

Opinione

La cerivastatina e lo studio PRINCESS: riflessioni a distanza

Carlo Manfredi, Rocco Macrì*, Marco Bartoli**

*Presidente dell'Ordine dei Medici della Provincia di Massa Carrara e della Sottocommissione per la Sperimentazione del Comitato Etico Locale dell'ASL 1 di Massa e Carrara, *Specialista Cardiologo ASL 1 (già Primario U.O. di Cardiologia del Presidio Ospedaliero di Carrara), **Medico di famiglia, ASL 1 di Massa e Carrara*

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (2): 125-127)

© 2003 CEPI Srl

Gli autori sono Membri del Comitato Etico Locale dell'ASL 1 di Massa e Carrara.

Ricevuto il 10 dicembre 2002; nuova stesura il 5 febbraio 2003; accettato il 6 febbraio 2003.

Per la corrispondenza:

Dr. Rocco Macrì

Via Sopramonte, 1
54100 Massa

E-mail:
macrirocco@virgilio.it

La cerivastatina fu ritirata nell'agosto del 2001 mentre erano ancora in corso alcuni trial clinici per valutarne il profilo di efficacia terapeutica. Uno di questi, lo studio PRINCESS (Preinfarction Intervention with Cerivastatin), era stato respinto nell'ottobre 2000 dalla Sottocommissione per la Sperimentazione Clinica dei Farmaci del Comitato Etico Locale dell'ASL 1 di Massa e Carrara perché non giudicato valido dal punto di vista scientifico. Il giudizio favorevole su un protocollo di studio presentato al vaglio di un Comitato Etico Locale è, infatti, subordinato prioritariamente alla rilevanza clinica degli obiettivi di conoscenza scientifica che si propone e all'adeguatezza del disegno sperimentale con il quale si prefigge di documentarli.

Razionale dello studio PRINCESS

I trial di prevenzione secondaria con statine pubblicati sino al momento della stesura del protocollo dello studio PRINCESS erano stati disegnati per verificare l'importanza della teoria lipidica nell'etiologia degli eventi coronarici, valutando quali endpoint principali l'infarto non fatale, la mortalità coronarica e quella totale in pazienti sopravvissuti ad un episodio di infarto o di angina verificatosi almeno 3 mesi prima dell'inizio dello studio. La terapia ipocolesterolemizzante nei primi 3 mesi, infatti, non era accreditata della capacità di interferire con le morti coronariche e gli infarti causati da aritmia ventricolare, scompenso cardiaco congestizio o instabilità della placca. Lo studio PRINCESS, disegnato per colmare questa lacuna conosciti-

va, si proponeva di valutare l'impiego della cerivastatina nel postinfarto iniziando il trattamento nelle prime 48 ore dall'evento, al fine di valutare il suo impatto sulla morbilità e mortalità cardiovascolare, rispetto al placebo.

Il primo aspetto esaminato dal Comitato Etico Locale fu l'ammissibilità del gruppo placebo. In popolazioni affette da patologie nelle quali non sono stati ancora eseguiti studi clinici controllati e randomizzati di un farmaco versus placebo, la scelta del placebo è formalmente corretta. Nel caso del postinfarto, le linee guida disponibili al momento dell'inizio dello studio erano tuttavia orientate favorevolmente all'impiego precoce delle statine sì da avere condotto ad una prassi estesa in tal senso, ma la preoccupazione che assegnando dei pazienti al gruppo placebo si incorresse nel rischio di privarli "della migliore terapia di confronto disponibile" non fu però ritenuta condivisibile. Infatti, le linee guida formulano condotte operative ragionevoli e rispettabili perché basate sulle conoscenze disponibili, ma, quando, come in questo caso, non si fondano su elementi di prova indiscutibili, l'esecuzione di un esperimento clinico controllato ben disegnato ed accuratamente condotto rappresenta lo strumento più idoneo per smentire o confermare la loro fondatezza.

Quindi uno studio di confronto cerivastatina versus placebo che arruolasse pazienti nelle prime 48 ore nel postinfarto e li seguisse per 3-4 mesi per valutare la morbilità e mortalità cardiovascolare era ampiamente giustificato, perché avrebbe permesso di disporre di dati sicuri per rispondere al dilemma se trattare o non trattare da subito con cerivastatina nel postinfarto.

Lo studio PRINCESS tuttavia prevedeva, dopo i primi 4 mesi, un'estensione dell'osservazione fino a 2 anni con l'introduzione del trattamento farmacologico anche nel gruppo placebo. Sorprendentemente, però, il farmaco proposto era, anche in questo caso, la cerivastatina, rendendo così discutibile il disegno dello studio. Infatti, al termine del follow-up previsto, si sarebbe potuto solo accettare o respingere l'ipotesi che il trattamento con cerivastatina iniziato immediatamente nel postinfarto potesse dare risultati migliori, peggiori o nessuna differenza rispetto al trattamento con la stessa molecola a partire dal quarto mese dopo l'evento coronarico. Mentre invece, indipendentemente dai possibili vantaggi derivanti da un uso immediato della cerivastatina rispetto al placebo, non sarebbe stato in grado di chiarire se l'inizio precoce del trattamento è da preferire o da scartare rispetto ad una molecola di riferimento di comprovata efficacia (pravastatina o simvastatina) impiegate a partire dal quarto mese in poi.

Da notare che l'obiettivo primario dichiarato dello studio era quello di valutare la morbilità e mortalità cardiovascolare a 2 anni, mentre quella a 3 mesi e ad 1 anno costituiva un obiettivo secondario. Essendo stata dimensionata la numerosità del campione per rispondere all'obiettivo primario, il disegno dello studio non garantiva la potenza statistica necessaria per rispondere al quesito posto dall'endpoint secondario (morbilità-mortalità cardiaca a 3 mesi).

L'uso delle statine nell'immediato postinfarto

Il dilemma se sia vantaggioso l'impiego di statine durante la fase di instabilità clinica successiva ad un evento resta peraltro aperto, anche se esistono vari studi che aiutano a chiarire meglio il problema. Lo studio di coorte RIKS-HIA (Swedish Register of Cardiac Intensive Care)¹, relativo a circa 22 000 pazienti ricoverati nelle unità coronariche svedesi, 5528 dei quali trattati con una statina (nel 74% simvastatina) durante l'ospedalizzazione o al momento della dimissione, evidenziò, ad 1 anno di osservazione, una mortalità del 4% nel gruppo trattato contro il 9.3% dei controlli. Considerando le limitazioni metodologiche dello studio, gli autori ritennero che esso evidenziasse il beneficio potenziale dell'uso precoce di una statina nei pazienti con indicazioni appropriate per una prevenzione secondaria a lungo termine, piuttosto che in tutti i pazienti con infarto miocardico acuto, indipendentemente dai livelli di colesterolo. Lo studio clinico controllato MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)², condotto su 3086 pazienti di età > 18 anni, con angina instabile o infarto non Q, assegnati a ricevere entro 63 ore dal ricovero 80 mg di atorvastatina o placebo, per valutare l'effetto sugli eventi coronarici acuti nei 4 mesi successivi, evidenziò una diminuzione del 16% di rischio relativo sugli endpoint primari nel gruppo con atorvastatina, attribuibile prin-

cipalmente alla riduzione significativa di ischemia ricorrente sintomatica bisognosa di ricovero ospedaliero. Nell'editoriale di accompagnamento alla pubblicazione, Sacks³ concluse che, tanto per i potenziali benefici a breve termine quanto per quelli inequivocabili a lungo termine, la terapia ipocolesterolemizzante dovrebbe costituire parte integrante dell'approccio terapeutico ospedaliero in pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta. Il riesame dello studio PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management)⁴, studio di altro genere e con altra prospettiva, condotto su 3232 pazienti ricoverati per attacchi ischemici acuti per stabilire gli effetti del trattamento con tirofiban o con aspirina, dimostrò che i pazienti già in pretrattamento con statine godevano di risultati migliori, che la sospensione del trattamento con statine annullava completamente questo effetto e che, invece, la terapia con statine durante l'ospedalizzazione, pur non comportando alcuna riduzione dell'incidenza degli eventi cardiaci precoci, era in grado di ridurre quelli successivi. Gli autori tuttavia precisarono che, trattandosi di un'analisi *a posteriori* non contemplata nel protocollo della ricerca, essa è più idonea a generare un'ipotesi da sottoporre al vaglio di un trial clinico randomizzato che a provarla.

Pertanto, anche se le esigenze cliniche tendono a proporre una pratica non basata ancora su dati sperimentali certi e definitivi, le esigenze della conoscenza confermano che il passaggio da ragionevoli conclusioni a solide prove di efficacia può avvenire solo attraverso trial clinici randomizzati, prevedendo, in assenza di prove certe di efficacia, il confronto con placebo. Perciò, nel caso PRINCESS, sarebbe stata opportuna o una revisione del protocollo limitandone la durata ai primi 4 mesi, ridefinendo i parametri statistici, oppure prevedere il passaggio del gruppo placebo ad una statina di confronto. Si può ben dire che tale studio, al di là della successiva definizione di un profilo di rischio sfavorevole per la cerivastatina, avrebbe rappresentato un'occasione mancata per chiarire un aspetto del trattamento del postinfarto che necessita di ulteriori studi, ed un esempio di uso poco oculato di risorse.

Cerivastatina, sicurezza e tollerabilità

Sul versante tollerabilità, successivamente sollevato dal clamore mediatico del "caso" cerivastatina, la possibilità che nei soggetti arruolati si potessero manifestare problemi di tossicità muscolare era ben specificata, e nel protocollo di studio si prevedevano periodiche valutazioni del parametro creatinfosfochinasi e adeguate misure di comportamento in presenza di alterazioni, atte a tutelare i pazienti dai rischi degli effetti avversi. Gli studi clinici controllati pre-commercializzazione, dato il basso numero dei pazienti arruolati, non possono evidenziare una reazione avversa rara come la rhabdomiolisi (stimata in un caso ogni 100 000 trattati).

Tuttavia, se la reazione avversa è costituita da un evento raro nella popolazione, e il farmaco è molto prescritto, è sufficiente un piccolo numero di eventi associati con un singolo farmaco per rendere improbabile che la correlazione sia dovuta al caso, come avvenne per la cerivastatina

Conclusioni

Dunque, all'epoca della proposta dello studio PRINCESS, alla cerivastatina era attribuito un profilo di beneficio/danno sovrapponibile a quello delle altre statine, anche se non era possibile prevedere quanto emerso successivamente.

Tuttavia, a distanza di tempo dal suo ritiro, è opportuno riflettere a fondo sul fatto che l'attribuzione alla cerivastatina di un profilo di beneficio/danno sovrapponibile a quello delle altre molecole della stessa classe costituiva un vero e proprio equivoco/trappola, implicando un'estensione a molecole con differenze farmacocinetiche e farmacodinamiche dei vantaggi dimostrati però solamente per alcune di esse. Occorre ricordare che lo scopo della terapia con le statine non è la riduzione della colesterolemia fine a sé stessa, ma la riduzione della mortalità e della morbilità. Questi scopi sono ricordati anche nella stesura della versione 2001 della Nota 13 della Commissione Unica del Farmaco⁵ che, pur estendendo a tutte le statine la rimborsabilità in prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica, puntualizza che solo alcune di esse presentano studi clinici adeguati di efficacia terapeutica. Il concetto che le statine non sono tutte uguali è stato anche affermato dalla Federazione Italiana di Cardiologia⁶ alla fine del 2001 e, successivamente, nell'editoriale di un diffuso bollettino internazionale sui farmaci⁷, che affermava che, a differenza della simvastatina e della pravastatina non abbiamo a disposizione studi analoghi per l'atorvastatina, fluvastatina o cerivastatina, e perciò non si poteva sapere se il loro impatto sulla mortalità globale differisse da quello della simvastatina e prava-

statina. La conclusione dell'editoriale, che riteniamo del tutto condivisibile, era che *“si può essere tentati ad estrapolare le caratteristiche di un farmaco a tutti gli altri membri della stessa classe farmacologica; questa è usualmente la prassi dell'industria farmaceutica, ma è anche un gioco d'azzardo nel quale il paziente, quando gli argomenti non sono basati su solidi trial clinici, potrebbe anche perdere”*.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare il Prof. Luciano Caprino, Direttore dell'Istituto di Farmacologia dell'Università degli Studi “La Sapienza” di Roma per la revisione critica del manoscritto.

Bibliografia

1. Steneström U, Wallentin L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.
2. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
3. Sacks FM. Lipid-lowering therapy in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285: 1758-60.
4. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Böhm M, White HD, for the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446-52.
5. Nuovi criteri di rimborsabilità in classe A per le statine (nuova Nota 13). Supplemento Ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2001.
6. Bobbio M. Noi, medici italiani, e le statine. La posizione della Federazione Italiana di Cardiologia. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1149-54.
7. Some statins are more equal than others ... *Prescrire International* 2002; 21: 2.