

Lo studio JUPITER

Achille Gaspardone¹, Attilio Maseri²

¹U.O.C. di Cardiologia, Ospedale S. Eugenio. ASL Rm C, Roma, ²Presidente, Heart Care Foundation, Firenze

(G Ital Cardiol 2009; 10 (5): 267-270)

Background. Livelli elevati di proteina C-reattiva ad alta sensibilità, un biomarker infiammatorio, sono predittivi di eventi cardiovascolari. In considerazione del fatto che le statine determinano una riduzione dei livelli di proteina C-reattiva, nonché di colesterolo, abbiamo ipotizzato che i soggetti non iperlipidemici con livelli elevati di proteina C-reattiva ad alta sensibilità possano trarre beneficio dal trattamento con statine.

Metodi. 17 802 soggetti apparentemente sani con livelli di colesterolo LDL <130 mg/dl (3.4 mmol/l) e di proteina C-reattiva ad alta sensibilità ≥ 2.0 mg/l sono stati randomizzati a ricevere rosuvastatina (20 mg/die) o placebo. L'endpoint primario combinato era costituito da infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione arteriosa, ospedalizzazione per angina instabile o morte per cause cardiovascolari.

Risultati. Lo studio è stato interrotto dopo un follow-up medio di 1.9 anni (massimo 5.0 anni). La rosuvastatina ha determinato una riduzione del 50% dei livelli di colesterolo LDL e del 37% dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità. L'incidenza dell'endpoint primario è stata di 0.77 e 1.36 per 100 persone-anno di follow-up rispettivamente nel gruppo rosuvastatina e placebo [hazard ratio per la rosuvastatina 0.56, intervallo di confidenza (IC) 95% 0.46-0.69, $p < 0.00001$] con relative incidenze per infarto miocardico di 0.17 e 0.37 (hazard ratio 0.46, IC 95% 0.30-0.70, $p = 0.0002$), per ictus di 0.18 e 0.34 (hazard ratio 0.52, IC 95% 0.34-0.79, $p = 0.002$), per rivascolarizzazione o angina instabile di 0.41 e 0.77 (hazard ratio 0.53, IC 95% 0.40-0.70, $p < 0.00001$), per l'endpoint combinato di infarto miocardico, ictus e morte per cause cardiovascolari di 0.45 e 0.85 (hazard ratio 0.53, IC 95% 0.40-0.69, $p < 0.00001$) e per morte per tutte le cause di 1.00 e 1.25 (hazard ratio 0.80, IC 95% 0.67-0.97, $p = 0.02$). Effetti analoghi sono stati osservati in tutti i sottogruppi esaminati. Il gruppo trattato con rosuvastatina non ha mostrato un aumento significativo di miopia o cancro ma ha riportato una più elevata incidenza di diabete riferito dal medico.

Conclusioni. In questo studio condotto su soggetti apparentemente sani non iperlipidemici con livelli elevati di proteina C-reattiva ad alta sensibilità, la rosuvastatina ha determinato una significativa riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori. [N Engl J Med 2008; 359: 2195-207]

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Achille Gaspardone

U.O.C. di Cardiologia
Ospedale S. Eugenio
ASL Rm C
Piazzale dell'Umanesimo, 10
00144 Roma
E-mail: a_gaspardone@
yahoo.com

Prof. Attilio Maseri

Presidente, Heart
Care Foundation
Via A. La Marmora, 36
50121 Firenze
E-mail: amaseri@
heartcarefound.org

Il punto di vista di Achille Gaspardone

Infiammazione, aterosclerosi ed eventi cardiovascolari

La convinzione secondo la quale l'infiammazione giochi un ruolo fondamentale nella patogenesi e nell'evoluzione dell'aterosclerosi non è nuova¹. Più di 150 anni fa Rudolph Virchow² propose che l'aterosclerosi fosse la diretta conseguenza di un meccanismo infiammatorio e conìò il termine *endoarteritis deformans* dove la desinenza del sostantivo esprime chiaramente la natura flogistica del processo e l'attributo caratterizza la morfologia del danno vascolare. L'insigne patologo tedesco riteneva inoltre che la fibrosi reattiva (*sclerosis*) costituisse un processo di tipo riparativo-reattivo all'insulto *infiammatorio* dovuto soprattutto all'accumulo di lipidi nella parete vasale (*athere*). A distanza di circa un secolo e mezzo e dopo un lungo periodo di oblio l'originale ipotesi di Virchow ha trovato sostanziale supporto da una nutrita letteratura scientifica. Negli ultimi tre lustri infatti si

sono moltiplicati gli studi che hanno messo in correlazione indici biomorali di attivazione infiammatoria con eventi cardiovascolari. La proteina C-reattiva (PCR) rappresenta senza dubbio il marker infiammatorio più noto e clinicamente più studiato. Questa molecola ancestrale costituisce il prototipo delle proteine della fase acuta dell'infiammazione ed è fondamentalmente prodotta dal fegato in risposta allo stimolo di vari mediatori chimici. I livelli plasmatici di PCR sono stati messi in relazione con numerose condizioni cardiovascolari. Livelli aumentati di PCR in persone apparentemente sane, in individui con fattori di rischio coronarico e in pazienti con angina stabile si associano ad un aumentato rischio di eventi futuri³⁻⁵. Inoltre, livelli elevati di PCR in pazienti con angina instabile ed infarto miocardico acuto sono predittivi di una prognosi peggiore^{6,7}; infine, valori persistentemente elevati di PCR dopo rivascolarizzazione percutanea e interventi cardiocirurgici sono risultati predittivi di complicanze post-procedurali^{8,9}. Un aspetto rilevante della

componente infiammatoria nelle malattie cardiovascolari è rappresentato dal riconoscimento che, in una larga percentuale di pazienti, lo stato infiammatorio sistemico è preesistente all'evento ischemico e non la mera conseguenza di quest'ultimo. Infatti, benché l'ischemia miocardica sia di per sé un importante stimolo pro-infiammatorio in grado di indurre una reazione flogistica sistemica, è tuttavia possibile osservare uno stato infiammatorio sistemico in assenza di ischemia miocardica attiva e, viceversa, l'ischemia miocardica, anche severa, indotta dallo sforzo o da spasmo coronarico non causa un innalzamento dei valori plasmatici della PCR^{10,11}. Le statine oltre all'azione anticolesterolemica presentano una significativa azione antinfiammatoria dimostrata da numerosi studi sperimentali e clinici¹². Benché sia probabile che, almeno nel medio-lungo termine, l'effetto antinfiammatorio delle statine non sia indipendente (= pleiotropico) dall'effetto sul colesterolo, la terapia con statine si è dimostrata efficace nel ridurre le concentrazioni plasmatiche di PCR in numerosi quadri clinici.

Proteina C-reattiva: causa o marker di aterosclerosi?

Osservazioni epidemiologiche indicano che in popolazioni di soggetti apparentemente sani il dosaggio della PCR si è dimostrato utile per una stratificazione prognostica del rischio cardiovascolare con un potere predittivo sovrapponibile a quello della colesterolemia. Tale rilievo, tuttavia, non costituisce la dimostrazione che la PCR svolga un ruolo causale nel determinismo della lesione aterosclerotica. Recentemente Zacho et al.¹³, utilizzando un modello mendeliano, hanno osservato che varianti genotipiche condizionanti un aumento stabile dei livelli plasmatici di PCR non erano associate ad un aumento degli eventi cardiovascolari. Questa osservazione suggerisce che l'associazione tra PCR ed eventi cardiovascolari non sia verosimilmente di tipo causale ma che la PCR sia un marker sensibile dell'attività del processo aterosclerotico o, in alternativa, che i fattori causali dell'aterosclerosi possano influenzare sia il processo aterogeno che la PCR.

Lo studio JUPITER

Nello studio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an International Trial Evaluating Rosuvastatin)¹⁴ sono stati presi in considerazione i tre attori sopra descritti: la PCR (indicatore dell'infiammazione), la rosuvastatina (molecola antinfiammatoria) e gli eventi cardiovascolari (l'effetto). Un quarto elemento, il colesterolo LDL (una delle cause di malattia aterosclerotica) ha costituito il sottofondo dello studio. Circa 18 000 soggetti apparentemente sani con colesterolo LDL <130 mg% e PCR >2.0 mg/l (dosata con sistema ad alta sensibilità) sono stati randomizzati al trattamento con rosuvastatina (20 mg/die) o con placebo. A distanza di un follow-up medio di 1.9 anni (lo studio è stato interrotto anticipatamente per evidente superiorità del braccio trattato con rosuvastatina) si è osservata una significativa riduzione dell'endpoint primario combinato e non (infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione arteriosa, ospedalizzazione per angina instabile e morte per cause cardiovascolari) nel gruppo trattato con rosuvastatina rispetto a quello trattato con placebo. Nel complesso la riduzione del rischio relativo è stata del 44%, decisamente superiore a quella osservata in precedenti

studi di prevenzione primaria e secondaria nei quali si era testato l'effetto della terapia con statine.

Non c'è dubbio che la presentazione e la quasi contemporanea pubblicazione dei risultati dello studio JUPITER abbia suscitato reazioni contrastanti nel mondo cardiologico. Per ridurre al massimo gli equivoci occorre innanzitutto definire cosa lo studio JUPITER "non è": 1) lo studio JUPITER non è uno studio finalizzato alla valutazione dell'utilità del dosaggio della PCR (ad alta sensibilità) nel predire gli eventi cardiovascolari; pertanto, le allarmate critiche sollevate relativamente al potenziale utilizzo routinario di tale test nella valutazione del rischio cardiovascolare globale appaiono ingiustificate. Infatti, il test è servito unicamente a selezionare una popolazione di soggetti apparentemente sani con livelli di PCR >2.0 mg/l e con livelli di colesterolo LDL <130 mg/dl. Questa popolazione rappresenta meno del 20% dei pazienti originariamente valutati per il reclutamento nello studio; 2) lo studio JUPITER non è uno studio finalizzato a definire il ruolo causale dell'infiammazione nel determinismo delle malattie cardiovascolari né uno studio finalizzato alla dimostrazione degli effetti antinfiammatori (pleiotropici) della rosuvastatina. Di fatto, i risultati dello studio indicano che la diminuzione degli eventi clinici (-44%) si correla significativamente alla riduzione dei livelli plasmatici sia della PCR (-37%) che (e maggiormente) del colesterolo LDL (-50%) (Figura 1). In questo contesto i supposti effetti pleiotropici delle statine non sembrano trovare supporto dai risultati di questo studio che, al contrario, rafforzano il ruolo del target lipidico come elemento determinante nel condizionare la riduzione degli eventi clinici. In realtà, circa il 10% dei soggetti reclutati nello studio presentava un Framingham risk score >10% e più di un terzo aveva una sindrome metabolica (41%). In questo contesto, lo studio JUPITER conferma come il limite di 130 mg/dl di colesterolo LDL in questa tipologia di pazienti risulti verosimilmente troppo alto e ben distante dai valori di colesterolemia LDL considerati normali per la specie umana di circa 70 mg/dl¹⁵.

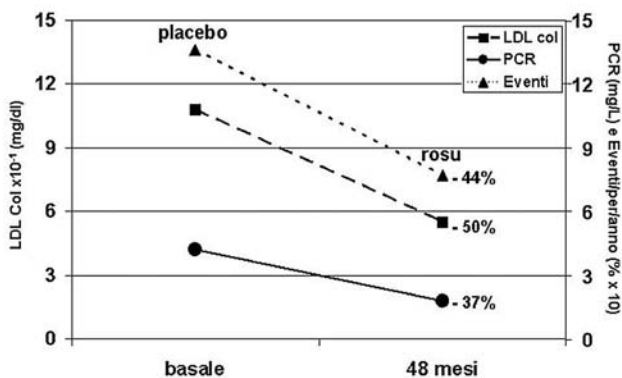


Figura 1. Nello studio JUPITER¹⁴ i soggetti trattati con rosuvastatina hanno presentato una riduzione del rischio relativo globale del 44% rispetto ai soggetti trattati con placebo (rischio assoluto nel gruppo placebo = 1.36 per 100 soggettilanno; rischio assoluto nel gruppo trattato = 0.77 per 100 soggettilanno). Nel gruppo di soggetti trattato con rosuvastatina si è osservata inoltre una riduzione dei valori plasmatici di colesterolo LDL del 50% e della proteina C-reattiva (PCR) del 37%. La riduzione degli eventi cardiovascolari si correla maggiormente (calcolo inferenziale derivato dai dati parziali riportati nello studio) alla riduzione di colesterolo LDL (r = 0.94) rispetto alla riduzione di PCR (r = 0.82).

Detto cosa "non è", lo studio JUPITER conserva un indubbio valore fisiopatologico e una valenza clinica. Da un punto di vista fisiopatologico fornisce degli elementi per una lettura patogenetica del rapporto tra lipidi ed infiammazione. Infatti, confermando che il colesterolo LDL svolge un ruolo causale nel determinismo del processo aterogeno, appare evidente che la risposta infiammatoria, di cui la PCR è un marker sensibile, è altamente individuale e può essere usata clinicamente per un'ulteriore stratificazione del rischio. I livelli plasmatici di colesterolo (e gli altri fattori di rischio tradizionali) costituiscono nell'insieme una delle componenti coinvolte nella patogenesi del processo aterosclerotico, d'altra parte, la PCR costituisce un indicatore sensibile dell'altra componente, quella più specificamente reattiva, cioè una misura del livello di reattività individuale; in pratica quanto sensibile è il singolo paziente all'insulto dei fattori causali aterogeni. Questo aiuta a spiegare perché una consistente percentuale dei pazienti con infarto miocardico acuto presenta livelli di colesterolemia considerati normali in base agli standard attuali; evidentemente in questi pazienti anche livelli subliminali di fattori di rischio (in questo caso il colesterolo) sono in grado di indurre un processo infiammatorio-reattivo rilevante che può essere meglio definito e clinicamente monitorato con il dosaggio della PCR. Da ciò deriva l'utilità clinica dei risultati dello studio JUPITER. Esiste infatti indubbiamente una zona grigia costituita da soggetti asintomatici con un livello intermedio di rischio stimato sulla base dei fattori di rischio tradizionali. In questi soggetti il dosaggio della PCR può fornire utili indicazioni per un controllo più aggressivo dello stile di vita e/o per iniziare un trattamento farmacologico, selezionando proprio quei pazienti che presentano una più spiccata reattività all'insulto aterogeno, cioè con livelli elevati di PCR. Rimane il fatto che lo studio JUPITER, come sottolineato nel titolo, è essenzialmente uno studio farmacologico di prevenzione primaria sull'effetto della rosuvastatina in soggetti con PCR alta e livelli di colesterolo LDL al di sotto della soglia di trattamento secondo le attuali linee guida. In questo contesto il dato clinico di maggiore importanza è che la rosuvastatina, in questa popolazione selezionata di pazienti, si è dimostrata altamente efficace nel ridurre gli eventi clinici cardiovascolari a fronte di una buona tollerabilità e sicurezza.

Bibliografia

1. Abela GS. Atherosclerosis as an inflammatory arterial disease "déjà vu"? ACC Current Journal Review 2003; 12: 23-5.
2. Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology (traduzione a cura di Frank Chance dalla II edizione tedesca) London: John Churchill, 1860: 360.
3. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-9.
4. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1996; 144: 537-47.
5. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC.

- Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med 1995; 332: 635-41.
6. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore RJ, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331: 417-24.
 7. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. Br Heart J 1982; 47: 239-43.
 8. Gaspardone A, Ciavolella M, Carlizzi G, Xagoraris V, Romeo F, Giofrè PA. Determinazione della proteina C-reattiva in cardiocirurgia: importanza nel monitoraggio post-operatorio delle complicanze. Cardiologia 1982; 27: 1121-32.
 9. Gaspardone A, Crea F, Versaci F, et al. Predictive value of C-reactive protein after successful coronary-artery stenting in patients with stable angina. Am J Cardiol 1998; 82: 515-8.
 10. Gaspardone A, Perino M, Ghini AS, et al. Exercise-induced myocardial ischaemia does not cause increase in C-reactive protein concentration. Heart 2000; 84: 668-9.
 11. Liuzzo G, Biasucci LM, Rebuzzi AG, et al. Plasma protein acute-phase response in unstable angina is not induced by ischemic injury. Circulation 1996; 94: 2373-80.
 12. Jialal J, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. Circulation 2001; 103: 1933-5.
 13. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. N Engl J Med 2008; 359: 1897-908.
 14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-207.
 15. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2142-6.

Il punto di vista di Attilio Maseri

I risultati dello studio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an International Trial Evaluating Rosuvastatin)¹ sono stati così statisticamente positivi da aver portato alla sua interruzione prima del termine. Sorprendentemente il risultato è stato egualmente positivo non solo per tutti i vari, eterogenei sottogruppi di individui inclusi, ma anche per tutti gli endpoint considerati, indipendentemente dall'eterogeneità dei loro meccanismi patogenetici: morte cardiovascolare, infarto, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione arteriosa ed ictus (ischemico o emorragico!). Quindi un trattamento molto efficace per un ampio spettro di individui a basso rischio, con colesterolo LDL <130 mg/dl e proteina C-reattiva ≥2 mg/l (17 802 individui selezionati in 1315 centri, tra un totale di 89 890 sottoposti a screening). Negli 1.9 anni della durata dello studio gli endpoint primari si sono ridotti negli 8901 individui randomizzati a rosuvastatina di 108 (da 251 a 143), rappresentati principalmente da una riduzione di 60 rivascolarizzazioni arteriose (da 131 a 71). La mortalità totale durante il trial si è ridotta di 49 casi (da 247 a 198) ma il numero di nuovi tumori è risultato di 314 e 298, nei controlli e nei trattati rispettivamente (circa 3.5% di nuovi casi all'anno), an-

cora più elevati in entrambi i gruppi sono risultati i disturbi gastrointestinali epatici, renali e la nuova diagnosi di diabete. Il numero di individui che devono essere trattati per 2 anni per evitare un endpoint primario risulta di 95.

Così la riduzione di circa il 50% del rischio cardiovascolare, pur statisticamente molto significativa, ha un impatto piuttosto limitato in una strategia generale di prevenzione primaria, perché la riduzione del numero di eventi è piccola in particolare se rapportata alla contemporanea alta incidenza di altre malattie che meriterebbe quindi interventi preventivi altrettanto efficaci. Il rapporto costo-beneficio di questa terapia preventiva cardiovascolare e quindi la sua attuazione pratica dovrà essere valutata nell'ambito di una considerazione delle strategie preventive globali delle politiche per la spesa sanitaria. Si presenta quindi, per ancora una volta, l'opportunità di una chiara distinzione tra differenze statisticamente significative e la loro rilevanza pratica, distinzione ampiamente riconosciuta in altri ambiti². Da un punto di vista speculativo lo studio JUPITER dimostra che la rosuvastatina colpisce efficacemente un bersaglio terapeutico comune per almeno la metà degli individui che sviluppano un ampio spettro di eventi cardiovascolari, nonostante la grande eterogeneità dei loro meccanismi patogenetici. Questa dimostrazione suggerisce l'opportunità di intraprendere appropriate strate-

gie di ricerca per individuare precisamente questo comune bersaglio terapeutico e per scoprire indicatori che permettano l'identificazione, nell'ampio spettro degli individui attualmente considerati a rischio secondo i criteri di inclusione nello studio JUPITER, di quelli nei quali il trattamento previene gli eventi avversi. Fino a che non saranno identificati marcatori selettivi per gli individui che, senza il trattamento avrebbero un evento, il trattamento dovrà essere esteso aspecificamente a tutti, con ovvi problemi per una grandissima percentuale di individui:

- 1) riduzione della compliance alla terapia globale,
- 2) possibili effetti collaterali,
- 3) spesa sanitaria,
- 4) infine ansia ingiustificata per essere classificati approssimativamente "a rischio" di avere un evento che però non si verificherà.

Bibliografia

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
2. McCloskey DN, Ziliak ST. The standard error of regressions. *Journal of Economic Literature* 1996; 34: 97-114.