

## Due decenni di storia dei trial con statine tra endpoint clinici, intermedi e surrogati

Gianna Fabbri<sup>1</sup>, Giuseppe Di Pasquale<sup>2</sup>, Cristiano Greco<sup>2</sup>, Anna Chiara Musuraca<sup>2</sup>, Luigi Tavazzi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro Studi ANMCO, Firenze, <sup>2</sup>U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna, <sup>3</sup>GVM Hospitals of Care and Research, Cotignola (RA)

**Key words:**  
Cardiovascular prevention;  
Controlled clinical trials;  
Statins.

In the last 20 years clinical trials evaluating statins showed the importance of LDL-cholesterol lowering in decreasing the risk of cardiovascular disease. The efficacy of statin therapy has been well documented both in primary and secondary prevention, in patients with subclinical atherosclerosis and in those with average cholesterol levels. However, the so-called "residual risk" remains significant and new strategies are needed for reducing it, such as raising HDL-cholesterol levels. Recently, the JUPITER study demonstrated the efficacy of statins in reducing the risk in healthy subjects with elevated C-reactive protein levels, highlighting the potential protective mechanisms of these drugs. Different from the setting of primary and secondary prevention, the results of statin trials in patients with heart failure, end-stage renal disease and aortic stenosis have shown no benefit in terms of survival.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12 Suppl 3): 185-245)

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Gianna Fabbri

Centro Studi ANMCO  
Via La Marmora, 34  
50121 Firenze

E-mail:  
gianna.fabbri@anmco.it

### Tattamento con statine e modifiche del rischio cardiovascolare

Sono passati ormai alcuni decenni dal momento in cui è stata raggiunta la consapevolezza dell'esistenza di una stretta associazione tra elevati livelli di colesterolo e rischio cardiovascolare e del fatto che tale associazione è rilevabile sia nei soggetti portatori di malattia aterosclerotica che in quelli apparentemente indenni da tale patologia. Infatti, sono ormai molti i dati che dimostrano che un'efficace prevenzione delle patologie cardiovascolari non può prescindere da un adeguato controllo di questo fattore di rischio. In particolare, i risultati degli studi clinici, condotti per testare l'efficacia dei farmaci inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (statine), indicano una relazione diretta fra la riduzione dei livelli di colesterolo LDL e la riduzione di eventi cardiovascolari<sup>1</sup>. I risultati della meta-analisi di Baigent et al.<sup>1</sup> chiariscono molto bene la proporzionalità della relazione esistente fra colesterolemia LDL ed eventi cardiovascolari, mettendo in evidenza che, ad ogni riduzione di 1 mmol/l o 39 mg/dl dei valori di LDL, corrisponde una riduzione del 12% della mortalità, essenzialmente legata ad un abbattimento della mortalità per cause coronariche, ed una riduzione del 21% di eventi cardiovascolari maggiori. Tale riduzione, inoltre, risulta simile in tutti i pazienti indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla presenza di malattie cardiovascolari e dai livelli basali di colesterolo (Figura 1, Tabella 1).

Questo andamento si è manifestato fin dai primi trial condotti con queste molecole; sia il 4S<sup>2</sup>, il primo grande trial di prevenzione secondaria, sia il WOSCOPS<sup>3</sup> condotto in ambito di prevenzione primaria in soggetti ipercolesterolemici ma senza segni di malattia coronarica, dimostrarono che la riduzione del colesterolo LDL rispettivamente del 35% e 26% era associata ad una riduzione del rischio relativo (RR) di infarto miocardico fatale e non fatale del 34% e 31%. I dati ottenuti dai primi trial con le statine non avevano, però, raggiunto risultati concordanti sui livelli di LDL ottimale: ad esempio nello studio CARE<sup>4</sup>, la riduzione dei livelli di colesterolo LDL al di sotto di 125 mg/dl non sembrava apportare alcun beneficio aggiuntivo in termini di riduzione del rischio cardiovascolare. I primi due studi nei quali questo punto è stato chiarito sono stati il Post-CABG<sup>5</sup> e lo studio AVERT<sup>6</sup> che hanno dimostrato che, ad una terapia più "aggressiva" con conseguente maggior riduzione dei livelli di colesterolo LDL, corrispondeva una minor incidenza di interventi di rivascularizzazione ed un significativo ritardo del primo evento ischemico. Inoltre, i risultati di una meta-analisi di 4 importanti trial in cui venivano confrontati gli effetti di dosi elevate di statine rispetto alle dosi usualmente usate nella pratica clinica, hanno mostrato un ulteriore e significativo beneficio in termini di riduzione di eventi cardiovascolari rinforzando il concetto "the lower the better"<sup>7</sup>. In questa meta-analisi, nella quale venivano analizzati i dati degli studi TNT, IDEAL, PROVE-IT-TIMI 22 e A to Z, si è avuta una riduzione del 16% del-

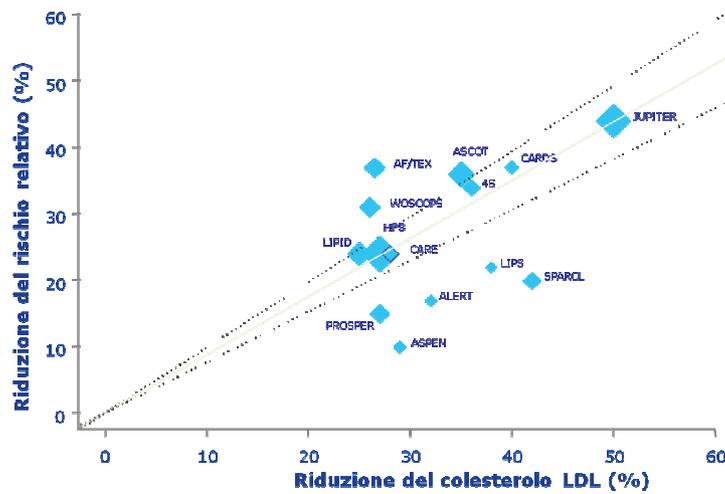


Figura 1. Riduzione del rischio cardiovascolare in relazione alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL in accordo ai principali studi con statine. L'area del simbolo è proporzionale al numero di pazienti inclusi nello studio.

Tabella 1. Effetto del trattamento con statine sugli eventi coronarici maggiori in relazione alle caratteristiche di base<sup>1</sup>.

	Eventi		RR (IC 95%)
	Statine (n=45 054)	Controlli (n=45 002)	
Età (anni) (%)			
≤65	6.1	8.5	0.74 (0.69-0.79)
>65	9.5	11.9	0.81 (0.76-0.88)
Colesterolo totale (mmol/l) (%)			
≤3.5	6.8	8.7	0.76 (0.68-0.84)
>3.5-4.5	7.3	9.6	0.77 (0.71-0.83)
>4.5	9.3	12.9	0.78 (0.72-0.85)
Progresso IMA (%)	11.7	15.4	0.78 (0.74-0.84)
Cardiopatía ischemica (%)	8.7	11.4	0.77 (0.68-0.87)
Nessuna cardiopatía (%)	4.5	6.1	0.72 (0.66-0.80)
Sesso (%)			
Maschile	7.8	10.6	0.76 (0.72-0.80)
Femminile	6.1	7.3	0.82 (0.73-0.93)

IC = intervallo di confidenza; IMA = infarto miocardico acuto; RR = rischio relativo.

l'endpoint combinato di morte coronarica o infarto miocardico e della morte coronarica o evento cardiovascolare [9.4 vs 8.0%; odds ratio (OR) 0.84; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.77-0.91 e 32.3 vs 28.8%; OR 0.84; IC 95% 0.80-0.89, rispettivamente] nei pazienti allocati a trattamento intensivo rispetto a quelli trattati con dosaggio standard<sup>8-11</sup>.

Sulla base di questi risultati sono state aggiornate le linee guida del National Cholesterol Education Program (NCEP) che raccomandano, adesso, come una possibile opzione, un valore di 70 mg/dl nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato e di 100 mg/dl in pazienti a rischio moderato<sup>12</sup>.

L'importanza di un trattamento aggressivo nell'ottenere il massimo beneficio possibile è stata dimostrata anche in studi che hanno valutato l'effetto del trattamento con statine su endpoint surrogati quali le variazioni dello spessore del complesso intima-media dell'arteria carotide o i cambiamenti nel volume o nella composizione della placca aterosclerotica. Lo studio REVERSAL<sup>13</sup> che confrontava pra-

vastatina 40 mg/die vs atorvastatina 80 mg/die ha mostrato assenza di progressione dell'aterosclerosi nel gruppo trattato intensivamente rispetto al gruppo in trattamento moderato. Nello studio ASTEROID<sup>14</sup>, studio con rosuvastatina 40 mg/die in aperto con valutazione in cieco degli endpoint, la riduzione del 53% del colesterolo LDL e l'incremento del 15% del colesterolo HDL sono risultati associati ad una riduzione dell'1% del volume dell'ateroma. In questo studio non era però previsto un gruppo di controllo ed ogni paziente costituiva il controllo di se stesso. Il trattamento con statine è risultato associato ad un rallentamento della progressione dell'aterosclerosi anche in pazienti con aterosclerosi subclinica, livelli di colesterolo moderatamente elevati e basso profilo di rischio cardiovascolare (rischio a 10 anni secondo lo score Framingham <10%); nello studio METEOR<sup>15</sup> i pazienti in terapia con rosuvastatina 40 mg/die mostravano una riduzione dello spessore intima-media di 0.0014 mm l'anno rispetto ad una progressione di 0.0131 mm l'anno dei pazienti trattati con placebo.

## Effetti sulla progressione della malattia aterosclerotica

I risultati di ASTEROID, METEOR e REVERSAL, oltre a confermare l'efficacia del trattamento intensivo con statine in pazienti ad alto e basso rischio cardiovascolare, suggeriscono anche che endpoint non clinici, quali la misura dello spessore intima-media o il volume dell'ateroma, possano essere utilizzati come approccio per selezionare i pazienti candidati alla terapia. Un ulteriore studio tuttora in corso è lo studio SATURN<sup>16</sup> che confronta l'effetto di rosuvastatina 40 mg/die ed atorvastatina 80 mg/die sul volume dell'ateroma coronarico misurato con metodica intravascolare ultrasonografica in 1300 pazienti coronaropatici.

In realtà, il beneficio del trattamento ipolipemizzante con statine, in tutti i pazienti a rischio di eventi cardiovascolari, compresi i pazienti diabetici, è risultato evidente anche in quei pazienti che hanno livelli di colesterolo non elevato e prescinda, quindi, dai valori di base di questo parametro. Lo studio HPS<sup>17</sup>, con più di 20 000 pazienti trattati con 40 mg/die di simvastatina o placebo per 5 anni, è stato il primo studio in cui questo effetto si è chiaramente manifestato e proprio questo aspetto è stato uno dei risultati più sostanziali di questo studio che ha anche messo in evidenza una riduzione del 25% del RR di primo ictus (RR 0.75; IC 95% 0.66-0.85), con consistenza del risultato in tutti i sottogruppi analizzati compresi i pazienti con precedenti di malattia cerebrovascolare (3280 di cui 1822 senza diagnosi di coronaropatia). Questi risultati relativi alla prevenzione dell'ictus ischemico anche in pazienti non coronaropatici sono stati confermati anche in altri studi come, ad esempio, nello studio SPARCL<sup>18</sup> in cui la terapia con atorvastatina ha ridotto il rischio di ictus del 16% (RR 84%; IC 95% 0.71-0.99) rispetto al placebo.

## Rischio cardiovascolare residuo

Nonostante questi impressionanti risultati ottenuti dai principali megatrials condotti con statine è evidente che la frequenza di eventi cardiovascolari, pur in pazienti trattati al meglio delle terapie farmacologiche, rimane elevata. Nello studio 4S, dove il trattamento riduceva il RR di andare incontro ad eventi coronarici di circa il 30% nell'arco di 5 anni, la frequenza di eventi cardiovascolari era di 5.2% l'anno nel gruppo placebo e di 3.8% l'anno nel gruppo di trattamento. Una frequenza di eventi del 2-3% l'anno viene considerata elevata per cui è evidente che i pazienti trattati rimangono, comunque, ad un livello di rischio cardiovascolare inaccettabile. È possibile, come è stato ipotizzato, che un inizio più precoce del trattamento con statine o periodi di terapia più lunghi di quelli usualmente osservati negli studi clinici possano ampliare i benefici così come è sicuramente fondamentale nell'abbattimento di questo "rischio residuo" il controllo di diversi altri fattori di rischio, fra i quali riveste un ruolo importante il livello ematico di colesterolo HDL<sup>19-21</sup>. Studi di tipo epidemiologico suggeriscono che l'innalzamento dei valori di colesterolo HDL è in grado di apportare un ulteriore beneficio nei pazienti già trattati con statine con una diminuzione del rischio cardiovascolare del 2-3% per ogni aumento di HDL di 1 mg/dl<sup>22</sup>. Nuove molecole in grado di aumentare i livelli di

colesterolo HDL sono al centro di numerosi studi clinici anche se, per adesso, i risultati del primo grande studio di mortalità condotto con una di queste, il torcetrapib, inibitore della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo, non sono stati assolutamente incoraggianti. Questo studio (ILLUMINATE)<sup>23</sup>, randomizzato, in doppio cieco con 15 067 pazienti ad elevato rischio cardiovascolare randomizzati ad atorvastatina + torcetrapib o atorvastatina da sola, è stato interrotto precocemente per un eccesso di rischio di mortalità e morbilità nel braccio di terapia combinata. È probabile che, al di là dei livelli di HDL, sia importante la funzionalità di tale frazione di lipoproteine, cioè la sua capacità di svolgere un'azione protettiva nei confronti della malattia aterosclerotica e che l'interazione fra colesterolemia HDL e rischio cardiovascolare sia, di fatto, più complessa di quanto finora pensato<sup>24,25</sup>.

Rimangono, quindi, di importanza fondamentale gli interventi non farmacologici tesi all'innalzamento dei valori di HDL quali l'abolizione del fumo, l'esercizio fisico regolare ed il controllo del peso, il cui effetto finale è un aumento di HDL che può variare dal 5% al 15%.

## Oltre l'effetto ipolipemizzante

Gli studi condotti con le statine hanno messo in evidenza che queste molecole hanno anche effetti terapeutici più ampi e complessi di quelli puramente ipocolesterolemizzanti; tali effetti coinvolgono azioni sulle cellule e sulla funzione endoteliale, proprietà antiossidanti, azioni sulle cellule muscolari lisce, sui monociti e macrofagi e quindi sulla stabilizzazione della placca aterosclerotica.

Queste proprietà ed alcune osservazioni nate da analisi *post-hoc* di trial con statine hanno fatto postulare un possibile beneficio di queste molecole in altre categorie di pazienti, quali quelli con insufficienza renale grave e con scompenso cardiaco cioè categorie di pazienti che rimangono a rischio molto elevato di eventi cardiovascolari e di morte, nonostante, ad esempio, nello scompenso ci sia un largo uso di trattamenti raccomandati quali inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) e betabloccanti<sup>26-30</sup>. Le risposte a queste ipotesi sono venute da trial clinici appositamente disegnati.

### Insufficienza renale

Nel caso dell'insufficienza renale, lo studio AURORA<sup>31</sup>, condotto in 2776 pazienti in trattamento emodialitico randomizzati a rosuvastatina 10 mg/die o placebo, ha dimostrato che a fronte di una significativa riduzione dei livelli di LDL e di proteina C-reattiva (PCR) e quindi, di un effetto biologico significativo del farmaco, non si è avuta riduzione dell'endpoint primario che era un combinato di morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatali.

### Scompenso cardiaco

Per quanto riguarda lo scompenso due grandi trial sono stati recentemente pubblicati: lo studio CORONA<sup>32</sup> e lo studio GISSI-HF<sup>33</sup>. Nel primo, condotto in 5011 pazienti con scompenso sistolico di eziologia ischemica il trattamento con 10 mg/die di rosuvastatina non ha prodotto benefici, nell'arco di un follow-up di 3 anni, in termini di morte cardiovascolare, infarto miocardico ed ictus nonostante una

riduzione significativa sia dei livelli di colesterolo LDL che di PCR. Si è, invece, osservata una riduzione significativa dei ricoveri per cause cardiovascolari. Nel GISSI-HF, che ha coinvolto 4594 pazienti con scompenso di qualsiasi eziologia e con qualsiasi livello di frazione di eiezione, dopo un follow-up medio di 4 anni, nei trattati con rosuvastatina non si è osservata una riduzione dell'outcome combinato di mortalità totale ed ospedalizzazioni per cause cardiovascolari. I risultati di questi due trial, al di là delle considerazioni fisiopatologiche sul ruolo del colesterolo nello scompenso e del peso poco rilevante che gli eventi ischemici, su cui sicuramente le statine agiscono, assumono in questa condizione clinica, inducono alcune riflessioni di tipo metodologico sul ruolo da assegnare ai risultati degli studi osservazionali o delle analisi *post-hoc* di trial randomizzati. Il procedimento retrospettivo che caratterizza queste analisi indebolisce molto la forza dei risultati dal momento che il farmaco, non randomizzato, viene dato ai pazienti che hanno indicazione ad assumerlo e che costituiscono un universo molto diverso da quello dei pazienti che, al contrario vengono inclusi negli studi proprio perché non ci sono certezze di beneficio del trattamento. I dati che emergono da tali analisi possono essere utili per generare ipotesi da verificare poi in studi appositamente disegnati ma, così come avviene per gli studi che utilizzano cosiddetti "endpoint surrogati", non possono essere considerati fonte di evidenze definitive. L'endpoint surrogato è, per definizione, una variabile anatomica, fisiologica o metabolica la cui misura viene considerata sostitutiva della misura clinica. Presenta dei vantaggi rispetto all'endpoint clinico, soprattutto perché permette di ridurre la dimensione del campione e la durata del follow-up. In realtà esistono molti tipi di endpoint surrogati che possono avere rilevanza clinica diversa. Per quelli che possono essere critici per le decisioni cliniche e che sono validati da studi che ne dimostrano la predittività su endpoint rilevanti, si parla di endpoint intermedi. Ci sono però, in letteratura, moltissimi esempi di ipotesi generate sulla base di trial che hanno utilizzato endpoint surrogati o fisiologici, che sono poi state definitivamente accantonate dopo la verifica in uno studio clinico randomizzato. In cardiologia gli esempi più eclatanti sono senza dubbio quello della soppressione delle aritmie ventricolari con flecainide nello scompenso e quello del miglioramento della frazione di eiezione con milrinone sempre nello scompenso<sup>34,35</sup>. In entrambi i casi sopracitati, l'efficacia farmacologica dell'intervento sull'endpoint surrogato non solo non si è tradotta in efficacia terapeutica clinicamente rilevante, ma si è addirittura assistito ad un aumento della mortalità dei pazienti trattati. L'importanza di andare a valutare gli aspetti di efficacia e di sicurezza di un farmaco con uno studio apposito risulta ancora più evidente se consideriamo che nello studio con flecainide, dopo circa 10 mesi di trattamento, è stata riscontrata una mortalità del 4.5% nei pazienti trattati e dell'1.2% nei pazienti in placebo con una differenza del 3.3% che è stata messa in evidenza proprio perché rilevata nell'ambito di una ricerca clinica randomizzata dal momento che difficilmente un medico o un centro cardiologico, nella loro attività routinaria, avrebbero potuto accorgersi di tale differenza.

Sempre nell'ottica di osservazioni nate da analisi *post-hoc* o da studi osservazionali è stato ipotizzato, per le sta-

tine, un ruolo terapeutico in varie altre patologie che vanno dalla fibrillazione atriale, all'osteoporosi, alle malattie neurologiche degenerative fino alla stenosi aortica.

### **Fibrillazione atriale**

I meccanismi attraverso i quali le statine potrebbero essere efficaci nel prevenire lo sviluppo e/o le recidive di fibrillazione atriale sono stati in parte delineati: da un lato i processi infiammatori su cui questi farmaci agiscono sono associati ad un rimodellamento atriale che è il substrato per lo sviluppo dell'aritmia, dall'altro valori elevati di PCR sono stati spesso associati ad un aumento del rischio di sviluppare fibrillazione atriale ed è ben stabilita la capacità delle statine di ridurre i livelli di PCR.

Dal punto di vista clinico, l'efficacia delle statine nella profilassi della fibrillazione atriale è stata valutata in una metanalisi di 6 studi coinvolgenti 3557 pazienti sia in prevenzione primaria dopo chirurgia cardiaca o sindrome coronarica acuta sia in prevenzione secondaria quindi in pazienti con storia di fibrillazione atriale parossistica o persistente sottoposti a cardioversione elettrica<sup>36</sup>. L'uso di statine risulta associato ad una riduzione del rischio di fibrillazione atriale (OR 0.39; IC 95% 0.18-0.85) con beneficio più evidente nell'ambito della prevenzione secondaria. Recentemente è stata pubblicata un'analisi *post-hoc* dello studio GISSI-HF, nella quale è stato valutato l'effetto della rosuvastatina 10 mg/die sull'insorgenza di fibrillazione atriale nei pazienti con scompenso cardiaco che erano in ritmo sinusale al momento dell'ingresso nello studio<sup>37</sup>. In questa analisi la terapia con rosuvastatina risulta associata ad una diminuzione dell'incidenza di fibrillazione atriale del 13% in termini di RR e del 2.1% in termini di rischio assoluto, valori che raggiungono il livello di significatività statistica nel modello di multivariata che include oltre alle caratteristiche di base, le variabili di laboratorio. Questa analisi non ha evidenziato alcuna differenza dell'effetto del trattamento nel sottogruppo di pazienti con pregressa storia di fibrillazione atriale non confermando, quindi, la maggior efficacia della statina in prevenzione secondaria. Ad ogni modo la possibilità di stabilire definitivamente l'utilità di questi farmaci nella prevenzione della fibrillazione atriale potrà venire solo da un trial appositamente disegnato per il quale deve, comunque, essere tenuto in considerazione il fatto che, per molti pazienti, a partire dagli ischemici e dai diabetici non ci sarà la possibilità di un trattamento con placebo e di conseguenza sarà più probabile avere dati su pazienti senza malattia aterosclerotica e/o a basso rischio.

### **Stenosi aortica**

Anche l'utilizzo delle statine nella stenosi aortica era stato suggerito, oltre che da considerazioni fisiopatologiche, da alcune analisi retrospettive di trial e da piccoli studi caso-controllo<sup>38,39</sup>. Un piccolo studio (SALTIRE)<sup>40</sup>, randomizzato, prospettico con follow-up medio di 25 mesi, condotto in 155 pazienti, ha smentito i risultati degli studi precedenti mettendo in evidenza che il trattamento con 80 mg di atorvastatina rispetto al placebo non era in grado di rallentare la progressione o di indurre regressione della stenosi aortica misurata attraverso metodica ecocardiografica e tomografia computerizzata. Successivamente è stato condotto un trial più ampio in 1873 pazienti senza indica-

Tabella 2. Risultati studio SEAS<sup>41</sup>.

	Simvastatina + ezetimibe (%)	Placebo (%)	HR (IC 95%)	p
Endpoint primario combinato	35.3	38.2	0.96 (0.83-1.12)	0.59
Sostituzioni valvolari aortiche	28.3	29.9	1.00 (0.84-1.18)	0.97
Eventi ischemici	15.7	20.1	0.78 (0.63-0.97)	0.02
Bypass aortocoronarico	7.3	10.8	0.68 (0.50-0.93)	0.02
Morte cardiovascolare	5.0	6.0	0.83 (0.56-1.22)	0.34
Morte non cardiovascolare	5.9	4.7	1.26 (0.85-1.86)	0.26
Morte per neoplasia	4.1	2.5	1.67 (1.00-2.79)	0.05
Incidenza di neoplasie	11.1	7.5	-	0.01
Colesterolo LDL ( $\Delta$ )	-53.8%	3.8%	-	0.0001

HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza.

zione ad un trattamento ipolipemizzante e con stenosi aortica di grado lieve moderato, che sono stati randomizzati all'associazione simvastatina 40 mg più ezetimibe 10 mg o placebo<sup>41</sup>. In questo studio l'endpoint primario era la combinazione di una serie di eventi cardiovascolari (morte cardiovascolare, sostituzione valvolare aortica, scompenso cardiaco legato alla progressione della stenosi valvolare, infarto non fatale, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica o ictus non emorragico). I risultati dimostrano che a fronte di una riduzione importante dei livelli di colesterolo LDL e di una diminuzione significativa degli eventi ischemici, non c'è nessun effetto sugli eventi correlati alla stenosi aortica (Tabella 2). Inaspettatamente, in questo studio la terapia ipolipemizzante è risultata associata ad una maggiore incidenza di malattie neoplastiche e ad un aumento delle morti per cancro; questo riscontro, dal momento che dai dati sul profilo di sicurezza delle statine relativi a più di 90 000 pazienti non erano emersi rischi in questo senso, ha determinato la necessità di svolgere ulteriori indagini sull'associazione simvastatina-ezetimibe. Al fine di verificare questa ipotesi è stata eseguita un'analisi con i dati di altri due trial clinici in corso, in cui in più di 20 000 pazienti viene testata la stessa associazione: SHARP e IMPROVE-IT<sup>42</sup>. I risultati di questa analisi hanno fornito risultati contrastanti: a fronte di una riduzione non significativa dell'incidenza dei nuovi casi di neoplasie (216 vs 254,  $p = 0.08$ ) si è osservato un incremento, altrettanto non significativo, della mortalità per cancro nei pazienti trattati (97 vs 72,  $p = 0.07$ ). Gli autori sottolineano, nelle conclusioni del lavoro, come ogni anno dal monitoraggio dei dati degli studi clinici emergano delle associazioni convenzionalmente significative fra trattamento e outcome che possono essere dovute al caso e che suggeriscono inaspettati benefici o rischi. È importante riaffermare come, anche in questo caso, il dato emerso non debba essere preso come definitivo ma da verificare con una metodologia corretta. Sulla base di questi risultati, i Data and Safety Monitoring Board dei rispettivi studi hanno raccomandato di continuare lo svolgimento degli studi con analisi *ad interim* programmate e mirate al problema della sicurezza del farmaco. Ovviamente saranno necessari periodi di osservazione più lunghi per definire precisamente il rapporto rischio/beneficio di questa terapia e la Food and Drug Administration sta conducendo ulteriori analisi in merito<sup>43</sup>.

### Nuovi marker di rischio e scenari di trattamento

Recentemente altri scenari si sono aperti in seguito a studi con le statine: uno riguarda la prevenzione primaria nei pazienti con livelli di colesterolemia normale ma PCR elevata e l'altro è quello del trattamento dell'ipercolesterolemia familiare nei pazienti in età pediatrica. Nel primo caso lo studio JUPITER<sup>44</sup>, che ha suscitato entusiasmo ma anche molta discussione anche a causa delle ripercussioni sulla pratica clinica, ha dimostrato innanzitutto che la PCR è un marker di rischio anche in soggetti a "basso rischio cardiovascolare" e che il trattamento con rosuvastatina può ulteriormente ridurre tale rischio. Il risultato è di assoluta rilevanza anche in considerazione del fatto che circa la metà degli eventi vascolari avvengono in soggetti con livelli normali di LDL e che, quindi, è molto importante l'identificazione di nuovi marker che permettano di individuare e definire il rischio cardiovascolare.

### Statine in età pediatrica

Nel secondo caso, in seguito a risultati di trial recenti, l'associazione dei pediatri americana ha aggiornato le linee guida per il trattamento delle ipercolesterolemie familiari in età pediatrica, inserendo le statine, che nella precedente edizione non erano contemplate, come farmaci di prima scelta ed abbassando l'età di inizio della terapia ad 8 anni<sup>45,46</sup>. Questa decisione ha dato il via ad un dibattito su due punti sostanziali: il rischio di influenzare in modo avverso sia il sistema nervoso centrale, che la funzione immunitaria così come gli ormoni ed il metabolismo energetico, riducendo i livelli di una sostanza che in età pediatrica svolge molte funzioni ed il fatto di arrivare precocemente ad un trattamento farmacologico aggressivo senza cercare di indurre modifiche nello stile di vita. Il rischio di medicalizzare e non motivare i pazienti a modificare lo stile di vita, è anche una delle critiche rivolte allo studio JUPITER nel quale il 41% dei soggetti presentava sindrome metabolica ed in cui l'indice di massa corporea medio era di circa 28 kg/m<sup>2</sup>.

### Riassunto

Negli ultimi 20 anni i trial clinici condotti con statine hanno dimostrato la proporzionalità diretta che esiste tra valori di colesterolo LDL e rischio di eventi cardiovascolari e l'efficacia di queste mole-

cole nel ridurre l'entità di tale rischio. Il beneficio derivante dal trattamento con questi farmaci è evidente sia in prevenzione primaria che secondaria, in pazienti ad alto e basso rischio cardiovascolare, con aterosclerosi manifesta o subclinica ed in pazienti con valori normali di colesterolemia. Nonostante ciò la frequenza di eventi cardiovascolari, nelle popolazioni trattate rimane elevata rendendo necessari interventi efficaci nel controllo di altri fattori di rischio, quali, ad esempio, i livelli di colesterolo HDL. Gli effetti terapeutici delle statine appaiono, comunque, più complessi di quelli puramente ipocolesterolemizzanti: analisi *post-hoc* di trial clinici ed osservazioni da studi epidemiologici hanno fatto postulare un possibile beneficio del trattamento con questi farmaci in popolazioni più ampie di soggetti. Recentemente, con lo studio JUPITER, appaiono ampliate le indicazioni al trattamento con statine in prevenzione primaria ai pazienti con valori elevati di proteina C-reattiva e colesterolemia normale. Nel campo dello scompenso cardiaco, dell'insufficienza renale terminale e della stenosi aortica, invece, non sono stati dimostrati benefici in termini di riduzione di mortalità.

**Parole chiave:** Prevenzione cardiovascolare; Statine; Studi clinici controllati.

## Bibliografia

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al, for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein-coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-62.
- Waters DD. Medical therapy versus revascularization: the atorvastatin versus revascularization treatment AVERT trial. *Can J Cardiol* 2000; 16 (Suppl A): 11A-13A.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438-45.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al, for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al, for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction-22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al, for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-45.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al, for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al, for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65.
- Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al, for the METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
- Nicholls SJ, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Intravascular ultrasound evaluation of the effect of rosuvastatin versus atorvastatin on progression of coronary atherosclerosis: design of the SATURN study [abstract]. *Atherosclerosis Suppl* 2008; 9: 202.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al, for the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
- Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1225-8.
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Med* 1977; 62: 707-14.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al, for the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein - the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321: 1311-6.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al, for the ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-22.
- Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1792-8.
- Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM. High-density lipoprotein: is it always atheroprotective? *Curr Atheroscler Rep* 2006; 8: 405-11.
- Seliger SR, Weiss NS, Gillen DL, et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002; 61: 297-304.
- Wanner C, Krane V, Marz W, et al, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
- Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 415-26.
- Levy WC. Observational studies of statins in systolic heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 201-8.

30. Krum H, Latini R, Maggioni AP, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Int J Cardiol* 2007; 119: 48-53.
31. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al, for the AURO-RA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.
32. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
33. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al, for the GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-9.
34. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-12.
35. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-75.
36. Fauchier L, Pierre B, de Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic effect of statin therapy and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 828-35.
37. Maggioni AP, Fabbri G, Lucci D, et al, for the GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin on atrial fibrillation occurrence: ancillary results of the GISSI-HF trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 2327-36.
38. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting-enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1291-5.
39. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1723-30.
40. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al, for the Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 2389-97.
41. Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al, for the SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343-56.
42. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analysis of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359: 1357-66.
43. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer - an uncertain association. *N Engl J Med* 2008; 359: 1398-9.
44. 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.
45. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007; 116: 664-8.
46. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.