

# CHE COSA SUCCEDDE DOPO 10 ANNI DI TERAPIA CON STATINE? I DATI DELL'HEART PROTECTION STUDY

*F. Bovenzi, L. Borelli, L. Cortigiani, R. Lorenzoni, M. Lazzari,  
A. Boni, C. Lisi, A. Mazzoni*

**Dipartimento Cardio-Respiratorio, Unità Operativa di Cardiologia,  
Ospedale Campo di Marte di Lucca.**

Negli ultimi anni grandi trial randomizzati hanno dimostrato che la riduzione del colesterolo LDL mediante la terapia con statine riduce la mortalità e la morbilità vascolare nei soggetti ad alto rischio, ma pochi dati fino ad ora erano disponibili riguardo all'efficacia e alla sicurezza a lungo termine di tale terapia. Lo studio HPS (Heart Protection Study)<sup>1</sup> è stato un grande trial prospettico randomizzato in doppio cieco che ha incluso 20.536 pazienti con alto rischio di eventi vascolari e non vascolari per valutare l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della riduzione del colesterolo mediante la terapia con simvastatina (40 mg/die). I risultati presentati nel lontano novembre 2001 all'American Heart Association hanno condotto ad un maggior uso di statine, soprattutto per quei gruppi di pazienti che avevano precedentemente bassa evidenza di beneficio. Il follow-up medio dello studio è stato di 5.3 anni, al termine della sperimentazione, i pazienti sono stati esortati a proseguire il trattamento farmacologico, così che il follow-up post trial ha avuto una durata media di 11 anni. L'outcome primario del follow-up a lungo termine è stato identificato nel primo evento vascolare maggiore con analisi intent-to-treat. La riduzione della colesterolemia LDL in media di 1 mmol/L si è associata ad un decremento di eventi vascolari maggiori del 23% (95% CI,  $p > 0.0001$ ) con divergenza statisticamente significativa per ogni anno di trattamento successivo al primo, in un'ampia popolazione di pazienti (inclusi anziani, diabetici, ed individui con bassi livelli di colesterolemia pretrattamento). Durante il periodo post-trial non sono state evidenziate ulteriori riduzioni significative né negli eventi vascolari maggiori né nella mortalità vascolare<sup>2,3</sup>. Inoltre, per tutta la durata di entrambe le fasi non sono state evidenziate differenze statisticamente significative circa l'incidenza di cancro, la mortalità attribuibile al cancro e la mortalità non vascolare.

Una terapia ipocolesterolemizzante prolungata, quindi, produce in termini assoluti una maggiore riduzione di eventi vascolari. Anche dopo la cessazione

della terapia, i benefici si sono mantenuti per almeno 5 anni senza alcuna evidenza di rischi emergenti. Questi dati hanno fornito un ulteriore supporto alla raccomandazione di iniziare rapidamente una terapia con statine e di prostrarla nel lungo termine.

C'è stato quindi un grande cambiamento nel modo di usare le statine negli ultimi dieci anni: questo studio infatti ha aumentato enormemente il numero di persone che possono essere curate con simvastatina. L'HPS è stato il più grande studio al mondo condotto con farmaci per la terapia della riduzione del colesterolo e ha fornito la più forte evidenza di dati, dimostrando che anche i pazienti con normali o bassi livelli di colesterolemia, ma ad alto rischio cardiovascolare, possono trarre beneficio dalla terapia con statine. L'infarto del miocardio e l'ictus erano ridotti di circa un terzo nei pazienti che assumevano simvastatina durante i 5 anni di durata della sperimentazione. L'HPS è stato uno studio formidabile ben preparato e condotto, ed ambizioso, rivolto a pazienti "reali" con alto rischio cardiovascolare che fino a quel momento venivano esclusi dai grossi trials, in un mix di prevenzione primaria e secondaria.

### **Le linee guida sono cambiate**

Negli Stati Uniti era approvato l'uso della simvastatina solo nei pazienti con malattia cardiovascolare ed ipercolesterolemia, ma dopo i risultati dello studio HPS si è permesso il trattamento ai pazienti a rischio elevato prima dello sviluppo della malattia coronarica indipendentemente dai livelli di colesterolemia e dall'età. Tutto ciò ha portato a revisionare le linee guida americane indicate nell'Adult Treatment Panel (ATP III) del National Cholesterol Educational Program <sup>4</sup>, ed è stato pertanto aggiunto come "ottimo" un livello di colesterolo LDL <100 mg/dl, poi raccomandando, nella versione aggiornata del 2004 <sup>5</sup>, un'ulteriore riduzione di <70 mg/dl nei pazienti a rischio molto elevato.

### **La pratica clinica è cambiata**

Grazie anche alla disponibilità del farmaco generico, è attualmente aumentato l'uso delle statine sia nel mondo occidentale che nei paesi meno sviluppati. Lo studio HPS ha fornito, inoltre, la prima diretta dimostrazione del beneficio della terapia con statine nei diabetici <sup>6</sup>, anche in quei pazienti che ancora non hanno sviluppato malattia coronarica. Ormai è noto che circa due terzi dei diabetici muoiono per malattie cardiovascolari, in tali pazienti c'è un aumento del rischio di sviluppare coronaropatia da 2 a 4 volte rispetto ai non diabetici. Nel HPS sono stati reclutati 6.000 pazienti diabetici di cui 4.000 ancora senza malattia coronarica: in questo sottogruppo l'uso della simvastatina ha permesso di ridurre di almeno un terzo il rischio di infarto del miocardio e di ictus. I risultati dello studio, infine, hanno mostrato il vantaggio dell'uso della simvastatina anche negli anziani sopra i 70 anni, contrariamente a quanto affermato nelle precedenti linee guida inglesi, in cui non c'era indicazione al trattamento delle statine negli anziani; la stessa utilità si è anche dimostrata nelle donne (tab. I).

Tabella I - Eventi vascolari rispetto all'età ed al sesso.

Caratteristiche demografiche	Statina (n=10.269)	Placebo (n=10.267)
<65 anni	838	1093
65-69 anni	516	677
70-74 anni	550	628
>75 anni	138	208
maschi	1676	2148
femmine	366	458
tutti i pazienti	2042	2606

### L'obiettivo è l'alto rischio cardiovascolare, non l'ipercolesterolemia

Il gruppo di pazienti che dovrebbero essere sottoposti a trattamenti con statine sono quelli ad alto rischio di malattie cardiache indipendentemente dai livelli di colesterolemia: è questo il messaggio fondamentale che deriva dall'analisi dei dati dello studio HPS. Già precedenti trial condotti con statine hanno dimostrato come la riduzione dei livelli di colesterolo possa essere di beneficio in alcuni gruppi di pazienti. In particolare, due grossi studi clinici randomizzati con statine in prevenzione primaria, AFCAPS/TexCAPS<sup>7</sup> e il WOSCO-PS<sup>8</sup>, hanno documentato rispettivamente il beneficio della lovastatina (20-40 mg/die) in uomini e donne non ad alto rischio e con colesterolo LDL ai limiti della norma, e della pravastatina (40 mg/die) in uomini con ipercolesterolemia ma senza precedenti cardiologici. Uno dei problemi maggiori dei risultati dello studio TexCAPS è principalmente legato al fatto che le caratteristiche della popolazione in studio sono ben diverse da quelle della popolazione reale. La popolazione arruolata nello studio HPS è molto più vicina al "real world", dimostrando significativi benefici dalla terapia con statine anche in caso di normali valori di colesterolemia.

La maggior parte della popolazione occidentale ha elevati livelli di colesterolo. Oggi però l'interesse generale si è spostato verso una strategia di trattamento dell'alto rischio cardiovascolare piuttosto che dell'ipercolesterolemia, con l'obiettivo, quindi, di ridurre il rischio e non i livelli ematici di colesterolo. Ciò non vuol dire che non si debba più tenere in considerazione il valore di colesterolo nel sangue, ma che non dovrebbe essere un riferimento necessario per decidere se iniziare la terapia con statine, così come non è indispensabile conoscere i livelli ematici di piastrine prima di somministrare l'aspirina. Se un paziente è ad alto rischio è necessario ridurre il suo colesterolo, ma proteggerlo ben oltre un singolo numero.

### Qual è la soglia troppo alta di colesterolo? Quale il limite inferiore ottimale?

L'idea di eseguire lo studio HPS nasce da un viaggio che lo sperimentatore Dr. Rory Collins fece in Cina circa 15 anni fa, dove trovò una popolazione con bassi valori di colesterolemia (77 mg/dl in media), principalmente legati alla dieta vegetariana, e bassa mortalità per malattie cardiovascolari (rispetto a quella dei paesi occidentali) nonostante la notevole diffusione del fu-

mo di sigaretta. Da allora nacque l'idea di eseguire uno studio per riconsiderare i livelli ritenuti normali di colesterolemia nei paesi occidentali. Certo, l'idea che nei nostri paesi i livelli ematici di colesterolo fossero troppo alti non è certo una novità, infatti già quindici anni fa sapevamo che i pazienti con colesterolo totale intorno a 120 mg/dL avevano un rischio 4 volte minore di sviluppare malattie coronariche rispetto ai pazienti con colesterolo totale intorno a 200 mg/dl, ma all'epoca ridurre il colesterolo a 120 mg/dl risultava essere inconcepibile. L'efficacia delle statine in prevenzione secondaria nel ridurre i livelli di colesterolemia è stata testata in numerosi studi, il primo dei quali è stato il 4S<sup>9</sup> che ha visto l'impiego della simvastatina (20-40 mg/die) in pazienti affetti da cardiopatia ischemica ed elevati livelli di colesterolo. Lo studio CARE<sup>10</sup> è stato condotto con pravastatina (40 mg/die) su pazienti con pregresso infarto miocardico ma normali livelli di colesterolo, invece lo studio LIPID<sup>11</sup> ancora con pravastatina (40 mg/die) è stato il primo studio che nel 1997 ha mostrato una riduzione della mortalità totale nei pazienti che già avevano malattia cardiovascolare ma con colesterolemia nella media. Mentre nello studio CARE e LIPID veniva suggerita una soglia di colesterolemia intorno a 120 mg/dl, affermando che un'ulteriore riduzione non era associata a maggior vantaggio, l'HPS ha dimostrato in realtà che non esiste questo cut-off, infatti i 7.000 pazienti con colesterolemia inferiore a 120 mg/dl hanno tratto ancora un significativo beneficio con la terapia ipolipemizzante (tab. II). La colesterolemia dovrebbe quindi essere mantenuta più bassa rispetto a quanto precedentemente pensato. L'ipotesi è che esista una correlazione lineare tra valori ematici di colesterolo LDL e rischio di malattia coronarica, senza che si possa individuare con certezza un valore soglia al di sotto del quale i soggetti siano a basso rischio.

Tabella II - Eventi vascolari rispetto ai valori pre-trattamento di colesterolo totale e colesterolo LDL.

<i>Livelli di colesterolo LDL basale (mmol/L)</i>	<i>Statina (n=10.269)</i>	<i>Placebo (n=10.267)</i>
<3.0 (116 mg/dl)	602	761
3.0<3.5	483	655
>3.5 (135 mg/dl)	957	1190
tutti i pazienti	2042	2606
<i>Livelli di colesterolo totale basale (mmol/L)</i>	<i>Statina (n=10.269)</i>	<i>Placebo (n=10.267)</i>
<5.0 (193 mg/dl)	361	476
5.0<6.0	746	965
>6.0 (232 mg/dl)	935	1165
tutti i pazienti	2042	2606
<i>Livelli di colesterolo LDL basale (mg/dL)</i>	<i>Statina (n=10.269)</i>	<i>Placebo (n=10.267)</i>
<100	285	360
100<130	670	881
>130	1087	1365
tutti i pazienti	2042	2607

## Nuovi dati dallo studio HPS

Lo scorso anno è stata presentata un'analisi retrospettiva <sup>12</sup> dei dati del trial HPS in cui è emersa l'efficacia delle statine, in una popolazione di pazienti ad alto rischio, nel ridurre il numero di eventi cardiovascolari maggiori indipendentemente anche dai livelli di proteina C-reattiva (PCR). Se da una parte non c'è dubbio che una popolazione ad alto rischio debba ricevere una terapia con statine, dall'altra rimane l'incertezza su cosa fare in una popolazione a basso rischio in prevenzione primaria. Nella prevenzione secondaria invece, i dati a favore dell'utilizzo di statine sono piuttosto consolidati. La forza di tale terapia deriva sia dalla riduzione del colesterolo sia dai suoi effetti pleiotropici, ma in quale percentuale agiscono questi due fenomeni nella riduzione del rischio è un dato che resta controverso e tuttora da stabilire.

Nel 2011, su *Lancet*, è stato pubblicato un altro lavoro <sup>13</sup> riguardante i dati del prolungato follow-up dello studio HPS eseguito per valutare l'efficacia (in termini di riduzione di eventi vascolari maggiori) e la safety (anche relativamente all'incidenza di cancro) nel lungo periodo del trattamento con simvastatina (40 mg/die). È stato dimostrato che la terapia a lungo termine con statine ha permesso ai pazienti di beneficiare di una riduzione statisticamente significativa degli eventi vascolari maggiori, con dati positivi anche per ciò che riguarda la sicurezza del farmaco, ribadendo il concetto "the earlier the better".

Il colesterolo LDL ed HDL sono noti fattori di rischio di danno vascolare. Recentemente <sup>16</sup> è stata effettuata nello studio HPS anche una valutazione della concentrazione delle particelle lipoproteiche per determinare quale fosse più fortemente predittiva di rischio vascolare. È emerso che in una popolazione a rischio medio, sia il colesterolo, le apolipoproteine e la grandezza delle particelle LDL sono fortemente correlate e possiedono un valore predittivo simile per gli eventi vascolari occlusivi maggiori. Non è invece chiaro il ruolo delle particelle HDL.

## Conclusioni

Nel corso degli ultimi anni, gli studi con statine hanno dimostrato i benefici del trattamento sia in prevenzione primaria che secondaria. Tali vantaggi nei pazienti ad alto o altissimo rischio non dipendono dai valori di colesterolo prima del trattamento, ma dall'entità della riduzione del colesterolo LDL e dal livello di rischio del singolo paziente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *Heart Protection Study Collaborative Group*. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Europ Heart J* 1999; 20:725-41
- 2) *Heart Protection Study Collaborative Group*. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 July 6; 360 (9326):7-22

- 3) *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 13 November; 376(9753):1670-81
- 4) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment on High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Educational Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
- 5) *Scott M. Grundy, James I. Cleeman, C. Noel Bairey Merz, H. Bryan Brewer Jr, Luther T. Clark, Donald B. Hunninghake, Richard C. Pasternak, Sidney C. Smith Jr, Neil J. Stone*. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239
- 6) *Heart Protection Study Collaborative Group*. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-16
- 7) *Downs JR, Clearfield M, Tyroler HA, Whitney EJ, Kruyer W, Langendorfer A, Zagrebelsky V, Weis S, Shapiro DR, Beere PA, Gotto AM*. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TEXCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin. *American Journal of Cardiology* 2001 May 1; 87(9):1074-9
- 8) *The West of Scotland Coronary Prevention Study Group*. The west of Scotland Coronary Prevention study: A trial of cholesterol reduction in scottish men. *Am J of Cardiol* 1995 28 September; 76(9) Supplement 1:113C-117C
- 9) 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 November 19;344 (8934):1383-9
- 10) *Pfeffer MA, Sacks FM, Moyé LA, Brown L, Rouleau JL, Hartley LH, Rouleau J, Grimm R, Sestier F, Wickemeyer W, et al*. Cholesterol and Recurrent Events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. CARE Investigators. *Am J of Cardiol*. 1995 September 28; 76(9):98C-106C
- 11) The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (lipid) study group. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *New England J of Med* 1998 November 5; 339:1349-57
- 12) *Heart Protection Study Collaborative Group*. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011; 377:469-76
- 13) *Heart Protection Study Collaborative Group*. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011 December 10; 378 (9808):2013-20
- 14) *Heart Protection Study Collaborative Group*. The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20,536 high-risk people: a randomised placebo-controlled trial. *BMC Med* 2005 March 16; 3:6
- 15) *Heart Protection Study Collaborative Group*. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:23-33
- 16) *Parish S, Offer A, Clarke R, Hopewell JC, Hill MR, Otvos JD, Armitage J, Collins R*. Heart Protection Study Collaborative Group. Lipids and lipoproteins and risk of different vascular events in the MRC/BHF Heart Protection Study. *Circulation* 2012 May 22; 125(20):2469-78