Scontro tra cardiologi su ezetimibe e cancro

Data 18 febbraio 2009
Categoria cardiovascolare

Tra i maggiori cardiologi mondiali si è accesa una discussione sui segnali contradditori che mettono in relazione ezetimibe con un incremento della mortalità da cause neoplastiche.

Una certa relazione, debole, tra statine e rischio di cancro era stata segnalata nel 2007 da i risultati di una pooled analysis di 16 studi pubblicata nel Journal of the American College of Cardiology, Tuttavia nello studio HPS (Simvastatin, the Heart Protection Study) in cui erano stati randomizzati 20000 pazienti trattati con una dose giornaliera di 40 mg di simvastatina per 5 anni l'incidenza di cancro era stata del 7.9% nel gruppo simvastatina e del 7.8% in quello placebo. Anche una recente valutaione con 9,4 anni di follow-up non aveva, nel complesso dimostrato una chiara associazione tra statine e cancro.

Il trial SEAS è stato eseguito su 1873 pazienti, di 68 anni di età in media e prevalentemente di sesso maschile (61%), affetti da stenosi aortica e randomizzati al trattamento con l'associazione ezetimibe 10 mg+simvastatina 40 mg/die oppure con placebo. I primi 196 soggetti reclutati, che inizialmente erano stati trattati con simvastatina da sola o con placebo, sono stati presi in considerazione solo a partire dallo switch all'associazione ezetimibe+simvastatina. Il periodo di reclutamento è avvenuto dal 2001 al 2004 ed il follow-up è stato completato nel marzo 2008 (follow-up mediano 4,1 anni).

Nel trial SEAS, tra i pazienti randomizzati ad ezetimibe+simvastatina è stato osservato un aumento dell'incidenza di nuovi casi di cancro (101 pazienti trattati vs 65 del gruppo placebo). Non sono stati riscontrati aumenti significativi di particolari tipi di neoplasie, ma è stato evidenziato un incremento del numero assoluto dei casi di cancro della pelle e prostatico.

Dall'analisi dei risultati dello studio SEAS è emerso dunque un debole aumento del rischio di cancro nei pazienti trattati con l'associazione ezetimibe-simvastatina rispetto al gruppo placebo, conseguentemente FDA ha valutato tutti i dati disponibili, che, nel complesso, non hanno indotto l'Ente regolatorio staunitense a consigliare di sospendere i trattamenti in atto.

Dopo la pubblicazione dello studio SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), che non aveva evidenziato alcuna diminuzione degli eventi cardiovascolari in pazienti affetti da stenosi aortica con ipercolesterolemia rispetto al gruppo placebo e che aveva dato segnali , sia pur deboli, di un possibile aumento del rischio di cancro, la FDA ha richiesto alla ditta produttrice di fornire entro 3 mesi un report esaustivo e ha valutato il complesso dei dati disponibili provenienti anche da analisi ad interim di altri 2 studi in corso, l' Heart and Renal Protection (SHARP) e l'Improved Reduction in High-Risk Subjects Presenting with Acute Coronary Syndrome (IMPROVE-IT).

Il complesso dei dati disponibili dai vari studi e dalle analisi ad interim fino ad allora effettutate non ha finora indotto FDA a dover consigliare la sospensione dell'assunzione del farmaco.

Al fine di verificare l'ipotesi di un'associazione tra ezetimibe e rischio di insorgenza di neoplasie, originata dal trial SEAS, è stata eseguita un'analisi indipendente che ha confrontato i dati di incidenza di cancro generati da questo studio rispetto a quelli di altri due trial clinici in corso su ezetimibe+simvastatina, denominati SHARP (Study of Heart and Renal Protection) e IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial).

Dello studio SEAS già è stato detto. Lo studio SHARP è stato condotto su 9264 soggetti, con età media di 61 anni e per il 63% di sesso maschile, con insufficienza renale cronica e randomizzati al trattamento con ezetimibe 10 mg+simvastatina 20 mg/die vs placebo nel periodo 2003-2007, con un follow-up mediano pari a 2,7 anni.

Lo studio IMPROVE-IT, infine, ha coinvolto un totale di 11.353 soggetti, di età media pari a 62 anni e per il 77% di sesso maschile, affetti da sindrome coronarica acuta, randomizzati a ezetimibe 10 mg+simvastatina 40 mg/die oppure a simvastatina 40 mg/die. Il periodo di reclutamento è iniziato nel 2005 e con un follow-up mediano di 1 anno.
L'analisi dei tre studi ha incluso tutti i soggetti con nuova insorgenza di cancro dopo l'inizio del trattamento farmacologico. Sono stati esclusi tutti i casi di ricadute di carcinomi preesistenti e 9 dei 169 pazienti con cancro dell'analisi preliminare del SEAS per i quali è stata dimostrata la mancanza di correlazione tra l'associazione dei due farmaci e l'evento avverso. Nell'analisi sono stati inclusi altri 6 pazienti con insorgenza di cancro dopo la terapia. Sono state raccolte informazioni sul sito primario di ciascun carcinoma e sulla relazione temporale tra la prima diagnosi e la randomizzazione alla terapia.

I risultati combinati degli studi SHARP e IMPROVE-IT (n=20617) non hanno mostrato un aumento dell'incidenza totale di cancro (313 casi tra i trattati vs 326 con il controllo; RR 0,96; 95% CI 0,82-1,12, p=0,61) né di particolari tipi di neoplasie.

Anche dai dati aggregati dei 3 trial, non sono state evidenziate differenze significative nell'incidenza di cancro tra il gruppo dei trattati e quello di controllo (414 casi vs 391; RR 1,06; 95% CI 0,92-1,22, p=0,46).

Tra i pazienti in terapia con ezetimibe negli studi SHARP e IMPROVE-IT, è stata osservata un'incidenza maggiore, anche se non significativa, di decessi per cancro (97 vs 72 con il controllo, p=0,07), ma anche un livello inferiore, seppur non significativo, di nuovi casi di cancro (216 vs 254 con il controllo, p=0,08). Non è stato evidenziato alcun trend nell'incidenza di cancro o nella mortalità da cancro all'aumentare della durata del follow-up. Quando sono stati considerati i dati aggregati dei 3 studi, i decessi per cancro sono risultati significativamente aumentati nel gruppo dei trattati con ezetimibe rispetto a quello di controllo (134 vs 92; RR 1,45; 99% CI 1,02-2,05, p non corretta=0,007).

Il dato sull'aumento della mortalità in correlazione all'impiego di ezetimibe è stato ritenuto, dagli autori dell'analisi indipendente casuale, in quanto incongruente con una riduzione dell'incidenza di nuovi casi di cancro nei pazienti trattati (280 vs 299 controlli) e dell'assenza di un trend nel rischio relativo dei decessi nei dati aggregati dei tre studi e dei trial SHARP e IMPROVE-IT.

Tali speculazioni non hanno affatto convinto Steve Nissen, (Cleveland Clinic, OH) il quale contesta l'affermazione di Rory Collins and Sir Richard Peto (Clinical Trials Service Unit, Oxford Unit) i quali hanno affermato: "The conclusion that there is no 'credible evidence' for a cancer risk associated with ezetimibe is simply not supported by the data".

Nissen ha contestato duramente la decisione di svelare l'allocazione della sequenza terapeutica dei 2 trials in corso essendosi creato un periclosissimo precedente che ha alterato la conduzione degli studi e che, in buona sostanza non serve a ottenere dati in relazione al rischio di cancro ed uso di ezetimibe.

Peto e Collins hanno invece ribadito che l'apertura della randomizzazione era necessaria ed opportuna per rispondere al quesito se ezetimibe fosse da porre in relazione con il rischio di cancro.

Dalla parte di Peto e Collins si schiera, in buona sostanza Richard Karas (Tufts University School of Medicine, Boston, MA) il quale osserva che poiché nel SEAS i casi in eccesso di cancro si sono verificati soprattutto durante il primo anno, appariva razionale esaminare i trials in corso che avevano già raggiunto in molti casi un follow-up di 3 anni.

Ma Nissen ribadisce che la via giusta non era quella di svelare la randomizzazione dei 2 trials in corso, ma di terminarli esaminando i risultati alla fine degli studi.

RiferimentiBibliografici

Nissen SE. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials: to the editor. N Engl J Med 2009; 360:86-87.

Collins R, Peto R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials: the authors reply. N Engl J Med 2009; 360:86-87.

Peto R et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008; 359: 1357-66.
Drazen JM et al. Ezetimibe and Cancer--An Uncertain Association. N Engl J Med. 2008; 359: 1398-99

www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin_SEAS.htm.

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