Simvastatina ed ezetimibe nella stenosi aortica: lo studio SEAS

Data 18 febbraio 2009
Categoria cardiovascolare

La combinazione simvastatina+ezetimibe non ha mostrato effetti sul decorso della stenosi della valvola aortica, riduce l'incidenza di eventi ischemici cardiovascolari, ma non quella degli eventi correlati alla stenosi aortica.

È stato ipotizzato che la terapia con farmaci ipolipidemizzanti possa prevenire la progressione della stenosi della valvola aortica. L'effetto delle statine su tale condizione è stato valutato in diversi studi retrospettivi e in piccoli studi caso-controllo che hanno supportato questa ipotesi.

Lo studio SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), sponsorizzato dalla Merck, è stato disegnato per stabilire gli effetti a lungo termine di una terapia giornaliera a base di simvastatina ed ezetimibe su esiti clinici ed ecocardiografici in pazienti asintomatici con stenosi aortica di grado lieve-moderato e senza altra indicazione per l'assunzione di un trattamento ipolipemizzante.

Lo studio, in doppio cieco, è stato condotto su 1873 pazienti randomizzati a simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg/die o a placebo nel periodo 2001-2004. Sono stati selezionati pazienti di età compresa tra 45 e 85 anni affetti da stenosi aortica lieve-moderata, che è stata definita in termini di picco di velocità del flusso aortico tra 2.5 e 4 m al secondo tramite ecocardiografia. Sono stati esclusi i soggetti con diagnosi di coronaropatia, patologia arteriosa periferica, malattia cerebrovascolare, diabete mellito o altre indicazioni per la terapia ipolipidemizzante.
È stata prevista la possibilità, a discrezione dei medici, di aggiungere alla terapia standard fino a 40 mg di simvastatina o una dose equivalente di altri farmaci ipolipidemizzanti.

L'end point primario era di tipo composito e consisteva in eventi cardiovascolari maggiori quali decesso da cause cardiovascolari, sostituzione della valvola aortica, insufficienza cardiaca congestizia, infarto del miocardio non fatale, ospedalizzazione per angina instabile, by-pass aorto-coronarico, intervento coronarico percutaneo, stroke non emorragico.
Gli esiti secondari includevano eventi valvulo-aortici, disturbi ischemici cardiovascolari, progressione della stenosi aortica ed eventi avversi dei farmaci in studio. I risultati dello studio sono stati analizzati mediante i criteri intention-to-treat. Il potere dello studio risultava pari al 90% per individuare una riduzione del 22% del rischio relativo dell'outcome primario. Per tutti gli eventi tempo-correlati, sono stati utilizzati metodi analitici di sopravvivenza mediante modello di COX.
I dati sugli eventi avversi sono stati raccolti per tutti i pazienti al follow-up, con l'eccezione di eventi non fatali che non hanno richiesto ospedalizzazione o che si sono verificati oltre i 15 giorni dalla sospensione del trattamento.

Dei 1873 pazienti reclutati in 173 centri di 7 paesi europei, 944 sono stati randomizzati al trattamento farmacologico e 929 a placebo. Il periodo di follow-up mediano è stato di 52,2 mesi. I livelli serici medi di colesterolo LDL sono rimasti immodificati nel gruppo placebo e si sono ridotti del 61,3% a 8 settimane nel gruppo simvastatina-ezetimibe. Durante l'intero periodo di follow-up, la riduzione percentuale media del colesterolo LDL è stata pari al 53,8% nei pazienti trattati e al 3,8% del braccio placebo.

L'end point primario composito si è verificato nel 35,3% dei pazienti trattati con simvastatina+ezetimibe vs il 38,2% con placebo (HR 0,96; 95% CI 0,83-1,12, p=0,59). Non è stata individuata una differenza significativa tra i 2 gruppi di studio neanche per le misure di esito secondarie (HR 0,97; 0,83-1,14, p=0,73). La sostituzione della valvola aortica è stata eseguita nel 28,3% del gruppo trattato vs il 29,9% del placebo (HR 1,00; 0,84-1,18, p=0,97). Gli eventi cardiovascolari ischemici sono risultati significativamente ridotti nei pazienti trattati con l'associazione rispetto a placebo (148 vs 187, HR 0,78; 0,63-0,97; p=0,02). La riduzione di casi di inserzione di by-pass si è dimostrata particolarmente accentuata nel gruppo dei trattati (HR 0,68; 0,50-0,93; p=0,02).
Dai risultati ecocardiografici dei pazienti trattati con ezetimibe+simvastatina, non sono stati rilevati effetti positivi sulla progressione della stenosi aortica rispetto al gruppo placebo. Il picco di velocità del flusso aortico misurato alla fine dello studio ha infatti mostrato un incremento sovrapponibile per i 2 gruppi (95% CI da -0,06 a 0,05 p=0,83).
Non è stata individuata una differenza significativa di mortalità tra i 2 gruppi in studio.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, è stato identificato un aumento significativo di pazienti con livelli elevati degli enzimi epatici nel gruppo dei trattati con ezetimibe+simvastatina nei quali anche l'incidenza di cancro è risultata maggiore rispetto a placebo (11,1% vs 7,5%; p=0,01).

A causa dell'esclusione di soggetti ad alto rischio, la popolazione in studio non è rappresentativa di tutti i pazienti con stenosi aortica. Questo fattore potrebbe spiegare la relativamente bassa frequenza della progressione della stenosi rispetto a quella rilevata in altri studi.

A fronte dell'esito favorevole sulla riduzione dei livelli di colesterolo LDL, la combinazione

simvastatina+ezetimibe non ha mostrato effetti sul decorso della stenosi della valvola aortica. L'associazione dei 2 farmaci riduce l'incidenza di eventi ischemici cardiovascolari, ma non quella degli eventi correlati alla stenosi aortica.
L'osservazione inaspettata di un aumento dell'incidenza di cancro necessita di ulteriori indagini in studi clinici sull'associazione simvastatina+ezetimibe.[/b]

Le conclusioni del presente studio potrebbero inoltre non essere rappresentative dell'intera popolazione di pazienti con stenosi aortica. Bisogna, infatti, considerare che il trial ha escluso i soggetti ad alto rischio con iperlipidemia severa, aterosclerosi o diabete mellito.

[b]Conflitto di interesse[/b]

Lo studio è stato finanziato dalla Merck, azienda produttrice di ezetimibe + simvastatina. Gli autori dichiarano di aver ricevuto compensi per consulenze per la Merck e per altre ditte farmaceutiche.

[b]Dottoressa Paloa Cutroneo[/b]

[b]Riferimento bibliografico[/b]

Rossebe AB et al, for the SEAS Investigators. Intensive Lipid Lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med 2008; 359: 1343-56.

[cit]Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]