Riduzione del colesterolo LDL e spessore mediointimale: lo studio ENHANCE

Data 07 novembre 2008
Categoria cardiovascolare

La pubblicaione sul NEJM dei risultati dello studio ENHANCE conferma le anticipazioni per cui a fronte di una riduzione delle LDL nel gruppo simvastatina+ezetimibe non ci sono stati vantaggi sulla progressione della placca carotidea rispetto alla sola simvastatina.

Lo studio ENHANCE, di cui abbiamo già ampiamente riferito, è stato pubblicato. In sintesi si tratta di un RCT di 24 settimane su 720 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote randomizzati a ricevere 80 mg di simvastatina o 80 mg di simvastatina e 10 mg di ezetimibe.
L'outcome principale era la media delle misure su sei segmenti carotidei dello spessore mediointimale.

I risultati, al di là di lievi variazioni rispetto alle anticipazioni, confermano che a fronte di una significativa maggior riduzione del colesterolo LDL e del colesterolo totale osservata nel gruppo simva+ezetimibe, non è stata osservata alcuna significativa riduzione della progressione dello spessore medio intimale carotideo.

Fonte: NEJM March 30, 2008 (published in advance)

Commento di Luca Puccetti

La pubblicazione dei risultati dello studio ha confermato le anticipazioni. Si consiglia pertanto di far riferimento ai vari interventi pubblicati su questa testata che sono elencati in calce.

Scontati i risultati è interessante concentrarsi sulle interpretazioni avanzate dagli Autori.

In sostanza per spiegare i risultati gli Autori individuano 3 principali possibilità

1) la prima spiegazione è che ezetimibe, pur diminuendo le LDL, lo faccia attraverso meccanismi che non incidono sull'aterosclerosi, al contrario delle statine che possiedono una pletora di effetti indipendenti dalla riduzione del colesterolo;

2) la seconda è che le tecniche usate per misurare la progressione aterosclerotica siano inadatte a valutare differenze di risposta tra i due gruppi, ma sono gli stessi autori a dichiarare questa ipotesi assai poco probabile;

3) la terza è che la popolazione, in quanto già trattata in precedenza, sia a rischio troppo basso per evidenziare differenze tra i due trattamenti o per ottenere ulteriori riduzioni dello spessore mediointimale;

La prima ipotesi è parzialmente avvalorata da alcuni studi che, nel confronto diretto tra statine e ezetimibe per quanto concerne l'effetto sull'endotelio, hanno favorito le statine, anche se questo risultato non è emerso costantemente in tutti gli studi di tale tipo.

Gli Autori inoltre sollevano dubbi sul fatto che l'effetto delle statine indipendente dal colesterolo sia trascurabile quanto a riduzione di eventi cardiovascolari e per avvalorare questa tesi citano una metagressione e uno studio sul by pass ileale. Al di là di tutte le problematiche sugli studi di metaregressione, gli esempi citati hanno poco a che fare con i risultati dello studio. Essi infatti tendono a avvalorare il concetto che l'effetto pleiotropo delle statine sia sostanzialmente ininfluente e dunque se ne dovrebbe ricavare che la teoria "lower is better" è sempre validissima, per cui se si abbassa, non importa come, il colesterolo, si devono ridurre gli eventi.

Lo studio è uno studio biologico e non clinico, l'end point predefinito era la variazione dello spessore medio intimale carotideo e non gli eventi.
Gli Autori stessi tuttavia sottolineano che il legame tra spessore medio intimale ed eventi è molto stretto. Nello studio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) su 15800 adulti, un aumento di 0,2 mm nello spessore medio intimale carotideo si associa ad un aumento del rischio relativo di infarto del 33% e di ictus del 28%.
Passiamo al secondo anello della catena logica: il colesterolo LDL è fortemente correlato in modo lineare allo spessore mediointimale carotideo pertanto la riduzione della progressione dello spessore medio intimale può essere considerata un valido surrogato per gli eventi cardiovascolari.
Ancora, il ricorso a dosi elevate di statine come nello studio ASAP che ha comparato atorvastatina 80 mg vs simvastatina 40 mg in pazienti con ipercolesterolemia eterozigote, ha dimostrato di poter addirittura invertire la progressione del processo aterosclerotico.

In base a tutte le sopracitate considerazioni se la misura dello spessore mediointimale riflette in modo così stringente il

rischio di eventi cardiovascolari, i dati dello studio ENHANCE appaiono purtroppo deludenti in quanto è improbabile che gli eventi si riducano senza una riduzione della progressione dello spessore medio intimale.

Ma abbiamo una terza ipotesi da discutere che appare molto importante ossia che la casistica arruolata, a causa di pregressi interventi sullo stile di vita e farmacologici, presenti un processo aterosclerotico molto più rallentato rispetto a quello di pazienti "naife" e pertanto essendo la progressione aterosclerotica così lenta lo studio, che aveva stimato un sample size di 725 pazienti *, potrebbe non avere la potenza statistica necessaria ad evidenziare differenze tra i gruppi.
Alternativamente è possibile che nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote già trattati con statine esista una sorta di "effetto tetto" oltre il quale un' ulteriore riduzione del colesterolo non si traduce in una riduzione dell'aterosclerosi.

In effetti lo spessore mediointimale dei pazienti arruolati è risultato molto meno marcato rispetto a quello rilevato in studi antecedenti.

Le analisi per sottogruppi sono sempre molto difficili e di incerto significato, tuttavia nel 19% di pazienti non recedentemente trattati con statine al basale non hanno mostrato risultati diversi tra di due gruppi di trattamento , da notare che i numeri sono molto piccoli e che questo tipo di analisi servono solo a formulare ipotesi.
In conclusione le cause del mancato effetto sullo spessore medio intimale dell'ezetimibe, nonostante una netta riduzione del colesterolo LDL, rispetto a dosi massimali di simvastatina sono ancora sconosciute.

* (potenza 90% per una differenza di 0,05 mm a 2 anni, assumendo una deviazione standard di 0,20 mm e un errore alpha a due code di 0,05 ed un tasso di drop-out atteso del 12% durante lo studio).

Riferimenti

1) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3773
2) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3756
3) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3732
4) http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3731
5) Lancet 2001;357:577-581
6) J Am Coll Cardiol 2005;46:1855-1862
7) N Engl J Med 1990;323:946-955
8) Stroke 1993;24:1297-1304