

Impiego della combinazione fissa rosuvastatina–ezetimibe in prevenzione primaria: il ruolo cruciale dell'aderenza terapeutica

Giuseppe Marazzi ¹, Luca Cacciotti ²

¹ IRCCS San Raffaele Roma

² Ospedale M.G.Vannini Roma

La prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari rappresenta una priorità clinica, alla luce del ruolo causale del colesterolo LDL (C-LDL) nello sviluppo dell'aterosclerosi e delle sue complicanze.

Esiste una relazione lineare tra riduzione del C-LDL e diminuzione del rischio cardiovascolare, anche in assenza di malattia clinicamente manifesta. Le più recenti Linee Guida ESC/EAS hanno ulteriormente abbassato i target lipidici in prevenzione primaria nei soggetti a rischio cardiovascolare moderato-alto, promuovendo un approccio "treat-to-target" basato sulla stratificazione del rischio globale e sull'impiego precoce di strategie terapeutiche efficaci. In questo contesto, l'aderenza al trattamento emerge come un determinante cruciale dell'efficacia preventiva.

Le combinazioni a dose fissa, in particolare l'associazione rosuvastatina–ezetimibe, consentono di agire su vie complementari del metabolismo del colesterolo, garantendo riduzioni più marcate e precoci del C-LDL, con un profilo di sicurezza favorevole e un miglioramento significativo della persistenza terapeutica. L'utilizzo precoce di questa combinazione in prevenzione primaria rappresenta pertanto una strategia razionale e coerente con l'approccio moderno alla gestione del rischio cardiovascolare, finalizzata a tradurre le evidenze scientifiche in benefici clinici duraturi.

La prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari rappresenta una delle principali sfide della medicina, in considerazione dell'elevata prevalenza dei fattori di rischio aterosclerotico e dell'impatto socioeconomico degli eventi cardiovascolari maggiori (1). Tra questi, l'ipercolesterolemia, e in particolare l'aumento dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL), costituisce un determinante causale diretto dell'aterosclerosi e delle sue complicanze cliniche (2).

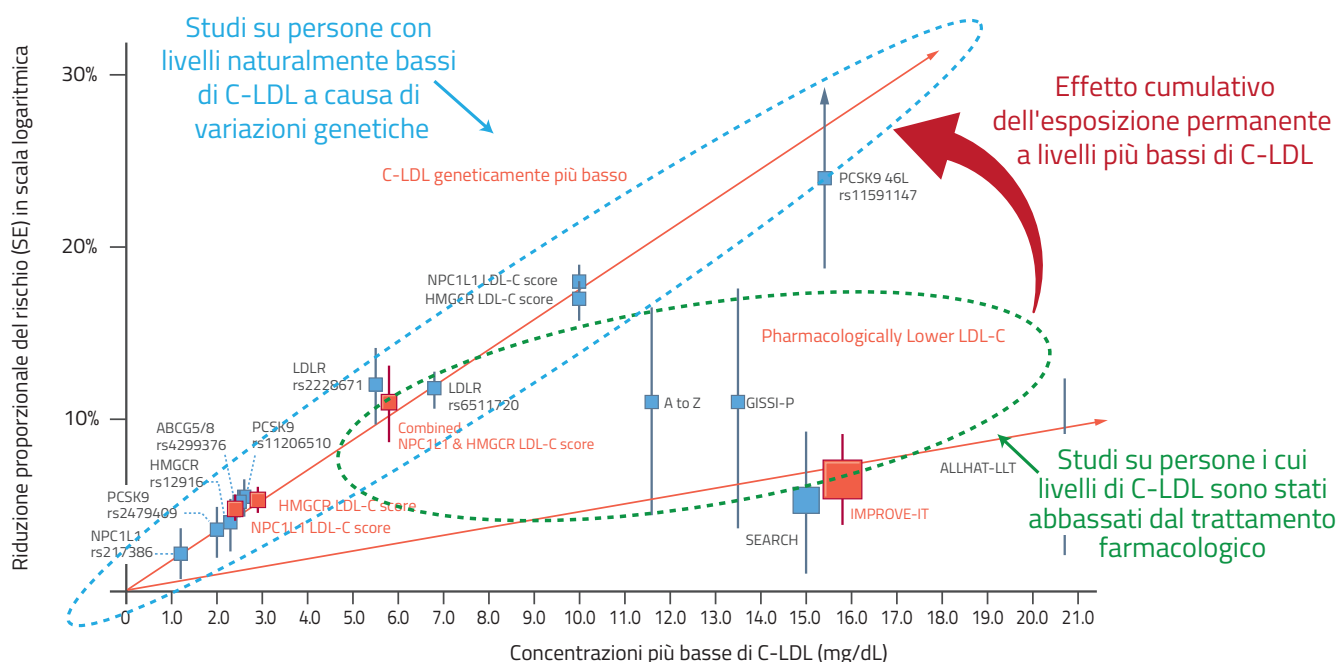
Le evidenze scientifiche concordano nel dimostrare una relazione lineare tra riduzione del C-LDL e diminuzione del rischio cardiovascolare, anche in assenza di una malattia aterosclerotica clinicamente manifesta (Figura 1) (3,4).

In questo contesto, la terapia ipolipemizzante in prevenzione primaria assume un ruolo centrale, soprattutto nei soggetti

a rischio cardiovascolare moderato-alto. Negli ultimi anni nel contesto specifico della prevenzione primaria si è assistito ad un'evoluzione concettuale significativa, guidata da una crescente mole di evidenze che supportano il ruolo causale del C-LDL nello sviluppo dell'aterosclerosi. Studi epidemiologici, genetici e clinici convergono nel dimostrare che il rischio cardiovascolare è strettamente correlato non solo ai livelli assoluti di C-LDL, ma anche alla durata dell'esposizione nel corso della vita (2). Ne deriva il concetto di **lifetime LDL-Cholesterol burden**, secondo cui una riduzione precoce e sostenuta del C-LDL è in grado di produrre un beneficio cumulativo superiore rispetto a interventi tardivi, anche se intensivi.

Questo paradigma ha profondamente influenzato le più recenti raccomandazioni europee, determinando un progres-

Una ridotta esposizione al C-LDL è associata a un minor rischio di malattie coronariche



Modificata da da ref. (4)

FIGURA 1

Intervento ipolipemizzante più appropriato sulla base delle categorie di rischio cardiovascolare

Categoria di rischio (ESC)	Strumento di valutazione	Soglia LDL-C per avvio/intensificazione	Target LDL-C raccomandato	Riduzione relativa richiesta
Rischio molto alto	SCORE2 / SCORE2-OP + risk modifiers	\geq 70 mg/dL	< 55 mg/dL	\leq 50% dal basale
Rischio alto	SCORE2 / SCORE2-OP	\geq 100 mg/dL	< 70 mg/dL	\leq 50% dal basale
Rischio moderato	SCORE2	Valutazione individuale	< 100 mg/dL	Proporzionata al rischio
Rischio basso	SCORE2	Stile di vita ± terapia	< 116 mg/dL	Non definita

TABELLA 1

sivo abbassamento dei target lipidici anche in prevenzione primaria, in particolare nei soggetti a rischio cardiovascolare moderato-alto. L'approccio tradizionale, basato prevalentemente sulla distinzione dicotomica tra prevenzione primaria e secondaria, è stato superato a favore di una **strategia graduata sul rischio cardiovascolare globale**, che integra stima quantitativa del rischio e presenza di fattori modificatori. Le linee guida congiunte della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Aterosclerosi (ESC/EAS) sulla prevenzione cardiovascolare (5) propongono l'utilizzo dei sistemi SCORE2 e SCORE2-OP per la stratificazione del rischio in prevenzione primaria, con successiva modulazione dell'intensità terapeutica. A tale stima devono essere affiancati i cosiddetti *risk modifiers*, quali la familiarità per malattia

cardiovascolare precoce, la presenza di diabete mellito, la malattia renale cronica, l'elevazione di lipoproteina(a) o ApoB e l'evidenza di aterosclerosi subclinica. In presenza di tali condizioni, pazienti formalmente asintomatici possono essere riclassificati in categorie di rischio più elevate, rendendo appropriato un intervento ipolipemizzante più aggressivo (Tabella 1).

In questo contesto si inserisce il concetto di **"treat-to-target"**, che rappresenta uno dei cardini delle raccomandazioni attuali. Nei soggetti ad alto e molto alto rischio cardiovascolare, anche in prevenzione primaria, non è più sufficiente una generica riduzione del C-LDL, ma è richiesto il raggiungimento di target specifici e, nei profili a rischio più elevato, una riduzione relativa

di almeno il 50% rispetto ai valori basali. Il Focused Update ESC/EAS 2025 (6) ha ulteriormente rafforzato l'operatività clinica di questo approccio, introducendo soglie di C-LDL che giustificano l'avvio o l'intensificazione della terapia ipolipemizzante anche in prevenzione primaria (Figura 2).

Questa evoluzione ha importanti implicazioni pratiche. **Target più stringenti implicano la necessità di strategie terapeutiche più efficaci e sostenibili nel tempo.**

Tuttavia, i dati di *real-world* (7) mostrano come una quota rilevante di pazienti in prevenzione primaria non raggiunga gli obiettivi raccomandati, spesso a causa di inerzia terapeutica, sottodosaggio delle statine o ridotta persistenza al trattamento.

In tale scenario, **l'impiego precoce di terapie di combinazione, in particolare in formulazione a dose fissa, assume un**

valore strategico consentendo di ottenere riduzioni più ampie del C-LDL fin dalle fasi iniziali del trattamento.

In questo contesto un determinante clinico spesso sottovalutato è l'aderenza terapeutica che invece risulta essere uno dei principali fattori limitanti l'efficacia delle strategie di prevenzione primaria. Numerosi studi osservazionali dimostrano che, dopo 12 mesi dall'inizio di una terapia ipolipemizzante, fino al 40–50% dei pazienti interrompe o assume in modo discontinuo il trattamento (8,9).

Una ridotta aderenza si associa a un mancato raggiungimento dei target lipidici, una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, un aumento dei costi sanitari diretti e indiretti. Le terapie di combinazione fissa (*Single Pill Combination*, SPC) si sono dimostrate uno strumento efficace per migliorare l'aderenza, riducendo il carico farmacologico percepito e semplificando lo schema terapeutico.

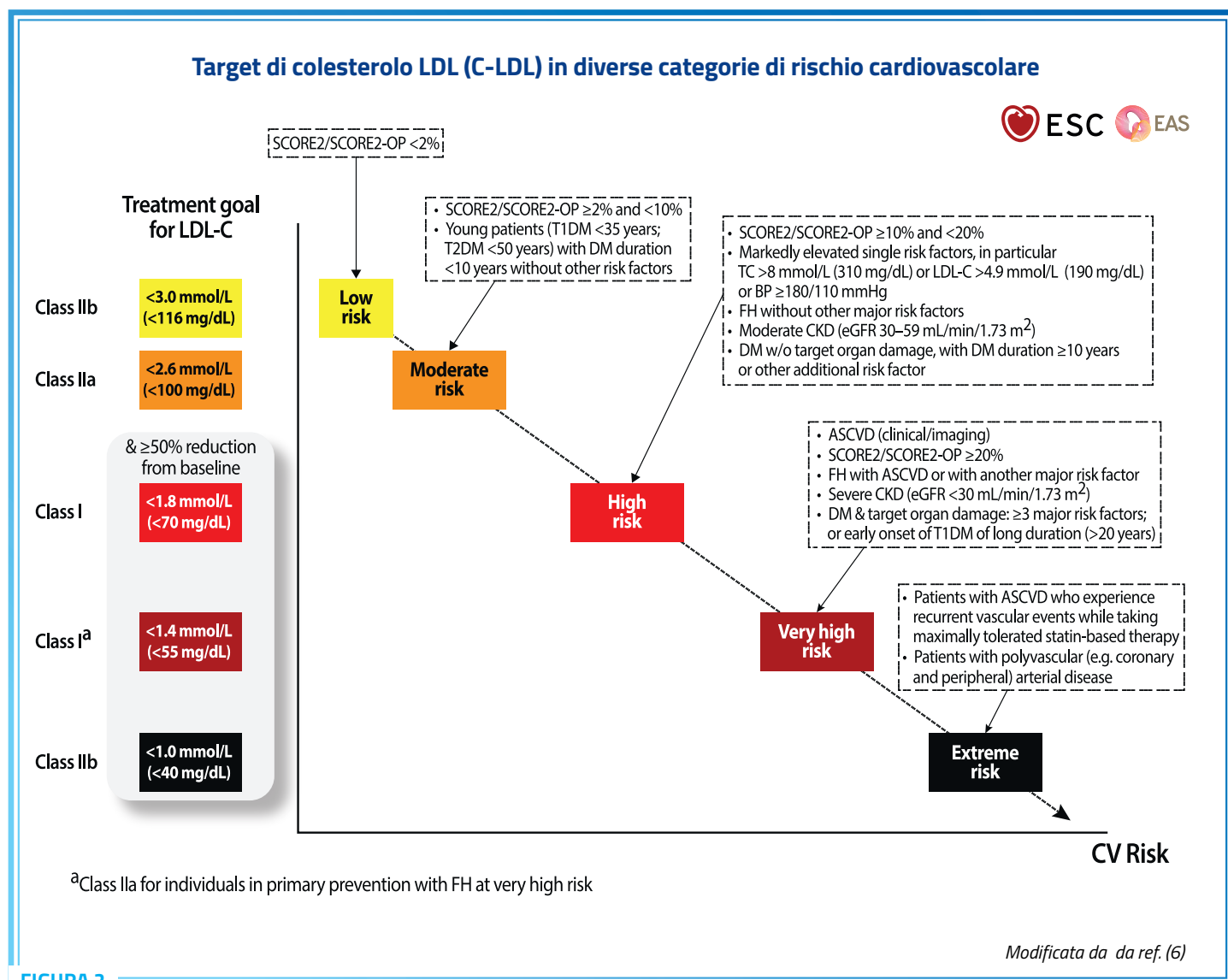


FIGURA 2

In particolare **la combinazione fissa rosuvastatina–ezetimibe ha aperto nuove prospettive non solo in termini di efficacia terapeutica, ma anche di miglioramento dell'aderenza terapeutica**, elemento determinante per il successo clinico nel lungo periodo.

Rosuvastatina ed ezetimibe agiscono su due vie complementari del metabolismo del colesterolo. La rosuvastatina, statina ad alta potenza, inibisce la HMG-CoA reduttasi epatica, riducendo la sintesi endogena di colesterolo e aumentando l'espressione dei recettori LDL. L'ezetimibe, invece, inibisce

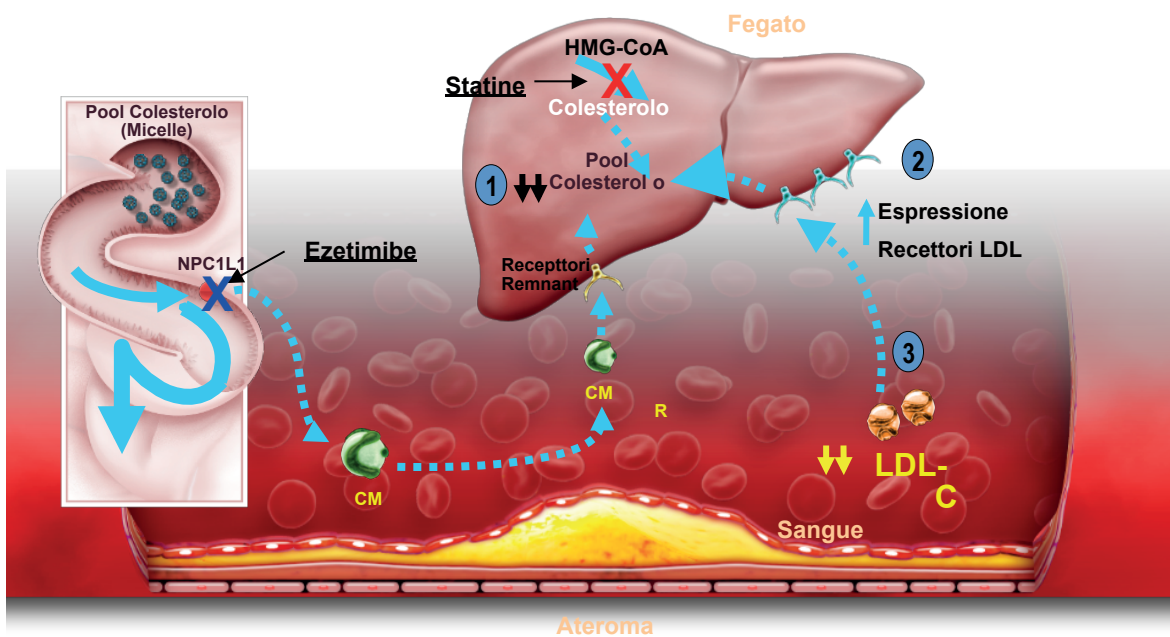
selettivamente l'assorbimento intestinale del colesterolo a livello del trasportatore NPC1L1 (Figura 3) (10).

L'associazione dei due farmaci consente una riduzione sinergica del C-LDL, permettendone anche una riduzione del 60%, in modo da raggiungere i target raccomandati dalle linee guida anche in pazienti che, in monoterapia con statina, non ottengono un controllo lipidico ottimale o necessitano di dosaggi elevati con conseguente rischio di effetti collaterali (11) (Tabella 2).

Meccanismo d'azione complementare dell'ezetimibe e delle statine

L'ezetimibe associata alla statina permette di ottenere:

- 1 Riduzione del colesterolo epatico
- 2 Aumentata espressione di recettori per LDL-C
- 3 Aumentata clearance di LDL-C



NPC1L1 = Niemann-Pick C1-like 1; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl acetyl coenzyme A; CMR = chylomicron remnant.

Modificata da da ref. (10)

FIGURA 3

Efficacia dei diversi approcci terapeutici sulla riduzione del C-LDL

Farmaco	Sede d'azione	Meccanismo principale	Effetto sul C-LDL
Rosuvastatina	Fegato	sintesi endogena di colesterolo	-45 / -55 %
Ezetimibe	Intestino tenue	assorbimento intestinale di colesterolo	-18 / -25 %
Combinazione	Fegato + intestino	Effetto sinergico	-60 / -70 %

TABELLA 2

Diversi studi clinici e metanalisi hanno dimostrato che la combinazione rosuvastatina–ezetimibe consente un controllo lipidico superiore rispetto alla monoterapia con statina, con un profilo di sicurezza favorevole (12,13).

In prevenzione primaria, l'utilizzo precoce della combinazione permette di raggiungere più rapidamente i target di C-LDL, di evitare l'escalation a dosaggi elevati di statina, di migliorare la persistenza terapeutica nel lungo periodo.

Questi aspetti sono particolarmente rilevanti nei pazienti asintomatici, nei quali la percezione del beneficio terapeutico è spesso limitata e l'aderenza tende a ridursi nel tempo.

L'impiego della combinazione fissa rosuvastatina–ezetimibe in prevenzione primaria dovrebbe essere considerato non come un'opzione di "seconda linea", ma come una strategia razionale iniziale nei pazienti a rischio cardiovascolare medio-alto, in particolare quando l'obiettivo è garantire un controllo lipidico efficace e duraturo.

La semplificazione del regime terapeutico, unita all'elevata

potenza ipolipemizzante, rende questa combinazione particolarmente adatta alla gestione a lungo termine del rischio aterosclerotico, migliorando l'aderenza e, di conseguenza, gli outcome clinici.

In **conclusione** la combinazione fissa rosuvastatina–ezetimibe rappresenta uno strumento terapeutico efficace e coerente con l'approccio moderno alla prevenzione primaria cardiovascolare. Oltre alla comprovata efficacia lipidologica, il suo principale valore aggiunto risiede nella capacità di migliorare l'aderenza terapeutica, fattore chiave per tradurre le evidenze scientifiche in reali benefici clinici.

In un contesto di prevenzione sempre più personalizzata e orientata al rischio globale, l'adozione precoce di strategie terapeutiche semplici, efficaci e sostenibili appare fondamentale per ridurre in modo significativo il burden cardiovascolare nella popolazione generale.

Bibliografia

- Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020.
- Ference BA et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Eur Heart J. 2017.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration 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 Nov 13;376(9753):1670-81
- Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol. 2015 Apr 21;65(15):1552-61.
- Frank L J Visseren et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42:3227-337.
- Mach F et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia. Eur Heart J. 2025 Nov 7;46(42):4359-4378
- Ray KK et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. Lancet Reg Health Eur 2023;29:100624
- Guglielmi V et al. Effectiveness of adherence to lipid lowering therapy on LDL-cholesterol in patients with very high cardiovascular risk: A real-world evidence study in primary care, Atherosclerosis 2017;263:36-41.
- Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? Mayo Clin Proc. 2011.
- Cannon CP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med. 2015.
- Grigore L, Norata GD, Catapano AL. Combination therapy in cholesterol reduction: focus on ezetimibe and statins. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(2):267-78.
- Bays HE et al. Comparison of rosuvastatin plus ezetimibe versus rosuvastatin alone in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 2011;108(10):1492-1498.
- Morrone D et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/statin combination therapy compared with statin monotherapy. Eur J Prev Cardiol. 2012;19(6):1324-1333.