

DATA:

30 novembre 2015

TITOLO:

Il trilemma di Ezetimibe.

QUESITO:

Quando è o non è appropriato l'uso di ezetimibe, alla luce delle indicazioni della Nota 13 AIFA?

CASI CLINICI:

Maria Grazia (1)	Gianfranco (2)	Orietta (3)
<p>- 55 anni</p> <p>- Non fuma, normopeso e svolge regolare attività fisica</p> <p>- In menopausa da 2 anni</p> <p>- Ipertesa ben controllata dalla terapia con Amlodipina 5 mg, familiarità per IMA (fatale) a 53 anni nel padre (forte fumatore).</p> <p>- un anno fa, preoccupata per la presenza di dolori toracici mal definiti, ha eseguito un test da sforzo, risultato negativo, ma riscontro di colesterolo totale 232 mg/dl, HDL 50 mg/dl, TG 73 mg/dl</p> <p>- colesterolo LDL 167 mg/dl,</p> <p>- RCV calcolatore Cuore: 2,8%</p> <p>- RCV EuroScore: 0%</p> <p>- Lo specialista di fiducia ha prescritto simvastatina 10 mg+ ezetimibe 10 mg, che assume regolarmente.</p>	<p>- 63 anni</p> <p>- BMI 29. Fumatore. Non familiarità per eventi cv.</p> <p>- Familiarità per diabete e affetto da intolleranza glucidica (IGT) da 3 anni.</p> <p>- Iperteso in terapia da 5 anni con ramipril 5 mg.</p> <p>- Ha di recente eseguito doppler TSA con riscontro di lieve ispessimento miointimale diffuso (<0,9 mm) senza stenosi significative.</p> <p>- riscontro di colesterolo totale 242 mg/dl, HDL 45 mg/dl, TG 181 mg/dl; LDL 161 mg/dl</p> <p>- RCV calcolatore Cuore: 24,4%</p> <p>- RCV EuroScore: 5%</p> <p>il suo medico prescrive simvastatina 20 mg, che viene sospesa per la comparsa di sintomatologia muscolare , senza marcate alterazioni enzimatiche;</p> <p>la successiva introduzione della associazione simvastatina 10 mg + ezetimibe 10 mg sembra essere meglio tollerata.</p> <p>Ora Gianfranco ha LDL 98 mg/dl e non presenta sintomatologia muscolare.</p>	<p>- 84 anni</p> <p>- Ex forte fumatrice, dislipidemia, ipertesa e diabetica</p> <p>- in terapia con Ramipril 5 + HCT 25mg, Repaglinide 2 mg e simvastatina 20 mg.</p> <p>- esami ematici LDL 179 mg/dl, creatinina 1.2 mg/dl (GFR 43) CPK 157 U/L.</p> <p>- Inoltre Iniziale deficit cognitivo con lieve depressione e insonnia, trattato con sertralina 50 mg e triazolam 0,125 mg.</p> <p>Dopo un ictus ischemico viene dimessa con l'introduzione di: Cardioaspirina 100 mg, Amlodipina 10 mg e Simvastatina + Ezetimibe (40 +10 mg)</p> <p>A distanza di due settimane, Orietta comincia a presentare facile stancabilità, crampi e dolori diffusi. Agli esami ematici LDL 76 mg/dL e CPK 389 U/L. Orietta sospende simvastatina e continua ad assumere ezetimibe 10 mg in monoterapia.</p>

PICO:

Maria Grazia (1)	Gianfranco (2)	Orietta (3)
<p>Popolazione: donna adulta, ipertesa, con ipercolesterolemia e a basso rischio cardiovascolare, in prevenzione primaria</p> <p>Intervento: trattamento ipocolesterolemizzante</p> <p>Confronto: trattamento non farmacologico</p> <p>Outcome (Esito): riduzione mortalità e degli eventi CV Tollerabilità (Eventi Avversi)</p>	<p>Popolazione: uomo adulto, iperteso, con ipercolesterolemia e a rischio cardiovascolare alto in prevenzione primaria</p> <p>Intervento: trattamento ipocolesterolemizzante con statine</p> <p>Confronto: trattamento ipocolesterolemizzante con statine e/o ezetimibe</p> <p>Outcome (Esito): riduzione mortalità e degli eventi CV Tollerabilità (Eventi Avversi)</p>	<p>Popolazione: donna anziana con rischio cardiovascolare molto alto (diabete + IRC) in prevenzione secondaria per ictus</p> <p>Intervento: trattamento ipocolesterolemizzante con statine</p> <p>Confronto: trattamento ipocolesterolemizzante con statine e/o ezetimibe</p> <p>Outcome (Esito): riduzione mortalità e degli eventi Tollerabilità (Eventi Avversi)</p>

RICERCA BIBLIOGRAFICA:

	Maria Grazia (1)	Gianfranco (2)	Orietta (3)
PubMed:	Link	Link	Link Particolare influenza l'ha avuta lo studio "improve-it"; pertanto si è cercata la bibliografia in riferimento a questo studio (link).
Cochrane library:	Link		Link
Linee Guida:	Link al risultato del Sistema Nazionale Linee Guida Link al risultato dalla Nota 13 AIFA che rimanda alla Linea Guida (link). Documento Regione Emilia Romagna – interpretazione nota 13 link		
Up to date:	Risultato 1 e risultato 2		
Choosing Wisely	n.5 - Terapie ipocolesterolemizzanti in prevenzione primaria n.6 - Terapie ipocolesterolemizzanti in prevenzione secondaria		
Calcolatori di rischio	Progetto cuore EuroScore		

RISPOSTE:

(1) Prevenzione Primaria nel basso rischio CV (<10%): il caso di Maria Grazia

Maria Grazia, sebbene ipertesa, ha un rischio CV calcolato con le carte Cuore del 2,8%. Secondo lo SCORE europeo, riportato dalla nota 13 AIFA, il rischio di morte cardiaca a 10 anni è < 1% , anche in questo caso molto basso. La familiarità per evento CV in età precoce del padre (convenzionalmente collocata prima dei 55 anni nei maschi) va comunque letta alla luce della presenza di altri fattori di rischio.

Nel paziente a basso rischio CV il trattamento ipocolesterolemizzante è indicato per valori di colesterolo LDL > 190 mg/dl. Se si decide di iniziare un trattamento (peraltro non previsto in regime di concedibilità SSN Nota 13), la prima scelta deve sempre essere una statina, dal momento che in questa tipologia di pazienti non esistono studi sull'utilizzo di ezetimibe.

Ma a Maria Grazia serve davvero un farmaco per trattare la ipercolesterolemia? o in prevenzione primaria il trattamento deve sempre mirare al più ampio obiettivo di intervenire sugli stili di vita per ridurre il RCV globale del paziente? Per visionare alcune semplici indicazioni pratiche si veda www.cuore.iss.it/prevenzione/EstrattoBuonaSalute/index.html.

(2) Prevenzione Primaria nel rischio CV alto (>20%): il caso di Gianfranco.

Se alla situazione di Gianfranco applichiamo il Calcolatore Cuore troviamo che il suo rischio a 10 anni è del 22,4% (rischio alto). Anche Il calcolatore EuroScore, sulla base degli stessi parametri, predice un rischio di morte cardiovascolare elevato, > del 5%, ma ne attribuisce la responsabilità maggiore al fumo, tanto è vero che se Gianfranco smettesse di fumare il suo rischio passerebbe al 3% (15,5 % con Calcolatore Cuore).

Nel paziente in prevenzione primaria ma a rischio alto, oltre ad agire su tutti gli stili di vita modificabili, va iniziato un trattamento farmacologico con statina, con l'obiettivo terapeutico di portare le LDL < 100 mg/dl.

Nel caso di Gianfranco, che non ha tollerato simvastatina 20 mg, si sarebbe potuto ridurre la dose o in alternativa utilizzare una statina differente (*vedi Choosing Wisely n. 5 e 6*).

Come ricorda la nota 13 AIFA, in prevenzione primaria gli studi di efficacia di ezetimibe nel paziente ad alto rischio cardiovascolare hanno dato esiti significativi sul profilo lipidico se ezetimibe è associato a statina.

(3) Prevenzione secondaria del rischio CV: il caso di Orietta.

Orietta è una paziente molto anziana, con multimorbosità e politerapia, con un alto rischio cardiovascolare di base, che sviluppa un evento (ictus ischemico). La precedente terapia con simvastatina 20 mg, non era efficace a raggiungere il target raccomandato di LDL < 70 mg/dl, ma era ben tollerata. La scelta post-ricovero è stata di aumentare la dose di statina e associare ezetimibe per potenziarne l'efficacia, anche in considerazione dell'insufficienza Renale Cronica in stadio 3b e il valore di LDL di partenza (179 mg/dl). Di fronte però all'intolleranza di alte dosi di simvastatina si è optato per la sospensione e l'utilizzo di ezetimibe in monoterapia.

Ad oggi non esistono studi di efficacia su eventi e mortalità di ezetimibe in monoterapia. Nell'insufficienza renale cronica è indicato l'uso di simvastatina ed ezetimibe (vedi anche NOTA 13), ma altrettanto adeguato è l'utilizzo di atorvastatina. Si sarebbe dunque potuto cambiare tipo di statina, o accettare dosi più basse della stessa, ma tollerate, anche in relazione ad età e complessità della paziente.

Quale ruolo per ezetimibe in prevenzione secondaria? I recenti dati su esiti clinici forti ci mostrano che Ezetimibe in associazione a statine ha dimostrato la capacità di incrementare la riduzione delle

percentuale di LDL, la riduzione degli eventi CV (IMA e stroke), ma non della mortalità CV e della mortalità per tutte le cause (al confronto però con placebo, o a statine a moderata intensità).

Di nuovo, in accordo con la NOTA 13, Ezetimibe in prevenzione secondaria può essere utile al raggiungimento del target terapeutico, **in associazione alla statina**, se questo non viene raggiunto con il dosaggio pieno della sola statina o **in monoterapia** per pazienti intolleranti a tutte le statine (vedi tabella 1).

Tabella 1. Effetti (medi) di ezetimibe in monoterapia o in associazione a statina sui principali parametri lipidici.

	In monoterapia	In associazione
Colesterolo totale	-13%	-10.1%
Colesterolo LDL	-18.5%	-15.1%
Trigliceridi	-8%	-4.7%
Colesterolo HDL	+3%	+1.6%

Tabella estratta da G Ital Cardiol 2015;16(7-8 Suppl 1):3S-14S

TAG:

Statine, ezetimibe, rischio cardiovascolare, prevenzione primaria, prevenzione secondaria