L’ezetimibe funziona?

Data 10 agosto 2009
Categoria cardiovascolare

Un articolo ulteriore che non chiarisce, anche per i bassi numeri in gioco, quali siano gli effetti di ezetimibe indipendenti da quelli delle statine, esclusi quelli sul colesterolo.

Background

Non è noto se l'aggiunta di ezetimibe alla terapia ipocolesterolizzante con statine ha efficacia nel controllo della aterosclerosi subclinica. Lo scopo di questa ricerca, un’ analisi secondaria dallo studio SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study), è quello di esaminare gli effetti ipocolesterolemizzanti delle statine e dell'associazione statina + ezetimibe sullo spessore dell'intima-media carotidea in pazienti con diabete di tipo 2.

Metodi

Pazienti diabetici di tipo 2 di età superiore a 40 anni sono stati trattati in modo aggressivo fino a portare il colesterolo LDL < 70 mg/dl e la PAS < 115 mmHg. La terapia ipocolesterolemizzante è stata attuata sia mediante statine in monoterapia che in associazione con ezetimibe. L'end point surrogato su cui valutare l'efficacia di questa terapia aggressiva è stata la misura dello spessore media-intima della carotide rispetto alle stesse misurazioni su un gruppo di controllo trattato secondo la miglior terapia corrente.

Risultati

Nel gruppo di pazienti trattati in modo aggressivo lo spessore della media-intima carotidea è significativamente diminuito rispetto al gruppo in terapia standard. Non si è notata una differenza nello spessore media-intima fra il sottogruppo trattato solo con statine rispetto al sottogruppo in cui l'effetto ipocolesterolemizzante è stato ottenuto associando ezetimibe.

Conclusioni

La riduzione del colesterolo LDL sotto i 70 mg/dl induce una regressione di spessore della media-intima carotidea della stessa entità indipendentemente dalla terapia ipocolesterolemizzante utilizzata.

Fonte

Fleg J. et al. Effect of Statins Alone Versus Statins Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes The SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) Trial. J Am Coll Cardiol, doi:10.1016/j.jacc.2008.10.031 (Published online 3 December 2008)

Commento di Marco Grassi

Un titolo del Wall Street Journal " Uno studio dice che Ezetimibe può aiutare a combattere le malattie cardiovascolari" e il lancio dell'agenzia giornalistica Reuters " Ezetimibe riduce l'aterosclerosi carotidea" fanno sobbalzare dalla sedia il modesto recensore di queste note.

Nonostante un attento e costante monitoraggio della letteratura uno nuovo studio che dimostrasse l’efficacia dell’ezetimibe nell’aterosclerosi era evidentemente sfuggito.
Sfortunatamente il "nuovo" studio, pubblicato su JACC del 3 dicembre non aggiunge niente di nuovo alle conoscenze sul farmaco. Lo studio non è altro che un’ analisi post-hoc di dati dello studio SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study), pubblicato in aprile su JAMA (1) che aveva evidenziato una riduzione nello sviluppo di aterosclerosi in paziento diabetici trattati aggressivamente sia sulla riduzione del colesterolo che della pressione arteriosa rispetto al trattamento standard attualmente raccomandato. Questo nuovo studio è dunque una cosiddetta post-hoc analysis, termine che si riferisce alla metodica di testare ipotesi nuove, non testate nello studio originale (non espressamente pianificato per rispondere a queste ipotesi) utilizzandone i dati. Questa tecnica di analisi, non censurabile di per se, è comunemente chiamata, con un certo ironico disprezzo, "data dredging" (dragaggio dei dati) per la supposta intenzione di andare a cercare fra i dati grezzi di uno studio quelli che possono essere utili a confermare una qualche ipotesi, ovviamente diversa da quella originaria per cui lo studio era stato disegnato. E' un po’ come tirare una freccetta sul bersaglio e poi disegnare il centro del bersaglio, là dove la freccetta si è conficcata. Le perplessità per questo genere di studi di post-hoc analysis sono state confermate regolarmente anche per questa ricerca. In questo caso, infatti, i ricercatori (ma sarebbe più corretto dire i "cercatori" di dati) hanno confrontato i pazienti che hanno raggiunto bassi livelli di colesterolo con una terapia a base di statina + ezetimibe con pazienti che hanno raggiunto livelli simili solo con statina sull' end point CIMT (carotid intima-media thickness - spessore della medio-intima carotidea) come misura surrogata di aterosclerosi.

L'analisi dei dati mostra una sovrapposizione di risultati nei trattati con statina e statina + ezetimibe indicando che il risultato sulla progressione dell'aterosclerosi carotidea è funzione dei livelli di C-LDL comunque si raggiungano. Questo studio, dopo i deludenti risultati di ENHANCE, sembrerebbe ridare un po' di fiato ai sostenitori dell'ezetimibe. Ma, se non ci si ferma alla sola lettura dell'abstract e si ha la pazienza i leggersi "in extenso" il lavoro ci si accorge ben presto di almeno un paio di bias che rendono i risultati raggiunti tutt'altro che convincenti. Per esempio, i due gruppi (statina da sola vs statina + ezetimibe) sono numericamente sbilanciati (solo 69 pazienti hanno utilizzato il trattamento statina + ezetimibe), ma soprattutto i due gruppi non sono stati ottenuti attraverso una randomizzazione (e ciò spiega lo sbilanciamento numerico fra i due gruppi). La mancata randomizzazione è sicuramente la falla metodologica che maggiormente inficia i risultati: non siamo certi che i due gruppi fossero realmente simili ad eccezione del trattamento eseguito. Ora, che studi di post-hoc analysis siano condotti, con tutte le limitazioni metodologiche che si porta appresso, non lo può impedire nessuno, ma che abbiano la dignità di pubblicazione su riviste del calibro di JACC (Journal of American College of Cardiology) la "bibbia" dei cardiologi americani, e non solo, un po' stupisce (ma forse solo l'ingenuo estensore di questo commento) e oltretutto nel formato "published on line" cioè in largo anticipo sulla edizione cartacea. Ma ancora di più stupisce che l'editoriale di accompagnamento, invece di porsi qualche sommesso dubbio sui metodi della ricerca e sulle dimensioni del risultato, ne sposi entusiasticamente le conclusioni.

Bibliografia

1. HowardBV,RomanMJ,DevereuxRB,etal.Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. JAMA 2008; 299:1678–89.

2. Stein E.A. Additional Lipid Lowering Trials Using Surrogate Measurements of Atherosclerosis by Carotid Intima-Media Thickness: More Clarity or Confusion? J. Am. Coll. Cardiol. 2008 0: j.jacc.2008.11.002v1-14350