



XIV International Symposium on Atherosclerosis  
Rome (Italy), June 18-22, 2006

# Highlights

## **UN APPROCCIO INNOVATIVO AL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA: EFFICACIA E SICUREZZA CON LA DOPPIA INIBIZIONE**

*A cura di*

**Alberico L. Catapano  
e  
Luca Catapano**

FONDAZIONE  
GIOVANNI LORENZINI  
MILAN, ITALY



GIOVANNI LORENZINI  
MEDICAL FOUNDATION  
HOUSTON, USA

Esemplare fuori commercio. Omaggio per i Sigg. Medici

Servizio scientifico offerto alla Classe Medica da Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.  
Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli autori e non necessariamente quelli della  
Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.

Ogni farmaco menzionato deve essere usato in accordo con il relativo riassunto delle caratteristiche del  
prodotto fornito dalla ditta produttrice.

# HIGHLIGHTS

---

*Questa pubblicazione è una elaborazione delle relazioni presentate da esperti internazionali nel corso del Simposio "Un Approccio Innovativo al Trattamento dell'Ipercolesterolemia: Efficacia e Sicurezza con la Doppia Inibizione", tenutosi nell'ambito del "XIV International Symposium on Atherosclerosis" (Roma, 18-22 Giugno, 2006).*

*Relatori che hanno partecipato al Simposio:*

**Elmo Mannarino**

Sezione di Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Ospedale S. Maria della Misericordia, Università degli Studi di Perugia.

***Introduzione***

**Andrea Mezzetti**

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara.

***Fisiopatologia dell'Assorbimento Intestinale del Colesterolo***

**Stefano Bertolini**

Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova.

***Un Innovativo Meccanismo d'Azione dalla Ricerca Molecolare e Relative Ricadute Cliniche***

**Alberto Notarbartolo**

Dipartimento di Medicina Clinica delle Patologie Emergenti, Università degli Studi di Palermo.

***L'Esperienza Clinica con la Doppia Inibizione***

**Enzo Manzato**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova.

***Gli Studi in Corso e le Prospettive Future***

**Rodolfo Paoletti**

Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Milano

***Conclusioni***

**Cesare R. Sirtori**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.

***Conclusioni***

*Coordinatori della pubblicazione:*

**Alberico L. Catapano**

Professore di Farmacologia e Direttore Centro Studi Aterosclerosi, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.

**Luca Catapano**

Specialista in Medicina Interna e Centro Studi Aterosclerosi S.I.S.A., Ferrara.

# Introduzione

**L**e malattie cardiovascolari sono la prima causa di mortalità nei paesi industrializzati (40% della mortalità totale negli USA nell'anno 2000). Nonostante la mole di evidenze disponibili in letteratura sulla correlazione diretta fra colesterolemia e patologia cardiovascolare, si stima che più di 100 milioni di soggetti negli Stati Uniti d'America presentino livelli di colesterolemia superiori a 200 mg/dL. Nell'ambito dell'ATP III (Adult Treatment Panel III) e delle sue successive revisioni sono stati indicati target lipidici "ottimali" nella popolazione generale (colesterolo totale <200 mg/dL; trigliceridi <150 mg/dL; colesterolo HDL >40 mg/dL); inoltre, sono stati proposti obiettivi differenti di colesterolo LDL in rapporto alla presenza di fattori di rischio per patologie cardiovascolari: LDL <160 mg/dL in soggetti con meno di due fattori di rischio ed assenza di evidenze di patologie cardiovascolari; LDL <130 mg/dL in soggetti con 2 o più fattori di rischio, rischio a 10 anni di sviluppare patologie cardiovascolari pari al 20% ma assenza di evidenze di patologie cardiovascolari in atto; LDL <100 mg/dL in soggetti con patologia cardiovascolare documentata o cosiddetti "equivalenti" di patologia cardiovascolare (vasculopatia cerebrale, arteriopatia periferica, diabete mellito, aneurisma dell'aorta addominale) ed LDL <70 mg/dL in soggetti a rischio particolarmente elevato (quali pazienti in prevenzione secondaria, diabetici o gravati da più fattori di rischio) (Figura 1).

## Implicazioni dei più recenti trial clinici per le linee guida ATP III

| Categoria di rischio   | Colesterolo LDL                          |
|--|--|
| <b>Rischio elevato</b><br>CHD o rischio equivalente<br>(rischio a 10 anni superiore a 20%)         | → <100 mg/dL;<br>opzionale:<br><70 mg/dL |
| <b>Rischio moderato-elevato</b><br>2 o più fattori di rischio<br>(rischio a 10 anni tra 10% e 20%) | → <130 mg/dL                             |
| <b>Rischio moderato</b><br>2 o più fattori di rischio<br>(rischio a 10 anni inferiore a 10%)       | → <130 mg/dL                             |
| <b>Rischio basso</b><br>0 o 1 fattore di rischio   | → <160 mg/dL                             |

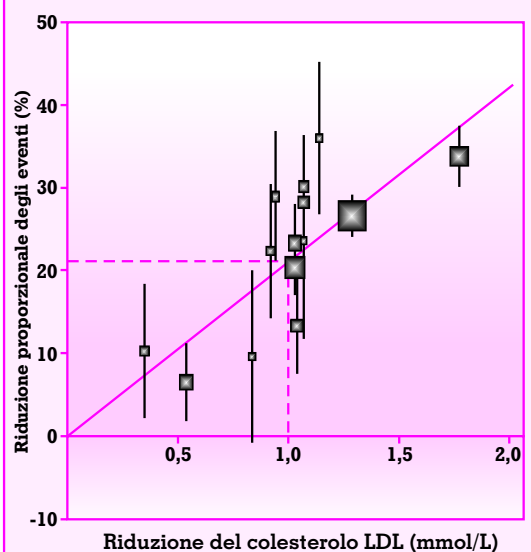
(Circulation 2004; 110: 227-39)

(Figura 1)

In aggiunta al contributo centrale del colesterolo LDL alla morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari, valori elevati di trigliceridi e bassi valori di colesterolo HDL sono stati identificati come fattori di rischio indipendenti. Gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, comunemente noti come statine, sono tutt'oggi gli agenti farmacologici più efficaci nella riduzione dei livelli di colesterolo LDL plasmatico. Essi inibiscono il passaggio limitante nella produzione endogena di colesterolo a livello epatico, promuovendo l'aumento della sintesi e dell'espressione dei recettori per le LDL a livello degli epatociti, e, conseguentemente, aumentando il catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi e riducendo la sintesi di lipoproteine contenenti apo-B (VLDL) da parte del fegato.

In un elevato numero di studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, sia in prevenzione primaria che secondaria, che hanno coinvolto più di 90.000 soggetti, il trattamento con statine ha condotto alla riduzione dei valori di colesterolo LDL del 25-35% e degli eventi coronarici del 24-37%, dopo 5 anni di trattamento (Figura 2).

## Efficacia della riduzione della colesterolemia: meta analisi



(Lancet 2005; 366: 1267)

(Figura 2)

# Metabolismo del colesterolo

**I**l colesterolo è una molecola fondamentale per la sopravvivenza delle cellule in quanto è una componente strutturale fondamentale delle membrane cellulari ed il precursore di importanti molecole quali i sali biliari e gli ormoni steroidei. Inoltre, il colesterolo riveste un ruolo fondamentale nella strutturazione delle membrane e nel regolarne finemente la funzionalità.

La regolazione del metabolismo del colesterolo è estremamente ben modulata e ad oggi sono stati scoperti più di 100 geni che ne controllano la sintesi, il trasporto ed il metabolismo.

Le cellule di gran parte degli organi e dei tessuti sono in grado di far fronte al fabbisogno di colesterolo per la formazione delle membrane attraverso la sintesi endogena, avendo essi tutto il corredo di enzimi necessari per produrre questo composto a partire da precursori semplici come l'acetato. Tuttavia, molti tipi cellulari hanno acquisito, in aggiunta alla sintesi endogena, un sofisticato meccanismo per internalizzare ed utilizzare il colesterolo contenuto in specifiche lipoproteine plasmatiche.

Nelle cellule che producono ormoni steroidei, ad esempio, la internalizzazione di colesterolo lipoproteico costituisce un processo fisiologico che fornisce una riserva di colesterolo da impiegare per la sintesi di ormoni steroidei a fronte di una richiesta "acuta" di tali ormoni da parte dell'organismo. Nel caso degli epatociti, la internalizzazione del colesterolo trasportato da alcune classi di lipoproteine, consente da un lato di fornire all'organismo colesterolo di origine alimentare (attraverso la cattura di lipoproteine di origine intestinale), dall'altro di eliminare colesterolo in eccesso proveniente dai tessuti periferici (trasportato dalle lipoproteine ad alta densità), attraverso la sua escrezione diretta nella bile o la sua trasformazione in acidi biliari.

## Assorbimento intestinale del colesterolo

L'assorbimento intestinale del colesterolo, così come degli altri lipidi, è un meccanismo che coinvolge numerosi fattori (enzimi, proteine di trasporto, sali biliari, etc.). Esso può essere sommariamente suddiviso in tre fasi: fase endoluminale, uptake e successiva escrezione da parte degli enterociti, fase intracellulare.

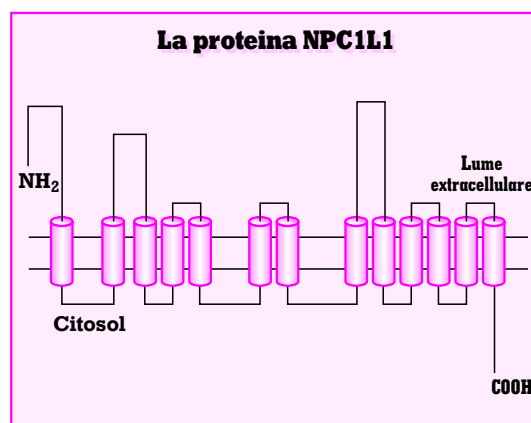
La fase endoluminale consta nella idrolisi degli

esteri del colesterolo di origine alimentare per intervento di esterasi e la successiva incorporazione del colesterolo libero nelle micelle contenenti acidi biliari, fosfolipidi, acidi grassi e monogliceridi. Questo processo di "solubilizzazione" del colesterolo è essenziale per consentire la sua diffusione attraverso la barriera acquosa presente sulla superficie della mucosa intestinale. La disgregazione delle micelle avviene a livello della superficie degli enterociti, cui segue il passaggio del colesterolo all'interno di queste cellule.

Fattori importanti che possono condizionare l'assorbimento del colesterolo nella fase endoluminale sono la disponibilità della lipasi pancreatica, il tipo di acidi grassi e monogliceridi, la disponibilità di sali biliari e fosfolipidi, e la presenza di steroli e stanoli vegetali. In particolare, questi ultimi, se presenti in elevata quantità, possono interferire con la solubilizzazione del colesterolo nelle micelle, riducendo quindi l'assorbimento.

La seconda fase dell'assorbimento consiste nel passaggio del colesterolo attraverso la membrana dell'enterocita. Fino a pochi anni fa non era noto se il passaggio della membrana cellulare degli enterociti da parte del colesterolo fosse un processo passivo o necessitasse della presenza di un trasportatore e si avevano scarse informazioni sul sistema.

Il meccanismo molecolare di questo processo è stato solo di recente chiarito da Altmann e collaboratori, i quali hanno identificato nella Niemann-Pick C1-Like 1 protein (NPC1L1) (Figura 3) la proteina responsabile dell'assorbimento di colesterolo a livello intestinale. NPC1L1 è caratterizzata da oltre il 50% di omologia aminoacidica a NPC1, una proteina che risulta implicata nello sviluppo di patolo-



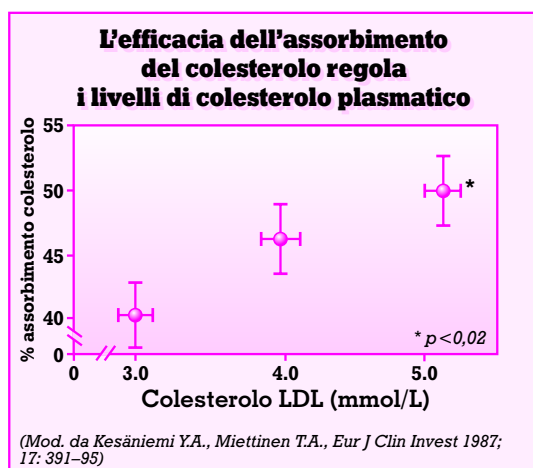
(Figura 3)

## Metabolismo del colesterolo

gie dell'accumulo del colesterolo quali la Niemann Pick di tipo C, e svolge funzioni di smistamento intracellulare del colesterolo. A differenza di NPC1, che viene espressa in un gran numero di tessuti, NPC1L1 è espressa prevalentemente a livello del tratto gastroenterico, ed in particolare nel digiuno prossimale; topi knock-out per il gene di NPC1L1 mostrano una riduzione del 70% dell'assorbimento intestinale del colesterolo rispetto ai ceppi wild-type. Il gene per NPC1L1 è composto da 20 esoni che codificano per un mRNA di 5.092 bp, e da una proteina che ne consegue di 1.359 aminoacidi per un peso molecolare di circa 150 KD (Figura 3).

Sembra, tuttavia, che l'assorbimento necessita della presenza di altri co-fattori, poiché i tentativi di ricostruire in vitro i meccanismi di assorbimento del colesterolo utilizzando esclusivamente NPC1L1 sono falliti. Tali co-fattori potrebbero comprendere strutture proteiche, ad esempio caveolina 1 e annessina 2, le quali, si pensa, vengano a formare un eterodimero.

E' accertato che l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale sia incompleto, e che, quindi, l'efficienza con cui l'intestino assorbe colesterolo rappresenti un importante fattore nella omeostasi del colesterolo nell'intero organismo (Figura 4).



(Figura 4)

I dati disponibili in letteratura al riguardo non sono sempre univoci, probabilmente in relazione al fatto che le metodologie impiegate per misurare l'assorbimento intestinale sono differenti, così come variano l'età, il sesso e il background genetico dei soggetti esaminati, la quantità di colesterolo nella dieta standard e la

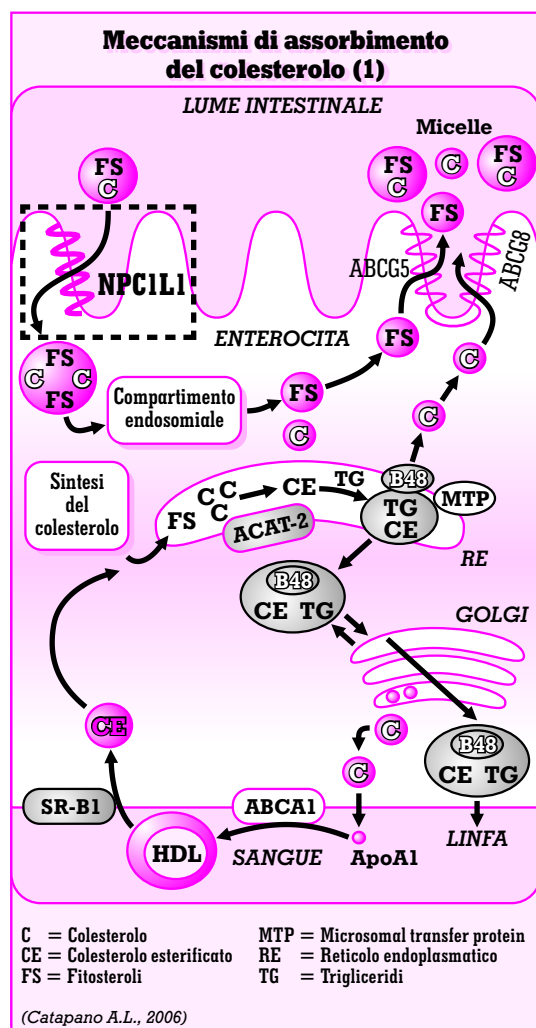
quantità e tipo di acidi grassi presenti nella dieta stessa. Le percentuali di assorbimento riportate in letteratura variano dal 28% al 60% a seconda degli studi, con un valore medio intorno al 45%-55%.

Tuttavia, qualunque sia l'approccio sperimentale impiegato, gli studi sono concordi nel dimostrare una correlazione positiva tra la percentuale di assorbimento di colesterolo intestinale con i livelli plasmatici di colesterolo totale e colesterolo LDL.

Il colesterolo non è in realtà il solo sterolo che troviamo in quantità sufficientemente ampie a livello intestinale. Infatti, normalmente introduciamo con la dieta una quantità significativa di steroli vegetali, i così detti fitosteroli. L'assorbimento degli steroli vegetali presenti nella dieta è, in condizioni normali, molto limitato (5-10%). In studi eseguiti su volontari sani l'assorbimento di sitosterolo, stigmasterolo e campesterolo è risultato essere 4,2%, 4,8% e 9,6 % rispettivamente. Tutti questi steroli vegetali sono eliminati rapidamente per via biliare e quindi la loro concentrazione plasmatica è trascurabile (<1-2 mg/dL). Dato il suo limitato assorbimento, il sitosterolo è stato impiegato come "standard interno" per gli studi di assorbimento del colesterolo intestinale. Poiché dal punto di vista chimico vi è una stretta somiglianza fra colesterolo e i 3 più importanti steroli vegetali, è stato da tempo postulato che gli enterociti possiedano un sofisticato meccanismo di selezione stereo-specifico capace di discriminare le minime differenze strutturali esistenti fra questi steroli. Questo meccanismo, alla base della "discriminazione" fra molecole molto simili, è probabilmente in relazione all'intervento di alcuni trasportatori di membrana coinvolti nella re-escrezione degli steroli a livello dell'enterocita (vedi oltre).

La fase intracellulare dell'assorbimento del colesterolo comprende diversi eventi che si verificano nell'interno dell'enterocita; una parte del colesterolo viene esterificato dall'enzima ACAT-2 ed insieme ad una quota di colesterolo non esterificato viene incorporato nei chilomicroni. Una parte del colesterolo viene trasferito a specifiche regioni della membrana plasmatica (regione apicale e regione baso-laterale) e destinato ad essere eliminato in vario modo dall'enterocita. Infine, un'altra parte del colesterolo è utilizzata dalla cellula per la costituzione di componenti delle membrane cellulari e degli organi intracellulari (Figura 5).

# Metabolismo del colesterolo



(Figura 5)

I meccanismi molecolari coinvolti nell'assorbimento intestinale del colesterolo e degli steroli vegetali, che seguono all'ingresso del colesterolo nell'enterocita, sono stati in parte chiariti da studi recenti, che hanno portato alla identificazione di una famiglia di trasportatori di membrana che controllano la "re-escrezione" del colesterolo assunto da queste cellule.

Questi trasportatori appartengono alla grande superfamiglia dei trasportatori ABC, proteine di membrana che condividono una architettura molecolare comune che consiste in uno o due domini di legame con l'ATP (ATP-Binding Cassette, ABC) ed uno o due domini contenenti da 6 a 12 segmenti transmembrana, rispettivamente. I trasportatori ABC possono essere organizzati secondo due modalità: 1) come trasportatori completi con due domini di legame con l'ATP e due domini transmembrana; o 2) come trasportatori incompleti con un solo

dominio di legame con l'ATP ed un solo dominio transmembrana. In molti casi due trasportatori incompleti funzionano come omo- o eterodimeri. I trasportatori della superfamiglia ABC sono coinvolti nel trasporto di un gran numero di molecole di varia natura chimica inclusi farmaci e xenobiotici.

## Il trasportatore ABCA1

Il trasportatore ABCA1 è stato identificato nel 1999, quando si è scoperto che mutazioni del gene che codifica questa proteina sono la causa della malattia di Tangier, una rara malattia recessiva caratterizzata da grave deficit di HDL nel plasma. Il trasportatore ABCA1 è un trasportatore ABC di tipo completo, che è presente nella membrana plasmatica di quasi tutti i tipi cellulari, ove funziona facilitando l'efflusso di fosfolipidi e colesterolo dallo strato esterno della membrana plasmatica ad un accettore extracellulare rappresentato dall'apolipoproteina A-I.

Una carenza assoluta di questo trasportatore si traduce in un accumulo intracellulare di colesterolo e nella mancata lipidizzazione dell'apo A-I, a cui consegue un accelerato catabolismo di questa apolipoproteina che è causa dei ridotti livelli plasmatici di HDL. L'efflusso di colesterolo mediato da ABCA1 consente alla cellula di facilitare l'eliminazione di colesterolo e di mantenerne inalterata la concentrazione intracellulare.

L'espressione di ABCA1 è regolata dal contenuto intracellulare di colesterolo e di ossisteroli. Questi composti rappresentano attivatori di un fattore di trascrizione denominato LXR (Liver X- Receptor) il quale, formando un dimero con un altro fattore di trascrizione denominato RXR (recettore per l'acido retinico), attiva la trascrizione del gene ABCA1.

Una prima indicazione che il trasportatore ABCA1 fosse coinvolto nel controllo dell'assorbimento intestinale del colesterolo emerse dall'osservazione che topi con inattivazione del gene ABCA1 (ABCA1<sup>-/-</sup>) avevano un aumentato assorbimento di colesterolo rispetto agli animali di controllo (ABCA1<sup>+/+</sup>).

Successivamente, fu osservato che topi normali sottoposti a trattamento con agonisti dei due fattori trascrizionali LXR e RXR, al fine di aumentare la espressione di ABCA1, presentavano una riduzione consistente dell'assorbi-

## Metabolismo del colesterolo

mento intestinale del colesterolo.

L'ipotesi che il trasportatore ABCA1 presente negli enterociti riducesse in qualche modo l'assorbimento del colesterolo, facilitando la sua ri-escrezione nel lume intestinale, tuttavia non sembrava suffragata dai risultati ottenuti in individui con difetto completo di ABCA1 (malattia di Tangier), nei quali l'assorbimento intestinale del colesterolo si presenta simile al normale. Inoltre, topi transgenici che iper-esprimono in modo specifico l'ABCA1 umana non manifestano alcuna riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo.

Queste osservazioni in vivo hanno stimolato una serie di studi in vitro nei quali sono state impiegate cellule in linea continua di origine intestinale che, esposte ad agonisti di LXR/RXR capaci di aumentare l'espressione di ABCA1, presentano un aumentato efflusso di colesterolo dalla membrana baso-laterale ad un accettore extracellulare di colesterolo come l'apo A-I povera in lipidi. Questi risultati, pur indicando un coinvolgimento dell'ABCA1 nella formazione di lipoproteine di origine intestinale, non dimostrano in modo conclusivo che il trasportatore ABCA1 controlli la quantità di colesterolo presente nell'enterocita e disponibile ad essere incorporato nei chilomicroni. Gli studi recenti, infatti, sembrano suggerire un diverso ruolo di ABCA1 a livello dell'enterocita, quale quello di facilitare l'incorporazione di colesterolo in HDL di origine intestinale, come illustrato di seguito (Figura 5).

### I trasportatori ABCG5 e ABCG8

I due trasportatori ABCG5 ed ABCG8 appartengono alla superfamiglia dei trasportatori ABC e differiscono da ABCA1 in quanto sono trasportatori incompleti.

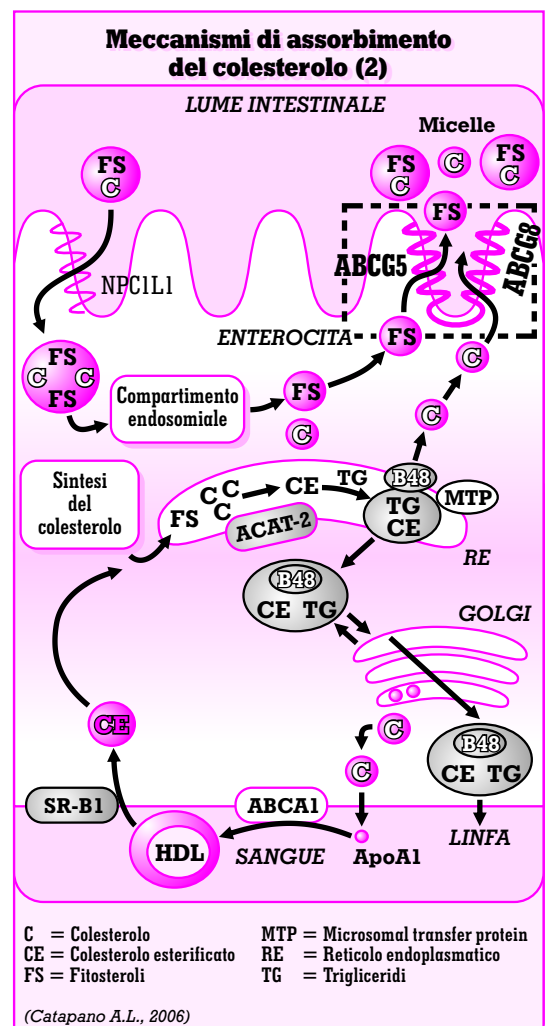
Essi sono membri della sotto-famiglia G dei trasportatori ABC in quanto contengono un singolo dominio ATP magnesio-dipendente all'estremità NH<sub>2</sub> terminale e sei segmenti transmembrana. I geni codificanti ABCG5 ed ABCG8 si trovano sul cromosoma 2 (2 p21) a brevissima distanza l'uno dall'altro.

Mutazioni di ABCG5 o ABCG8 sono causa di una rara malattia recessiva denominata sitosterolemia, caratterizzata da un abnorme assorbimento intestinale di steroli vegetali e di colesterolo che determina un aumento dei livelli plasmatici di questi steroli e predispone ad atero-

rosclerosi prematura. Analoghe alterazioni metaboliche si verificano in topi con inattivazione dei geni ABCG5 ed ABCG8.

In condizioni fisiologiche i due trasportatori ABCG5 e ABCG8 agiscono formando un eterodimero che si localizza sulla porzione apicale (prospiciente il lume intestinale) della membrana degli enterociti. L'espressione dei geni ABCG5 ed ABCG8 è controllata dal contenuto intracellulare di colesterolo, attraverso l'attivazione del fattore trascrizionale LXR, come avviene nel caso del gene ABCA1. La somministrazione di agonisti del fattore trascrizionale LXR in topi con inattivazione dei geni ABCG5 ed ABCG8 (G5G8<sup>-/-</sup>) non determina la riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo osservata negli animali di controllo.

Infine, topi transgenici che iper-esprimono i due trasportatori ABCG5 ed ABCG8 presentano una ridotta percentuale di assorbimento del co-



(Figura 6)



## Metabolismo del colesterolo

lesterolo alimentare ed un sostanziale incremento della escrezione di steroli neutri nelle feci. Sulla base di queste osservazioni si è formulata l'ipotesi che i suddetti trasportatori costituiscano un sistema di "difesa" nei confronti di un eccessivo assorbimento di colesterolo e steroli vegetali, nel cui contesto il fattore trascrizionale LXR avrebbe la funzione di sensore di colesterolo. Quando i livelli di colesterolo nell'enterocita aumentano, LXR viene attivato da derivati ossidati del colesterolo (ossisteroli). Ciò induce la espressione dei due geni ABCG5 ed ABCG8 e quindi una maggiore disponibilità dei due trasportatori. La successiva formazione dell'eterodimero permette il trasporto di colesterolo intracellulare sulla parte apicale della membrana degli enterociti. Il colesterolo, presente in questa regione della membrana, verrebbe quindi "pompat" verso il lume intestinale e sottratto al pool intracellulare di colesterolo (Figura 6).

Al momento, quindi, il controllo dell'assorbimento del colesterolo da parte dell'enterocita sembra sia da ascrivere ai due trasportatori ABCG5 ed ABCG8 che si trovano sulla porzione apicale della membrana plasmatica di questa cellula. Il trasportatore ABCA1, localizzato prevalentemente nella porzione basolaterale della membrana plasmatica, controllerebbe l'efflusso di colesterolo dalla membrana stessa all'apo A-I, povera in lipidi, e contribuirebbe quindi alla formazione del pool plasmatico delle HDL di origine intestinale.

## Secrezione biliare di colesterolo e ruolo dei trasportatori ABCG5 e ABCG8

I trasportatori ABCG5/ABCG8 sono presenti a livello del polo biliare dell'epatocita e sono coinvolti anche nella escrezione biliare del colesterolo, una delle principali vie attraverso le quali il colesterolo endogeno è eliminato dall'organismo. La prima evidenza che i due trasportatori fossero coinvolti in questo processo proviene dallo studio della secrezione biliare nei soggetti affetti da sitosterolemia, nei quali il completo difetto funzionale di ABCG5 o ABCG8 si traduce non solo in un aumentato assorbimento di colesterolo e steroli vegetali da parte dell'intestino, ma anche in un difetto di escrezione degli stessi dall'epatocita con la bile. Lo studio di topi in cui i due geni sono

stati inattivati ha dimostrato che l'escrezione di colesterolo nella bile è pari a circa 1/10 rispetto agli animali di controllo. La somministrazione a questi animali di una dieta ad elevato contenuto di colesterolo determina un aumento di circa 2 volte del colesterolo plasmatico e di 18 volte della concentrazione epatica di colesterolo. Inoltre, in questi stessi animali la somministrazione di un potente agonista di LXR non ha alcun effetto sulla secrezione biliare di colesterolo. Da tutto ciò si evince che i due trasportatori ABCG5 ed ABCG8 non solo regolano l'assorbimento intestinale di steroli vegetali e di colesterolo, ma rivestono un ruolo rilevante nell'evitare un eccessivo accumulo intrapatico del colesterolo della dieta assorbito in eccesso a livello intestinale.

L'aumentata espressione di ABCG5/ABCG8 in animali normali, indotta nel fegato da parte di derivati del colesterolo (ossisteroli, ligandi fisiologici di LXR/RXR, oppure altri ligandi agonisti di LXR) determina un aumento della escrezione biliare di colesterolo. In topi transgenici che iper-esprimono i due trasportatori ABCG5/ABCG8 si osserva un incremento di circa 5 volte della escrezione biliare di colesterolo che si associa ad un parallelo aumento della escrezione fecale di steroli neutri.

E' verosimile che anche nell'uomo ABCG5/ABCG8 rivestano questo ruolo fisiologico di "difesa" nei confronti dell'eccesso di colesterolo presente nella dieta, condizionandone da un lato l'assorbimento intestinale dall'altro facilitandone l'eliminazione attraverso la bile.

◆ *In un elevato numero di studi clinici, sia in prevenzione primaria che secondaria, il trattamento con statine ha condotto ad una riduzione degli eventi coronarici del 24-37%.*

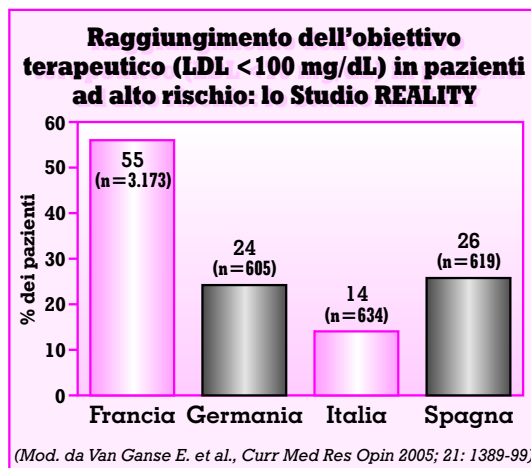
◆ *Altmann e collaboratori hanno identificato nella Niemann-Pick C1-Like 1 protein la proteina responsabile dell'assorbimento di colesterolo a livello intestinale.*

◆ *E' accertato che l'efficienza con cui l'intestino assorbe colesterolo rappresenti un importante fattore nella omeostasi del colesterolo nell'intero organismo.*

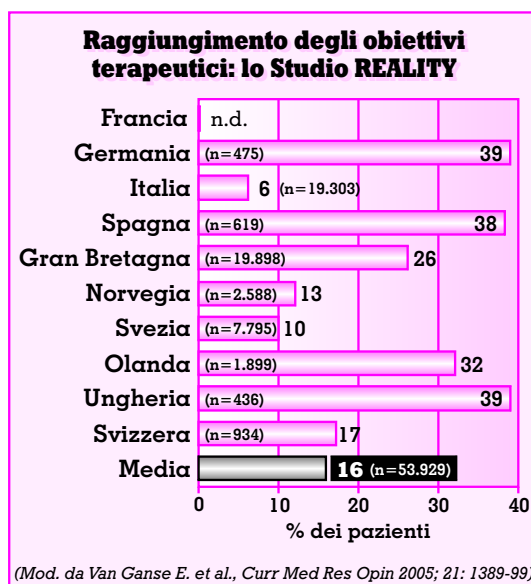
◆ *L'assorbimento degli steroli vegetali presenti nella dieta è, in condizioni normali, molto limitato.*

# Ezetimibe

In un elevato numero di studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, sia in prevenzione primaria che secondaria, il trattamento con statine ha condotto alla riduzione dei valori di colesterolo LDL del 25-35% e degli eventi coronarici del 24-37%, dopo 5 anni di trattamento. Nonostante la disponibilità di tali farmaci, un gran numero di soggetti non raggiunge i target lipidici proposti nell'ATP III, anche a causa di una scarsa compliance terapeutica o perché non somministrati a dosaggi adeguati (Figura 7 e Figura 8). La scoperta di Ezetimibe ha aperto nuove opportunità terapeutiche.



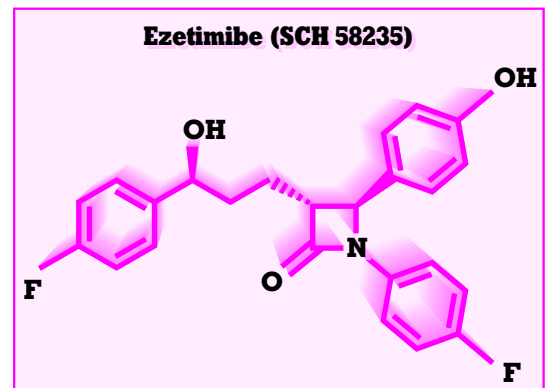
(Figura 7)



(Figura 8)

8

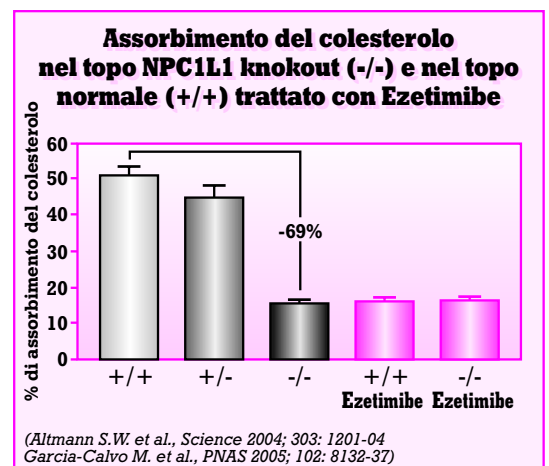
Ezetimibe (Figura 9) è un inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo (inibizione



(Figura 9)

esclusiva dell'assorbimento del colesterolo, non degli altri lipidi), appartenente alla classe dei 2-azetidioni. La presenza di un atomo di fluoro, aggiuntivo rispetto ad altri analoghi, caratterizza la sua maggiore efficacia, il suo ridotto metabolismo da parte del citocromo P450 ed il profilo di interazione con altri farmaci. Il sito ed il meccanismo d'azione dell'Ezetimibe sono stati solo di recente chiariti e tutte le evidenze supportano l'ipotesi iniziale che l'azione del farmaco si espliciti a livello della proteina NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1 protein), situata a livello dell'orletto a spazzola degli enterociti, probabilmente inattivando alcuni cofattori necessari al suo funzionamento (Figura 5).

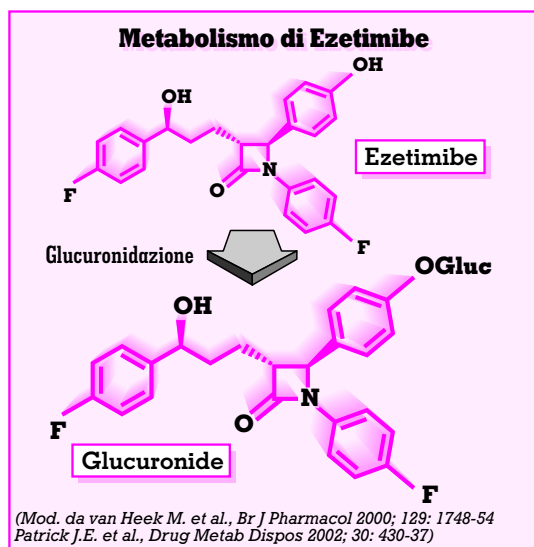
Paragonato ad altri farmaci ipolipemizzanti che agiscono a livello enterico (ad es. le resine a scambio ionico), Ezetimibe non interferisce con l'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo e di vitamine liposolubili A e D. Che il meccanismo d'azione di Ezetimibe sia riconducibile alla interazione del farmaco con la proteina NPC1L1 è



(Figura 10)

evidenziato da una serie di studi sperimentali in vitro ed in vivo. In vitro il farmaco lega la proteina coinvolta nel trasporto del colesterolo appositamente reinserita in membrane ricostituite, mentre in vivo animali KO per il gene della NPC1L1 non rispondono alla somministrazione di Ezetimibe con una ulteriore riduzione dell'assorbimento del colesterolo (Figura 10).

I risultati di studi su modelli animali hanno indicato che gli effetti biologici di Ezetimibe sono espletati prevalentemente dal metabolita attivo glucuronidato, che si forma a livello delle cellule della mucosa intestinale. Nell'uomo i livelli totali di Ezetimibe plasmatico si suddividono, dopo somministrazione orale, in 80-90% di Ezetimibe glucuronide e 10-20% di forma non modificata, caratterizzati da un'emivita di circa 22 ore (Figura 11).



(Figura 11)

Alcuni dati riportati in letteratura evidenziano che la biodisponibilità dell'Ezetimibe dopo somministrazione orale può aumentare del 25-30% se assunto in concomitanza con un pasto ricco di lipidi, sebbene tale incremento non modifichi sostanzialmente l'efficacia o il profilo di sicurezza del farmaco (Figura 12).

Una singola dose di farmaco, somministrata a soggetti con insufficienza epatica lieve (punteggio di Child di 5-6), ha portato ad un'area sotto la curva totale pari a 1,7 volte quella presente dopo somministrazione della stessa dose a soggetti sani. In soggetti con insufficienza epatica moderata (punteggio di Child 7-9) o grave (punteggio di Child 10-15) l'area sotto la curva è risultata aumentata da 4 a 6 volte ri-

## Farmacocinetica di Ezetimibe

### ASSORBIMENTO

- ❖ Rapidamente assorbita e coniugata come glucuronide
- ❖ Cmax 3-5 ng/ml; Tmax 4-12 ore
- ❖ Nessun effetto del cibo

### DISTRIBUZIONE

- ❖ 99,7% di Ezetimibe e 90% glucuronide legato alle proteine plasmatiche

### METABOLISMO

- ❖ Glucuronato nel fegato e nell'intestino
- ❖ Emivita 24 ore

### ESCREZIONE

- ❖ 78% per via epatica
- ❖ 11% per via renale

(Figura 12)

petto ai controlli sani, dato che suggerisce di non utilizzare Ezetimibe nei soggetti con insufficienza epatica moderata-severa.

Non è, inoltre, necessario alcun aggiustamento posologico in soggetti affetti da insufficienza renale, non essendo il farmaco filtrato a livello glomerulare.

Studi effettuati su topi "ApoE knockout", modello animale di ipercolesterolemia severa e rapido sviluppo di aterosclerosi, Ezetimibe alla dose di 3mg/kg ha inibito l'assorbimento di colesterolo in una percentuale maggiore del 90%. Dopo sei mesi di terapia i livelli plasmatici di colesterolo totale sono risultati ridotti di più del 60% rispetto ad animali non trattati; si è assistito, inoltre, ad una significativa riduzione della superficie delle lesioni aterosclerotiche aortiche.

Nonostante la riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo si assiste, quale effetto compensatorio, ad un incremento della sintesi epatica di colesterolo, che potrebbe ridurre l'efficacia del farmaco nel controllare i valori di colesterolemia. Per questo motivo sono stati studiati modelli animali di ipercolesterolemia cui è stata somministrata una terapia combinata rappresentata da una statina (lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina) più Ezetimibe al dosaggio di 0,007 mg/kg, ed i risultati ottenuti supportano l'efficacia dell'uso della terapia di associazione al fine di aumentare il potere ipocolesterolemizzante.

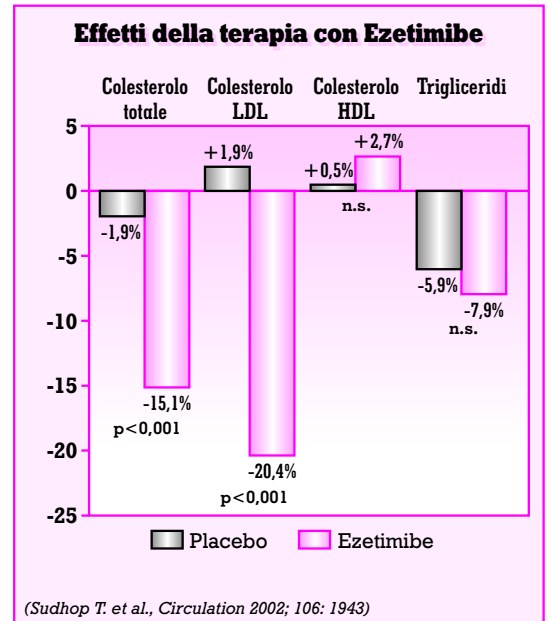
Nell'uomo la monoterapia con Ezetimibe è stata valutata soprattutto in pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva, definita come valori di colesterolo LDL compresi fra 130 e 250 mg/dL e livelli di trigliceridi inferiori a 350 mg/dL. In uno studio di fase II, circa 300 soggetti affetti da ipercolesterolemia primitiva sono stati randomizzati alla terapia con Ezetimi-

be 5 o 10 mg/die per un periodo di 12 settimane; il trattamento ha condotto alla riduzione dei valori di colesterolo LDL del 16% e 19% rispettivamente. Il 45% ed il 69% dei soggetti assegnati alla terapia con Ezetimibe 5 mg e 10 mg, rispettivamente, hanno raggiunto una riduzione dei livelli di colesterolo LDL > 25%.

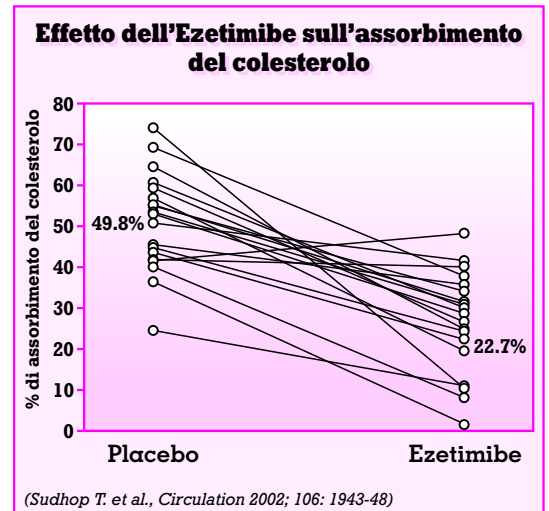
Utilizzando la concentrazione plasmatica di Ezetimibe come surrogato della concentrazione del farmaco a livello dei siti di azione, Essez e collaboratori hanno stabilito la relazione tra livelli plasmatici di Ezetimibe e gli effetti sulla riduzione del colesterolo LDL in soggetti adulti affetti da ipercolesterolemia primitiva, che sono stati assegnati all'assunzione di Ezetimibe al dosaggio giornaliero di 0,25 mg, 1 mg, 5 mg o 10 mg per un periodo di 12 settimane.

Al termine della terapia si è osservata una riduzione dei valori basali di colesterolo LDL, rispetto al placebo, compresa fra il 13,8% alla dose di 0,25 mg/die ed il 19,4% alla dose di 10 mg/die. In questo studio si è concluso che quest'ultima dose fosse quella ottimale per la riduzione del colesterolo LDL.

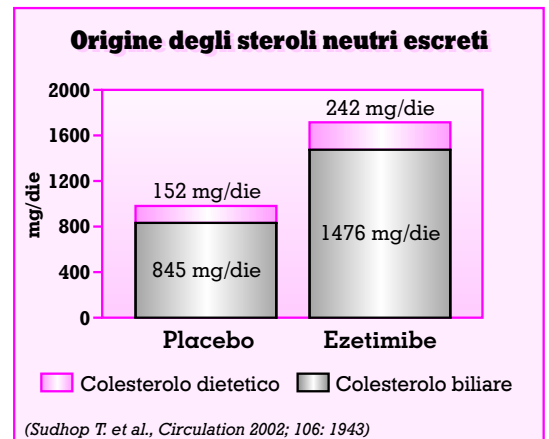
Sudhop e collaboratori hanno condotto il primo studio disegnato per valutare l'effetto del farmaco sull'assorbimento intestinale di colesterolo; in questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, crossover, 18 uomini con ipercolesterolemia lieve-moderata (colesterolo LDL compreso fra i 130 e 180 mg/dL; trigliceridi <250 mg/dL) sono stati randomizzati all'assunzione di Ezetimibe 10 mg/die o placebo per un periodo di due settimane, cui ha fatto seguito un wash-out di 2 settimane, dopo il quale è stato effettuato un cross-over al trattamento alternativo per altre due settimane. Nel complesso è stata osservata una riduzione dell'assorbimento di colesterolo pari al 54% (Figura 14) ed un incremento compensatorio della sintesi epatica nei soggetti trattati con farmaco. Dopo due settimane di trattamento con Ezetimibe si è osservata una riduzione dei valori di colesterolo LDL del 20,4% (da 142 mg/dL a 111 mg/dL), contro un aumento non significativo dell'1,9% nel gruppo placebo. Non sono state osservate variazioni significative dei valori di colesterolo HDL e trigliceridi rispetto alla baseline nei soggetti trattati (Figura 13). Ma i dati più rilevanti di questo studio riguardano l'efficacia dell'assorbimento del colesterolo che è risultata essere inibita di circa il 54% nei soggetti trattati con Ezetimibe (più del 50%) (Figura 14).



(Sudhop T. et al., Circulation 2002; 106: 1943)



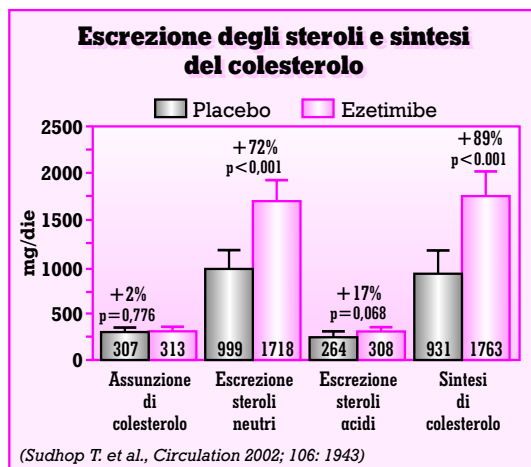
(Sudhop T. et al., Circulation 2002; 106: 1943-48)



(Sudhop T. et al., Circulation 2002; 106: 1943)

Inoltre, l'analisi della eliminazione fecale degli steroli dimostrava un chiaro aumento della eliminazione del colesterolo (sia di origine alimentare che biliare) senza effetti degni di nota sugli acidi biliari. Infine, era evidente come il contributo maggiore a questa perdita, circa il 75%, derivasse dal colesterolo di origine epatica trasportato nella bile e non da quello alimentare (Figura 15). Poiché il metabolismo del colesterolo è finemente regolato, il nostro organismo tenta di compensare la perdita di steroli, dovuta all'inibizione dell'assorbimento a livello intestinale, per riportarsi in uno stato di equilibrio, e tale obiettivo viene raggiunto con un aumento della sintesi endogena del colesterolo (Figura 16).

Queste osservazioni sono essenziali per comprendere l'azione di Ezetimibe e per porre le basi razionali della associazione tra Ezetimibe e statine, da una parte un farmaco che agisce sull'assorbimento intestinale, dall'altra una molecola che riduce la sintesi endogena del colesterolo (Figura 16).



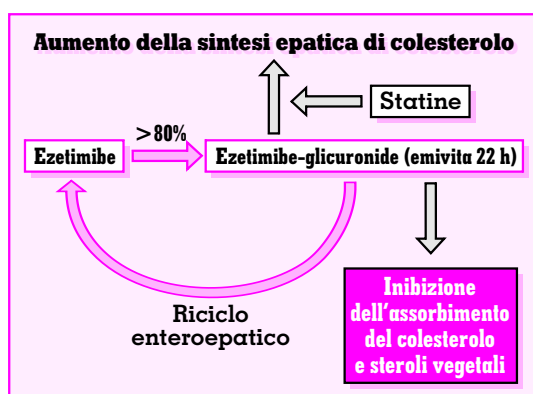
(Figura 16)

- ◆ *La scoperta di Ezetimibe ha portato nuove possibilità terapeutiche.*
- ◆ *Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo appartenente alla classe dei 2-azetidionici.*
- ◆ *Ezetimibe non interferisce con l'assorbimento di trigliceridi, acidi grassi, acidi biliari, progesterone, etinilestradiolo e di vitamine liposolubili A e D.*
- ◆ *Dopo due settimane di trattamento con Ezetimibe si è assistito ad una riduzione dei valori di colesterolo LDL del 20% circa.*
- ◆ *L'assorbimento del colesterolo intestinale è inibito di circa il 54% nei soggetti trattati con Ezetimibe.*
- ◆ *Poiché il metabolismo del colesterolo è finemente regolato, il nostro organismo tenta di compensare la perdita di steroli, dovuta all'inibizione dell'assorbimento a livello intestinale, per riportarsi in uno stato di equilibrio, e tale obiettivo viene raggiunto con un aumento della sintesi endogena del colesterolo.*
- ◆ *Queste osservazioni sono essenziali per porre le basi razionali dell'associazione tra Ezetimibe e statine.*

# La terapia di associazione

L'organismo di un soggetto adulto contiene in media 140 g di steroli, principalmente sottoforma di colesterolo. Questo pool deriva dalla sintesi epatica (800-1000 mg al giorno) e dall'assorbimento intestinale (400 mg al giorno).

Il contenuto di colesterolo dell'organismo risulta dall'equilibrio fra produzione ed assorbimento, escrezione biliare, utilizzo per la sintesi di ormoni sessuali, membrane cellulari ed accumulo tissutale (Figura 17).



(Figura 17)

Attualmente sappiamo che la concomitante inibizione dell'assorbimento del colesterolo e della sintesi epatica porta ad una maggiore riduzione delle LDL e ad una maggiore percentuale di soggetti trattati che raggiungono il goal terapeutico rispetto all'utilizzo delle statine in mono-terapia.

Le statine portano esclusivamente ad una riduzione della sintesi epatica del colesterolo bloccando l'azione dell'enzima HMGCoA-reduttasi; di conseguenza gli epatociti controbilanciano la scarsità di colesterolo intracellulare aumentando il catabolismo delle LDL dal circolo, tramite un aumento dell'espressione del recettore per le LDL.

I meccanismi di omeostasi presenti nell'organismo reagiscono a tale deficit di colesterolo permettendone un maggiore assorbimento a livello intestinale, motivo per cui si svilupperebbe una certa "tolleranza" all'azione delle statine dopo un dato periodo di trattamento (è stato evidenziato che, in corso di terapie con statine, l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale può aumentare del 25% rispetto ai valori basali).

Fatte queste premesse, quindi, risultano di facile comprensione i vantaggi che possono derivare dall'inibizione contemporanea della sinte-

si epatica e dell'assorbimento intestinale del colesterolo (Figura 17).

La terapia con statine è sicuramente un'opzione farmacologica molto efficace, tuttavia, le malattie cardiovascolari rimangono la principale causa di mortalità al mondo, e solo una piccola parte dei soggetti trattati raggiunge i goal terapeutici, i quali sono stati progressivamente modificati nel corso degli anni, fino ai più recenti indicati nella revisione dell'Adult Treatment Panel III del 2004. Essi prevedono come goal "opzionale", in aggiunta ai valori precedentemente concordati di LDL <100 mg/dL, livelli di colesterolemia LDL molto bassi (<70 mg/dL, nonostante sembra che il rischio continui a ridursi fino a circa 40 mg/dL) in quei soggetti a rischio cardiovascolare particolarmente alto ed in prevenzione secondaria. I motivi per i quali buona parte dei soggetti in trattamento ipolipemizzante non raggiunge il goal terapeutico possono essere sostanzialmente ricondotti alla comparsa di effetti avversi nei confronti dei farmaci e, probabilmente, ad una sensibilità non ancora così sviluppata da parte della classe medica nei confronti di tali problematiche, che porta a considerare "accettabili" anche valori di colesterolemia LDL prossimi, ma non eguali, a quelli consigliati. Risulta interessante osservare, inoltre, che i risultati di alcuni grandi studi di intervento farmacologico, quali il PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) e l'HPS (Heart Prevention Study), hanno sì evidenziato una significativa riduzione del rischio relativo nei rispettivi gruppi trattati in modo più aggressivo, ma hanno anche indicato che il rischio cardiovascolare residuo, nonostante l'efficacia della terapia impostata, rimane elevato (Figura 18).

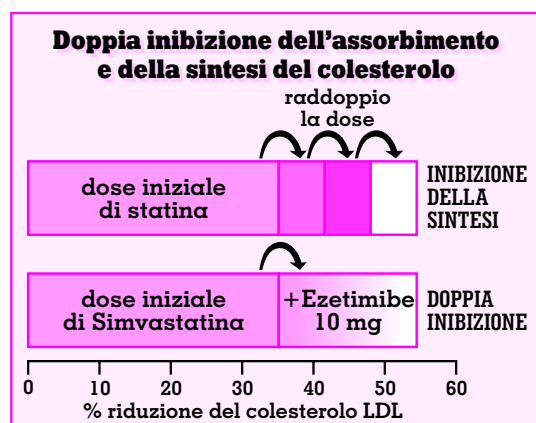
|          | Data di pubblicazione |           | Δ% LDL |
|----------|-----------------------|-----------|--------|
| PROVE-IT | Aprile 2004           | Atorva 80 | 51     |
|          |                       | Prava 40  | 22     |
| TNT      | Marzo 2005            | Atorva 80 | 49     |
|          |                       | Atorva 10 | 35     |
| IDEAL    | Novembre 2005         | Atorva 80 | 49     |
|          |                       | Simva 20  | 33     |
| ASTEROID | Marzo 2006            | Rosuva 40 | 53     |

(Figura 18)

## La terapia di associazione

La letteratura pubblicata sull'associazione terapeutica statine/Ezetimibe è ormai abbondante. Ballantyne e collaboratori hanno valutato l'efficacia di una terapia combinata composta da Ezetimibe 10 mg ed atorvastatina 10, 20, 40 ed 80 mg/die in 628 soggetti con ipercolesterolemia primitiva verso terapia con sola atorvastatina; i risultati hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore dei valori di colesterolo totale, colesterolo LDL, trigliceridi ed apo B nei soggetti in terapia di associazione. Un'analisi ha valutato l'efficacia di una terapia combinata con Ezetimibe + simvastatina, atorvastatina e pravastatina in tre differenti studi randomizzati, doppio cieco, controllati verso placebo, comprendenti in totale 1.313 soggetti con ipercolesterolemia primitiva. Dopo 12 settimane di trattamento si è assistito ad una maggiore riduzione dei valori di colesterolo LDL nei gruppi assegnati alle terapie combinate, rispetto a quelli assegnati ad Ezetimibe.

Da tutti questi studi è chiaramente emerso come l'associazione tra Ezetimibe ed una statina portasse mediamente ad una ulteriore riduzione del colesterolo LDL, rispetto a quanto assicurato dalla statina in monoterapia, di circa il 20%, un effetto osservabile solo ottuplicando, quanto meno, il dosaggio della statina preso in esame (Figura 19).



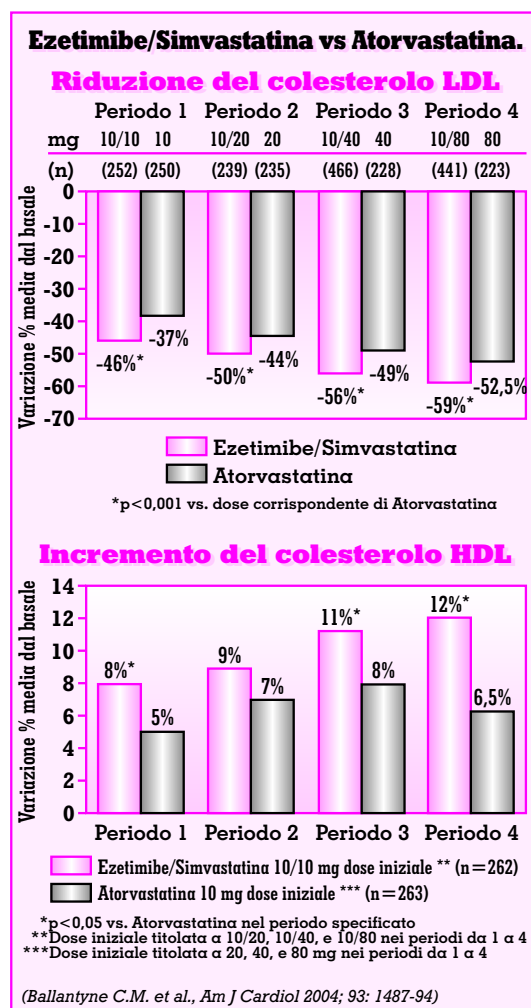
(Figura 19)

L'uso di Ezetimibe in combinazione con simvastatina è stato valutato in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, patologia ad ereditarietà autosomica dominante caratterizzata da deficit quantitativo e funzionale dei recettori per le LDL, ipercolesterolemia severa e precoce sviluppo di aterosclerosi.

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, 50 soggetti sono stati assegnati

a monoterapia con simvastatina o atorvastatina 80 mg o terapia combinata Ezetimibe + statina; criteri di esclusione sono stati la presenza di epatopatia o il rialzo delle transaminasi >2 volte il limite superiore di normalità, insufficienza renale, scompenso cardiaco, angina instabile, precedente trattamento con fibrati; approssimativamente il 50% dei soggetti in ognuno dei due gruppi ha proseguito il trattamento con LDL-afesi, che faceva parte del protocollo terapeutico prima dell'inizio dello studio stesso.

Dopo 12 settimane di trattamento i pazienti assegnati al gruppo statina + Ezetimibe hanno dimostrato una riduzione del colesterolo LDL significativamente maggiore rispetto al gruppo in monoterapia con statina. Eventi avversi sono accorsi nel 72,2% del gruppo statina + Ezetimibe e nel 64,7% del gruppo assegnato a statina; i principali eventi avversi riportati sono stati cefalea, faringite, dolore toracico, nausea.



(Figura 20)

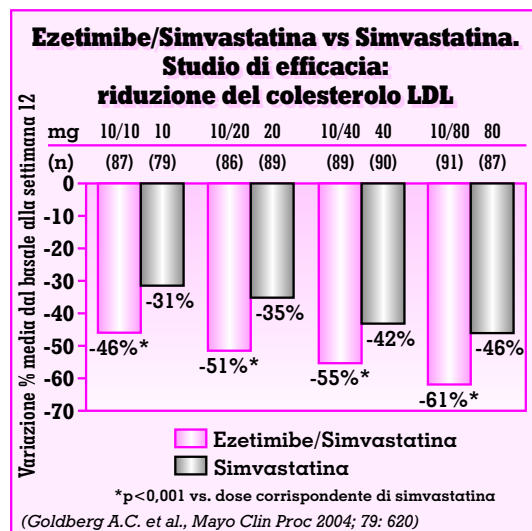
## La terapia di associazione

In soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, la terapia combinata sembra offrire vantaggi in termini di riduzione dei valori di colesterolo LDL rispetto al trattamento con sola statina; tuttavia i risultati precedentemente riportati potrebbero essere inficiati dal concomitante trattamento con LDL-afèresi in una elevata percentuale di soggetti.

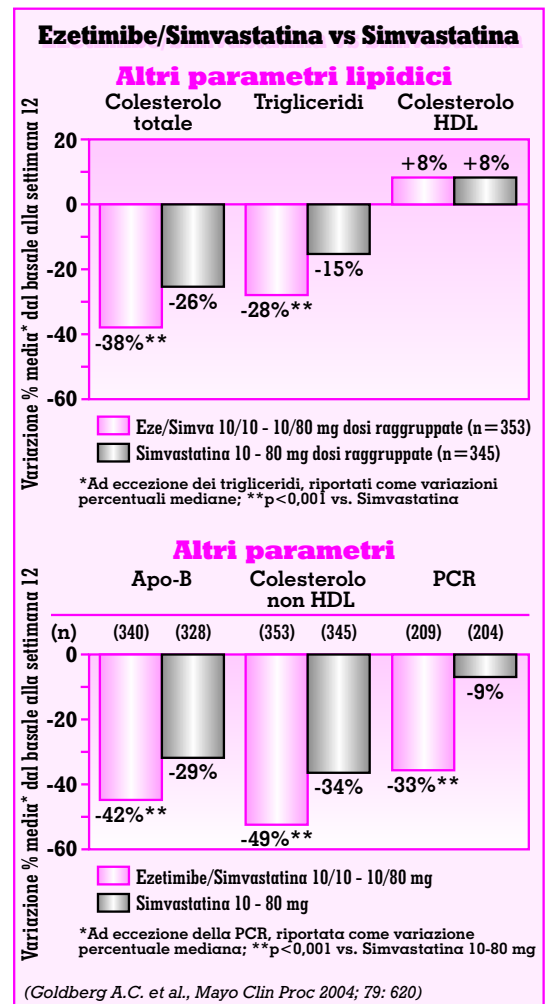
Ancor più recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio di Ballantyne e collaboratori, atto a paragonare l'efficacia dell'associazione Ezetimibe 10 mg + simvastatina 10, 20, 40 ed 80 mg vs atorvastatina 10, 20, 40 ed 80 mg, in soggetti in prevenzione secondaria (Figura 20).

L'associazione Ezetimibe-simvastatina si è dimostrata più efficace di atorvastatina da sola, ad ogni dose impiegata, nella riduzione del colesterolo LDL e nell'incremento del livello di colesterolo HDL (Figura 20). Valutando la media delle varie dosi, nella riduzione della colesterolemia LDL, l'associazione, dato di notevole interesse, ha evidenziato una maggiore efficacia nel raggiungimento del goal terapeutico di 70 mg/dL (goal "opzionale" suggerito, per i soggetti in prevenzione secondaria a rischio particolarmente elevato, dall'ultima revisione del Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Panel) rispetto ad atorvastatina, ad ogni dosaggio somministrato.

In uno studio di Goldberg l'associazione farmacologica ha, inoltre, indotto riduzioni significative, rispetto alla terapia con simvastatina, del colesterolo LDL (Figura 21), dei livelli di proteina C reattiva, apo B e colesterolo non-HDL (Figura 22).



(Figura 21)



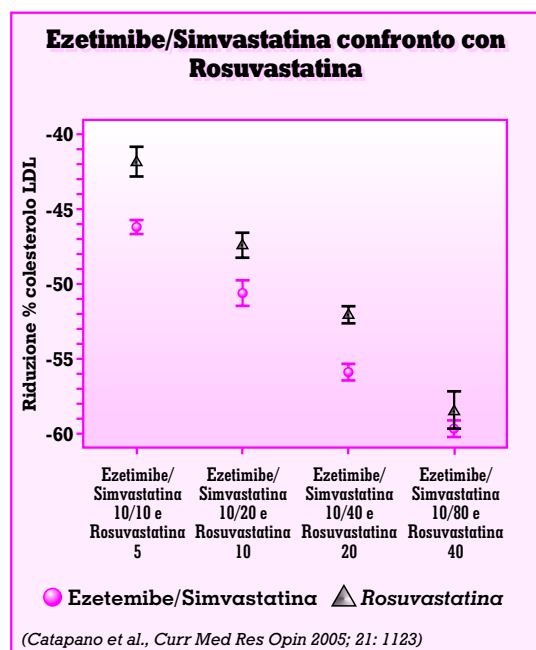
(Figura 22)

Analoghi risultati, cioè una significativa riduzione della colesterolemia LDL ed un incremento del numero di soggetti che hanno raggiunto il goal terapeutico, sono stati evidenziati dalla comparazione di Ezetimibe-simvastatina e rosuvastatina (la statina attualmente in commercio più efficace sui parametri lipidici).

Recentemente si sono resi disponibili i dati di una metanalisi che ha paragonato l'efficacia di dosi di partenza di rosuvastatina verso l'associazione Ezetimibe-simvastatina. Anche in questo caso l'associazione preconstituita è risultata superiore alla monoterapia (Figura 23).

Riassumendo brevemente le evidenze riportate, si può concludere che la terapia di associazione Ezetimibe + statina sembra apportare significativi miglioramenti al profilo lipidico rispetto alla monoterapia con statina, Ezetimibe o altri farmaci ipocolesterolemizzanti. I risultati riportati in letteratura suggeriscono che la





(Figura 23)

combinazione di Ezetimibe al dosaggio di 10 mg/die ed una statina a basso dosaggio (ad es. Ezetimibe 10 mg + simvastatina 10 mg) possa condurre al medesimo effetto ipocolesterolemizzante di una monoterapia con statina ad elevata dose (ad es. simvastatina 80 mg), con il vantaggio di ridurre i rischi di possibili reazioni avverse come documentato da una recente analisi sugli eventi avversi, anche a lungo ter-

**Sicurezza d'uso dell'associazione Ezetimibe/Simvastatina: effetti sulla muscolatura**

|   | Simvastatina (n=889) | Ezetimibe/Simvastatina (n=1.525) |
|---|----------------------|----------------------------------|
| <b>Apparato muscolo-scheletrico e tessuto connettivo (eventi avversi)</b> |                      |                                  |
| <b>Qualunque</b>  | 143 (16,1%)          | 299 (19,6%)                      |
| Mialgia   | 22 (2,5%)            | 30 (2,0%)                        |
| Miopatia  | 0                    | 0                                |
| Interruzione terapia  | 8 (0,9%)             | 18 (1,2%)                        |
| Inter. terapia dovuta ad E.A.   | 3 (0,3%)             | 3 (0,2%)                         |
| <b>Correlato al farmaco</b>   | 31 (3,5%)            | 51 (3,3%)                        |
| Mialgia   | 12 (1,3%)            | 13 (0,9%)                        |
| Miopatia  | 0                    | 0                                |
| Interruzione terapia  | 6 (0,7%)             | 13 (0,9%)                        |
| Inter. terapia dovuta ad E.A.   | 2 (0,2%)             | 2 (0,1%)                         |
| <b>Pazienti con aumento CK (× ULN)</b>                                    |                      |                                  |
| da 3 a <5   | 9/886 (1,0%)         | 15/1.504 (1,0%)                  |
| da 5 a <10  | 3/886 (0,3%)         | 3/1.504 (0,2%)                   |
| =10   | 1/886 (0,1%)         | 2/1.504 (0,1%)                   |
| =10 + sintomi   | 0/886 (0,0%)         | 0/1.504 (0,0%)                   |

(Davidson et al., Am J Cardiol 2006; 97: 223)

(Figura 24)

mine, della terapia di associazione rispetto alla simvastatina. In questa analisi non si nota alcuna differenza tra i due tipi di intervento rispetto agli eventi avversi, ad esempio sulla muscolatura scheletrica, a fronte di una ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo LDL del 20% circa (Figura 24).

## Trial clinici in corso

Nel corso dei prossimi anni sono attesi i risultati di 4 studi, attualmente a vario stadio di avanzamento, sull'efficacia dell'associazione Ezetimibe-simvastatina su end-point cardiovascolari in varie tipologie di soggetti:

**STUDIO SEAS** (Simvastatin and Ezetimibe in Patients with Aortic Stenosis). I risultati sono attesi per il 2008 e riguardano l'efficacia di Ezetimibe 10 mg + simvastatina 40 mg, in comparazione a placebo, sulla riduzione del rischio di un end-point cardiovascolare composto (end-point primario) e sulla progressione della stenosi aortica in 1.873 soggetti.

**STUDIO ENHANCE** (Ezetimibe and simvastatin in Hypercholesterolemia enhance atherosclerosis Regression). Nel corso del 2007 saranno pubblicati i risultati del suddetto studio, che valuteranno l'efficacia di Ezetimibe 10 mg + simvastatina 80 mg in 725 soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote sulla progressione dello spessore medio-intimale carotideo.

**STUDIO SHARP** (Study of Heart and Renal Protection). I risultati saranno pubblicati nel 2010 e riguarderanno l'efficacia di Ezetimibe 10 mg + simvastatina 20 mg vs placebo in 9.000 soggetti affetti da insufficienza renale cronica sul rischio di eventi cardiovascolari maggiori (ictus, infarto del miocardio, interventi di rivascularizzazione).

**STUDIO IMPROVE-IT** (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin/Inegy Efficacy International Trial). La data di pubblicazione dei dati di tale studio non è stata attualmente divulgata, poichè è ancora in corso il reclutamento.

Lo studio valuterà l'efficacia di Ezetimibe 10mg + simvastatina 40 mg vs simvastatina 40 mg in 10.000 soggetti con sindrome coronarica

## La terapia di associazione

acuta (nel cui ambito sono compresi angina instabile, infarto senza sovraslivellamento del tratto ST ed infarto con sovraslivellamento del tratto ST) su mortalità totale, infarto del miocardio, recidiva di sindrome coronarica acuta o intervento di rivascolarizzazione almeno 30 giorni dopo la randomizzazione (Figura 25).

| <b>Ezetimibe+simvastatina: studi in corso</b> |   |
|---|---|
| ❖ <b>ENHANCE</b>                              | <b>E</b> zetimibe <b>a</b> nd <b>s</b> imvastatin in <b>H</b> ypercholesterolemia <b>en</b> h <b>A</b> nces atheros <b>C</b> lerosis <b>r</b> egression |
| ❖ <b>SHARP</b>                                | <b>S</b> tudy of <b>H</b> eart <b>A</b> nd <b>R</b> enal <b>P</b> rotection   |
| ❖ <b>SEAS</b>                                 | <b>S</b> imvastatin and <b>E</b> zetimibe in <b>A</b> ortic <b>S</b> tenosis  |
| ❖ <b>IMPROVE-IT</b>                           | <b>I</b> M <b>P</b> roved <b>R</b> eduction of <b>O</b> utcomes: <b>V</b> ytorin/ <b>I</b> negy™ <b>E</b> fficacy <b>I</b> nternational <b>T</b> rial   |

(Figura 25)

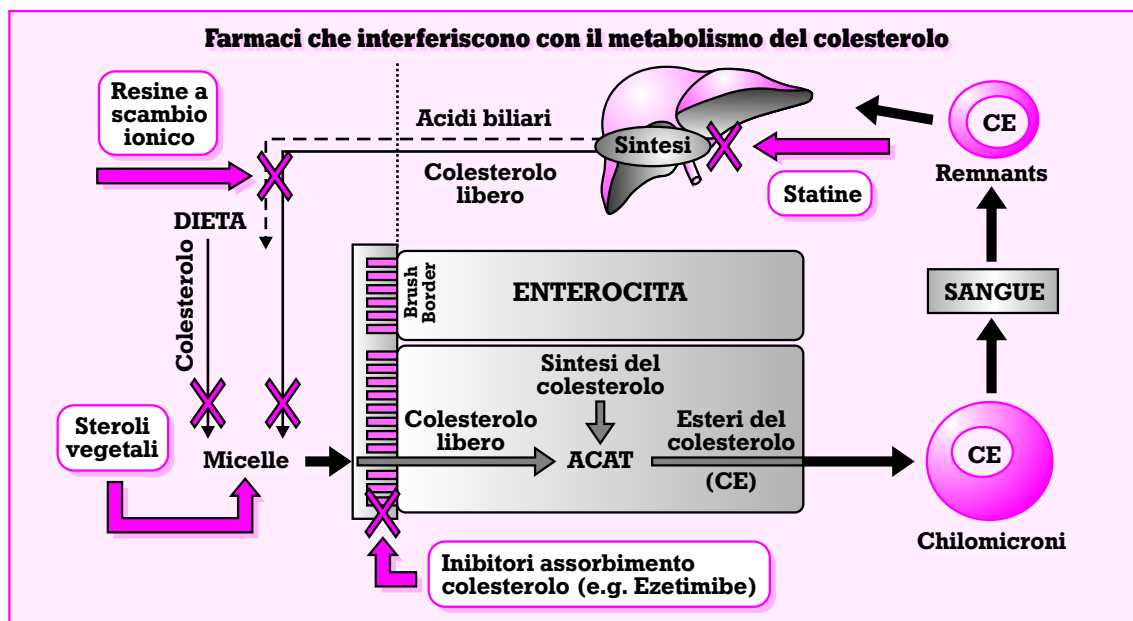
- ◆ *Da tutti questi studi è chiaramente emerso come l'associazione tra Ezetimibe ed una statina portasse mediamente ad una ulteriore riduzione del colesterolo LDL rispetto a quanto assicurato dalla statina in monoterapia di circa il 20%.*
- ◆ *L'associazione Ezetimibe-simvastatina si è dimostrata più efficace di atorvastatina da sola, ad ogni dose impiegata.*
- ◆ *Recentemente si sono resi disponibili dei dati di metanalisi che hanno paragonato l'efficacia di dosi di partenza di rosuvastatina verso l'associazione Ezetimibe-simvastatina. Anche in questo caso l'associazione precostituita è risultata superiore alla monoterapia.*
- ◆ *Nel corso dei prossimi anni sono attesi i risultati di 4 studi, attualmente a vario stadio di avanzamento, sull'efficacia dell'associazione Ezetimibe-simvastatina su end-point cardiovascolari.*

# Conclusioni

In conclusione le evidenze fino ad oggi raccolte indicano Ezetimibe come un farmaco efficace e con un buon profilo di sicurezza sia in monoterapia sia, principalmente, in associazione con le statine (Figura 26). Tale farmaco è, quindi, utile in monoterapia nei pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata o come parte di una terapia di associazione in soggetti che non riescono a raggiungere i livelli di colesterolo LDL consigliati con i massimi dosaggi di altri agenti ipolipemizzanti.

La co-somministrazione di Ezetimibe ed una statina a basso dosaggio conduce alla medesima riduzione di colesterolo LDL e di colesterolo totale di una statina somministrata a dosaggio massimale, con il vantaggio di una riduzione dei possibili eventi avversi.

Sono attualmente in corso studi di intervento atti a verificare l'efficacia del farmaco non solo sulla riduzione della colesterolemia LDL, ma su end-point caratterizzati da eventi o mortalità cardiovascolare.



(Figura 26)

# Lecture suggerite

---

Davies JP, Ioannou YA.

**The role of the Niemann-Pick C1-like 1 protein in the subcellular transport of multiple lipids and their homeostasis.**

*Curr Opin Lipidol.* 2006 Jun; 17(3): 221-6.

Plosch T, Kusters A, Groen AK, Kuipers F.

**The ABC of hepatic and intestinal cholesterol transport.**

*Handb Exp Pharmacol.* 2005; (170): 465-82.

Toth PP, Davidson MH.

**Cholesterol absorption blockade with Ezetimibe.**

*Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005 Dec; 5(6): 455-62.

Ballantyne CM.

**Rationale for targeting multiple lipid pathways for optimal cardiovascular risk reduction.**

*Am J Cardiol.* 2005 Nov 7; 96(9A): 14K-19K; discussion 34K-35K. Epub 2005 Sep 12.

Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB.

**Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions.**

*Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(5): 467-94.

Sudhop T, Lutjohann D, von Bergmann K.

**Sterol transporters: targets of natural sterols and new lipid lowering drugs.**

*Pharmacol Ther.* 2005 Mar; 105(3): 333-41. Epub 2004 Dec 9.

Toth PP, Davidson MH.

**Simvastatin plus Ezetimibe: combination therapy for the management of dyslipidaemia.**

*Expert Opin Pharmacother.* 2005 Jan; 6(1): 131-9.

Davidson MH, Toth PP.

**Comparative effects of lipid-lowering therapies.**

*Prog Cardiovasc Dis.* 2004 Sep-Oct; 47(2): 73-104.

Pedersen TR, Tobert JA.

**Simvastatin: a review.**

*Expert Opin Pharmacother.* 2004 Dec; 5(12): 2583-96.

Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK.

**Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias.**

*Curr Opin Lipidol.* 2004 Aug; 15(4): 413-22.

Turley SD.

**Cholesterol metabolism and therapeutic targets: rationale for targeting multiple metabolic pathways.**

*Clin Cardiol.* 2004 Jun; 27(6 Suppl 3): III 16-21.

Norata GD, Catapano AL.

**Lipid lowering activity of drugs affecting cholesterol absorption.**

*Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2004 Feb; 14(1): 42-51.

Ballantyne CM.

**Role of selective cholesterol absorption inhibition in the management of dyslipidemia.**

*Curr Atheroscler Rep.* 2004 Jan; 6(1): 52-9.

## Lecture suggerite

---

Brown WV.

**Cholesterol absorption inhibitors: defining new options in lipid management.**

*Clin Cardiol.* 2003 Jun; 26(6): 259-64.

Gotto AM Jr.

**Treating hypercholesterolemia: looking forward.**

*Clin Cardiol.* 2003 Jan; 26(1 Suppl 1): I 21-8.



## **EDITORE**



Fondazione Giovanni Lorenzini  
Medical Science Foundation  
Via A. Appiani, 7  
20121 Milano

Tel.: 02/29006267  
Fax: 02/29007018  
E-mail: [info@lorenzinifoundation.org](mailto:info@lorenzinifoundation.org)

## **AVVERTENZE**

È vietata la riproduzione anche parziale, con qualsiasi mezzo, senza preventiva autorizzazione scritta dell'Editore.

Nonostante sia stata posta grande cura nella elaborazione di questo testo al fine di assicurare un contenuto scientifico il più accurato ed aggiornato possibile, l'editore non può essere ritenuto responsabile per eventuali errori, omissioni o inesattezze, dovuti al rapido sviluppo della scienza medica.

Prezzo per copia € 1,50  
(IVA condensata nel prezzo di vendita e assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma, lettera c, del D.P.R. 633/1972 e D.M. 29.12.1989)

ISBN: 88 - 86501 - 32 - 3

11-07-VYT-06-I-868-NL

Realizzato grazie ad un contributo educativo di



**MERCK SHARP & DOHME**

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.  
Via Fabbroni, 6 – 00191 Roma  
[www.univadis.it](http://www.univadis.it)

Depositato presso A.I.F.A. in data 27 novembre 2006



ISBN: 88 - 86501 - 32 - 3

E104EZE20

Realizzato grazie ad un contributo educativo di



Depositato presso A.I.F.A. in data 04/12/2006