esito secondario).

### Quale trasferibilità?

Valutando nel complesso queste prove **la rosuvastatina non sembra offrire, nei pazienti scompensati, benefici clinici aggiuntivi rispetto alla terapia standard**. Il miglioramento delle LDL non è associato alla riduzione di esiti clinicamente rilevanti.

## OMEGA3 IN PAZIENTI SCOMPENSATI? L'ALTRA PARTE DEL GISSI-HF

In una popolazione con scompenso di natura ischemica/non ischemica, la supplementazione con 1 g/die di omega3 per circa 4 anni riduce del 2% sia la mortalità totale sia la frequenza assoluta di mortalità + ricoveri per cause cardiovascolari. Tuttavia, tale dato è statisticamente significativo solo in un'analisi che considera la correzione di alcuni piccoli sbilanciamenti fra i gruppi randomizzati.

Lo studio non aveva dimensioni sufficienti per stabilire la riduzione della mortalità a causa di aritmie (una delle ipotesi sul meccanismo di azione degli omega3), ma ha rilevato una differenza statisticamente significativa dell'1% (3% vs 4%) sui ricoveri dovuti ad aritmie ventricolari.

Non è risultata alcuna differenza di tollerabilità fra omega3 e placebo.

**Tabella 2.** Principali risultati dello studio GISSI-HF omega3.

	omega3	placebo	differenza
Esito primario composito	56,7%	59,0%	-2,3%
Mortalità totale	27,3%	29,1%	-1,8%

Queste differenze sono ai margini della significatività statistica correggendo per alcuni piccoli sbilanciamenti fra i gruppi randomizzati.

### In conclusione: nello scompenso statine NO, dati non conclusivi per gli omega3

- Gli studi GISSI-HF e CORONA non mostrano benefici clinici della rosuvastatina nei pazienti con scompenso.
- Lo studio GISSI-HF suggerisce un possibile beneficio clinico degli omega3 nei pazienti con scompenso. Si tratta tuttavia dell'unico RCT realizzato finora per verificare questa ipotesi; è auspicabile una conferma di tali dati prima di definire il ruolo degli omega3 nella terapia dello scompenso.
- Rosuvastatina e omega3 non sono attualmente registrati per lo scompenso cardiaco.

# Rosuvastatina in prevenzione CV primaria

## studio JUPITER

Nell'ambito di una linea di ricerca che valuta la rilevanza di marker biologici diversi dalle LDL come fattori predittivi del rischio cardiovascolare, nel novembre 2008 è stato pubblicato lo JUPITER, uno studio su vasta scala.<sup>10</sup> Lo studio aveva l'obiettivo di valutare se la rosuvastatina fosse efficace in prevenzione CV primaria, in pazienti con colesterolemia LDL < 130 mg/dL (livello target per il basso rischio) e con livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (PCR<sub>AS</sub>) ≥ 2 mg/L. Lo studio è stato interrotto dopo 1,9 anni, anticipatamente rispetto ai tempi previsti (3,5 anni), perché dopo un'analisi "ad interim" si è ritenuto che i benefici del trattamento con rosuvastatina fossero già evidenti.

Tabella 3. Principali caratteristiche dello studio JUPITER.

STUDIO JUPITER	
<b>Criteri di inclusione (pazienti valutati: 89.890)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Età &gt;50 anni (&gt;60 anni se donne)</li> <li>Senza pregressi eventi CV o diabete</li> <li>LDL &lt; 130 mg/dL</li> <li>PCR<sub>AS</sub> ≥ 2 mg/L</li> </ul>
<b>Popolazione</b> <b>N=17.802</b> <b>pazienti inclusi</b>	<p>Età media: 66 anni</p> <p>62% uomini</p> <p>41% con sindrome metabolica (vedi sotto)</p> <p>BMI (body mass index) mediano: 28,3</p> <p>PCR<sub>AS</sub> mediana: 4,2 mg/L</p> <p>LDL mediana: 108 mg/dL</p> <p>HDL mediana: 49 mg/dL</p> <p>Glicemia mediana: 94 mg/dL</p>
<b>Intervento</b>	Rosuvastatina 20 mg/die (N=8901)
<b>Controllo</b>	Placebo (N=8901)
<b>Outcome primario</b>	Combinato: pazienti con infarto, ictus, rivascolarizzazioni, ricovero per angina, mortalità cardiovascolare
<b>Tempo (durata)</b>	1,9 anni (interrotto)



### Una popolazione selezionata e in sovrappeso

- Oltre che da livelli bassi di LDL ed elevati di PCR<sub>AS</sub>, questa popolazione si caratterizza per il sovrappeso: il BMI è >25 in oltre il 75% dei pazienti e >28 in più del 50%.
- In più del 40% dei casi è presente una sindrome metabolica (vedi box in basso a sinistra).
- Desto perplessità che gli sperimentatori non abbiano offerto interventi di counselling sugli stili di vita a pazienti con queste caratteristiche.
- E' stata selezionata una popolazione molto compliante (si può calcolare che circa l'8% dei pazienti arruolabili siano stati esclusi per scarsa compliance in una fase di run-in precedente alla randomizzazione).<sup>11</sup>

### Sindrome metabolica: un indicatore di elevato rischio CV?

La sindrome metabolica (SM) è un'associazione di fattori di rischio CV variamente definita. Gli autori dello studio JUPITER adottano la definizione dell'American Heart Association /National Institute of Health,<sup>12</sup> che indica con questo termine la presenza di almeno 3 dei seguenti 5 fattori di rischio CV:

- accumulo di grasso addominale (circonferenza addominale ≥ 102 cm negli uomini o 88 cm nelle donne);
- trigliceridi elevati (≥ 150 mg/dL);
- HDL ridotte (< 40 mg/dL negli uomini o < 50 mg/dL nelle donne);
- glicemia > 100 mg/dL (nello JUPITER sono stati esclusi i pazienti con glicemia > 125 mg/dL);
- PA sistolica ≥ 135 mmHg o PA diastolica ≥ 85 mmHg.

### PCR<sub>AS</sub>: un marker, non un fattore di rischio

Uno studio pubblicato nel 2008 su circa 50.000 persone ha mostrato che, sebbene esista una correlazione fra PCR<sub>AS</sub> ed eventi CV, questa non è presente quando gli elevati livelli di PCR<sub>AS</sub> sono su base genetica.<sup>13</sup>

Tali risultato avvalorano l'ipotesi che la PCR<sub>AS</sub> non dovrebbe essere considerata un determinante patogenetico ma piuttosto un marker di infiammazione in quanto si associa all'evento cardiovascolare, ma non lo determina. Inoltre i fattori di rischio CV associati alla PCR<sub>AS</sub> non sono noti.

# I risultati dello studio JUPITER

## luci e ombre

Gli autori, estrapolando a 2 anni i risultati dello studio, affermano che **si evita un evento cardiovascolare maggiore ogni 95 pazienti trattati con rosuvastatina (20 mg/die) per 2 anni**. Su questo risultato incide per oltre il 50% la riduzione delle rivascolarizzazioni.

Nel periodo di studio si osserva, inoltre, una **riduzione della mortalità totale dello 0,6%** con la rosuvastatina.

Va tuttavia segnalato l'**aumento delle nuove diagnosi di diabete** nel gruppo dei trattati con rosuvastatina.

### Risultati dello JUPITER: per quale popolazione?

I pazienti studiati, pur con bassi valori di colesterolo LDL, non possono essere definiti "a basso rischio cardiovascolare": più del 75% era sovrappeso e più del 40% aveva una sindrome metabolica (anche se i diabetici erano stati esclusi).

Non è noto se si sarebbero raggiunti risultati analoghi in pazienti con caratteristiche simili ma con PCR<sub>AS</sub> normale.



**Tabella 4.** Principali risultati dello studio JUPITER calcolati a 1,9 anni (tutte le differenze sono statisticamente significative).

Studio JUPITER	rosuva.	placebo	differenza
Esito primario combinato	1,6%	2,8%	-1,2%
Infarto (fatale e non)	0,3%	0,8%	-0,5%
Ictus (fatale e non)	0,4%	0,7%	-0,3%
Rivascolarizzazioni	0,8%	1,5%	-0,7%
Mortalità totale	2,2%	2,8%	-0,6%
Diabete (nuove diagnosi)	3,0%	2,4%	+0,6%

### PCR<sub>AS</sub>: evidenze ad oggi non sufficienti per uno screening

Lo JUPITER non può fornire informazioni dirette sull'utilità della PCR<sub>AS</sub> nella decisione di prescrivere una statina, perchè:

- lo studio ha adottato una strategia di screening usando la PCR<sub>AS</sub> ma non ne ha valutato l'efficacia, infatti non sono state confrontate popolazioni con PCR<sub>AS</sub> elevate e non elevate;<sup>14</sup>
- non è noto se l'efficacia del trattamento vari al variare dei livelli basali di PCR<sub>AS</sub>;
- non è noto quanto sia frequente un livello di PCR<sub>AS</sub> ≥ 2 mg/dL nella popolazione italiana.

Inoltre il test per il dosaggio della PCR<sub>AS</sub> non è ancora disponibile di routine in tutte le realtà e necessita di ulteriori validazioni per tale uso.

### Interruzione precoce degli studi

Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che l'interruzione precoce degli studi, pratica sempre più frequente con gli studi sponsorizzati, può determinare una sovrastima dei risultati.<sup>15</sup>

### ...e conflitti di interesse

Lo JUPITER è stato sponsorizzato dalla ditta che produce rosuvastatina e il ricercatore principale è anche co-inventore di un brevetto per il test della PCR ad alta sensibilità detenuto dal Brigham and Women's Hospital di Boston (USA).

### In conclusione: trattare in base alla PCR<sub>AS</sub>?

La trasferibilità dei risultati dello studio JUPITER, pur interessanti, è limitata dal momento che:

- lo studio non valuta l'efficacia di una strategia di screening basata sul dosaggio della PCR<sub>AS</sub>;
- non è chiaro se l'efficacia del trattamento con rosuvastatina possa dipendere dal livello iniziale di PCR<sub>AS</sub>, considerando l'elevata frequenza di obesità e di sindrome metabolica nella popolazione selezionata;
- nell'ambito dello studio non è stato offerto un intervento di counselling sugli stili di vita a pazienti con queste caratteristiche;
- non è noto quanto frequente sia un livello di PCR<sub>AS</sub> ≥ 2 mg/dL nella popolazione italiana.

# Ezetimibe + simvastatina

... benefici clinici da dimostrare

La combinazione ezetimibe (10 mg) + simvastatina (20-40-80 mg) si è dimostrata particolarmente attiva nella riduzione della colesterolemia. In particolare, ai massimi dosaggi impiegati (10/80 mg) è stata dimostrata una riduzione delle LDL superiore al 60%.<sup>16</sup> Tuttavia, per definire il ruolo di un farmaco in terapia è necessario che la sua efficacia venga dimostrata, oltre che su esiti surrogati (nel caso specifico, colesterolo LDL), anche su esiti clinicamente rilevanti (morbilità e mortalità CV).

Di seguito e nella pagina a fianco sono presentati i due principali RCT attualmente disponibili su ezetimibe + simvastatina, a parte gli studi registrativi che ne hanno valutato l'efficacia solo sui parametri lipidici.

Entrambi pubblicati nel 2008, hanno suscitato un ampio dibattito a causa della loro incerta rilevanza clinica e scarsa trasferibilità.



## STUDIO ENHANCE: esplora esiti surrogati

Lo studio ENHANCE<sup>17</sup> ha l'obiettivo di dimostrare che l'associazione di ezetimibe (10 mg/die) + simvastatina (80 mg/die) sia più efficace della sola simvastatina (80 mg/die) nel ridurre la progressione dell'aterosclerosi in pazienti con ipercolesterolemia familiare dopo due anni di trattamento. Tale parametro è stato misurato come ispessimento parietale nelle carotidi e nelle arterie femorali, utilizzando metodiche ultrasonografiche.

STUDIO ENHANCE		
<b>Popolazione</b> <b>N=720 pazienti</b> (età fra 30 e 75 anni con ipercolesterolemia familiare: LDL>210 mg/dL)	Età media (anni)	46
	Uomini	51%
	Precedente uso di statine	81%
	LDL media	318 mg/dL

### RISULTATI NEGATIVI ...

La combinazione ezetimibe + simvastatina:

- non ha ridotto lo spessore della parete carotidea: si è osservato, infatti, un aumento di 0,011 mm nel gruppo trattato con l'associazione, partendo da uno spessore di circa 0,70 mm. In studi analoghi che confrontavano statine ad alte dosi contro basse dosi si era invece osservata una diminuzione di spessore pari a circa 0,031 mm.<sup>18</sup> L'interpretazione dei dati osservati è quanto meno incerta, visto che si vanno a valutare parametri di piccole dimensioni e difficile misurazione, e con una limitata predittività clinica;<sup>18</sup>
- ha ridotto la colesterolemia LDL di ulteriori 51 mg/dL rispetto alla sola simvastatina;
- non ha modificato i valori di HDL e trigliceridi.

### ... E CRITICITÀ DERIVANTI DALLA SCELTA DELL'ESITO PRINCIPALE

A prescindere dai risultati lo studio appare di rilevanza clinica modesta, non avendo l'obiettivo di dimostrare una riduzione di esiti clinicamente rilevanti (eventi CV). Le sue dimensioni (720 pazienti trattati per 2 anni) non sarebbero state comunque sufficienti per evidenziare una differenza su tale tipo di esito; infatti nei due anni dello studio si sono verificati eventi CV solo in 7 pazienti trattati con simvastatina e in 10 trattati con terapia combinata.

La valutazione sulla rilevanza clinica dello studio sarebbe stata la stessa anche se i risultati sulla riduzione dello spessore parietale delle carotidi fossero stati statisticamente significativi.

# Ezetimibe + simvastatina

## ...benefici clinici da dimostrare

### STUDIO SEAS: uno studio di nicchia

Lo studio SEAS<sup>19</sup> ha confrontato gli effetti del trattamento con ezetimibe 10 mg/die + simvastatina 40 mg/die vs placebo su 1.873 pazienti con stenosi aortica lieve-moderata asintomatica, ipotizzando un rallentamento nella progressione della stenosi e quindi un minor ricorso ad interventi di sostituzione valvolare aortica.

Tabella 5. Principali risultati dello studio SEAS.

	Ezetimibe + simvastatina 10/40 mg	placebo	differenza
<b>Esito primario combinato</b> (sostituzioni valv. aortiche, IMA, ictus non emorragico, rivascolarizzazioni, ricoveri per angina, scompenso, morte per cause CV)	35,3%	38,2%	NS
• sostituzioni valvolari aortiche	28,3%	29,9%	NS
<b>Eventi ischemici</b>	15,7%	20,1%	-4,4%
• rivascolarizzazioni	7,3%	10,8%	-3,5%

NS = statisticamente non significativo

Il confronto verso placebo non permette di valutare il "valore aggiunto" di ezetimibe rispetto alla sola simvastatina.

La scelta dell'**esito primario** appare poco coerente con l'obiettivo: è stato infatti utilizzato un indicatore composto di eventi CV maggiori, piuttosto che le sostituzioni valvolari da sole.

#### Scarsa trasferibilità dei risultati

Dopo 4,4 anni il trattamento **non riduce**, rispetto al placebo, l'esito primario combinato in cui oltre agli **eventi cardiovascolari maggiori** sono considerate le **sostituzioni valvolari**. Anche le sostituzioni valvolari da sole (forse l'indicatore più interessante rispetto alla popolazione scelta) non si sono ridotte.

Gli eventi cardiovascolari ischemici si sono invece ridotti del 4,4%, soprattutto per la riduzione degli interventi di rivascolarizzazione. Si tratta, tuttavia, di un esito secondario osservato in una popolazione a rischio CV elevato (20% di eventi ischemici nel gruppo placebo a 4 anni). Simili risultati sono stati osservati in analoghe condizioni di rischio con la sola statina.

Considerando il tipo di **popolazione selezionata** (con stenosi aortica) i risultati di questo RCT **non sembrano generalizzabili** alla maggior parte dei pazienti trattati nella pratica clinica.



### Ezetimibe + simvastatina e tumori: associazione non dimostrata

Lo studio SEAS ha evidenziato un aumento dell'incidenza di tumori (+ 3,6%) e della relativa mortalità (+ 1,6%).

Dall'analisi di altri 2 RCT di ampia numerosità (oltre 20.000 pazienti in totale) attualmente in corso con ezetimibe + simvastatina, è emerso solo un trend di aumento della *mortalità* da tumori.<sup>20</sup> Gli autori di questa analisi manifestano tuttavia dubbi sulla plausibilità di tale dato, perché comunque non si osserva un aumento com-

pletivo di nuovi casi di tumore.

A seguito di questi dati, la Food and Drug Administration condurrà ulteriori analisi per verificare la sicurezza dell'ezetimibe.<sup>21</sup>

Un aumento dell'incidenza dei tumori in seguito all'uso di statine era stata ipotizzata anche negli anni scorsi da alcune analisi secondarie di singoli RCT. Tale ipotesi è stata tuttavia smentita da una recente metanalisi.<sup>22</sup>

# TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI

## Che cosa aggiungono e non aggiungono i nuovi studi

### ROSUVASTATINA

Nel 2007 e nel 2008 sono stati pubblicati i primi 3 RCT che hanno valutato l'efficacia della rosuvastatina su esiti clinicamente rilevanti.

- **Studi CORONA e GISSI-HF (rosuvastatina):** in **pazienti con scompenso cardiaco** di natura ischemica e non ischemica, non hanno dimostrato l'efficacia della rosuvastatina (10 mg/die) nella prevenzione di eventi CV (pag. 3-4).

- **Studio JUPITER:** in pazienti in **prevenzione primaria** con **LDL < 130 mg/dL** e **PCR<sub>AS</sub> ≥ 2 mg/L**, ha dimostrato che un trattamento con rosuvastatina (20 mg/die) per 2 anni riduce di 1,2% mortalità e morbilità CV (indicatore composito) rispetto al placebo (pag. 4).

La **trasferibilità** dei risultati, pur interessanti, è **limitata**: i pazienti studiati non possono essere definiti "a basso rischio CV" (più del 75% era sovrappeso e più del 40% aveva una sindrome metabolica) e non è noto se si sarebbero raggiunti risultati analoghi in pazienti con caratteristiche simili ma PCR<sub>AS</sub> normale. Lo studio, inoltre, non permette di stabilire il ruolo della PCR<sub>AS</sub> nella decisione di utilizzare una statina.

### OMEGA3

Lo studio GISSI-HF (omega3) suggerisce un loro possibile beneficio clinico in pazienti con scompenso cardiaco. Essendo tuttavia l'unico RCT realizzato finora, è auspicabile una conferma dei risultati ottenuti per definire il ruolo degli omega3 nella terapia dello scompenso (pag. 4).

### EZETIMIBE + SIMVASTATINA

Oltre agli studi registrativi (che hanno valutato solo parametri lipidici), due recenti RCT sull'efficacia dell'associazione **ezetimibe + simvastatina**, hanno suscitato un ampio dibattito per la loro incerta rilevanza clinica e scarsa trasferibilità.

- **Studio ENHANCE:** ha valutato l'effetto dell'associazione farmacologica sull'ispessimento parietale delle carotidi (esito surrogato) in pazienti con ipercolesterolemia familiare senza rilevare differenze rispetto alla sola simvastatina (pag. 6).
- **Studio SEAS:** ha valutato l'associazione rispetto al placebo su esiti CV in una popolazione selezionata (pazienti con stenosi aortica), senza dimostrare una riduzione degli interventi di sostituzione valvolare aortica (pag. 7).

### Ipolipemizzanti

#### I farmaci più recenti possono candidarsi a sostituire quelli vecchi?

In prevenzione secondaria CV, le statine che si sono dimostrate efficaci nella riduzione degli eventi clinicamente rilevanti sono: simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina. Non esistono studi di confronto diretto fra queste statine, somministrate alle dosi standard consigliate, che dimostrino la superiorità di una rispetto a un'altra su eventi CV. Simvastatina, pravastatina e fluvastatina hanno perso il brevetto e possono essere considerati farmaci di prima scelta per la maggior parte dei pazienti (vedi *Pacchetto Informativo 4/2008*).<sup>2</sup>

Rosuvastatina: non ci sono studi in prevenzione secondaria CV su esiti clinicamente rilevanti. I recenti studi su pazienti con scompenso cardiaco hanno fornito risultati negativi pur confermandone un buon profilo di sicurezza.

Dallo studio JUPITER emergono risultati interessanti in prevenzione primaria; la loro trasferibilità clinica è però limitata.

Ezetimibe+simvastatina: gli studi disponibili hanno incerta rilevanza clinica e scarsa trasferibilità.

Gli ipolipemizzanti più recenti possono rappresentare un'alternativa in pazienti che non hanno raggiunto i target di colesterolemia LDL con i vecchi farmaci.



### Questa pubblicazione va citata come:

**Formoso G, Capelli O, Maestri E, Magrini N, Marata AM.** Terapie ipolipemizzanti in prevenzione CV. La trasferibilità dei nuovi studi. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2009; 1: 1-8

### Pacchetti Informativi sui Farmaci n.1/2009

Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena  
**CeVEAS** - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200 - Fax 059 435222

**Direttore responsabile:** Nicola Magrini

**Vicedirettori:** Anna Maria Marata, Giulio Formoso

**Editing e grafica:** Barbara Paltrinieri

**Elaborazione dati:** Claudio Voci

**Disegni:** Mitra Divshali

**Stampa:** Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni, Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 23/03/2009  
Tiratura 9700 copie. Inviato ai medici di medicina generale. Disponibile on line all'indirizzo [www.ceveas.it](http://www.ceveas.it)

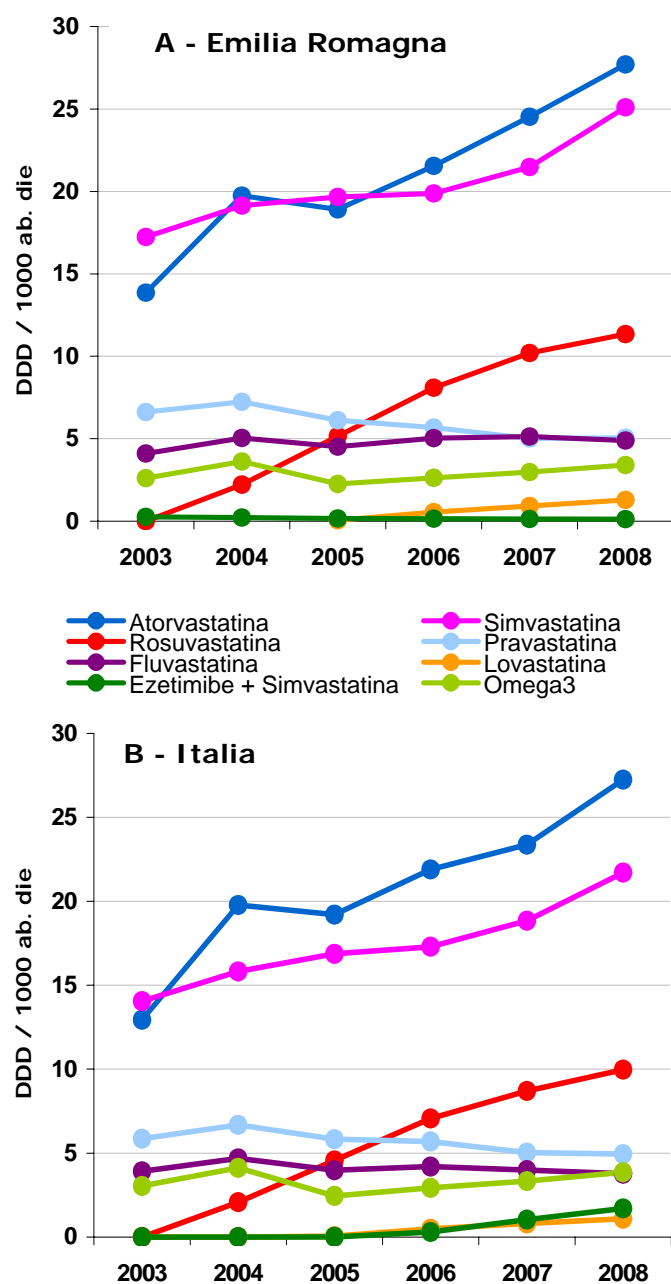
Registrazione al Tribunale di Modena n.1787 del 27/02/2006

ISSN 1972-3245



## Dati di prescrizione

I farmaci ipolipemizzanti più prescritti sia nella regione Emilia Romagna che su tutto il territorio nazionale sono atorvastatina e simvastatina (brevetto scaduto nel 2006). Negli ultimi anni si osserva un rapido incremento prescrittivo della rosuvastatina (commercializzata nel 2004), che attualmente si colloca al terzo posto per quantità prescritte. Gli omega3, la cui prescrizione a carico del SSN è stata limitata dal novembre 2004 alla prevenzione secondaria e all'ipertrigliceridemia, sono in lieve, costante incremento. L'associazione ezetimibe + simvastatina, commercializzata dalla fine del 2005, sembra non aumentare in Emilia Romagna, ma il dato non riporta il consumo riferibile alla distribuzione diretta dei farmaci.



**Figura 1 A,B.** Consumo territoriale di alcuni farmaci ipolipemizzanti in Emilia-Romagna (Fonte: flusso AFT Regione Emilia-Romagna) e in Italia (Fonte: Rapporto Osmed gennaio - settembre 2008). I dati del 2008 sono proiezioni.

## BIBLIOGRAFIA

1. Benefici e rischi delle statine. *Pacchetto Informativo*. 2001;2:1-6. Disponibile al sito: <http://www.ceveas.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/32> (ultimo accesso: 09/03/2009)
2. Formoso G et al. Prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. *Pacchetti Informativi sui Farmaci*. 2008;4:1-16. Disponibile al sito: <http://www.ceveas.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/208> (ultimo accesso: 09/03/2009)
3. Capelli O et al. Statine in prevenzione primaria. A chi sono utili? *Pacchetto Informativo*. 2005;13:1-12. Disponibile al sito: <http://www.ceveas.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/21> (ultimo accesso: 09/03/2009)
4. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999;354:447-55
5. Capelli O et al. Omega3. Quale ruolo in terapia? *Pacchetto Informativo*. 2005;13:1-4. Disponibile al sito: <http://www.ceveas.it/flex/cm/pages/ServeBLOB.php/L/IT/IDPagina/20> (ultimo accesso: 09/03/2009)
6. Kjekshus J et al. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2007;357:2248-61
7. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1231-9
8. GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372:1223-30
9. Tavazzi L et al. Rationale and design of the GISSI heart failure trial: a large trial to assess the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and rosuvastatin in symptomatic congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:635-41
10. Ridker PM et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207.
11. Supplement to Ridker PM et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359:2195-207. Disponibile al sito <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0807646/DC1> (ultimo accesso: 02/03/2009)
12. Grundy SM et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52
13. Zacho J et al. Genetically Elevated C-Reactive Protein and Ischemic Vascular Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1897-908
14. Hlatky MA. Expanding the Orbit of Primary Prevention — Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med*. 2008;359:2280-2
15. Montori V et al. Randomized trials stopped early for benefit. A systematic review. *JAMA*. 2005;294:2203-9
16. FDA information on Vytorin (ezetimibe/simvastatin). Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021687s0221bl.pdf> (ultimo accesso 09/03/2009)
17. Kastelein JJP et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43
18. Brown BG et al. Does ENHANCE Diminish Confidence in Lowering LDL or in Ezetimibe? *N Engl J Med*. 2008;358:1504-7
19. Rossebø AB et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-56
20. Peto R et al. Analyses of Cancer Data from Three Ezetimibe Trials. *N Engl J Med*. 2008;359:1357-66
21. Drazen JM et al. Ezetimibe and Cancer — An Uncertain Association. *New Engl J Med*. 2008;359:1398-9
22. Dale KM et al. Statin and cancer risk. A meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:74-80

