

JUPITER: e adesso?

Gian Piero Perna

Dipartimento di Scienze Cardiologiche Mediche e Chirurgiche, Struttura Complessa di Cardiologia "G.M. Lancisi", Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona

Key words:

Cardiovascular disease prevention;
Cardiovascular risk;
Statins.

The JUPITER study was conducted in apparently healthy, non-dyslipidemic subjects, but with high levels of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), and showed a decrease in LDL cholesterol and hsCRP of 55% and 36%, respectively, with the administration of rosuvastatin at standard doses (20 mg/die), with a significant reduction in the incidence of major cardiovascular events. The event reduction was maximal in patients whose LDL cholesterol and hsCRP levels were lowered to <70 mg/dl and <2 mg/l, respectively.

The publication of the JUPITER data resulted in a wide debate within the international scientific community, particularly related to clinical implications of major findings. The main implications seem to be the confirmation of "the lower is better" philosophy and of the role of hsCRP as a marker to select, among intermediate risk subjects, patients who are actually at higher risk, who need to be treated with highly effective statins with a low side-effect profile, such as rosuvastatin.

Patients with the "JUPITER phenotype" (metabolic syndrome + family history of cardiovascular disease) seem to benefit the most from a treatment that includes measurement of hsCRP and rosuvastatin administration.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12 Suppl 3): 335-385)

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gian Piero Perna

Cardiologia "G.M. Lancisi"
Via Conca, 71
60122 Ancona
E-mail: gp.perna@
ao-umbertoprime.marche.it

Introduzione

Le statine hanno "rivoluzionato" la terapia cardiovascolare, imponendosi come farmaci di straordinaria efficacia nella prevenzione degli eventi coronarici e vascolari, efficacia direttamente correlata alla riduzione del colesterolo LDL¹, ma mediata anche attraverso effetti non lipidici quali l'effetto antiossidante e antinfiammatorio, effetti particolarmente utili se si pensa al ruolo che la flogosi e la disfunzione endoteliale giocano nell'instabilizzazione di placca². Tuttavia l'impiego delle statine nella terapia cardiovascolare è ancora condizionato da alcuni dubbi sulle modalità di stratificazione del rischio cardiovascolare e sulle modalità di impiego delle statine in alcuni sottogruppi di pazienti.

Il contesto culturale, formalizzato dalle linee guida per il trattamento dei pazienti con rischio cardiometabolico³, in cui nasce lo studio JUPITER è caratterizzato infatti solo da alcune certezze:

- i pazienti ad alto rischio, quali quelli reduci da un evento coronarico acuto, vanno trattati indipendentemente dai valori di colesterolo LDL iniziali, anche se questi sono normali;
- i pazienti a rischio cardiovascolare elevato vanno trattati "intensivamente" per ridurre le LDL a di sotto di 100 mg/dl e se possibile al di sotto di 70 mg/dl.

Esistono però tuttora alcune aree di incertezza per i pazienti a rischio intermedio o medio-alto:

- quali sono per questi pazienti gli obiettivi del trattamento?
- in quali condizioni il trattamento è costo-efficace?
- come selezionare i pazienti che maggiormente si giovano di un trattamento intensivo?

A tutt'oggi la stratificazione del rischio di eventi, l'indicazione al trattamento e i *target* da raggiungere sono incentrati, in questi pazienti, sui livelli basali di LDL: in particolare il trattamento è consigliato se le LDL sono >130 o >160 mg/dl, e il target del trattamento è fissato a 130 mg/dl di LDL³.

Gli studi epidemiologici, tuttavia, sottolineano come questa modalità operativa sia largamente deficitaria: la maggior parte degli eventi si verifica infatti in pazienti inizialmente classificati a rischio medio-basso e/o con LDL "normale", suggerendo l'opportunità che la valutazione del rischio sia integrata con test aggiuntivi. La proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR) migliora la performance degli algoritmi di rischio tradizionali, e individua, in particolare, i pazienti con LDL normali in cui il rischio di eventi è analogo o superiore ai sottogruppi con LDL aumentate ma con hsPCR normale⁴.

Lo studio JUPITER

Lo studio JUPITER è stato pianificato allo scopo di testare l'efficacia della rosuvastatina, al-

la dose standard di 20 mg/die, in pazienti senza precedenti cardiovascolari, con livelli di LDL normali e con hsPCR elevata, in un trial di adeguato potere statistico^{2,4}. Nello studio, pertanto, sono stati inclusi pazienti con LDL <130 mg/dl e hsPCR >2.0 mg/l. Il Framingham *risk score* era <20% in tutti i pazienti, per esclusione dal protocollo di tutti i pazienti con rischio cardiovascolare globale >20%: erano perciò esclusi i diabetici ed i pazienti con malattia cardiovascolare nota.

Il gruppo di studio, costituito da circa 18 000 pazienti, "nasceva" dallo *screening* di oltre 80 000 pazienti, e comprendeva soggetti di età media >65 anni, nel 38% dei casi di sesso femminile, con chiara prevalenza di pazienti con sindrome metabolica e/o in soprappeso corporeo, in un quarto dei casi con pressione arteriosa sistolica ≥145 mmHg, con buona rappresentazione di pazienti fumatori e con familiarità cardiovascolare precoce, tutte condizioni che, notoriamente, sono associate ad aumentati livelli di hsPCR (Figura 1).

In questo contesto clinico la rosuvastatina a dosaggio standard, determinando rispetto al placebo una riduzione della hsPCR del 37% e una riduzione delle LDL del 50%, condizionava una importante e precoce riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori globalmente considerati (endpoint primario), al punto che lo studio stesso veniva interrotto per chiara superiorità del trattamento dopo 2 anni di follow-up. Nel gruppo rosuvastatina gli eventi complessivi si riducevano del 44%, gli infarti fatali e non fatali del 54% e del 65%, la mortalità complessiva del 20%, l'ictus del 48%². La consistente riduzione dell'ictus ischemico è di notevole interesse per almeno tre ragioni:

1. è la prima osservazione riportata in un trial prospettico in prevenzione primaria;
2. l'ictus non ha le LDL come principale fattore di rischio, ma la sua riduzione è stata ottenuta con una statina;
3. non si è osservato nello studio JUPITER un incremento degli ictus emorragici.

Inoltre, in una analisi successiva dello studio JUPITER, veniva anche segnalata una riduzione del tromboembolismo venoso⁵, il cui significato clinico non è sicuramente quello di proporre la rosuvastatina come terapia di questa condizione, ma di segnalare come il tromboembolismo venoso abbia con l'aterotrombosi dei punti di contatto importanti: epidemiologia, età di comparsa, fattori di rischio non specifici quali l'obesità, la sindrome metabolica, l'infiammazione.

Anche la mortalità totale, che era comunque un endpoint secondario, veniva ridotta del 20% (hazard ratio 0.80; intervallo di confidenza 0.67-0.97), enfatizzando l'osservazione sulla bassissima incidenza di eventi avversi tra i quali era riportato solo un caso di rhabdmiolisi, avvenuto per di più in un soggetto anziano dopo la sospensione del trial.

Le implicazioni cliniche dello studio JUPITER: le questioni "aperte"

Dopo la pubblicazione dello studio JUPITER è stato aperto un forum virtuale sul *New England Journal of Medicine*, i cui risultati indicano una comunità scientifica "divisa in due"⁶ sulle domande cui lo studio JUPITER cercava risposte:

- varia la modalità di *screening* dei pazienti da trattare con statine?
- varia l'uso di statine?

I problemi posti sono stati diversi, ed è utile analizzarne alcuni per una analisi critica dei risultati e per meglio valutare l'impatto, in clinica, dei risultati dello studio.

Il "number needed to treat"

Il "number needed to treat" (NNT) varia nello studio JUPITER, secondo il periodo di trattamento, da 165 soggetti da trattare in 1 anno per evitare un evento a 25 quando il periodo di trattamento sia di 5 anni. La limitazione principale potrebbe essere costituita dall'interruzione precoce del-

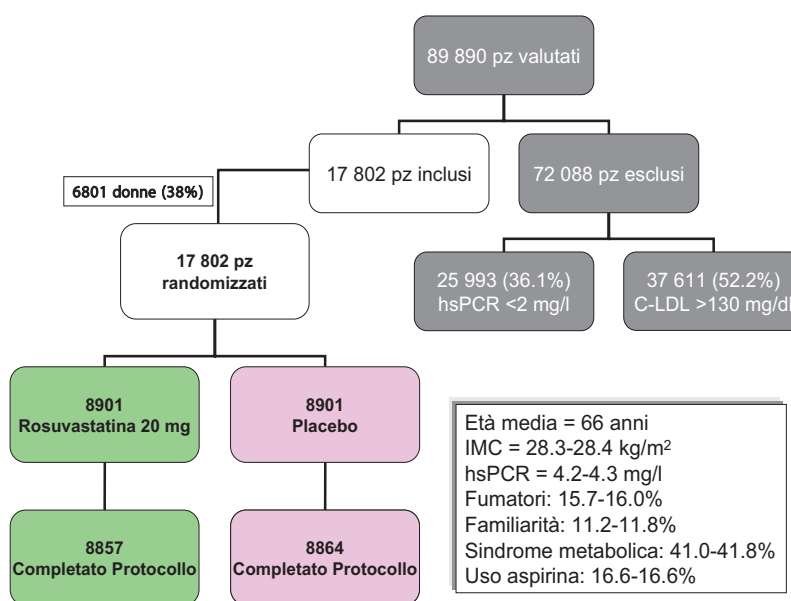


Figura 1. Selezione dei pazienti nello studio JUPITER.

C-LDL = colesterolo LDL; hsPCR = proteina C-reattiva ad alta sensibilità; IMC = indice di massa corporea.

lo studio, con conseguente calcolo del NNT per interpolazione statistica, ma in realtà l'interruzione a 2 anni non è un limite bensì una necessità etica innegabile. È interessante però confrontare il NNT dello studio JUPITER in prevenzione primaria con il NNT dell'aspirina, largamente utilizzato nella pratica clinica nonostante il valore di 346 nel maschio e 426 nella donna (Figura 2). Ovviamente il NNT a 5 anni varia secondo il profilo di rischio del paziente, passando da 47 per i pazienti con Framingham *risk score* <10 a 17 per i pazienti con Framingham *risk score* >10. Tale dato indica con chiarezza che i pazienti con rischio "convenzionale" iniziale più alto, aumentato dall'aggiunta del valore di hsPCR >2.0 mg/l, sono quelli che maggiormente si giovano del trattamento con rosuvastatina.

Il "number needed to harm"

Nonostante la riduzione delle LDL al di sotto di 55 mg/dl nel 50% dei pazienti, e addirittura al di sotto di 44 mg/dl

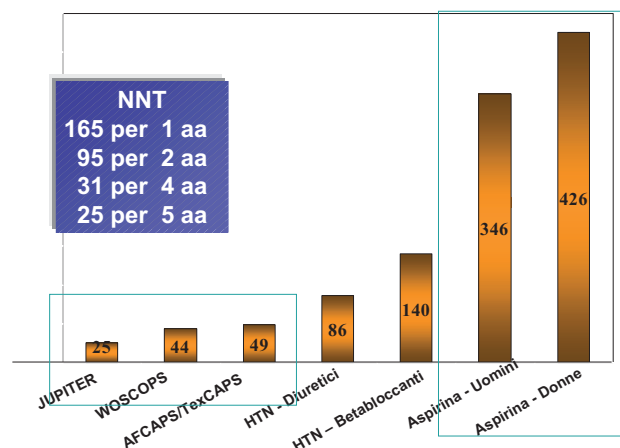


Figura 2. "Number needed to treat" (NNT) nello studio JUPITER comparato al NNT in altri studi in prevenzione primaria con statine e con aspirina. Si segnala l'elevato NNT dell'aspirina in prevenzione primaria. Nel box sono riportati gli NNT a 1, 2, 4 e 5 anni per la rosuvastatina nello studio JUPITER. HTN = ipertensione. Da Ridker et al.², modificata.

nel 25% dei pazienti, l'incidenza di effetti collaterali nello studio JUPITER è stata bassissima, con un "number needed to harm" (NNH) per le miopatie <0.2/1000 pazienti/anno e <1.6/1000 pazienti/anno per i disturbi epatici, per limitarsi solo ai più frequenti effetti indesiderati delle statine. L'elevata tollerabilità è un requisito importantissimo in prevenzione primaria, perché trattamenti assunti a scopo di prevenzione in soggetti sani devono essere necessariamente ben tollerati per essere proponibili per l'uso clinico. L'interruzione precoce dello studio costituisce – in questo caso – un limite per la valutazione della tollerabilità in un tempo maggiore. Va però segnalato che la rosuvastatina appare anche in altri studi una statina di eccezionale tollerabilità; in particolare negli studi GISSI-HF⁷ e CORONA⁸ il numero di effetti indesiderati nel gruppo trattato appare inferiore rispetto al placebo, in un contesto clinico quale quello dello scompenso cardiaco, in cui le interferenze farmacologiche tendono a favorire, per le possibili interazioni, le reazioni avverse alle statine.

Diabete e statine

La maggiore incidenza di diabete nello studio JUPITER, per quanto non convalidata dal Board dello studio e comunque estremamente "labile", è di notevole interesse perché osservata anche in altri studi con statine (Figura 3). Allo stato attuale non è possibile spiegare questa osservazione con sicurezza: le ipotesi più accreditabili sono un effetto legato all'età, o una interferenza delle statine con il metabolismo glucidico⁶.

Le implicazioni dello studio JUPITER: i messaggi clinici

Al di là di quelle che possono rimanere questioni aperte, una serie di "riflessioni" e di conseguenti "messaggi" scaturiscono dallo studio JUPITER:

1. anche in prevenzione primaria è valido il paradigma "the lower the better"⁹: i risultati dello studio JUPITER indicano una percentuale di eventi/anno nel gruppo trattato <1%. Posizionando lo studio JUPITER sulla retta degli studi di prevenzione primaria si vede come i risul-

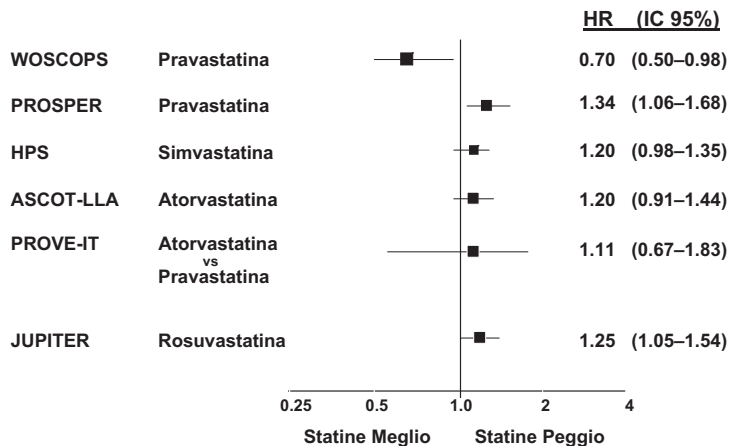


Figura 3. Statine e sviluppo di diabete in alcuni trial in prevenzione primaria e secondaria. HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza.

tati in questo studio siano i migliori, e vengano ottenuti raggiungendo livelli di colesterolo LDL mai riportati in precedenti studi (Figura 4)¹⁰;

- secondo Ridker et al.² la riduzione degli eventi cardiovascolari osservata nello studio JUPITER è maggiore sia di quella stimata sulla base di precedenti studi sia della relazione LDL/riduzione di eventi stabilita da alcune meta-analisi¹. Tale dato farebbe ipotizzare l'intervento di altri effetti non lipidici e in particolare la modulazione dell'infiammazione. In altre parole, il gruppo di Ridker evocerebbe una nuova filosofia, secondo cui abbassare la hsPCR sia meglio che abbassare le LDL e ipotizza che la modulazione della flogosi debba essere il reale bersaglio della terapia cardiovascolare. In realtà solo un trial in cui la riduzione della hsPCR sia ottenuta con modalità diverse dalla riduzione del colesterolo potrebbe essere in grado di confortare questa asserzione. Al momento trial di questo genere, con risultati positivi, non sono stati pubblicati;
- gli effetti della rosuvastatina sulle LDL e sulla hsPCR in realtà appaiono "non scindibili". Se la proiezione degli effetti favorevoli sull'endpoint primario viene fatta in base alla riduzione della hsPCR, l'effetto osservato appare comunque maggiore del previsto, facendo ipotizzare che un effetto diverso da quello sull'infiammazione (nel caso specifico la riduzione delle LDL) deve essere ovviamente operativo (Figura 5). Il messaggio "pratico" è allora che sia le LDL sia la hsPCR devono essere considerati come target "complementari" del trattamento con statine, e che l'efficacia del medesimo – in prevenzione primaria come in prevenzione secondaria – è stabilita dalla capacità di modulare entrambi i marker. In realtà in una successiva analisi dello studio JUPITER² è stato riportato come gli effetti più significativi del trattamento con rosuvastatina si rilevano nei pazienti in cui le LDL si riducono al di sotto dei 70 mg/dl e la hsPCR al di sotto di 2.0 mg/l, in analogia con quanto già osservato nello studio PROVE-IT in pazienti in prevenzione secondaria¹¹. Il corollario "pratico" è che so-

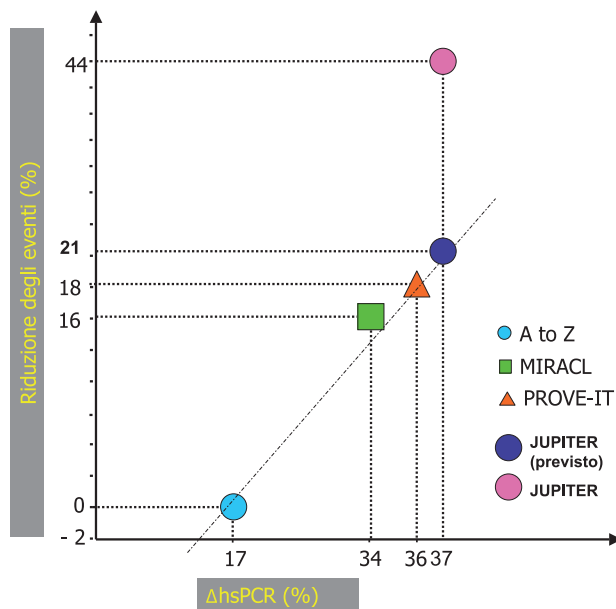


Figura 5. Riduzione della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR) e riduzione degli eventi nei trial di prevenzione secondaria e nello studio JUPITER. La prevenzione di eventi correlata alla riduzione della hsPCR risulta più elevata nello studio JUPITER rispetto al predetto.

lo le statine in grado di ottenere tale risultato ("dual goal therapy") sono proponibili per una terapia realmente efficace. Diversi dati indicano che la riduzione della hsPCR indotta dalle statine sia determinata almeno per il 90% dalla riduzione delle LDL ossidate e da vie intracellulari dipendenti dall'effetto sull'enzima HMG-CoA-reduttasi, e solo per il 10% da effetto diretto sulle molecole coinvolte nella modulazione dell'infiammazione (Figura 6)¹². Va inoltre segnalato che mentre le LDL rimangono un marker ideale (di basso costo e largamente disponibile nell'uso clinico) per valutare l'efficacia del trattamento con sta-

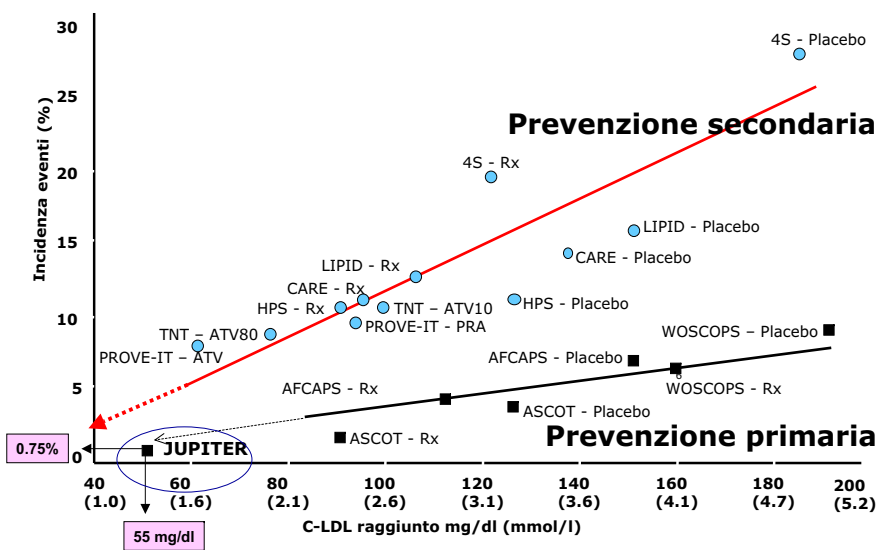


Figura 4. Riduzione di eventi e riduzione delle LDL nei trial in prevenzione primaria e secondaria. ATV = atorvastatina; C-LDL = colesterolo LDL; PRA = pravastatina; Rx = terapia con statine. Da LaRosa et al.¹⁰, modificata.

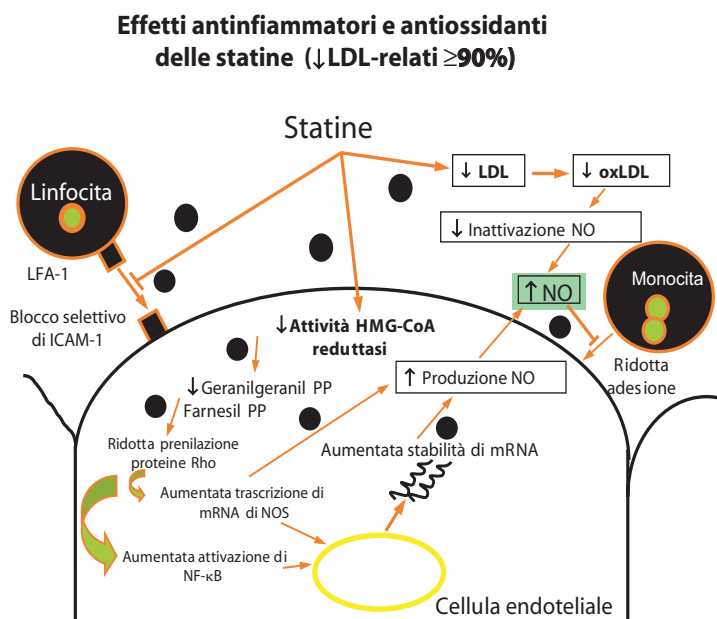


Figura 6. La riduzione della proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR) è largamente correlata alla riduzione delle LDL ossidate e alla modulazione dell'enzima HMG-CoA-reduttasi. Solo in parte l'effetto delle statine si estrinseca attraverso la modulazione delle molecole di adesione intercellulare (ICAM).

LFA-1 = lymphocyte function-associated antigen 1; NF-κB = fattore nucleare-kappa B; NO = ossido nitrico; NOS = NO-sintasi; oxLDL = LDL ossidate. Da Sposito e Chapman¹², modificata.

tine, nella nostra realtà il dosaggio della hsPCR a tale fine resta improponibile in virtù dei costi elevati e della scarsa disponibilità clinica;

4. nonostante alcuni limiti "strutturali" dello studio JUPITER, in particolare la mancanza di dati sulla relazione tra riduzione della hsPCR e riduzione di eventi, viene confermato il ruolo della hsPCR come marker di rischio, in grado di definire, in aggiunta alla stratificazione convenzionale, quali pazienti apparentemente a rischio intermedio vadano trattati con una statina ad alta efficacia. Occorre sottolineare che la stratificazione iniziale deve essere "clinica", tesa ad individuare quelle condizioni in cui alti livelli di hsPCR sono utili per definire i pazienti che possono e devono essere trattati. Quali sono questi pazienti? Lo studio JUPITER identifica uno specifico "fenotipo clinico" che può giovare di un marker aggiuntivo di rischio per la decisione terapeutica: i pazienti con sovrappeso (indice di massa corporea >28 kg/m²), con sindrome metabolica, di età >65 anni, con familiarità cardiovascolare. Una stima condotta alla luce dei risultati dello studio JUPITER ipotizza che il trattamento con statine dovrebbe essere esteso a circa il 14% della popolazione inclusa nello studio NHANES¹³.

Conclusioni

Lo studio clinico JUPITER ha avuto molti meriti e fornito molte informazioni sulla terapia cardiovascolare. Si tratta infatti di uno studio che ha mostrato stretta congruenza tra rationale e risultati, con un effetto "precoce" sull'endpoint primario scelto e su tutti i componenti dell'endpoint primario, effetto osservato in assenza di effetti collaterali significativi del trattamento.

Alcuni messaggi dello studio JUPITER sono di indubbio impatto clinico.

Il primo messaggio è costituito dall'opportunità di una migliore valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti che con l'uso degli attuali algoritmi e con le carte del rischio rischiano di non essere trattati pur avendone la necessità. I pazienti con sindrome metabolica, con familiarità cardiovascolare e con ateromasia subclinica sono quelli in cui un dosaggio della hsPCR può indicare la necessità di trattamento con una statina ad alta efficacia e ad alta tollerabilità.

Il secondo messaggio è relativo alla riduzione "consistente" delle LDL che è necessaria per ottenere, in trattamento, livelli di colesterolo LDL e di hsPCR idonei a ridurre la frequenza di eventi. Le LDL per la loro disponibilità clinica e il basso costo, nonché per la loro relazione fisiopatologica con la hsPCR, restano il miglior marker per definire l'efficacia del trattamento.

Le linee guida per il trattamento dei pazienti a rischio cardiovascolare dovrebbero essere modificate, pertanto, sia nei criteri di selezione dei pazienti da trattare sia nei target di LDL da raggiungere perché il trattamento risulti efficace.

Infine, la decisione di estendere l'uso intensivo delle statine ai pazienti a rischio intermedio non può prescindere da considerazioni sul rapporto costo-efficacia dei trattamenti e, in particolare, delle singole statine oggi disponibili e sulla priorità dei trattamenti farmacologici utilizzati in prevenzione primaria oltre alle statine (aspirina, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Tra i trattamenti efficaci in prevenzione primaria, in particolare, occorre sempre considerare l'intervento sugli stili di vita, il cui rapporto costo-efficacia è elevatissimo, a fronte di una diffusione ampiamente deficitaria.

Riassunto

Lo studio JUPITER, condotto in soggetti apparentemente sani, non dislipidemic ma con livelli elevati di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR), ha dimostrato che dosi standard di rosuvastatina (20 mg/die), riducendo il colesterolo LDL del 55% e la hsPCR del 36%, determinano significative riduzioni dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. La riduzione degli eventi è massima nei pazienti che riducono le LDL al di sotto di 70 mg/dl e la hsPCR al di sotto di 2.0 mg/l.

La pubblicazione dei dati dello studio JUPITER ha suscitato un ampio dibattito nella comunità scientifica internazionale, in particolare in relazione alle implicazioni cliniche dei dati rilevati. Le principali implicazioni sembrano essere costituite dalla conferma della filosofia "lower is better" e dalla conferma del ruolo della hsPCR come marker per selezionare, tra i pazienti a rischio intermedio, quelli che presentano in realtà un profilo di rischio più elevato e necessitano di un trattamento con una statina ad alta efficacia e a basso profilo di effetti collaterali come la rosuvastatina. I pazienti con "fenotipo JUPITER" (sindrome metabolica + familiarità cardiovascolare) sembrano essere quelli che maggiormente possono giovare di una selezione per il dosaggio della hsPCR e per il trattamento con rosuvastatina.

Parole chiave: Prevenzione cardiovascolare; Rischio cardiovascolare; Statine.

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus conference report from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1512-24.
4. Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, et al, for the JUPITER Trial Study Group. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1659-64.
5. 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.
6. Kritek P, Campion EW. JUPITER clinical directions - polling results. *N Engl J Med* 2009; 360: e14.
7. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioni 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Sposito AC, Chapman MJ. Statin therapy in acute coronary syndromes: mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1524-34.
13. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention - moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359: 2280-2.