- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:28:52

Lo studio JUPITER: *background* e ipotesi di lavoro

Claudio Rapezzi, Pamela Gallo

Dipartimento Cardio Toraco Vascolare, Università degli Studi, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Key words:
Cholesterol; C-reactive protein; Inflammation; Primary prevention; Statins.

Many large-scale studies demonstrated in aggregate that high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels are a strong, independent predictor of future vascular events and that hsCRP adds prognostic information on risk at all levels of LDL cholesterol, at all levels of the Framingham risk score, and at all levels of the metabolic syndrome. Moreover, hsCRP predicts risk of recurrent coronary events and has important prognostic value in acute coronary ischemia and after coronary interventions.

The JUPITER study was aimed to determine whether long-term treatment with rosuvastatin (20 mg/die) will reduce the rate of major adverse cardiovascular events, defined as the combined endpoint of cardiovascular death, stroke, myocardial infarction, hospitalization for unstable angina, or arterial revascularization among individuals with LDL cholesterol levels <130 mg/dl (3.36 mmol/l) who are at high risk because of an enhanced inflammatory response as indicated by hsCRP levels >2 mg/l.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12 Suppl 3): 25S-27S)

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Claudio Rapezzi

Istituto di Cardiologia
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9
40138 Bologna
E-mail:
claudio.rapezzi@unibo.it

L'ipotesi di lavoro dello studio JUPITER, pubblicata nel 2003, è semplice e rivoluzionaria allo stesso tempo[1]. La "scommessa" è che il trattamento a lungo termine con rosuvastatina (20 mg/die) sia in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (endpoint combinato: morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, interventi di rivascolarizzazione) in soggetti con colesterolo LDL <130 mg/dl ma con uno stato infiammatorio sistemico elevato, testimoniato da livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR) >2 mg/dl.

Per comprendere a pieno la carica innovativa del JUPITER è opportuno collocare lo studio nel suo contesto storico e scientifico. Il JUPITER rappresenta il punto di arrivo di una vera e propria "rivoluzione culturale" in tema di prevenzione cardiovascolare. Nell'arco degli ultimi anni, le linee guida internazionali hanno progressivamente "rivisto al ribasso" i valori di LDL da raggiungere in corso di trattamento, soprattutto nei soggetti ad alto rischio. Questa filosofia del *"the lower the better"* è suffragata dall'analisi cumulativa di tutti gli studi di prevenzione primaria (come WOSCOPS, ASCOT, CARDS, AFCAPS) e secondaria (4S, LIPID, CARE)[2]. Alcuni di questi studi rappresentano vere e proprie pietre miliari di tale approccio.

Nell'HPS (Heart Protection Study) sono stati arruolati oltre 20 000 soggetti ad alto rischio a causa di coronaropatia, arteriopatie periferiche e diabete randomizzati a simvastatina 40 mg o placebo[3]. Si è assistito ad una riduzione della mortalità totale, degli eventi coronarici, dell'ictus e della necessità di rivascolarizzazione, in una maniera del tutto inaspettata rispetto a ciò che era emerso nei precedenti trial sulle statine. In passato infatti era stato suggerito che ridurre il colesterolo LDL al di sotto di 125 mg/dl (approssimativamente) non avrebbe comportato un'ulteriore riduzione del rischio. L'HPS ha dimostrato quanto fosse errata tale asserzione, visto che riducendo le LDL da 116 a 77 mg/dl gli eventi si riducevano del 25%, in maniera sostanzialmente proporzionale alla riduzione del rischio che si verificava trattando i livelli più elevati di colesterolemia. Persino nei 3500 pazienti arruolati con LDL <100 mg/dl si riscontrò una riduzione del rischio del 25% assumendo la statina.

A partire dall'HPS è diventato evidente che:

- la riduzione del colesterolo con una statina non deve più essere considerata una terapia confinata ai pazienti con ipercolesterolemia, quanto piuttosto una terapia da effettuarsi in tutti i pazienti ad alto rischio clinico di eventi cardiovascolari;
- in termini assoluti, il vantaggio di trattare una popolazione di pazienti ad alto rischio con valori normali di colesterolo è superiore rispetto a quello ottenibile in una popolazione con ipercolesterolemia ma a basso rischio clinico;
- nei pazienti ipertesi ad alto rischio o nei pazienti diabetici che non hanno mai presentato sintomi di coronaropatia, ridurre il colesterolo LDL riduce il rischio di eventi coronarici a prescindere dai valori di ipercolesterolemia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:28:52

Il TNT (Treating to New Targets) è stato il primo studio disegnato per vagliare l'ipotesi di un vantaggio clinico connesso alla riduzione delle LDL al di sotto del *target* di 100 mg/dl[4]. L'ipotesi è stata confermata in una popolazione di circa 10 000 pazienti con storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica negli ultimi 5 anni oppure documentazione strumentale di angina, randomizzati all'utilizzo di atorvastatina 10 o 80 mg. Nel TNT, la riduzione del rischio è stata del 22%, il numero necessario da trattare di 18.

Nell'IDEAL (Incremental Decrease in End Point Through Aggressive Lipid Lowering) 8888 pazienti con anamnesi di pregresso infarto sono stati randomizzati a 20-40 mg di simvastatina (il dosaggio del 4S) o 80 mg di atorvastatina[5]. Nel gruppo simvastatina il valore medio di LDL era di 104 mg/dl, in quello atorvastatina 81 mg/dl. L'endpoint primario combinato (morte coronarica, infarto non fatale e arresto cardiaco) non è stato ridotto in modo statisticamente significativo (ma lo sarebbe stato se, come nel TNT, fosse stato contemplato anche l'ictus).

Attualmente le raccomandazioni delle società internazionali concordano nel ritenere un valore *target* di 70 mg/dl come appropriato per i soggetti a rischio cardiovascolare "molto alto". È ragionevole ipotizzare che valori di colesterolo LDL ancor più bassi potrebbero risultare ancor più appropriati. Una serie di considerazioni supporta questa ipotesi[6,7]:

- i valori plasmatici di colesterolo nell'uomo sono nettamente più alti rispetto a tutte le altre specie del mondo animale, inclusi i mammiferi carnivori;
- nel cordone ombelicale umano il colesterolo totale ha valori <100 mg/dl. Se si pensa che la massima necessità di colesterolo per la sintesi delle varie membrane cellulari è massima nella vita fetale si ha l'idea dello scarto fra valori fisiologici e valori di colesterolo "imposti" dall'alimentazione e dallo stile di vita contemporanei;
- alcune osservazioni recenti indicano che la continuazione della terapia con statine in soggetti che hanno già raggiunto valori particolarmente bassi di LDL (<60 mg/dl) continua ad associarsi ad una riduzione di mortalità nel tempo[7].

Ammesso che il raggiungimento di valori molto più bassi di LDL possa determinare una ulteriore riduzione di morbi-mortalità, si apre però il problema di come raggiungerli in clinica. L'aumento delle dosi di statina non può rappresentare una soluzione ragionevole. Nonostante le statine rappresentino nel complesso farmaci sicuri, cioè con un rapporto rischio-beneficio assolutamente favorevole, la frequenza degli effetti collaterali "laboratoristici" (aumento di creatinfosfochinasi e transaminasi) è dose-dipendente[8]. A prescindere dagli effetti indesiderati, vi sono problemi anche connessi alla farmacodinamica. La curva dose-risposta delle statine è infatti sostanzialmente piatta al di sopra dei valori medi correntemente usati in clinica. Ad esempio un raddoppio della dose della maggior parte delle statine comporta una ulteriore riduzione di LDL non superiore al 10%[9].

L'associazione fra statine ed ezetimibe, cioè un inibitore del riassorbimento intestinale del colesterolo, rappresenta una strategia farmacologica razionale ma ancora in attesa di una documentazione di efficacia in termini di riduzione di mortalità su larga scala[10,11].

I dati disponibili sulle statine di terza generazione, cioè la rosuvastatina, supportano l'alto profilo di efficacia, semplicità d'uso e sicurezza di tale approccio[12-14].

La disponibilità delle statine ed i grandi risultati ottenuti in tutte le categorie di soggetti a rischio hanno forse ipersemplificato il problema della prevenzione cardiovascolare, riducendola in molti casi ad una "lotta contro il colesterolo LDL" disgiunta da un approccio più globale e più articolato. Per rimanere nel versante dei lipidi, potrebbero risultare particolarmente importanti altri aspetti del profilo lipidico e metabolico del paziente quali colesterolo HDL, HDL2b, trigliceridi, PCR.

È noto da tempo come un basso valore di colesterolemia HDL rappresenti un indicatore prognostico di eventi cardiovascolari e come, all'interno di valutazioni epidemiologiche longitudinali, un aumento dell'1% dell'HDL si associ ad una riduzione del 3% degli eventi vascolari[15]. Le HDL esercitano infatti un'azione protettiva dall'aterosclerosi attraverso meccanismi multipli che includono sia il trasporto dai tessuti periferici al fegato dell'eccesso di colesterolo ("trasporto inverso") sia meccanismi indipendenti dal colesterolo, ad esempio l'effetto antiossidante delle HDL nei confronti dell'ossidazione delle LDL, gli effetti antinfiammatori diretti sulla parete arteriosa, gli effetti antitrombotici e profibrinolitici[15]. È possibile aumentare i livelli plasmatici di colesterolo HDL attraverso approcci sia farmacologici sia non farmacologici. Un approccio farmacologico "diretto" attraverso farmaci diversi dalle statine, gli inibitori della *cholesteryl ester transfer protein* (CETP), enzima chiave nel metabolismo delle HDL, ha recentemente prodotto risultati deludenti. Nello studio ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events), il torcetrapib in associazione all'atorvastatina, a fronte di un incremento dell'HDL del 65% ha determinato un significativo aumento degli eventi cardiovascolari (più del 25%) e della mortalità (+65%)[16]. Le ragioni dell'incremento di morbi-mortalità rimangono da chiarire (incremento della pressione arteriosa, possibile produzione di HDL "malfunzionanti" o proinfiammatorie, ecc.). Il dato sottolinea però il fatto che l'aumento dell'HDL non può essere considerato un *target* diretto della terapia, cioè in grado di produrre vantaggi clinici di per sé, indipendentemente dal modo con cui è ottenuto. Viceversa le terapie che aumentano l'HDL e contemporaneamente inducono benefici clinici sono rappresentate dagli interventi non farmacologici (esercizio fisico regolare, sospensione del fumo, calo ponderale e moderato consumo di alcool) e da un numero limitato di approcci farmacologici, fra cui fibrati e acido nicotinico, rimonabant[17]. Fra le statine la rosuvastatina ha prodotto gli effetti più rilevanti sull'aumento delle HDL[18].

L'ipotesi che l'hsPCR possa avere un ruolo decisionale nelle strategie di prevenzione primaria degli eventi aterosclerotici è il punto centrale dello studio JUPITER. Tale ipotesi di ricerca scaturisce soprattutto dall'evidenza che i livelli di hsPCR costituiscono un forte e indipendente predittore di eventi vascolari, sia in prevenzione primaria sia nel contesto delle sindromi coronariche acute[1]. In particolare, l'hsPCR integra il valore prognostico sia del colesterolo LDL, sia del Framingham *risk score* e della sindrome metabolica[1]. L'osservazione forse più importante per giustificare lo studio JUPITER scaturisce da una sottoanalisi dello

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.6 Fri, 11 Jul 2025, 01:28:52

studio AFCAPS/TexCAPS, relativo all'uso della lovastatina in prevenzione primaria[19]. Da tale analisi emerge come il rischio di eventi vascolari sia estremamente basso (e non ridotto dalla statina) fra i casi con bassi valori di hsPCR; viceversa il rischio appare alto fra i soggetti con elevata hsPCR e basso LDL e in tale gruppo la lovastatina riduce in modo significativo gli eventi.

Riassunto

L'ipotesi di lavoro dello studio JUPITER è semplice e rivoluzionaria allo stesso tempo: il trattamento a lungo termine con rosuvastatina (20 mg/die) potrebbe essere in grado di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (endpoint combinato: morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, interventi di rivascolarizzazione) in soggetti con colesterolemia LDL <130 mg/dl (3.36 mmol/l) ma con uno stato infiammatorio sistemico elevato, testimoniato da livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR) >2 mg/dl. Tale ipotesi di ricerca scaturisce soprattutto dall'evidenza che i livelli di hsPCR costituiscono un forte e indipendente predittore di eventi vascolari, sia in prevenzione primaria sia nel contesto delle sindromi coronariche acute. In particolare, l'hsPCR integra il valore prognostico sia del colesterolo LDL sia del Framingham *risk score* e della sindrome metabolica.

Parole chiave: Colesterolo; Infiammazione; Prevenzione primaria; Proteina C-reattiva; Statine.

Bibliografia

1. Ridker PM, on behalf of the JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. Circulation 2003; 108: 2292-7.
2. Grundy SM. Promise of low-density lipoprotein-lowering therapy for primary and secondary prevention. Circulation 2008; 117: 569-73.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1225-8.
7. Leeper NJ, Ardehali R, deGoma EM, Heidenreich PA. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. Circulation 2007; 116: 613-8.
8. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 409-18.
9. 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.
10. Davidson MH. Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. Am J Cardiol 2005; 96: 3K-13K.
11. Superko HR, King S 3rd. Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. Circulation 2008; 117: 560-8.
12. Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/l) and low-density lipoprotein cholesterol (<70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). Am J Cardiol 2007; 100: 1245-8.
13. Stein EA, Amerena J, Ballantyne CM, et al. Long-term efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg in patients with severe hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2007; 100: 1387-96.
14. Insull W Jr, Ghali JK, Hassman DR, Y As JW, Gandhi SK, Miller E, for the SOLAR Study Group. Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. Mayo Clin Proc 2007; 82: 543-50.
15. Rader DJ. Molecular regulation of HDL metabolism and function: implications for novel therapies. J Clin Invest 2006; 116: 3090-100.
16. 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.
17. Rapezzi C, Volpe M. Riconoscimento del rischio residuo. G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-4): 18S-22S.
18. Asztalos BF, Le Maulf F, Dallal GE, et al. Comparison of the effects of high doses of rosuvastatin versus atorvastatin on the subpopulations of high-density lipoproteins. Am J Cardiol 2007; 99: 681-5.
19. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al, for the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 344: 1959-65.