Nuova metanalisi aumenta i dubbi sull'efficacia dell'ezetimibe

Data 20 maggio 2015
Categoria cardiovascolare

Una revisione sistematica con metanalisi degli studi pubblicati indica che ezetimibe si associa a risultati poco chiari e alquanto contraddittori sugli eventi e sulla mortalità.

Una revisione sistematica con metanalisi si è proposta di valutare l'efficacia dell'ezetimibe su endpoints clinici maggiori (mortalità totale e cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, neoplasie, eventi avversi gravi).

La revisione ha preso in esame vari databases bibliografici(MEDLINE, CCTR, EMBASE etc.) alla ricerca di studi pubblicati fino al dicembre 2013. Inoltre, al fine di ricercare dati non pubblicati, sono state consultate dagli autori fonti di "Letteratura grigia"(database di ricerche in fieri, registri online delle ditte produttrici del farmaco, e sono stati consultati gli autori stessi delle ricerche considerate (personal communication).

I criteri di inclusione prevedevano RCT in cui l'ezetimibe (da solo o associato ad un farmaco ipolipemizzante) venisse confrontato con placebo oppure con lo stesso farmaco ipolipemizzante utilizzato nell' associazione e allo stesso dosaggio. Il follow up degli studi doveva essere di almeno 6 mesi.

Obiettivo della metanalisi era indagare sull' effetto netto dell' ezetimibe (analisi primaria) e sull' effetto netto della associazione ezetimibe-simvastatina , l' unica in commercio in Italia (analisi secondaria).

Negli studi in cui ezetimibe associato a simvastatina veniva paragonato a simvastatina da sola allo stesso dosaggio, si è evidenziato, nel braccio ezetimibe, un aumento statisticamente non significativo, ma di entità rilevante, della mortalità totale, il cui rischio aumentava del 152% (RR= 2.52 IC95% 0.65-9.74), delle morti cardiovascolari, il cui rischio aumentava del 204% (RR=3.04 IC95% 0.48-19.21), dell'infarto miocardico , il cui rischio aumentava del 91% (RR=1.91 IC95% 0.42-8.70), delle morti non cardiovascolari, il cui rischio aumentava del 203% (RR= 3.03 IC95% 0.12-73.50), dell'ictus il cui rischio aumentava del 138% (RR= 2.38 IC95% 0.46-12.35), degli eventi avversi gravi , il cui rischio aumentava del 45% (RR=1.45 IC95% 0.95-2.23) e delle neoplasie (RR 11.11 IC 95% 0.62-198.29) L' effetto rilevato per il cancro era stato pero' intercettato da un solo trial.

Negli studi in cui l'associazione ezetimibe-simvastatina veniva paragonata al placebo si è evidenziato un effetto statisticamente non significativo su tutti gli endpoint maggiori considerati: Infarto miocardico (RR= 0.81 IC95% ; 0.66-1.00), morti da ogni causa (RR= 1.02 IC95% 0.95-1.09), morti cardiovascolari (RR=0.91 IC95% 0.80-1.04), morti non cardiovascolari (RR=1.08 IC95% 0.99-1.18), stroke (RR= 0.86 IC95% 0.72-1.04), cancro (RR= 1.18 IC95% 0.80-1.74), effetti avversi gravi (RR=1.01 IC95% 0.96-1.06).

Gli autori concludono che l' ezetimibe usato da solo oppure in associazione non sembra associato ad alcun vantagio sul rischio di endpoint maggiori. Associato alla simvastatina l' Ezetimibe è risultato associato a risultati non statisticamente significativi, ma costantemente orientati verso un danno clinico potenzialmente clinicamente rilevante . La bassa potenza statistica dei confronti analizzati , che ragionevollmente rappresentano tutto cio' che la ricerca ha prodotto prima dello studio IMPROVE-IT, non consente di formulare conclusioni definitive, tuttavia il trend costantemente orientato verso il danno suggerisce, fino alla disponibilità di ulteriori evidenze, un uso prudente, oculato e selettivo dell' ezetimibe in associazione.

Fonte

1. Battaggia A et al. Clinical Efficacy and Safety of Ezetimibe on Major Cardiovascular Endpoints: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLOS ONE. Pubblicato online il 27 aprile 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0124587

Commento di Luca Puccetti

Gli Autori si sono cimentati in un'impresa titanica, infatti hanno analizzato gli studi su ezetimibe pubblicati fino a dicembre 2013 e consultato fonti di dati mai pubblicati . Battaggia e coll. segnalano, tuttavia, di non aver potuto includere nella metanalisi i risultati del trial IMPROVE-IT, comunicati in forma ancora troppo preliminare nel novembre 2014.

I risultati della metanalisi suggeriscono che ezetimibe, da solo o in associazione, non apporta alcun vantaggio in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause e degli eventi cardiovascolari maggiori.
Oltre al valore informativo sul ruolo terapeutico di ezetimibe sugli eventi clinicamente rilevanti questo studio è utile anche per dare indicazioni, sia pure non definitive ed indirette, ad un importante quesito ossia se la riduzione della colesterolemia con un farmaco diverso dalle statine si associ anche ad una riduzione del rischio degli eventi cardiovascolari. La relazione tra colesterolemia ed eventi cardiovascolari e mortalità appare ben documentata documentata ma se non sempre un' associazione statistica e' in grado di dimostrare da sola un ruolo di causa ed effetto

, ancora piu' frequentemente non e' in grado di dimostrare che l' effetto possa essere ridotto agendo direttamente sulla causa. Un esempio tipico è la iperomocisteinemia laddove la suplementazione con acido folico, pur riducendo i livelli di omocisteina, non riduce affatto gli eventi cardiovascolari associati alla iperomocisteinemia .
L'effetto delle statine su mortalità ed eventi è molto chiaro in prevenzione secondaria, ma molto meno chiaro in prevenzione primaria, se non nei soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato. Cio' che appare a tutt'oggi ancora non sufficientemente chiarito, nonostante l' enorme pressione esercitata dai Cholesterol Trialist Treatment Collaborators (CTT 2005 2010 1012) , e' la natura del rapporto tra colesterolemia LDL ed eventi cardiovascolari. L' argomento e' stato piu' volte discusso (Battaggia 2012 Lancet 380(9856) ; Battaggia 2012 Dialogo Sui Farmaci 4) Molti autori sostengono infatti, con forza, che l'effetto delle statine sia spiegato solo dall'azione ipocolesterolemizzante, mentre altri sostengono, con altrettanta forza, che la riduzione degli eventi indotta da questi farmaci e' spiegata anche da altri meccanismi. Una metanalisi, recente e ben fatta di dati individuali, (Boekholdt 2012 JAMA 307(12):1302-1309) ha dimostrato che solo meta' dell' efficacia delle statine puo' essere spiegata da variazioni della colesterolemia LDL. La creazione ed identificazione di un nemico principale da abbattere semplifica molto le cose per chi deve vendere una pallottola magica. Sarebbe molto meno convincente parlare di riduzione di uno dei tanti cofattori rispetto ad un messaggio che identifica un nemico chiaro e preponderante da combattere con lo strumento ora finalmente disponibile. Il lavoro di Battaggia e coll. sembra mettere in dubbio questa proposizione e , per ora, spegne le entusiastiche aspettative associate alla teoria "lower is better" . Non sembrano dunque suffragate da dati convincenti le critiche rivolte ad alcuni degli autori del presente lavoro da parte di ANMCO in merito al giudizio espresso dagli stessi autori sulla scarsa attendibilita' della teoria delle soglie di colesterolemia LDL.
Attendendiamo la comunicazione formale e completa dei risultati, piuttosto contraddittori nella presentazione preliminare, di IMPROVE-IT che potrebbero indurre a valutazioni diverse. Tuttavia anche in IMPROVE-IT, almeno in base ai dati preliminari presentati nel novembre 2014, l' ezetimibe non sembra aver comportato alcun vantaggio in termini di riduzione della mortalita' generale, cardiovascolare e coronarica.