

Current **Therapeutics**

Anno XXI, N. 3, luglio 2018

Un nuovo punto di vista nella gestione del paziente con ipercolesterolemia: focus su ezetimibe

A cura di **Furio Colivicchi**

U.O.C. Cardiologia, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri, ASL Roma 1



Springer Healthcare Communications

**Un nuovo punto di vista nella gestione del paziente con ipercolesterolemia:
focus su ezetimibe**

Anno XXI, N. 3, luglio 2018

ISBN 978 88 6756 408 8

ISSN 2035 0236

Redazione

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Sara di Nunzio

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli

Loredana Biscardi

Francesca Piras

Mary Rusconi

Valentina Salvo



Springer Healthcare Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2018 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Current Therapeutics. Registrazione del Tribunale di Milano n. 473 del 7 agosto 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di xxxx 2018 da xxxx

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli Autori che si sono assunti la responsabilità di quanto riportato nei loro testi e non riflette necessariamente quelli di Springer Healthcare Italia S.r.l.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Questa pubblicazione è stata realizzata grazie al contributo educativo non condizionato di *Neopharmed Gentili*.

Un nuovo punto di vista nella gestione del paziente con ipercolesterolemia: focus su ezetimibe

Controllo dell'ipercolesterolemia e riduzione del rischio cardiovascolare

Gli studi epidemiologici condotti a partire dagli anni Cinquanta del secolo scorso (*Seven Countries Study, Framingham Heart Study, MRFIT*) hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione diretta tra livelli plasmatici di colesterolo e incidenza di manifestazioni cliniche di malattia cardiovascolare (CV) aterosclerotica. In particolare, le evidenze scientifiche indicano, in modo univoco, l'esistenza di un rapporto semi-lineare tra incidenza di malattie CV e valori di colesterolo plasmatico. Il numero di eventi CV avversi cresce, infatti, in modo progressivo con l'aumento dei valori del colesterolo plasmatico^[1].

Le statine^[2] ed ezetimibe^[3] sono farmaci di dimostrata efficacia nel ridurre i valori del colesterolo plasmatico. Tale effetto favorevole sull'assetto lipidico si accompagna a una significativa riduzione del rischio di eventi CV avversi e il miglioramento della prognosi clinica è proporzionale all'entità della riduzione del colesterolo plasmatico^[2,3]. Tuttavia, mentre ezetimibe ha un profilo di tollerabilità particolarmente favorevole^[2], in una percentuale di pazienti non

trascurabile (15-25%) la terapia con statine si associa a significativi effetti collaterali o reazioni avverse^[4]. Questi eventi sfavorevoli determinano una riduzione dell'aderenza alla terapia con statine e ne limitano in modo sostanziale l'efficacia nella riduzione del rischio CV^[4]. **Negli ultimi anni, pertanto, molti pazienti con ipercolesterolemia e con una possibile intolleranza alle statine ricorrono, in modo del tutto autonomo, oppure su indicazione medica, a prodotti alternativi alle stati-**

ne stesse per modificare i propri livelli di colesterolo plasmatico.

Inoltre, anche pazienti con sindrome metabolica utilizzano in alcuni casi prodotti diversi dalle statine per abbassare i livelli di colesterolo^[5]. È opinione comune, tanto tra i professionisti quanto nel-

la popolazione generale, che queste sostanze "naturali", appartenenti al grande gruppo degli integratori alimentari, possano ridurre il colesterolo plasmatico senza significativi problemi di sicurezza. Di recente, a questi preparati è stato assegnato il nome generale di "nutraceutici", ossia "sostanze contenute negli alimenti cui sono attribuiti effetti benefici sulla salute"^[6]. Come noto, tali preparati non sono rimborsati dal Servizio sanitario nazionale e la spesa per

Negli ultimi anni molti pazienti con ipercolesterolemia e con una possibile intolleranza alle statine ricorrono, in modo del tutto autonomo, oppure su indicazione medica, a prodotti alternativi alle statine stesse per modificare i propri livelli di colesterolo plasmatico

il loro acquisto è interamente sostenuta da chi ne decide l'assunzione.

Integratori alimentari per il trattamento dell'ipercolesterolemia

Anche se a molti altri integratori alimentari viene attribuita un'azione sul colesterolo plasmatico, le evidenze scientifiche riguardanti meccanismi d'azione ed efficacia clinica risultano sostanzialmente limitate^[7]. Tra gli integratori con effetto ipocolesterolemizzante, l'estratto di riso rosso fermentato (RRF) è quello maggiormente conosciuto. La capacità del RRF di ridurre i livelli di colesterolo LDL è legata al suo contenuto di monacolina K, sostanza con struttura chimica identica a lovastatina, una statina commercializzata in Italia e in molti altri Paesi. Come le statine, la monacolina K è un inibitore dell'enzima HMG-CoA reduttasi, enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo. Oltre alla monacolina K, il RRF contiene altre monacoline, come pure campesterolo, fibre e niacina^[8].

L'EFSA in un claim del 2011 ha convalidato una dose efficace di monacolina K pari a 10 mg/die per il mantenimento dei livelli normali di C-LDL. In aggiunta l'FDA ha posto le stesse restrizioni della lovastatina sull'uso della monacolina K^[9]. Studi controllati con placebo hanno dimostrato un effetto ipocolesterolemizzante del RRF, con una riduzione del colesterolo totale in misura variabile dal 16% al 31% e del colesterolo LDL dal 22% al 32%^[10]. Va tuttavia tenuto presente che nei vari studi disponibili la dose di RRF risulta molto variabile e con essa, naturalmente, anche il contenuto in monacolina K. In alcuni di questi studi, infatti, sono state impiegate dosi di monacolina K anche superiori a 10 mg/die, fino a

24 mg/die^[7,10,11]. Le ampie variazioni nella quantità di monacolina K contenuta negli integratori a base di RRF (fino a 60 volte), unitamente alla possibile variazione interindividuale nella risposta a una particolare dose di RRF, rendono difficile una valutazione della reale efficacia e della sicurezza di questi supplementi^[11].

In effetti, negli ultimi anni sono apparse diverse segnalazioni riguardanti gli effetti collaterali avversi associati all'uso di integratori a base di RRF. In Europa i sistemi di sorveglianza per gli integratori alimentari esistono solo in alcuni Paesi, tra cui Francia e Italia. In Francia, in un periodo di quattro anni sono state raccolte 30 segnalazioni relative agli integratori con RRF. Gli eventi avversi segnalati riguardavano sintomi muscolari, alterazioni degli enzimi epatici, reazioni allergiche, cutanee e gastrointestinali^[12]. Nell'ambito del sistema di sorveglianza italiano, negli ultimi 15 anni sono state rilevate numerose reazioni avverse sospette legate all'assunzione di integratori alimentari contenenti RRF^[13]. In particolare, le reazioni avverse consistevano in mialgie e/o aumento del CPK (37%), rabdomiolisi (2%), danno epatico (19%), reazioni gastrointestinali (23%), reazioni cutanee (17%) e altre reazioni (2%). Nel 70% dei casi si trattava di soggetti di sesso femminile. Nel 25% dei casi la reazione ha richiesto il ricovero in ospedale; in oltre un quarto dei casi (27%) le reazioni erano classificate come gravi.

Da questa analisi emerge come il profilo di tollerabilità degli integratori a base di RRF risulti essere simile a quello delle statine^[13]. Tra l'altro, il RRF risulta essere anche un inibitore di alcune isoforme del citocromo P450 (1A2 e 2C19) e della glicoproteina P. Questo significa che esistono potenziali interazioni con molti farmaci,

con possibile rischio di eventi avversi, di fatto non prevedibili^[11].

In aggiunta, alcuni studi dimostrano che il contenuto di monacolina dei prodotti a base di RRF è molto variabile e che alcuni preparati possono essere contaminati da micotossine e altre so-

stanze tossiche, oltre a essere potenzialmente soggetti a instabilità alla luce e al calore^[11,13]. In particolare, il RRF può essere inquinato dalla citrinina, una nefrotossina elaborata da molti generi fungini come *Penicillium*, *Aspergillus* e *Monascus*; questa micotossina, oltre ad avere un effetto dannoso sui reni, potrebbe avere anche potenziali effetti teratogeni e genotossici^[14]. Poiché questi fattori possono ridurre l'efficacia dell'integratore e causare effetti dannosi sulla salute, è indispensabile la determinazione della loro quantità precisa e delle loro caratteristiche fisico-chimico-biologiche^[15]. Proprio per questo motivo, in assenza di un'adeguata standardizzazione, la *Food and Drug Administration* statunitense ha emesso avvisi di cautela per i consumatori nel 2007 e nel 2013 affinché non si acquistino su Internet prodotti a base di RRF^[16]. La purezza di questi preparati non è infatti adeguatamente verificabile.

L'uso di integratori e di sostanze di origine vegetale con possibili effetti terapeutici è aumentato enormemente negli ultimi tre decenni e si ritiene che fino all'80% delle persone in tutto il mondo possano fare affidamento, almeno occasionalmente, su questi prodotti per una parte dei bisogni sanitari primari^[17]. **La loro origine "naturale" non rappresenta di per sé una ga-**

La loro origine "naturale" non rappresenta di per sé una garanzia di innocuità, visto che molti farmaci tradizionali, come per esempio la digitale, hanno un'origine vegetale. Inoltre, come noto, anche in natura esistono sostanze estremamente tossiche, quali, per esempio, alcuni funghi o la cicuta

ranza di innocuità, visto che molti farmaci tradizionali, come per esempio la digitale, hanno un'origine vegetale. Inoltre, come noto, anche in natura esistono sostanze estremamente tossiche, quali, per esempio, alcuni funghi o la cicuta.

Nell'insieme, anche se alcune di queste sostanze hanno mostrato un potenziale terapeutico promettente, molte di esse rimangono scarsamente conosciute e il loro uso è controllato in modo inadeguato. La conseguenza di ciò è una conoscenza insufficiente della loro modalità d'azione, delle possibili reazioni avverse, delle controindicazioni e delle interazioni con prodotti farmaceutici propriamente detti e altri alimenti.

Esiste poi un altro problema di rilievo, legato al fatto che i preparati commerciali di nutraceutici sono spesso miscele di vari composti, diversi tra loro per caratteristiche chimico-fisiche, effetti biologici e dosaggio. Nei fatti, i singoli preparati risultano difficilmente comparabili, creando ulteriore confusione nella scelta e nella prescrizione^[18]. Altro problema normativo è costituito dal fatto che questi prodotti, di fatto inquadrati come "alimenti", non dovrebbero poter vantare azioni di tipo preventivo o terapeutico, ovvero essere impiegati con finalità terapeutiche. L'art. 7 del Reg. (UE) 2011/1169 dispone, infatti, che "le informazioni sugli alimenti non attribuiscono a tali prodotti la proprietà di prevenire, trattare o guarire una malattia umana, né possono fare riferimento a tali proprietà"^[19].

Prescindendo dal RRF, altri integratori nutraceutici, spesso proposti per ridurre i livelli di

colesterolo, comprendono i prodotti a base di fibre alimentari, fitosteroli, soia, policosanoli e berberina^[7].

Le evidenze a supporto di positivi effetti metabolici di alcuni nutraceutici hanno indotto molte aziende del settore a sviluppare preparati (alimenti o integratori) contenenti più composti potenzialmente attivi, con possibili vantaggi in termini di efficacia del prodotto. La riduzione della dose dei singoli componenti, inoltre, migliorerebbe la tollerabilità complessiva di questi preparati^[20]. Attualmente i dati disponibili nella letteratura scientifica sono relativamente scarsi^[21] e non vi sono evidenze certe che supportino un effetto sinergico ipocolesterolemizzante dei componenti delle varie combinazioni nutraceutiche disponibili^[7].

La posizione delle Società scientifiche

Sulla base dell'insieme delle evidenze disponibili, la SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi) e la SID (Società Italiana di Diabetologia), nel loro *Position Statement* sui nutraceutici, hanno evidenziato come **“l'impiego dei nutraceutici**

SISA e SID hanno evidenziato come l'impiego dei nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante non possa essere considerato sostitutivo di misure consolidate di intervento farmacologico ipolipemizzante

ad azione ipocolesterolemizzante non possa essere considerato sostitutivo di misure consolidate di intervento farmacologico ipolipemizzante”, specialmente nelle categorie di pazienti a elevato rischio CV. “La sorveglianza delle prescrizioni e delle auto-meditazioni, il controllo dell'adeguatezza delle dosi assunte e della continuità dell'integrazione alimentare, la verifica da parte delle autorità deputate ai controlli alimentari e dei farmaci sono elementi di assoluto rilievo che devono essere implementati per pro-

muovere un uso sicuro e razionale dei nutraceutici più efficaci e che godano del migliore profilo di tollerabilità”^[7,22].

In particolare, da quanto esposto emerge la necessità di una migliore regolamentazione degli integratori a base di RRF. La disponibilità di maggiori informazioni sulla precisa composizione di questi prodotti, sulle quantità effettive dei loro componenti e sulla loro purezza dovrebbe rappresentare un primo passo nella giusta direzione. Il consumatore e anche i medici prescrittori dovrebbero essere meglio informati in merito alla composizione dei singoli preparati e ai possibili effetti collaterali. Particolare cautela è auspicabile nel caso in cui il prodotto nutraceutico sia assunto insieme a farmaci. L'indicazione all'utilizzo di questi prodotti dovrebbe, infatti, rimanere sotto il controllo medico, così come il follow-up per quanto riguarda l'efficacia e la sicurezza. Infine, ci si dovrebbe chiedere se questi prodotti

debbano continuare a essere considerati solo degli integratori alimentari o piuttosto non debbano essere trattati come farmaci, almeno in alcuni casi. In particolare, vista la loro natura, si ritiene che i prepara-

ti contenenti RRF dovrebbero essere soggetti a controlli analoghi a quelli previsti per i farmaci^[11].

Il ruolo di ezetimibe nella gestione dell'ipercolesterolemia

Preso atto dei rilevanti limiti dei preparati nutraceutici, quali possibili agenti terapeutici dovrebbero essere impiegati in alternativa alle statine nella gestione clinica dell'ipercolesterolemia? Quali altre possibilità dovrebbero essere prese in

considerazione dal medico? Come già detto **la terapia con statine è gravata da un rischio non trascurabile di fenomeni di intolleranza, riscontrabile nel 15-25% dei pazienti avviati al trattamento. In questo contesto, la prima scelta terapeutica, come raccomandato anche dalla Nota**

13 AIFA^[23], dovrebbe essere sempre rappresentata da ezetimibe.

Questo farmaco è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, appartenente alla classe dei 2-azetidioni. Ezetimibe si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino, dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, agendo a livello di una proteina transmembrana: la NPC1L1. Si ritiene che ezetimibe interagisca con questa proteina, inibendo

La terapia con statine è gravata da un rischio non trascurabile di fenomeni di intolleranza, riscontrabile nel 15-25% dei pazienti avviati al trattamento. In questo contesto, la prima scelta terapeutica, come raccomandato anche dalla Nota 13 AIFA, dovrebbe essere sempre rappresentata da ezetimibe, un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo

la capacità di trasporto del colesterolo (**Figura 1**)^[24]. L'assorbimento non è influenzato dalla somministrazione concomitante di cibo, per cui ezetimibe può essere assunto indipendentemente dai pasti.

La capacità di ezetimibe di inibire l'assorbimento del colesterolo è stata valutata nello

studio di Sudhop et al. in cui erano stati inclusi pazienti di età compresa tra i 18 e i 55 anni che presentavano un valore di colesterolo LDL (C-LDL) compreso tra 130 e 180 mg/dl^[25]. Dopo un periodo di trattamento di 2 settimane con ezetimibe è stato possibile documentare come i tassi di assorbimento del colesterolo frazionato si attestassero intorno al $49,8 \pm 13,8\%$ nel caso del placebo e al $22,7 \pm 25,8\%$ con ezetimibe, con una riduzione dell'assorbimento del 54% nei soggetti in terapia con il farmaco attivo (**Figura 2**).

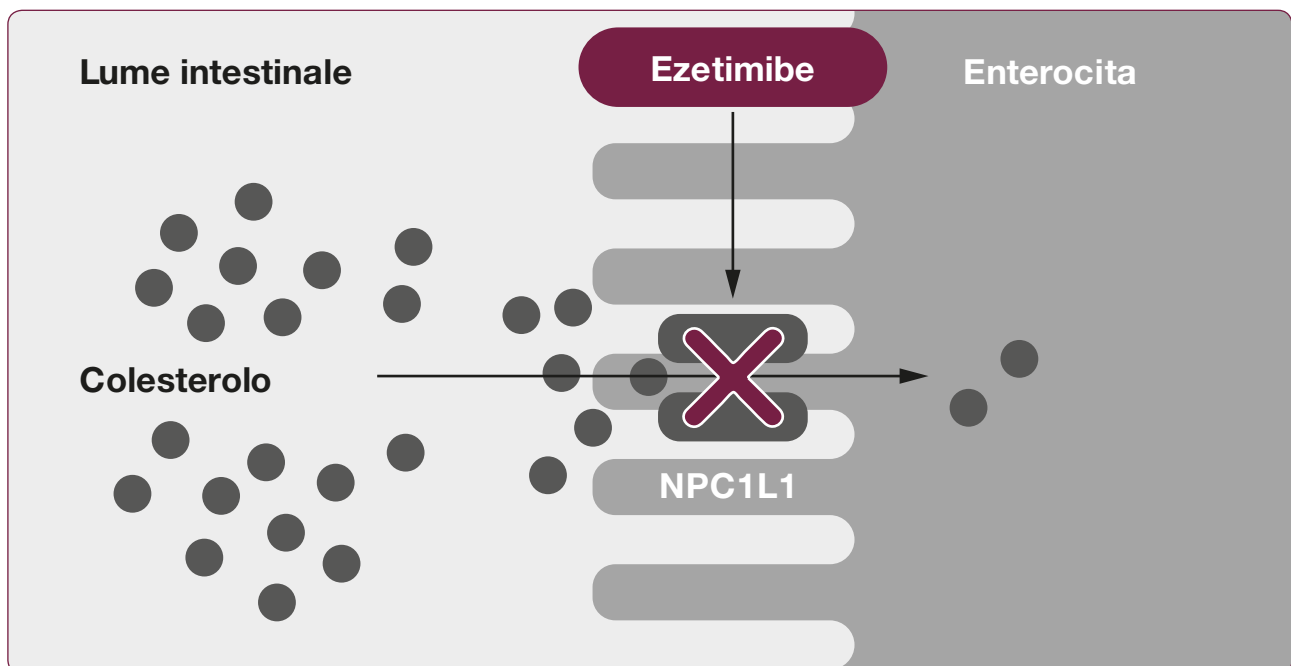


Figura 1. Meccanismo d'azione di ezetimibe a livello intestinale (elaborata graficamente da^[24]).

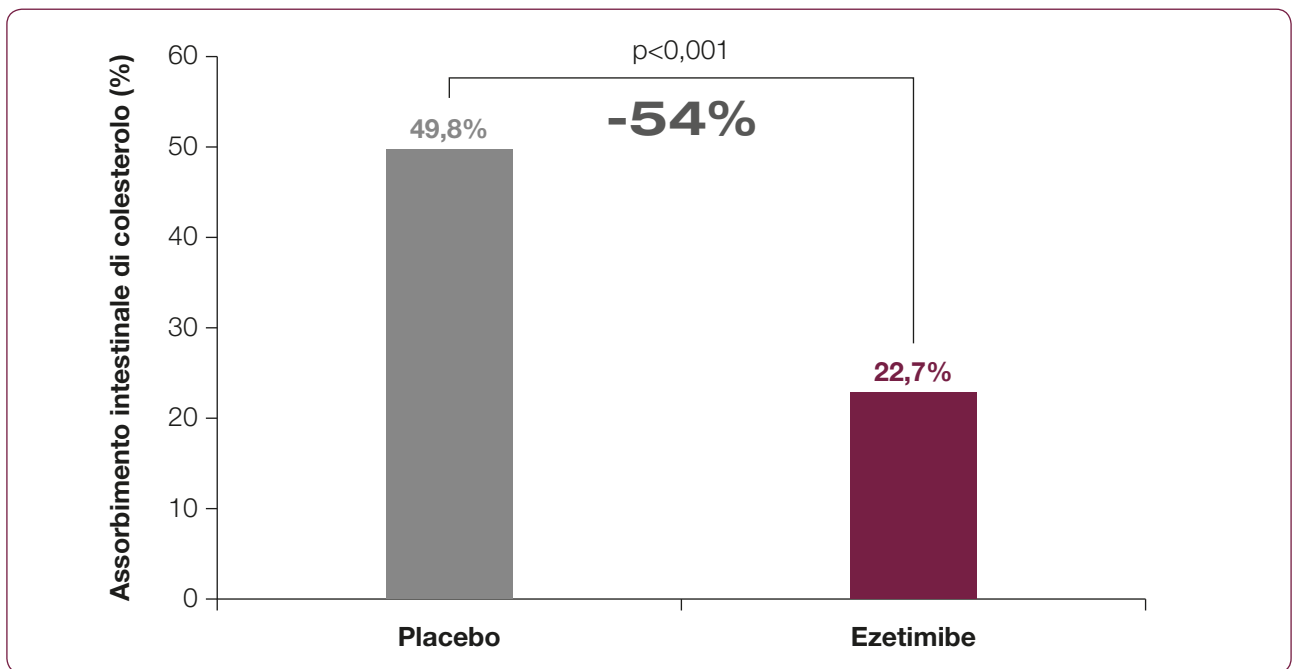


Figura 2. Riduzione dell'assorbimento di colesterolo da parte di ezetimibe a livello intestinale (elaborata graficamente da^[25]).

Efficacia in monoterapia di ezetimibe

Nello stesso studio di Sudhop et al. si è osservato come ezetimibe sia in grado di ridurre i livelli di C-LDL del 20,4%, mentre il colesterolo totale è calato del 15,1% (**Figura 3**)^[25]. I ricercatori hanno osservato anche una diminuzione dell'assorbimento di campesterolo e di sitosterolo, rispettivamente, del 48% e del 41%, a conferma del fatto che ezetimibe inibisce anche l'assorbimento di altri steroli.

È interessante notare come simili riduzioni dell'assorbimento del colesterolo si possano osservare anche in soggetti vegetariani, in cui l'assunzione di colesterolo dietetico è irrilevante^[26]. Ciò suggerisce come ezetimibe sia in grado di ridurre il C-LDL attraverso l'inibizione del riassorbimento del colesterolo biliare anche in soggetti che consumano quantità di colesterolo molto ridotte.

Gli effetti di ezetimibe in monoterapia sul

C-LDL sono stati documentati da una serie di studi clinici.

I dati combinati di due studi multicentrici in doppio cieco^[27] mostrano come i 1719 pazienti ipercolesterolemici trattati con ezetimibe al dosaggio di 10 mg/die per un periodo di 12 settimane abbiano presentato una significativa riduzione del C-LDL (in media del 18,2%), un incremento significativo del colesterolo HDL e una riduzione altrettanto significativa dei trigliceridi e dell'apolipoproteina B rispetto alla popolazione di controllo trattata con placebo. Altrettanto convincenti sono i dati emersi da una metanalisi pubblicata da Pandor et al. nel 2009^[28], in cui sono stati selezionati otto studi clinici randomizzati, in doppio cieco, verso placebo, della durata di almeno 12 settimane, che hanno coinvolto complessivamente 2722 pazienti. La metanalisi ha permesso di confermare come la monoterapia con ezetimibe fosse in grado di determinare una diminuzione media statisticamente significativa del 18,58% del C-LDL rispetto ai livelli ba-

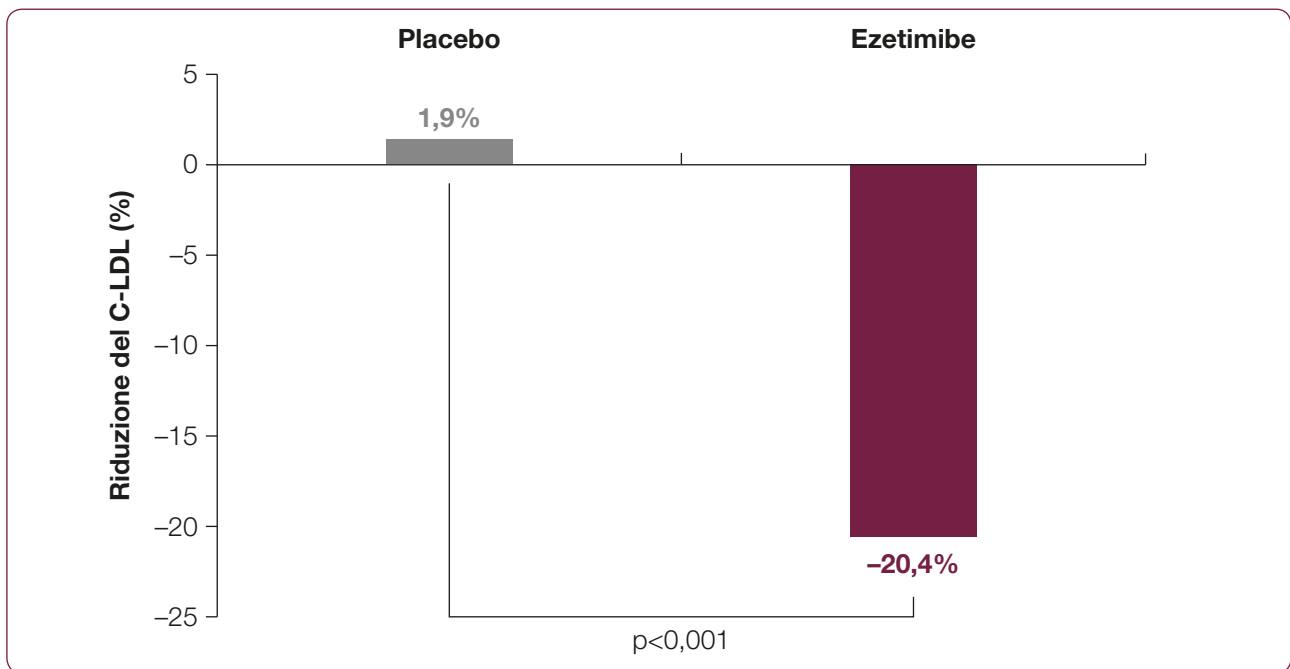


Figura 3. Riduzione percentuale del C-LDL da parte di ezetimibe dopo 2 settimane di trattamento (elaborata graficamente da^[25]).

sali. Anche in questo caso veniva confermato l'effetto statisticamente significativo sul colesterolo totale, diminuito in media del 13,46%, sul colesterolo HDL, aumentato del 3%, e sui trigliceridi, calati dell'8,06%. Analogamente a quanto osservato nello studio di Knopp et al.^[27], ezetimibe

risultava ben tollerato, con un profilo di sicurezza simile al placebo. La **Tabella 1** raccoglie i risultati principali di efficacia sull'assetto lipidico degli studi con ezetimibe in monoterapia.

Profilo di tollerabilità di ezetimibe

Nel loro insieme, tutti gli studi evidenziano come i vantaggi in termini di controllo del C-LDL e percentuale di pazienti che raggiungono una riduzione $\geq 15\%$ si associno a

Nello studio di Sudhop et al., condotto per verificare la capacità d'inibizione dell'assorbimento di colesterolo, si è osservato come ezetimibe sia in grado di ridurre i livelli di C-LDL del 20,4%. Non si sono osservati eventi tossici o alcune evento avverso sfavorevole con l'aggiunta di ezetimibe

un buon profilo di tollerabilità e sicurezza, in particolare a livello epatico, renale e muscolare. Nel dettaglio, si evidenzia come gli effetti della terapia con ezetimibe sugli esami di funzionalità epatica siano di fatto assenti. Nella maggior parte degli studi in cui ezetimibe

veniva impiegato da solo, infatti, non si sono osservate differenze nell'assetto epatico rispetto al gruppo placebo^[32]. È inoltre necessario sottolineare che anche in studi condotti in pazienti sottoposti a trapianto di fegato, ezetimibe è risultato sicuro ed efficace, senza significative interazioni farmacologiche^[33]. Favorevole risulta anche il profilo di sicurezza renale della molecola, come dimostra uno studio in cui pazienti con ipercolesterolemia complicata da insufficienza renale sono stati trattati con il farmaco per 24 settima-



Tabella 1. Studi in monoterapia con ezetimibe in pazienti con ipercolesterolemia primaria (elaborata graficamente da^[25,27,29-31])

Studio	Trattamento			% differenza rispetto al placebo* (mg/dl)				% pazienti con riduzione del C-LDL ≥15% vs il basale
	N. pazienti	Settimane	Terapia	C-LDL	TG	C-HDL	ApoB	
Sudhop et al. (2002)	18	2	10 mg	-22,3 [‡]	-2,7	2,2	ND	ND
Bays et al. (2001)	432	6	5 mg/ 10 mg	-15,7 [§] / -18,5 ^{§#}	ND	2,9 [¶] / 3,5 [¶]	ND	54%/67,8%
Dujovne et al. (2002)	816	12	10 mg		-11,4 [§]	2,9 [§]	14,1 [§]	60%
Knopp et al. (2003)	827	12	10 mg		-4,1	2,3 [§]	14,3 [§]	60%

* Basata sulla differenza delle medie dei minimi quadrati individuali per C-LDL, C-HDL e ApoB e sulla differenza delle mediane individuali per TG.

[‡] p<0,001 vs placebo; [§] p<0,01; [#] p<0,05 vs 5 mg ezetimibe; [¶] p<0,05.

ApoB, apolipoproteina B; C-HDL, colesterolo HDL; C-LDL, colesterolo LDL; ND, non determinato; TG, trigliceridi.

ne^[34]. In questi soggetti, oltre a migliorare il profilo lipidico, ezetimibe ha dimostrato di conferire un certo di livello protezione renale, confermato dalla diminuzione del rapporto proteine/creatinina urinarie, compatibile con un miglioramento della proteinuria. Per quanto riguarda gli effetti di ezetimibe a livello muscolare, la quasi totalità degli studi in cui il farmaco veniva impiegato in monoterapia non riporta incrementi del CPK superiori a 10 volte o casi di rhabdmiolisi^[32]. Nello stesso studio IMPROVE-IT, condotto su ben oltre 18.000 pazienti, non si sono osservati eventi tossici o alcun evento avverso sfavorevole con l'aggiunta di ezetimibe (**Tabella 2**)^[3].

Oltre a un profilo di tollerabilità particolarmente favorevole, un altro vantaggio di ezetimibe è rappresentato dall'assenza di interazioni con la maggior parte dei farmaci, inclusi quelli più spesso impiegati nei pazienti cardiopatici. Non essendo, infatti, metabolizzato attraverso la via del citocromo P450, eze-

timibe non presenta interazioni significative con farmaci quali statine, fibrati, digossina, warfarin e anticoncezionali^[26].

Alla luce delle evidenze scientifiche, è necessario sottolineare che, rispetto al passato, le prospettive di impiego di ezetimibe in monoterapia si presentano ormai decisamente più ampie rispetto al solo scenario dell'intolleranza alle statine. In effetti, proprio in quei pazienti spesso indirizzati all'assunzione di nutraceutici, ezetimibe potrebbe rappresentare una scelta più razionale, sostenuta da evidenze scientifiche certe e di sicura e garantita tolle-

rabilità. Come noto, infatti, ezetimibe ha ormai perduto la copertura brevettuale e il costo di questo farmaco si è ridotto significativamente, divenendo in molti casi una scelta più economica rispetto agli stessi nutraceutici. Questa particolare circostanza apre, a nostro giudizio, nuovi scenari di assoluto interesse.

Nel loro insieme, tutti gli studi evidenziano come i vantaggi in termini di controllo del C-LDL e percentuale di pazienti che raggiungono una riduzione ≥15% si associno a un buon profilo di tollerabilità e sicurezza, in particolare a livello epatico, renale e muscolare. Gli effetti di ezetimibe in monoterapia sul C-LDL sono stati documentati da una serie di studi clinici

**Tabella 2.** Endpoint dello studio IMPROVE-IT (modificata graficamente da^[3])*

Endpoint	Simvastatina (n=9077)	Ezetimibe/Simvastatina (n=9067)	Valore di p
	N. di pazienti (%)		
ALT, AST o entrambi $\geq 3 \times$ ULN	208 (2,3)	224 (2,5)	0,43
Colecistectomia	134 (1,5)	133 (1,5)	0,96
Eventi avversi legati alla cistifellea	321 (3,5)	281 (3,1)	0,10
Rabdomiolisi	18 (0,2)	13 (0,1)	0,37
Miopatia	10 (0,1)	15 (0,2)	0,32
Rabdomiolisi o miopatia	28 (0,3)	27 (0,3)	0,90
Rabdomiolisi o miopatia, mialgia con un aumento della creatin-chinasi $\geq 5 \times$ ULN	58 (0,6)	53 (0,6)	0,64
Neoplasia**	732 (10,2)	748 (10,2)	0,57
Decesso per neoplasia**	272 (3,6)	280 (3,8)	0,71

* Livelli degli enzimi epatici e delle creatin-chinasi, episodi di miopatia e rabdomiolisi, eventi avversi legati alla cistifellea e neoplasie.

** Percentuale di neoplasie; stima fatta a 7 anni con il metodo statistico di Kaplan-Meier.

Il termine "neoplasia" include ogni neoplasia nuova, recidivante o in progressione, escludendo il carcinoma cutaneo non melanoma. Il termine "decesso per neoplasia" include il decesso causato da carcinoma cutaneo non melanoma.

Ezetimibe in monoterapia: oltre l'intolleranza alle statine

Secondo le rilevazioni dell'Istituto Superiore di Sanità, circa il 40-50% della popolazione adulta del nostro Paese presenta un profilo di rischio di tipo intermedio-moderato, con una probabilità di eventi CV avversi letali dell'1-5% a 10 anni^[35]. Nella maggior parte dei casi questi soggetti hanno un'età compresa tra i 45 e i 65 anni, non sono diabetici, non hanno avuto alcun significativo problema clinico e abitualmente mostrano la presenza di un solo fattore di rischio CV (fumo, ipertensione, iperco-

lesterolemia). In questi pazienti, le attuali linee guida di prevenzione CV della *European Society of Cardiology* (ESC) raccomandano particolare attenzione alla modifica degli stili di vita e indicano la necessità di mantenere stabilmente i valori del C-LDL al di sotto di 115 mg/dl. Se la combinazione di dieta ed esercizio fisico non è in grado di contenere i livelli di C-LDL, per questi pazienti le linee guida invitano a considerare un intervento farmacologico^[36]. Attualmente, nel nostro Paese, in presenza di incrementi moderati dei valori della colesterolemia, questi soggetti sono spesso indirizzati a un trattamento con

Alla luce delle evidenze scientifiche, è necessario sottolineare che, rispetto al passato, le prospettive di impiego di ezetimibe in monoterapia si presentano ormai decisamente più ampie rispetto al solo scenario dell'intolleranza alle statine. In effetti, proprio in quei pazienti spesso indirizzati all'assunzione di nutraceutici, ezetimibe potrebbe rappresentare una scelta più razionale, sostenuta da evidenze scientifiche certe e di sicura e garantita tollerabilità

nutraceutici. Tuttavia, anche alla luce di quanto detto in merito a efficacia e sicurezza degli integratori nel controllo della colesterolemia, proprio in questi soggetti ezetimibe potrebbe rappresentare un'opzione di particolare interesse.

Quando impiegato in monoterapia, infatti, ezetimibe è in grado di ridurre il C-LDL di circa il 20%^[3,24]. Pertanto, nei soggetti con rischio CV intermedio-moderato che dopo un adeguato intervento sullo stile di vita presentano valori di C-LDL fino a circa 150 mg/dl, ezetimibe può dare un contributo significativo. In pratica, in questo contesto, la monoterapia con ezetimibe permetterebbe di raggiungere agevolmente il target di 115 mg/dl per il C-LDL, come raccomandato dalle linee guida^[36].

Questo risultato verrebbe raggiunto in piena sicurezza, senza il rischio di significativi effetti collaterali. Si deve infine sottolineare che la drastica riduzione dei costi derivante dalla perdita di brevetto dovrebbe rendere questo approccio con ezetimibe particolarmente costo-efficace. È tuttavia evidente che, come per i nutraceutici, i costi di questa opzione terapeutica dovrebbero essere sostenuti dai soggetti interessati.

Conclusioni

Diversi tipi di nutraceutici vengono oggi ampiamente impiegati nella popolazione generale in caso di modica elevazione dei valori del cole-

sterolo plasmatico in alternativa alle statine, soprattutto nel timore di una possibile intolleranza. Le evidenze scientifiche disponibili indicano, tuttavia, che la percezione generale che questi

integratori siano efficaci e del tutto sicuri non è pienamente fondata. La monoterapia con ezetimibe si profila come una nuova interessante possibilità di intervento in questo particolare scenario clinico. Ezetimibe è un farmaco efficace e con una sicurezza dimostrata in studi clinici di ampie dimensioni.

Il candidato ideale a questo trattamento è un soggetto con le seguenti caratteristiche:

- profilo di rischio CV intermedio-moderato con probabilità di eventi CV letali a 10 anni inferiore al 5% secondo la carte del rischio SCORE della ESC^[36]. In pratica, come già descritto, si tratta generalmente di soggetti di età compresa tra i 45 e i 65 anni, non diabetici, senza storia di malattia CV e portatori di un singolo fattore di rischio CV, come fumo o ipertensione;
- valori di C-LDL compresi tra 115 e 150 mg/dl.

In questi soggetti, in un contesto di prevenzione primaria, ezetimibe è in grado di garantire il raggiungimento di livelli più sicuri di C-LDL, senza rischi aggiuntivi.

Al momento, questa opzione, come nel caso dei nutraceutici, non è rimborsata dal Servizio sanitario nazionale.

Quando impiegato in monoterapia, ezetimibe è in grado di ridurre il C-LDL di circa il 20%. Pertanto, nei soggetti con rischio CV intermedio-moderato che dopo un adeguato intervento sullo stile di vita presentano valori di C-LDL fino a circa 150 mg/dl, ezetimibe può dare un contributo significativo. In pratica, in questo contesto, la monoterapia con ezetimibe permetterebbe di raggiungere agevolmente il target di 115 mg/dl per il C-LDL, come raccomandato dalle linee guida

Bibliografia

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-8
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97
4. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M, et al.; Italian Association of Hospital Cardiologists (ANMCO). ANMCO Position Paper: diagnostic-therapeutic pathway in patients with hypercholesterolaemia and statin intolerance. *Eur Heart J Suppl* 2017; 19 (Suppl. D): D55-63
5. Santini A, Novellino E. Nutraceuticals in hypercholesterolaemia: an overview. *Br J Pharmacol* 2017; 174: 1450-63
6. Gupta S, Chauhan D, Mehla K, et al. An overview of nutraceuticals: current scenario. *J Basic Clin Pharm* 2010; 1: 55-62
7. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017; 27: 2-17
8. Burke FM. Red yeast rice for the treatment of dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 495
9. Rivelles AA, Pirro M. Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia. Position statement of the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2016; 7 (2): 3-29
10. Gerards MC, Terlou RJ, Yu H, et al. Traditional Chinese lipid-lowering agent red yeast rice results in significant LDL reduction but safety is uncertain - A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015; 240: 415-23
11. De Backer GG. Food supplements with red yeast rice: More regulations are needed. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1429-30
12. ANSES. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la présence de "levure de riz rouge" dans les compléments alimentaires Avis Saisine n 2012-SA-0228. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012sa0228.pdf> (ultima consultazione: giugno 2018)
13. Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, et al. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. *Br J Clin Pharm* 2017; 83: 894-908
14. Dujovne CA. Red yeast rice preparations: are they suitable substitutions for statins? *Am J Med* 2017; 130: 1148-50
15. Patel S. Functional food red yeast rice (RYR) for metabolic syndrome amelioration: a review on pros and cons. *World J Microbiol Biotechnol* 2016; 32: 87
16. FDA Warns Consumers to Avoid Red Yeast Rice Products Promoted on Internet as Treatments for High Cholesterol Products found to contain unauthorized drug. FDA warns consumers to avoid red yeast rice promoted on Internet as treatments for high cholesterol products to contain unauthorized drug. Published August 9, 2007. Updated April 10, 2013. https://nccih.nih.gov/sites/nccam.nih.gov/files/Red_Yeast_Rice_11-30-2015.pdf (ultima consultazione: giugno 2018)
17. Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Pharmacol* 2014; 4: 177
18. Barbagallo CM, Portera D, Di Pietra A, Longo F. Role of Nutraceuticals in Hypolipidemic Therapy. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013; 4: 51-63
19. Ministero della salute. Dieta e nutraceutica. In: Nutrire il pianeta, nutrirlo in salute. Equilibri nutrizionali di una sana alimentazione. Feeding the planet, feeding it healthy. Quaderni della Salute, n. 25, ottobre 2015, p. 61. http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2556_allegato.pdf (ultima consultazione: giugno 2018)
20. Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytomedicine* 2016; 23: 1113-8

21. Barrios V, Escobar C, Cicero AF, et al. A nutraceutical approach (Armolidip Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl* 2017; 24: 1-15
22. Aversa M, Pirro M. Nutraceutica: il punto di vista della SISA. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2017; 9: 159-61
23. Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013. *Gazzetta Ufficiale – serie generale - n. 156 dell'8 luglio 2014*
24. Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 415-27
25. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-8
26. Davis HR, Veltri EP. Zetia: inhibition of Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) to reduce intestinal cholesterol absorption and treat hyperlipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 99-108
27. Knopp RH, Dujovne CA, Le Beaut A, et al.; Ezetimibe Study Group. Evaluation of the efficacy, safety, and tolerability of ezetimibe in primary hypercholesterolaemia: a pooled analysis from two controlled phase III clinical studies. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 363-8
28. Pandor A, Ara RM, Tumur I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009; 265: 568-80
29. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 447-70
30. Bays HE, Moore PB, Drehobl MA, et al.; Ezetimibe Study Group. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209-30
31. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, et al.; Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092-7
32. Gazi IF, Mikhailidis DP. Non-low-density lipoprotein cholesterol-associated actions of ezetimibe: an overview. *Expert Opin Ther Targets* 2006; 10: 851-66
33. Suchy D, Łabuzek K, Stadnicki A, Okopień B. Ezetimibe – a new approach in hypercholesterolemia management. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1335-48
34. Morita T, Orimoto S, Nakano C, et al. Renal and vascular protective effects of ezetimibe in chronic kidney disease. *Intern Med* 2014; 53: 307-14
35. <http://www.cuore.iss.it/Osservatorio/DistribuzioneRegionale.aspx> (ultima consultazione: giugno 2018)
36. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315-81

