Continua la saga dell'ezetimibe: lo studio SEAS

Data 07 agosto 2008
Categoria cardiovascolare

Nello studio SEAS ezetimibe + simvastatina non riduce rispetto al placebo la progressione della stenosi aortica, mentre riduce del 20% gli eventi ischemici, ma sorgono dubbi circa l'incidenza di casi in eccesso di cancro.

Al fine di verificare se la terapia con simvastatina ed ezetimibe modificasse rispetto al placebo la progressione della sclerosi aortica è stato realizzato un RCT su 1800 pazienti i cui risultati preliminari sono stati diffusi in anticipo a causa anche di un aumento apparente dei casi di cancro nel braccio trattamento attivo.

La diffusione dei dati dello studio SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis) era programmata per il meeting dell'America Heart a New Orleans, ma sono stati diffusi in anticipo.

I risultati mostrano che l'end point primario, ossia la progressione della stenosi aortica non è stato influenzato dalla terapia con ezetimibe e simvastatina rispetto al placebo, mentre un end point secondario, costituito dalla combinazione di una serie di eventi correlati alla malattia coronarica quali infarto non fatale, ictus non ischemico, ricoveri per angina instabile, PCI, CABG, morte cardiocascolare.
Nel gruppo attivo sono stati osservati 102 casi di cancro e 67 in quello placebo e tale differenza ha una significatività borderline.

Tale risultato è stato comunicato alla agenzie regolatorie ed ha preoccupato non poco tanto che è stata compiuta un'analisi indipendente dal Centro di Oxford sui Clinical Trials sui dati disponibili degli studi SHARP ed IMPROVE-IT. Tale analisi ha rassicurato circa la mancanza di evidenze che la terapia di combinazione con simvastatina ed ezetimibe sia in relazione con lo sviluppo di cancro.

La velocità con cui si sono manifestati i casi di cancro, la mancanza di incremento temporale e la mancanza di una dominanza verso lo sviluppo di un certo tipo di cancro sono tutti segnali che, secondo Sir Richard Peto, capo del Clinical Trials Service di Oxford, depongono per la causalità dei dati circa l'incidenza di cancro rilevata nello studio SEAS.

Fonte: The Heart 21 Luglio 2008.

Commento di Luca Puccetti

Questo è il primo studio clinico sulla terapia di combinazione ezetimibe e simvastatina. Lo studio era stato disegnato per rispondere all'ipotesi se la terapia con ezetimibe e simvastatina rallentasse l'evoluzione della stenosi aortica. Per tale motivo il braccio di controllo era costituito dal placebo poiché le evidenze disponibili non sono tali da rendere non etico tale studio poiché l'ipotesi non ha precedenti conferme robuste circa l'efficacia di altre terapie.
I risultati dello studio SEAS dimostrano che la terapia di combinazione è inefficace nel ridurre la progressione della stenosiaortica.

Un certo fervore hanno destato i risultati positivi di riduzione dell'end point combinato concernente gli eventi ischemici, un dato che potrebbe contemperare i risultati dello studio ENHANCE.

Tuttavia i risultati dello studio SEAS devono essere accolti per quello che sono, con atteggiamento neutro, poichè lo studio non era stato disegnato per valutare la riduzione degli eventi ischemici e, soprattutto, perchè il braccio di controllo era costituito da placebo.

Pertanto non resta che attendere i risultati dello studio IMPROVE-IT, attesi per il 2012 per avere risposte alle domande circa l'efficacia aggiuntiva di ezetimibe rispetto a simvastatina negli eventi ischemici.

Per quanto concerne il rischio di cancro è chiaro che la questione è assai delicata anche perché precedenti lavori sulle sole statine non avevano messo in evidenza aumento del rischio.

Le evidenze relative ad una possibile correlazione tra l'uso di statine e il rischio di cancro sono ancora controverse: una recente metanalisi di 26 RCT non ha rilevato alcuna correlazione (positiva o negativa) tra impiego di statine ed incidenza di cancro (5).
In uno studio è stata valutata l'incidenza di cancro per un follow-up di 9,4 anni (valore mediano 4,91 anni) in 361.859 soggetti che assumevano statine inclusi nel Kaiser Permanente Medical Care Program della California del Nord (KPMCP). Il follow-up si riteneva concluso alla diagnosi di carcinoma, ed in seguito all'abbandono dello studio per qualsiasi motivo incluso il decesso. L'uso di statine e lo sviluppo di tumore è stato accertato attraverso i registri delle farmacie inserite nel programma e dai registri dei tumori, dall'agosto 1994 al dicembre 2003.
Osservati nella loro totalità ad un follow-up di 9,4 anni i risultati aggiungono esigue evidenze in merito ad una relazione tra l'uso di statine e rischio di cancro; i valori di HR erano egualmente suddivisi tra aumento e riduzione del rischio.

Sono dunque assai confortanti i risultati dell'analisi indiependente del gruppo di Oxford e le relative osservazioni formulate da Peto, che hanno certamente rasserenato gli sperimenatori ed i pazienti arruolati nello studio IMPROVE-IT.

Riferimentibibliografici

1) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3756
2) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3731
3) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3732
4) Pharmacoepidemioloy and drug safety 2008; 17: 27-36
5) Dale KM et al. JAMA 2006; 295: 74–80