Aggiungere niacina o ezetimibe alla statina?

Data 18 novembre 2009
Categoria cardiovascolare

Nello studio ARBITER la niacina si è dimostrata superiore ad ezetimibe nel ridurre lo spessore mediointimale carotideo.

Lo studio ARBITER 6 - HALTS (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6: HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis) ha arruolato 279 pazienti con nota patologia coronarica, 38 pazienti con una malattia a rischio coronarico equivalente, compreso il diabete, 26 pazienti con un rischio coronarico secondo l'algoritmo di Framingham >= 20% e 20 pazienti con uno score calcico coronarico superiore a 200 per le donne e a 400 per gli uomini. Tutti i partecipanti erano in terapia a lungo termine con una statina. Dopo randomizzazione sono stati trattati con niacina a rilascio prolungato (2000 mg/die) oppure ezetimibe (10 mg/die).
L'end point primario dello studio era la differenza rispetto al baseline, dopo 14 mesi di trattamento, dello spessore mediointimale carotideo. Il trial è stato interrotto anticipatamente, dopo che 208 pazienti hanno completato lo studio, per superiorità della niacina.

La niacina si è dimostrata superiore all'ezetimibe per quanto riguarda la riduzione dello spessore dell'intimamedia carotidea sia medio che massimo. Paradossalmente, in una analisi post hoc, si è visto che la maggior riduzione del colesterolo LDL nel gruppo ezetimibe risultava associata con un aumento dello spessore mediointimale.

L'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori è risultata minore nel gruppo niacina (1% versus 5%; p = 0,04).

> Gli autori concludono che la niacina riduce maggiormente lo spessore mediointimale carotideo, in combinazione ad una statina, rispetto all'ezetimibe.

Fonte:

Taylor AJ, Villines TC, Stanck EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. N Engl J Med 2009; DOI:10.1056/NEJMoa907569. Pubblicato anticipatamente online il 16 novembre 2009.

Commento di Renato Rossi

Lo studio è stato pubblicato anticipatamente online dal New England Journal of Medicine e presentato in contemporanea al Congresso 2009 dell'American Heart Association (Orlando, Florida).
Vari sono stati i commenti, soprattutto improntati a soddisfazione per la buona prova della niacina (un farmaco vecchio di circa 50 anni), che, secondo alcuni, dovrebbe essere il trattamento di scelta da associare alla statina quando è richiesta un' azione ipolipemizzante particolarmente pronunciata.

In un editoriale di accompagnamento si legge che, nonostante l'interruzione anticipata, i risultati dell'ARBITER sono probabilmente corretti, anche se esagerati a favore della niacina che viene vista come farmaco favorito da associare ad una statina.
In un altro editoriale si suggerisce che vi sono evidenze per l'uso della niacina, ma se un secondo farmaco è richiesto, la scelta può essere un fibrato, niacina, un sequestrante gli acidi biliari, omega 3 o ezetimibe. Questo secondo editoriale si chiede anche se sia stato corretto interrompere anticipatamente il trial.

Dal canto nostro non vediamo particolari motivi nè per ritenere fondamentale lo studio nè per una sua pubblicazione anticipata. Lo studio infatti ha avuto una durata troppo breve, ha arruolato pochi pazienti ed ha valutato come parametro principale un endpoint surrogato.

Come già abbiamo avuto occasione di ripetere più volte, non è prudente basare importanti decisioni cliniche su studi con queste caratteristiche. In questo caso poi l'interruzione anticipata del trial lo rende ancor meno interpretabile perchè sono disponibili i risultati di soli 208 pazienti dei 363 inizialmente arruolati.

Tocca ripetere quindi quanto scrivemmo per lo studio ENHANCE : è ancora presto per poter stabilire se ezetimibe sia o meno efficace su esiti clinici "hard". La differenza di eventi cardiovascolari riscontrata nello studio ARBITER a favore di niacina ha un valore molto relativo sia per i limiti del trial stesso sia perchè si trattava di un endpoint secondario.

Anche se, in effetti, finora ezetimibe ha dato buone prove sul profilo lipido ma non altrettante su endpoint surrogati come lo spessore mediointimale carotideo, bisognerà attendere i risultati dello studio IMPROVE-IT che sta valutando ezetimibe su outcomes "hard". Giova infatti ricordare che lo spessore mediointimale è un parametro ritenuto indicativo di efficacia di un farmaco sull'ateroclerosi ma, in realtà, abbastanza controverso e non da tutti accettato. In ogni caso non può sostituirsi ad endpoint clinici forti valutati in un congruo follow up (anni!).

Nel frattempo i medici mancano di veri studi importanti che li possano indirizzare verso quale sia il farmaco di scelta come terapia di associazione ad una statina

Referenze

1. Kastelein JJ, Bots ML. Statin therapy with ezetimibe or niacin in high-risk patients. N Engl J Med 2009; 361: 2180-2183.
2. Blumenthal RS, Michos ED. The HALTS trials--halting atherosclerosis or halted too early? N Engl J Med 2009; 361:2178-2180.
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3731
4. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4849

Commento di Luca Puccetti

Verso la nascita di una nuova entità ad usum delphini?

Lo studio è più che altro una sorta di proof of concept. Troppo piccoli i numeri per poter affermare qualcosa con un minimo di affidabilità e di consistenza. Poco comprensibile l'interruzione precoce dello studio dato che l'end point primario era un obiettivo surrogato. Gli eventi clinici mostrano una tendenza netta a favore della niacina , ma la scarsità della popolazione arruolata non consente di trarre alcuna conclusione. Lo studio è stimolante perché rappresenta una, sia pur debole, conferma indiretta dell'effetto che può essere raggiunto abbassando il colesterolo indipendentemente dall'effetto delle statine. La quasi totalità degli studi sull'effetto positivo della riduzione del colesterolo sulla diminuzione dell'incidenza degli eventi è stata ottenuta impiegando le statine che, oltre che abbassare il colesterolo, hanno anche molteplici e diverse azioni. Come vedremo più avanti, in realtà anche la niacina non abbassa solo il colesterolo e dunque sotto questo aspetto lo studio non risponde ai dubbi che emergono dal porre in relazione direttamente e con un rapporto causa-effetto l'abbassamento della colesterolemia con la diminuzione degli eventi. Un conto è infatti descrivere una relazione associativa tra colesterolemia e rischio cardiovascolare un'altra stabilire un rapporto diretto e causale tra la riduzione della colesterolemia, indipendentemente da azioni su altri sistemi biologici, e riduzione degli eventi.

In questa vicenda si profila sullo sfondo un timore, ossia che si ripercorra una strada simile a quella che ha condotto alla vicenda della sindrome metabolica.
La storia è ben nota: si crea, di fatto, una nuova entità nosologica, le si attribuisce un nome accattivante e che si presti ad una rapida ed inequivocabile identificazione, così comoda per le esigenze del marketing, e si inizia un processo di "lancio" prima tra i medici, poi sui media del "problema". Quando l'allarme è arrivato al punto giusto si propone con enfasi il proiettile magico, il presidio che "risolve" i "gravi problemi" suscitati nella mente dei medici e dei pazienti dalla ben orchestrata campagna persuasiva.

A ciò talora non si sottraggono società scientifiche, associazioni di pazienti, media, opinion leaders. E' di pochi giorni fa il lancio del grido di allarme su una "nuova" entità nosologica: il " **RISCHIORESIDUO** ".

Si tratterebbe di una condizione a cui sono soggetti alcuni pazienti con cosiddetta "sindrome metabolica", definiti ad alto rischio, con elevati livelli serici di trigliceridi e bassi livelli di colesterolo HDL laddove si sia conseguito un controllo delle LDL. A differenza di quanto accadrebbe con le LDL (cosa tutta da dimostrare, anzi di cui si hanno caso mai prove in senso contrario) per le quali non conterebbe come se ne consegue la riduzione, purché sia, con le HDL sarebbe importante il modo in cui si cerca di conseguirne l'aumento. Dopo l'ovvio e scontato richiamo alle misure sullo stile di vita si pone l'accento sul fatto che la NIACINA sia, a tale scopo, molto più efficace dei fibrati poiché promuoverebbe l'incremento delle Apo1 che migliorerebbe l'attività antia-aterogena delle HDL.

Purtroppo la niacina è mal tollerata da una vasta proporzione di pazienti a causa dei flushing che induce, specialmente a livello del viso e del torso. Ecco che arriva allora il proiettile magico: l'associazione niacina inibitore delle prostaglandine, con questa associazione sarebbe possibile somministrare dosi terapeutiche di niacina, limitando gli eventi avversi ed arrivando a conseguire incrementi delle HDL del 25% e riduzioni dei trigliceridi del 35% circa.

Una nuova classe di farmaci, gli inibitori della Cholestrerol ester transferase protein, deputati a far conseguire incrementi delle HDL, per adesso sembrano improponibili poiché aumentano l'aldosterone e la pressione arteriosa.

Pur comprendendo la necessità di ricercare sempre nuove strade per la cura delle patologie, ci sembra sinceramente assai poco prioritario, nell'ambito della pratica clinica, occuparsi al momento del **RISCHIORESIDUO** , poiché i medici pratici debbono prima fronteggiare l'epidemia di **RISCHIOPRIMARIO** derivante dall'aumento dell'incidenza e prevalenza dell'obesità, del diabete, dell'ipertensione, dello scompenso, della fibrillazione atriale.

E' arrivato il momento di smettere di fingere di essere d'accordo. La distanza che separa le LG dalla realtà non è solo frutto di scarse risorse e di deficit organizzativi, ma anche di un' inconfessata non condivisione degli obiettivi terapeutici tra medicina specialistica e medicina territoriale. Entrambe hanno conflitti di interesse: la prima nel fare troppo, la seconda nel fare troppo poco.

Il proporre target "impossibili" sposta l'attenzione sul lato piatto della curva che descrive la relazione tra fattori di rischio ed eventi, dimenticando che esiste un'enorme quota di interventi prioritari da mettere in pratica agendo sulla parte ripida

della curva medesima ossia trattando i pazienti ad alto rischio. Inoltre prospettare obiettivi praticamente irraggiungibili crea da una parte comodi alibi, sia per il medico che per il paziente ed alimenta inutili liti giudiziarie dal momento che qualche avvocato interpreta, scorrettamente, le LG come il Vangelo.

A tutti ormai è noto come le LG siano spesso frutto di mediazione tra evidenze "vere" ed esigenze dei portatori di interesse e siano spesso basate su trial che arruolano pazienti virtuali, assai diversi da quelli della pratica clinica ove esiste la marginalità sociale, la povertà, la disinformazione e la comorbidità.

E' arrivato il momento di guardare alle LG come obiettivo tendenziale, ma anche di definire, subito, gli obiettivi minimi che devono essere raggiunti nella quasi totalità dei pazienti. Tali obiettivi devono poter essere ragionevolmente conseguibili nella comune pratica clinica e non costituire delle "chimere".

In tal modo si garantirebbe equità e si otterrebbero grandi risultati in termini di eventi risparmiati, con un impiego ragionevole di risorse poiché gli interventi medesimi sarebbero effettivamente applicabili nel mondo reale, con pochi sprechi e bassi costi.