

Pillole di educazione sanitaria per cittadini-consumatori

Ezetimibe per il colesterolo alto? Ci sono scelte migliori

Domanda Il marketing farmaceutico e alcuni opinion leader dipingono il farmaco ezetimibe come "grande progresso nella lotta al colesterolo". La ricerca IMPROVE-IT confermerebbe in modo definitivo che "più basso è (il colesterolo cattivo/LDL) meglio è (per la salute)". È proprio così?

Scheda 109

Premessa. Si sa che ezetimibe abbassa il colesterolo cattivo (cLDL) del 15-20%, ma non aveva mai dimostrato un chiaro valore aggiunto per la salute. La combinazione delle ricerche valide pubblicate sino a fine 2013¹ mostra che: due ampie ricerche che hanno studiato l'efficacia di simvastatina (simva, un farmaco ipolipemizzante, che abbassa il colesterolo) + ezetimibe hanno dato risultati non significativi, ma con lieve tendenza al peggioramento dei due esiti più generali: **mortalità da tutte le cause: +2%, seri eventi avversi (SAE) totali: +1%**

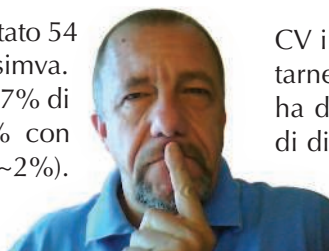
- i confronti ezetimibe+ipolipemizzante contro l'ipolipemizzante da solo hanno dato tendenza al danno per vari esiti, maggiore se il confronto era simva+ezetimibe contro la sola simva¹. Ma in questi casi le ricerche erano piccole e non garantivano risultati precisi.

IMPROVE-IT²

È una ricerca randomizzata, finanziata dal produttore di ezetimibe, su ~18.000 ricoverati con grave coronaropatia, in media di 64 anni, trattati con simva+ezetimibe (40/10 mg) o simva da sola, seguiti per ~6 anni. Obiettivo: valutare i benefici di simva+ezetimibe rispetto a sola simva in pazienti con l'evento coronarico da pochi giorni, nel ridurre l'insieme (esito primario) di morte cardiovascolare (CV), infarto o ictus non fatali, ricoveri per angina instabile, necessità di rivascolarizzazioni coronariche. Molti autori hanno relazioni finanziarie con lo sponsor.

Risultati presentati. Il cLDL medio è stato 54 mg/dl con simva+ezetimibe, 70 con simva. Esito primario proiettato a 7 anni: 32,7% di eventi con simva+ezetimibe, 34,7% con simva (differenza assoluta di rischio ~2%). La Tabella 1 riporta un estratto dei risultati.

Ezetimibe per il colesterolo (dopo un infarto)?
Ci sono scelte migliori?



Tab. 1	Simva da sola	Simva+ezetimibe	Differenze %
Esiti ²	eventi a 7 anni: stime % ufficiali (KM) (tra parentesi il n. degli eventi occorsi)		assolute (con * se significative) ³
Esito primario (morte CV, eventi CV maggiori e ictus non fatali)	34,7%	32,7%	-2%*
Morte da ogni causa	15,3% (1.231?)	15,4% (1.215?)	+0,1% ?
Mortalità CV	6,8% (538?)	6,9% (537?)	+0,1% ?
Mortalità coronarica	5,8%	5,7%	-0,1%
Ogni infarto	14,8%	13,1%	-1,7% *
Ogni ictus	4,8%	4,2%	-0,6%
Ictus ischemici	4,1%	3,4%	-0,7% *?
Ictus emorragici	0,6%	0,8%	+0,2%
Rivascolarizz. coron.	23,4%	21,8%	-1,6%
Ricoveri angina instab.	1,9%	2,1%	+0,2%

I dati raccolti per l'analisi qui presentata sono stati bloccati il 21-10-2014. Per mortalità da ogni causa e CV si indicano tra parentesi anche il n. di eventi, che è in contraddizione con le stime % dichiarate.

Commenti

IMPROVE-IT segna un punto a favore di ezetimibe: quanto importante e credibile lo giudichi il lettore. Autori e media raccontano solo parte della storia: ecco i dati ri-presentati da un altro punto di vista.

Con ezetimibe:

- gli infarti sono diminuiti, ma la **mortalità CV** no; le stime % a 7 anni (ci torneremo!) mostrano un pur minimo **aumento**

- In assoluto ~2% meno di pazienti ha avuto un esito primario. In base ai dati presentati, per evitare 1 evento CV vanno trattati 55 gravi coronaropatici per 6 anni con simva+ezetimibe

- Per ottenere la riduzione di 1 evento avverso CV in diabetici con grave coronaropatia, occorre trattarne 19 per 7 anni; nei non diabetici la terapia non ha dato benefici (e le statine fanno aumentare i casi di diabete tra chi non lo ha³)

- Il n. di coronaropatici anziani ultra75 da trattare per 7 anni per evitare 1 evento CV sarebbe 12, ma sotto i 75 anni non si dimostra effetto

Risposta No. In IMPROVE-IT su 55 coronaropatici che assumono ezetimibe in 6 anni, 1 evita un danno cardiovascolare, ma la mortalità non cambia, tanti interrompono la cura. Nei confronti contro placebo simva+ezetimibe ha dato alcuni morti in più. Ci sono alternative migliori.

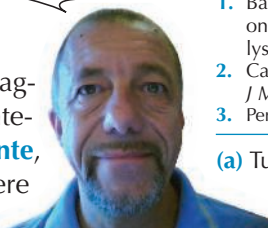
- Gli **ictus totali** e quelli **ischemici** sono **diminuiti**: **-0,6%** e **-0,7%**; quelli **emorragici**, di norma più gravi, hanno teso ad aumentare: **+0,2%**
- Le **morti coronariche** hanno teso a ridursi: **-0,1%**, i ricoveri per **angine instabili** ad aumentare: **+0,2%**
- Il **42%** ha **interrotto** i farmaci assegnati. Quanti per effetti avversi, ad es. **problemi muscolari**^{3?} (è provato che con **simva** e altre statine c'è **meno energia** e **più fatica durante l'esercizio** in gruppi vulnerabili come **donne** e **anziani**³). Quanti per comparsa di **cataratta**, **diabete**, **aumento di peso**, **problemi cognitivi**?^{3, a}
- Se un intervento aggressivo è ammissibile per gravi coronaropatici, ciò non vale in prevenzione primaria, per popolazione sana, anche per la **dubbia sicurezza a lungo termine di riduzioni così estreme** di colesterolo. Varie ricerche mostrano che nei grandi anziani un cLDL piuttosto alto può aiutare la longevità³
- In IMPROVE-IT non si comprende (Tab. 1) se la **mortalità totale** si sia un po' ridotta o aumentata. In **altre cinque ricerche** valide³ con simva-ezetimibe in tendenza è aumentata. Il fatto che per cinque volte in confronti vi sia stato qualche morto in più si potrebbe paragonare, semplificando a scopo didattico³, al lancio per cinque volte di una moneta, che cada sempre con croce. La probabilità che ciò accada per caso è ~3%. Se venisse **croce** anche in un sesto lancio, le probabilità che ciò sia dovuto al caso sarebbero ~1,6%. Se invece il sesto lancio desse testa, le probabilità su 6 lanci di avere per caso 5 croci/1 testa sarebbero 9,3%.

In Tab. 1 il n. di morti totali e CV dichiarati è contraddetto dalle loro % stimate a 7 anni dagli stessi autori (!). A quali dati credere? Salvo chiarimenti, siamo inclini a pensare che ezetimibe abbia avuto ancora qualche morto in più, per i motivi indicati in³. Potremmo verificarlo se gli autori daranno accesso al set di dati, come da noi richiesto sul *New England*³. Finché non consentiranno analisi indipendenti dei dati, come tanti chiedono³, **manterremo le nostre riserve sui risultati di IMPROVE-IT**.

- Sarebbe anche importante conoscere l'**insieme degli eventi avversi gravi** (SAE), che includono gli eventi CV maggiori, ma anche **altri** eventi gravi, cioè **tutti** quelli che abbiano determinato morte, lunghi ricoveri e disabilità permanente. Se simva+ezetimibe riduce eventi CV senza aumentare altri eventi, l'insieme dei SAE si deve ridurre; se ciò non accade, significa che **altri SAE** aumentano!³

Quanto sopra può controbilanciare i messaggi del marketing: poi medici e pazienti interessati potranno **decidere consapevolmente**, come chiede anche la legge, se aggiungere ezetimibe o puntare su alternative.

Pesando tutte queste informazioni, scelgo **atorvastatina + noci**



Tra queste, se l'obiettivo fosse abbassare il cLDL, **atorvastatina**, l'attuale statina standard dopo un infarto, con **40 mg + 60 g di noci**^b al dì ridurrebbe il cLDL quanto **40 mg di simva+ezetimibe**, al costo annuo per il SSN di **€ 116** anziché **785**. E una porzione al dì di noci si associa a un **-20/-27% di mortalità totale**³ e a riduzioni di **mortalità cardiaca** ancor maggiori.

Oppure, una sufficiente adesione alla **dieta portfolio**³ (v. *Pillola di ES 24*) ha dimostrato in ricerche valide di ridurre il cLDL del 30% circa, ben più di ezetimibe. Inoltre oggi la grande ricerca valida e indipendente PREDIMED³ ha dimostrato che, in soggetti ad alto rischio CV che già mangiano pochi cibi animali e molti vegetali, incluse:

- 5 porzioni al giorno di frutta e verdura
- pesce e legumi almeno 3 volte/settimana,
- l'**aggiunta di 4 cucchiaini al dì di olio d'oliva extravergine**



o di **30 g al dì di noci/frutta secca oleosa** ha **ridotto infarti, ictus o morti CV** di un **ulteriore 30%**. E la **mortalità totale** ha teso a ridursi: **-18%** con l'**olio ev**, **-3%** con le **noci**³, che però hanno ridotto molto gli **ictus**: **-46%**.

È vero che in PREDIMED i pazienti, pur ad alto rischio CV e per metà diabetici, non avevano coronaropatie gravi alla partenza come in IMPROVE-IT. Ma si guardi alle enormi ricerche di coorte, con follow-up di 32 anni sulle infermiere USA³ e di 22 anni su sanitari maschi³. Chi di loro ha avuto un infarto e adottato poi una dieta ricca di **fibra alimentare** (+11 g~, soprattutto da **cereali integrali**) ha ridotto la **mortalità totale** (-31%) e quella **CV** (-35%) rispetto a chi ha un po' diminuito il consumo di fibra. Qualcuno dirà che queste ricerche di coorte, benché di eccellente qualità, oltre che finanziate dalla Sanità pubblica e con autori senza conflitti d'interesse, non hanno la validità di ricerche randomizzate come IMPROVE-IT (che però ha sponsor commerciale e autori in relazioni finanziarie con i produttori di ipolipemizzanti). Ma, in attesa che una Sanità pubblica in crisi trovi risorse e lungimiranza per fare su infartuati altre grandi ricerche come PREDIMED, che l'industria farmaceutica non ha interesse a finanziare, è bene che tutte queste informazioni siano portate a clinici e pazienti, che hanno legittimo interesse a fare scelte ben informate.

Dott. Alberto Donzelli

Direttore Area EdAp - ASL Mi

Dott. Alessandro Battaglia

MMG Verona

1. Battaglia A, Donzelli A et al. Clinical Efficacy and Safety of Ezetimibe on Major Cardiovascular Endpoints: Systematic Review and Meta-Analysis of RCTs. *PLoS ONE* 10:e0124587.
2. Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after ACS. *New Engl J Med* 2015; 372:2387.
3. Per bibliografia vedi *Pillola di BPC* per medici 123-124/2015.

(a) Tutte condizioni associate con statine e ipolipemizzanti³.

(b) Intese come frutta secca oleosa (noci, mandorle, nocciole...).

Diritti in Salute

Conoscere i propri diritti fa bene alla salute
Spesa finanziata dal Ministero dello Sviluppo Economico ai sensi del Decreto 6 agosto 2015

**DIRITTI
IN SALUTE**

ALTROCONSUMO
Il tuo punto di forza

ACU
Associazione Consumatori e Utenti
Organizzazione senza scopo di lucro