

## La terapia con farmaci ipolipidemizzanti in prevenzione secondaria è più efficace nei pazienti anziani che in quelli più giovani - I risultati di una sottoanalisi dello studio IMPROVE-IT

I pazienti più anziani sembrerebbero quelli che traggono il maggior beneficio da una terapia ipolipidemizzante intensiva con simvastatina ed ezetimibe, dopo sindrome coronarica acuta: questi i risultati di una sotto-analisi dello studio IMPROVE-IT, recentemente pubblicata sulla rivista *JAMA Cardiology*.

IMPROVE-IT è stato il primo studio clinico, nel 2015, a dimostrare l'efficacia in termini di prevenzione secondaria di un farmaco ipolipidemizzante di classe diversa da quella delle statine, l'ezetimibe, al dosaggio di 10 mg al giorno in associazione a simvastatina 40 mg, rispetto alla sola simvastatina 40 mg, in una popolazione di pazienti con recente sindrome coronarica acuta (SCA). I risultati del trial hanno confermato la validità del principio "lower is better", in quanto una riduzione ulteriore del colesterolo LDL di circa il 24% ottenuta con l'aggiunta di ezetimibe 10 mg/die (livello medio di colesterolo LDL di 53.2 mg/dL a 1 anno), rispetto alla sola simvastatina 40 mg/die (livello medio di colesterolo LDL di 69.9 mg/dL a 1 anno), si è associata ad una riduzione significativa del 6.4% dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, angina instabile richiedente ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica ed ictus). L'entità della riduzione degli eventi in relazione alla riduzione del colesterolo LDL osservata nello studio è risultata coerente rispetto a quella stimata da una importante meta-analisi precedentemente pubblicata dal gruppo *Cholesterol Trialists Collaborators* (CTC), che aveva dimostrato che la riduzione del colesterolo LDL di 1 mmol/L (38.7 mg/dL) si associa ad una riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori pari al 23% nell'arco di 5 anni. Questo dato ha confermato quindi la cosiddetta "ipotesi delle LDL", cioè che il beneficio delle statine si eserciti prevalentemente attraverso la riduzione del livello di colesterolo LDL, rispetto alla cosiddetta "ipotesi delle statine", cioè che la riduzione degli outcomes si eserciti prevalentemente attraverso presunti effetti pleiotropici delle statine.

Già nel trial originale era emersa un'interazione tra età ed efficacia della terapia simvastatina/ezetimibe, così come il trattamento era risultato più efficace nei sottogruppi di pazienti a più elevato rischio cardiovascolare: diabete mellito, pregressa rivascolarizzazione coronarica chirurgica, e pregresso ictus. Ciò nonostante, nella pratica clinica quotidiana l'aderenza a lungo termine alla terapia con ipolipidemizzanti, nei pazienti dopo SCA è piuttosto scarsa, soprattutto nei più anziani, per via di una percepita incertezza dell'efficacia a lungo termine di tale trattamento in una popolazione con limitata aspettativa di vita, e la preoccupazione di una scarsa tollerabilità e sicurezza in soggetti con pluricomorbidità e polifarmacoterapia. In effetti l'evidenza scientifica sull'efficacia dei farmaci ipolipidemizzanti, statine in particolar modo, in questa classe di pazienti, è assai scarsa: basti pensare che nella sopracitata meta-analisi del CTC, su 187.000 pazienti, appena l'8% rientrava nella fascia di età maggiore di 75 anni.

Degli 18,144 pazienti arruolati e riportati nella pubblicazione originale dell'IMPROVE-IT, 5,173 (28.5%) avevano alla randomizzazione età compresa tra 65 e 74 anni, e 2,798 (15.4%) avevano età maggiore o uguale a 75 anni. La riduzione dell'incidenza dell'endpoint primario nei pazienti in trattamento con simvastatina ed ezetimibe è risultata più spiccata nei pazienti con età maggiore di 75 anni, con una riduzione assoluta del rischio dell'8.7% ed un *hazard ratio* pari a 0.80 (95% CI, 0.70-0.90,  $P = 0.02$ ), rispetto ai pazienti di età minore di 65 anni (riduzione assoluta 0.9%; HR 0.97, 95% CI, 0.90-1.05) ed età compresa tra 65 e 74 anni (riduzione assoluta 0.8%; HR, 0.96; 95% CI, 0.87-1.06). La riduzione del rischio assoluto risultava quindi 10 volte maggiore circa nei pazienti di età maggiore di 75 anni, e per conseguenza il numero necessario per prevenire un evento al follow-up (NNT) risultava di 11 nei pazienti di età maggiore di 75 anni, e di 125 nei pazienti di età minore. Non si è evidenziata invece significativa differenza nel tasso di effetti collaterali. Probabilmente come discusso dagli stessi autori, il maggior beneficio riscontrato in questi pazienti riflette il loro elevato rischio.

Maggiori informazioni in quest'ambito saranno fornite dallo studio STAREE in cui 18,000 pazienti ultrasettantenni in prevenzione primaria, saranno randomizzati a trattamento con atorvastatina 40 mg o placebo.

### Riferimenti

Bach RG et al. Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019 Jul 17

Cannon CP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.