

Prevenzione cardiovascolare primaria con statine

Sirio Spadano

I risultati del recente studio JUPITER, volto a valutare il trattamento con rosuvastatina 20 mg/die di soggetti normocolesterolemici ma con elevati livelli di PCRhs (marker di rischio), hanno dimostrato dopo soli due anni una significativa riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori

Nuovi scenari nell'ambito della prevenzione primaria del rischio cardiovascolare potrebbero aprirsi a seguito dei risultati dello studio JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) pubblicati su *New England Journal of Medicine* (2008; 359: 2195-207).

Il trial ha evidenziato che il trattamento con rosuvastatina 20 mg/die in soggetti apparentemente sani con colesterolo LDL <130 mg/dL (che secondo le attuali linee guida non necessiterebbero di una terapia con statine) e identificati a rischio di patologia coronarica sulla base dei livelli elevati di proteina C reattiva misurata con tecniche a elevata sensibilità (PCRhs), ha portato nell'arco di due anni a una significativa riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (rischio combinato di infarto, ictus, rivascolarizzazione arteriosa, ospedalizzazione per angina instabile, morte per cause cardiovascolari), nonché della mortalità totale.

JUPITER, che doveva durare 4 anni, è stato interrotto anticipatamente su raccomandazione del comitato di controllo indipendente per l'evidenza di una riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare nei soggetti trattati con il farmaco ipolipemizzante rispetto al placebo. Il trial fa parte del programma di studi clinici Galaxy, che ha reclutato oltre 69.000 pazienti, per studiare l'impatto di rosuvastatina sulla riduzione del rischio cardiovascolare e degli outcome dei pazienti.

Caratteristiche dello studio

JUPITER è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, che ha arruolato 17.802 soggetti di entrambi i sessi (uomini con età ≥50 anni e donne con età ≥60 anni) in apparente buona salute, senza precedenti per malattie cardiovascolari, volto a valutare se il trattamento con rosuvastatina potesse ridurre il tasso del primo evento cardiovascolare maggiore. Gli endpoint finali secondari comprendevano quelli primari considerati singolarmente. I pazienti arruolati provenivano da 216 Paesi e dopo 4 settimane di run-in sono stati randomizzati a ricevere trattamento attivo (rosuvastatina 20 mg/die, n=8.901) o placebo (n= 8.901). I soggetti arruolati nel trial avevano livelli di LDL nella norma e PCRhs (≥2.0 mg/L) e la maggior parte evidenziava almeno un altro fattore di rischio (ipertensione arteriosa, bassi livelli di HDL, ipertrigliceridemia, sovrappeso, sindrome metabolica, abitudine al fumo, familiarità per coronaropatia precoce).

Risultati

Alla sospensione anticipata dello studio (il follow-up medio è stato di 1.9 anni, ma alcuni pazienti sono stati trattati fino a 5 anni) si sono osservati 142 eventi cardiovascolari primari (rischio combinato di infarto miocardico, ictus, angina instabile/rivascolarizzazione, mortalità cardiovascolare) nel gruppo rosuvastatina (1.6%) rispetto a 251 eventi nel gruppo placebo (2.8%), con una riduzione assoluta del rischio dell'1.2% e una riduzione relativa altamente significativa del 44% (p<0.00001) (figura 1).

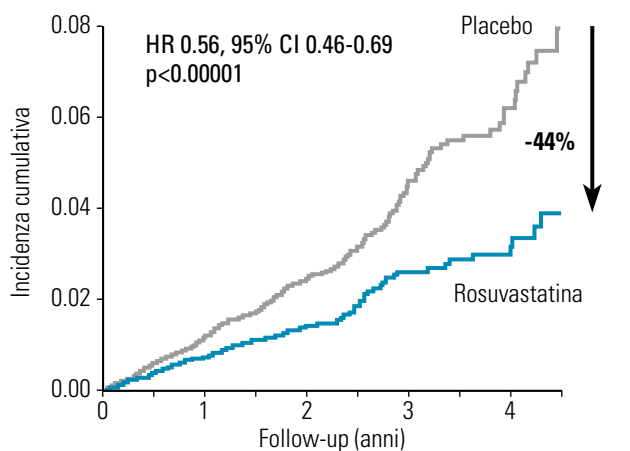
In dettaglio i risultati hanno evidenziato una riduzione del 47% del ri-

schio combinato di infarto miocardico, ictus e mortalità cardiovascolare (p<0.00001), un dimezzamento (-54%) del rischio di infarto miocardico (p=0.0002), una diminuzione del 48% del rischio di ictus (p= 0.002), una riduzione del rischio di rivascolarizzazione/angina instabile pari al 47% (p<0.00001) e una significativa contrazione (-20%) della mortalità totale (p=0.02). Questi dati sono risultati coerenti in tutti i sottogruppi di popolazione analizzati e per i diversi fattori di rischio considerati (figura 2).

Per quanto riguarda il profilo biochimico si è registrata una riduzione mediana di colesterolo LDL del 50%, della PCRhs del 37%, dei trigliceridi del 17% e un aumento di colesterolo HDL del 4% (p<0.001 per tutti i parametri). Sotto il profilo della sicurezza, i dati hanno confermato la sostanziale sovrapposizione tra i due gruppi. In particolare rosuvastatina non ha determinato un aumento dei casi di miopatia, cancro, disordini a livello gastrointestinale, epatico, renale ed ematologico. Non sono emerse variazioni della glicemia o della glicosuria, ma si è osservato un modesto aumento dell'emoglobina glicata e dell'incidenza dei casi di diabete (3.0% nel gruppo in trattamento vs 2.4% nel placebo), simile a quella osservata nei maggiori trial con altre statine. Gli autori dello studio suggeriscono che la strategia studiata possa essere costo-efficace. In termini di NNT (number needed to treat) il trial ha evidenziato che occorre trattare 95 pazienti per due anni con rosuvastatina 20 mg/die per prevenire un evento cardiovascolare primario, ma il NNT scende in proiezione a 31 se il trattamento fosse protratto per quattro anni e a 25 con un trattamento prolungato per cinque anni.

Figura 1

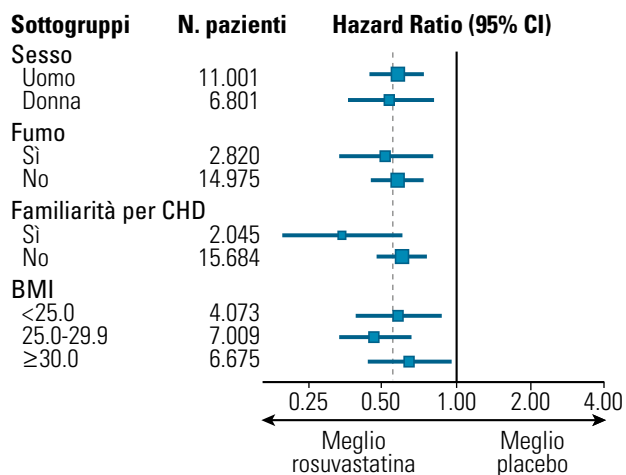
Incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari (endpoint primario) nello studio JUPITER



NEJM 2008; 359: 2195-207

Figura 2

Effetti di rosuvastatina sull'endpoint primario in relazione ad alcune caratteristiche basali dei pazienti



Mod NEJM 2008; 359: 2195-207

Conclusioni

L'approccio alla prevenzione delle malattie cardiovascolari è stato modificato in modo rilevante negli ultimi anni dall'introduzione delle statine nella pratica clinica. Considerando però che la metà di tutti gli eventi cardiovascolari si verifica in pazienti in apparenza sani con livelli di LDL normali o addirittura bassi, i dati di JUPITER aggiungono nuove importanti acquisizioni per un'efficace prevenzione cardiovascolare nella popolazione generale. La presenza di livelli elevati di PCRhs sembra costituire un predittore indipendente di nuovi eventi cardiovascolari e sembra migliorare la stratificazione globale del rischio, indipendentemente dai livelli di LDL, tanto da ritenere l'uso della valutazione della PCRhs un biomarker per l'identificazione dei soggetti da porre in trattamento con statine. Tuttavia lo studio JUPITER non è stato disegnato per rispondere al quesito se la riduzione del rischio ottenuta sia stata dovuta all'azione sulla PCRhs (effetto antinfiammatorio) oppure alla riduzione delle LDL (effetto ipolipemizzante) oppure alla loro combinazione. Queste osservazioni saranno sicuramente oggetto di dibattito nella comunità scientifica nell'elaborazione di strategie preventive più moderne. Per quanto riguarda le possibilità

applicative dei risultati di JUPITER, almeno nel nostro Paese queste potrebbero scontrarsi con la ancora scarsa diffusione dei laboratori che effettuano il dosaggio della PCR ad

alta sensibilità (necessario per la stratificazione dei soggetti candidabili al trattamento di prevenzione primaria) e con la non rimborsabilità delle statine in tale contesto.