- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:20:03

Lo studio JUPITER: analisi critica dei risultati

Stefano Urbinati, Serena Romanazzi, Simona Gambetti

U.O.C. di Cardiologia, Ospedale Bellaria, Bologna

Key words:
Cholesterol;
High-sensitivity C-reactive protein;
Primary prevention;
Rosuvastatin;
Secondary prevention;
Statins.

Major clinical evidence obtained in the last 15-20 years with statins is reviewed. A tight correlation between LDL cholesterol and occurrence of major cardiovascular events has been observed. Moreover, favorable effects have been shown also in subjects with normal cholesterol blood levels and high levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), a predictive marker of cardiovascular events. In two studies involving patients with acute coronary artery disease the prognosis was better in subjects with cholesterol levels <70 mg/dl or hsCRP <2 mg/l.

These studies provide the background for the JUPITER trial, a double-blind randomized controlled "globalized" study with rosuvastatin 20 mg in primary prevention, including 17 802 normal cholesterolemic males and females with increased risk for hsCRP >2 mg/l. The combined primary endpoint included myocardial infarction, stroke, arterial revascularization, hospitalization for unstable angina, or death from cardiovascular causes. Rosuvastatin reduced LDL cholesterol levels by 50% and hsCRP levels by 37%. The trial was stopped after a median follow-up period of 1.9 years, due to a significant superiority of rosuvastatin on the incidence of major cardiovascular events. Moreover, long-term adherence to randomized treatment was excellent, and safety was consistent in the two groups.

Eligible patients were more than one fourth of the outpatients attending a cardiology clinic; median age of 66 is 5-6 years lower than age of patients admitted to Italian intensive cardiac care units for acute coronary disease, suggesting the usefulness of a primary prevention program with rosuvastatin in this clinical setting.

Practical and healthcare planning implications deriving from this study are currently under evaluation by scientific societies and healthcare authorities.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12 Suppl 3): 28S-32S)

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Stefano Urbinati

U.O.C. di Cardiologia
Ospedale Bellaria
Via Altura, 3
40139 Bologna
E-mail: stefano.urbinati@ausl.bo.it

Nel corso degli ultimi 15-20 anni una serie di studi ha indagato quali siano i *target* di colesterolemia LDL da raggiungere con terapia a base di statine in prevenzione secondaria e primaria. Nell'ambito della prevenzione secondaria alcuni studi, che vanno dal 4S fino all'Heart Protection Study, hanno dimostrato che esiste una correlazione lineare tra i valori di colesterolemia LDL e la prognosi secondo l'assioma "*the lower the better*". La stessa cosa è stata confermata anche nell'ambito della prevenzione primaria negli studi WOSCOPS, ASCOT e AFCAPS. Un'estrapolazione delle curve che definiscono il rischio di eventi cardiovascolari maggiori, sulla base del livello di colesterolemia LDL raggiunto, suggerisce che si possa avere un beneficio incrementale fino al raggiungimento di valori di colesterolemia LDL di 40-50 mg/dl[1].

Intanto, alla fine degli anni '90, Ridker et al.[2], esaminando i risultati dello studio CARE, che per la prima volta aveva dimostrato che una statina era in grado di migliorare la prognosi in prevenzione secondaria in una popolazione con colesterolemia che allora avremmo definito "normale" (209 mg/dl in media), avevano osservato che i benefici erano stati particolarmente importanti nei soggetti con proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR) elevata. La stessa osservazione venne confermata più tardi rianalizzando i dati dello studio di prevenzione primaria AFCAPS/TexCAPS[3].

In pratica Ridker et al.[3] ipotizzarono che l'azione delle statine sulla componente lipidica, stimata sulla base della colesterolemia LDL, e sulla componente infiammatoria, stimata sulla base della hsPCR[4], si potessero sommare. Quando furono realizzati gli studi sul ruolo prognostico delle statine somministrate precocemente nelle sindromi coronariche acute, come nel caso del PROVE-IT o dell'A to Z, si è potuto constatare che i soggetti che raggiungevano valori di colesterolemia LDL <70 mg/dl o di hsPCR <2 mg/l avevano una prognosi significativamente migliore[5].

In questo contesto, all'inizio degli anni 2000 è stato ideato lo studio JUPITER, fortemente voluto da Ridker[6] per testare l'efficacia di una statina potente come la rosuvastatina, al dosaggio di 20 mg, in prevenzione primaria in soggetti con colesterolemia LDL <130 mg/dl, cioè a *target* secondo le linee guida dell'Adult Treatment Panel III. Al fine di circoscrivere la popolazione da arruolare si è deciso di prendere in considerazione i soggetti con rischio aumentato, definito da una hsPCR >2 mg/l, utilizzando il cut-off emerso nelle precedenti analisi (Figura 1).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:20:03

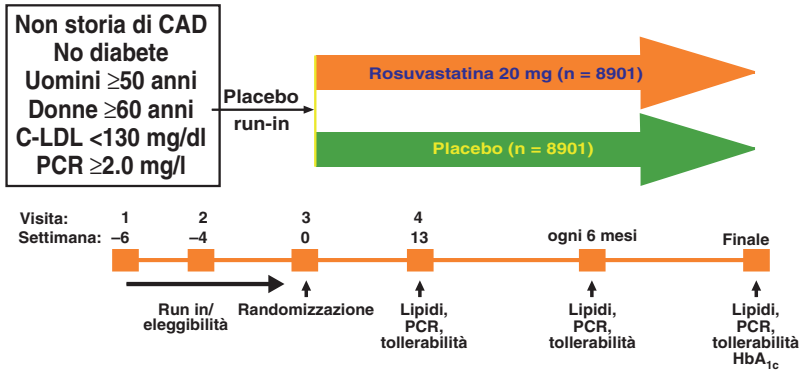

Figura 1. *Disegno dello studio JUPITER.*
CAD = malattia coronarica; C-LDL = colesterolo LDL; HbA_{1c} = emoglobina glicata; PCR= proteina C-reattiva.
Da Ridker[6], modificata.

Lo studio JUPITER rappresenta, nel panorama degli studi recenti, uno studio dell'era della globalizzazione, avendo coinvolto paesi dei cinque continenti, dall'America Settentrionale e Meridionale, all'Europa, al Sud Africa. Il disegno dello studio è semplice: si trattava di identificare, nell'ambito di una popolazione ambulatoriale, soggetti di sesso maschile di età >50 anni e di sesso femminile di età >60 anni (per evitare donne in età fertile) senza eventi cardiovascolari pregressi, con colesterolemia LDL <130 mg/dl e hsPCR >2 mg/l. La novità, introdotta come criterio di arruolamento, è rappresentata dall'utilizzo sistematico di un indice di infiammazione, la hsPCR, che non viene dosato di routine nella pratica clinica.

Dopo una fase di *wash-out* farmacologico e di *run-in* i soggetti eleggibili venivano randomizzati a rosuvastatina 20 mg vs placebo, in doppio cieco. Il campione dello studio è stato dimensionato prevedendo un follow-up di 5 anni per un endpoint combinato che prevedeva morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, angina instabile e rivascolarizzazione arteriosa. Inoltre, sono stati predefiniti anche degli endpoint secondari: mortalità totale e non cardiovascolare, sviluppo di nuovi casi di diabete, trombosi venosa profonda e fratture ossee ed era prevista un'analisi sulla prevalenza dei *drop out* e sulle cause di non aderenza.

Un primo dato interessante si ottiene andando a confrontare i dati di registro con quelli relativi ai soggetti randomizzati. Degli 89 890 soggetti screenati nei centri partecipanti allo studio ne sono stati arruolati 17 802, pari al 19.8%. Andando a verificare le cause per cui i soggetti non sono stati randomizzati si evince che i soggetti eleggibili sarebbero stati nel complesso circa il 28%, ma l'8% dei pazienti non è stato arruolato o per mancanza del consenso informato (5%), oppure perché nella fase di *run-in* aveva dimostrato una compliance ridotta (3%). Un'interessante conclusione di questa prima analisi è che in una popolazione di soggetti che accedono ad un ambulatorio di cardiologia i pazienti JUPITER, cioè quelli che soddisfano i criteri di arruolamento previsti dallo studio, rappresentano più di un quarto dei casi (per la precisione il 28%).

Se analizziamo le caratteristiche generali dei soggetti arruolati possiamo anche osservare che l'età media è di 66 anni, quindi circa 5-6 anni inferiore rispetto all'età media dei soggetti che vengono ricoverati nelle unità di terapia intensiva cardiologica italiane per sindrome coronarica acuta. Questo dato, a nostro avviso, è interessante perché ci dice che in questa popolazione abbiamo ancora tempo per effettuare un programma di prevenzione. Altro dato interessante è rappresentato dall'alta prevalenza di sesso femminile, circa il 40%, nettamente superiore a quanto si osserva nei principali studi clinici. Il profilo di rischio di questi soggetti è apparentemente buono: valori pressori normali, valori glicemici e di emoglobina glicata normali, colesterolemia LDL media 109 mg/dl e trigliceridemia 118 mg/dl, fumo di sigarette nel 16% dei casi e storia familiare di eventi coronarici solo nell'11%. Peraltro, l'indice di massa corporea è lievemente aumentato (28 kg/m^2), la velocità di filtrazione glomerulare è lievemente ridotta, in media 73 ml/min/m^2, e naturalmente la hsPCR, come previsto dai criteri di arruolamento, è elevata (4.1 mg/l). Nel complesso i criteri dell'Adult Treatment Panel III per formulare una diagnosi di sindrome metabolica erano soddisfatti nel 42% dei casi, ma una condizione di sovrappeso, espressa da un indice di massa corporea >25 kg/m^2, era presente nel 77% dei casi. Se i soggetti arruolati vengono riclassificati secondo il Framingham *risk score* si osserva che quelli con un rischio >10% sono il 50%.

Come ci si poteva attendere, i risultati di rosuvastatina 20 mg sui parametri lipidici sono stati importanti: riduzione media della colesterolemia LDL del 50%, della trigliceridemia del 17% e aumento della colesterolemia HDL del 4%. Contemporaneamente si assisteva ad un calo della hsPCR del 37%. Lo studio JUPITER si presenta quindi come uno studio "di frontiera" perché per la prima volta ci permette di verificare cosa succede quando i valori di colesterolemia LDL raggiungono livelli molto bassi, con una mediana di 55 mg/dl e, nel 25% dei casi, valori <44 mg/dl.

Altro dato interessante da verificare è quello relativo all'aderenza alla terapia che rappresenta un limite non solo nella pratica clinica, ma anche negli studi clinici. In questo caso, l'aderenza a lungo termine deve essere stata molto buona se si considera che i valori di colesterolemia LDL sono rimasti assolutamente costanti (55 mg/dl) dopo 12 e 48 mesi.

Il 31 maggio 2008 lo studio JUPITER è stato interrotto dallo Steering Committee per la dimostrazione di una significativa superiorità di rosuvastatina sull'endpoint primario, il follow-up medio all'epoca era di 1.9 anni. Alcuni

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:20:03

autori successivamente criticheranno il comportamento dello Steering Committee perché, se avesse permesso allo studio di proseguire, ora disporremmo di un follow-up più lungo che sarebbe stato importante soprattutto per stimare la tollerabilità, elemento fondamentale se si considera che lo studio si rivolge ad una popolazione in prevenzione primaria.

Al termine dello studio, pubblicato sul *New England Journal of Medicine* il 20 novembre 2008[7], la riduzione degli eventi che costituiscono l'endpoint primario nel gruppo di trattamento è stata del 44% (hazard ratio 0.56, 0.46-0.69), con un numero di pazienti necessario da trattare a 2 anni di 95 e a 5 anni di 25. Prendendo in esame le diverse componenti dell'endpoint primario si osserva che risultati altamente significativi sono stati ottenuti per tutti i componenti, sia quelli *hard*, come l'infarto miocardico e l'ictus fatale o non fatale, sia quelli *soft* come la comparsa di angina instabile o l'eleggibilità alla rivascolarizzazione (Figura 2). Inoltre, è da sottolineare il fatto che lo studio ha dimostrato anche una riduzione significativa della mortalità totale in una popolazione apparentemente a basso rischio durante un periodo relativamente breve di 1.9 anni (Figura 3).

Allo stesso tempo ottimo è stato il profilo di tollerabilità: per nessun effetto collaterale è stata osservata una differenza significativa tra il gruppo rosuvastatina e quello placebo. Solo i nuovi casi di diabete sono risultati significativamente più presenti nel gruppo rosuvastatina, anche se nel corso del follow-up la media dei valori di emoglobina glicata era risultata sovrapponibile nei due gruppi.

Lo studio JUPITER quindi dimostra che, in un *setting* di prevenzione primaria riguardante soggetti con colesterolemia LDL "normale" ed indici di infiammazione sistemica aumentati, rosuvastatina 20 mg riduce significativamente gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali durante un follow-up <2 anni.

A questo punto emergono alcuni interrogativi. Il primo: dato che i pazienti sono selezionati in quanto portatori di uno stato infiammatorio, il risultato ottenuto è più attribuibile alla riduzione del 50% della hsPCR da 4.2 a 2.2 mg/l oppure, secondo quanto ci si poteva aspettare allungando la linea di regressione che passa attraverso i valori di colesterolemia LDL media ottenuti negli altri studi di prevenzione primaria, alla riduzione delle LDL da 108 a 55 mg/dl? Probabilmente i due risultati sono complementari, perché le statine hanno un'azione altrettanto spiccata sia sulla colesterolemia che sulla componente infiammatoria.

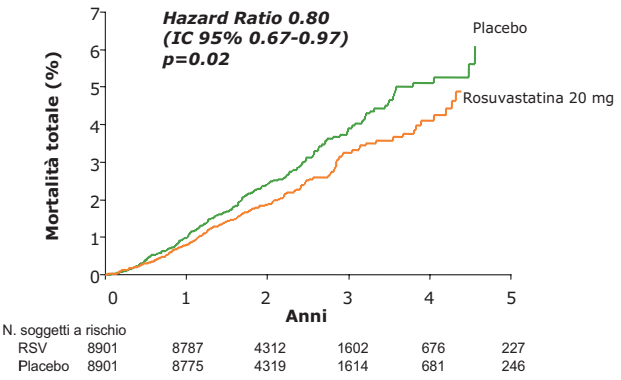

Figura 3. *Risultati dello studio JUPITER sul raggiungimento dell'endpoint secondario (mortalità totale).*
IC = intervallo di confidenza; RSV = rosuvastatina.
Da Ridker et al.[7], modificata.

In una sottoanalisi dello studio JUPITER apparsa nel gennaio 2009 su *Lancet*, Ridker et al.[8] lanciano il termine "*dual target*", per indicare che l'efficacia di un farmaco ipocolesterolemizzante si debba valutare su entrambe le componenti. Questa considerazione vale per le statine, ma non è scontato che valga per altri farmaci ipocolesterolemizzanti che agiscono con un meccanismo diverso. Nella loro analisi Ridker et al. hanno osservato che i soggetti con una riduzione della hsPCR >50% e quelli con riduzione della colesterolemia LDL >50% hanno una prognosi significativamente migliore rispetto ai loro corrispettivi e anche che è possibile stratificare il rischio prognostico sulla base del risultato raggiunto sui due diversi parametri.

Alla luce dei risultati dello studio JUPITER si possono rivalutare gli studi che hanno monitorato l'evoluzione delle lesioni aterosclerotiche, come lo studio ASTEROID[9] in cui una riduzione della colesterolemia LDL <70 mg/dl si associava ad una regressione delle lesioni aterosclerotiche. Lo studio confermava alcune precedenti osservazioni[10] (Figura 4).

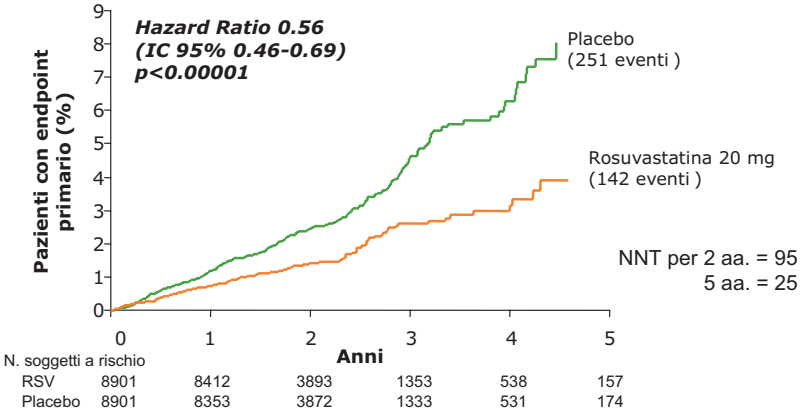

Figura 2. *Risultati dello studio JUPITER sul raggiungimento dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, ictus, infarto miocardico non fatale, angina instabile e rivascolarizzazione arteriosa).*
IC = intervallo di confidenza; NNT = numero necessario da trattare; RSV = rosuvastatina.
Da Ridker et al.[7], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:20:03

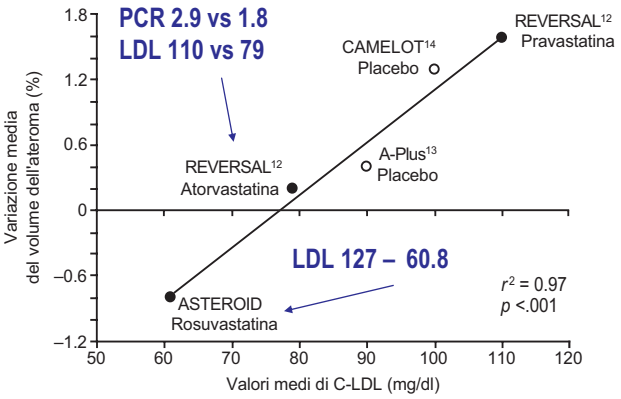

Figura 4. *Regressione delle lesioni aterosclerotiche osservate in studi con statine sulla base dei valori della colesterolemia LDL.*
C-LDL = colesterolo LDL; PCR = proteina C-reattiva.
Da Nissen et al.[9], modificata.

Il secondo quesito riguarda il ruolo patogenetico svolto dalla hsPCR: *bystander* o coinvolto nella patogenesi dell'evento coronarico acuto?[11] C'è un'ampia letteratura recente che dibatte questo argomento. Già Pearson et al.[4] nel 2003, nello *statement* pubblicato dall'American Heart Association sostenevano che i marker infiammatori possono essere l'espressione di placche attive, ma possono anche contribuire alla loro attivazione[12]. La PCR, infatti, è prodotta dal fegato sulla base dello stimolo indotto dalle interleuchine che, a loro volta, possono essere prodotte anche dall'endotelio arterioso danneggiato e promuovere un'ulteriore lesione endoteliale attraverso un circolo vizioso.

Infine vale la pena sottolineare che anche tra gli endpoint secondari predefiniti dello studio JUPITER sono stati ottenuti risultati sorprendenti. È stata osservata una riduzione significativa del 43% delle trombosi venose profonde[13], la cui incidenza assoluta è bassa ma, in considerazione del follow-up relativamente breve, rappresenta un risultato interessante che apre una serie di ipotesi che dovranno essere testate in studi successivi. Un altro dato che vale la pena di sottolineare è quello relativo ai pazienti anziani nei quali i risultati ottenuti sono sovrapponibili a quelli osservati nei pazienti più giovani, con ottimo profilo di tollerabilità (Glynn RJ, Congresso Società Europea di Cardiologia 2009, dati non pubblicati).

In conclusione, lo studio JUPITER rappresenta una pietra miliare nell'ambito degli studi clinici sulle statine perché per la prima volta ha arruolato pazienti senza storia clinica di eventi cardiovascolari con valori di colesterolemia LDL normali, in media 109 mg/dl, la cui unica caratteristica è stata quella di avere una hsPCR elevata e, dal punto di vista fenotipico, un'alta prevalenza di sovrappeso e di sindrome metabolica. Rosuvastatina, alla dose di 20 mg, si è dimostrata altamente efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari e anche la mortalità totale in questa popolazione e il beneficio si osserva dopo un periodo inaspettatamente breve di 1.9 anni. Le implicazioni pratiche e di programmazione sanitaria che vengono aperte da questo studio sono attualmente al vaglio delle Società Scientifiche e degli enti regolatori[14,15].

Riassunto

Vengono analizzate le principali evidenze cliniche ottenute con le statine negli studi degli ultimi 15-20 anni. Esiste una correlazione lineare fra riduzione di LDL e incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. In prevenzione primaria e secondaria le statine esplicano effetti importanti anche in soggetti normocolesterolemici con valori elevati di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR), un marcatore predittivo di eventi cardiovascolari. La somministrazione di statine nelle sindromi coronariche acute migliora significativamente la prognosi nei soggetti in cui la colesterolemia viene ridotta a valori <70 mg/dl e la hsPCR a valori <2 mg/l.

Questi risultati costituiscono il razionale dello studio JUPITER, un trial controllato randomizzato "globalizzato" condotto in doppio cieco con 20 mg di rosuvastatina in prevenzione primaria in 17 802 normocolesterolemici di entrambi i sessi in cui il rischio aumentato è definito dalla presenza di hsPCR >2 mg/l. Infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione arteriosa, ospedalizzazione per angina instabile e decessi per cause cardiovascolari hanno rappresentato l'endpoint primario combinato. La rosuvastatina ha ridotto la colesterolemia LDL del 50% e la hsPCR del 37%. Lo studio è stato interrotto dopo un follow-up mediano di 1.9 anni per riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori compresi nell'endpoint combinato nel gruppo randomizzato a rosuvastatina. Nel complesso i risultati indicano anche un'aderenza molto buona.

I pazienti inclusi nello studio sono frequenti nella pratica clinica perché rappresentano più di un quarto dei soggetti screenati, tra quelli che accedono ad un ambulatorio di cardiologia; l'età mediana di 66 anni è inferiore di 5-6 anni all'età dei soggetti ricoverati nelle unità di terapia intensiva cardiologica italiane per sindrome coronarica acuta e questi dati supportano l'utilità di instaurare un programma di prevenzione primaria con rosuvastatina in questo contesto clinico.

Le implicazioni pratiche e di programmazione sanitaria che vengono aperte da questo studio sono attualmente al vaglio delle società scientifiche e degli enti regolatori.

Parole chiave: Colesterolo; Prevenzione primaria; Prevenzione secondaria; Proteina C-reattiva ad alta sensibilità; Rosuvastatina; Statine.

Bibliografia

1. 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.
2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Circulation 1998; 98: 839-44.
3. 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.
4. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for health care professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Health Association. Circulation 2003; 107: 499-511.
5. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:20:03

C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. N Engl J Med 2005; 352: 20-8.
6. Ridker PM, for 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.
7. 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.
8. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al, for the JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet 2009; 373: 1175-82.
9. 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.
10. von Birgelen C, Hartmann C, Mintz GS, Baumgart D, Schmermund A, Erbel R. Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (≥12 months) follow-up intravascular ultrasound. Circulation 2003; 108: 2757-62.
11. Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-reactive protein in atherosclerosis - chicken or egg? N Engl J Med 2008; 359: 1953-5.
12. Verma S, Devaraj S, Jialal I. Is C-reactive protein an innocent bystander or proatherogenic culprit? C-reactive protein promotes atherothrombosis. Circulation 2006; 113: 2135-50.
13. Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, et al. A randomized trial of rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. N Engl J Med 2009; 360: 1851-61.
14. Michos ED, Blumenthal RS. Prevalence of low low-density lipoprotein cholesterol with elevated high sensitivity C-reactive protein in the US: implications of the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) study. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 931-5.
15. Spatz ES, Canavan ME, Desai MM, et al. From here to JUPITER: identifying new patients for statin therapy using data from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey. Circ Cardiovasc Qual Outcome 2009; 2: 41-8.