

**Prevenzione primaria di eventi cardiovascolari con rosuvastatina
in soggetti sani con alti livelli di hs-PCR (JUPITER)**

Le persone sane senza ipercolesterolemia ma con alti livelli di proteina C reattiva dovrebbero assumere statine per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, o potrebbero bastare gli usuali consigli di prevenzione?

Anche chi ha valori normali di colesterolo dovrebbe praticare uno stile di vita salubre: abolizione del fumo, compreso passivo, limitazione nel consumo di cibi grassi di origine animale, moderato e frequente esercizio fisico. Non è certo quale beneficio aggiuntivo a tutto ciò sarebbe garantito da una terapia con statine nel caso costui abbia anche alti valori di infiammazione aspecifica (PCR). Lo studio JUPITER fornisce risultati incoraggianti ma che richiedono una certa cautela interpretativa per la modesta durata dello studio, con conseguente scarsa documentabilità di effetti iatrogeni e incertezza sugli effetti positivi a lungo termine, specie in comparazione a quanto è già possibile ottenere con i consigli di vita salubre. ([Grado di documentazione dell'efficacia](#) = 1b)

Ridker PM et al. (the JUPITER Study Group). Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med. 2008 Nov 9.

[Riassunto su PubMed](#)

[Testo completo su NEJM](#)

Studio clinico controllato in doppio cieco, verso placebo, condotto in ambito ambulatoriale presso 1.315 centri di 26 nazioni, finanziato dall'industria, con allocazione dei pazienti mascherata (e con preventiva selezione di pazienti con buona compliance).

Metà degli IMA e degli ictus cerebrali che colpiscono persone in apparente buona salute accadono in assenza di ipercolesterolemia. Alti valori di proteina C reattiva (PCR, con metodo ad alta sensibilità - alcuni brevetti per questo esame di laboratorio sono detenuti dall'ospedale statunitense ove lavorano alcuni autori dello studio) hanno un discreto valore predittivo di eventi cardiovascolari, indipendente da altri fattori. Con lo studio JUPITER, condotto da un gruppo di ricerca sulla base di dati raccolti dallo sponsor industriale (1.315 centri in 26 nazioni), sono stati arruolati quasi 18.000 pazienti (su 80.000 eligibili; 37.000 esclusi perché ipercolesterolemici con bassa PCR, 35.000 per vari motivi): uomini di oltre 50 e donne di oltre 60 anni di età, senza pregressa malattia CV, con valori di colesterolo LDL < 130 mg/dl e di PCR > 2.0 mg/dl, senza TOS (terapia ormonale sostitutiva), disfunzione epatica, diabete, ipertensione non controllata, neoplasia, artropatie croniche, malattie infiammatorie intestinali, abuso di alcolici o di farmaci. Il 38% erano donne, il 25% di origine ispanica o afroamericana, il 16% assumeva anche aspirina e il 41% era classificato come portatore della cosiddetta "sindrome metabolica" (entità di natura epidemiologica senza chiaro corrispettivo fisiopatologico, non esistendo consenso su cosa si deve intendere per resistenza periferica all'insulina in questi pazienti con plurimi fattori di rischio, *in primis* sovrappeso od obesità, né esistendo consenso su come misurare la resistenza tissutale all'insulina). Il trattamento consisteva in Rosuvastatina 20 mg o placebo, la compliance era alta: il 75% dei pazienti assumeva la terapia consigliata al termine del trial. Il 60% dei pazienti era iperteso, il 30% obeso, e la metà presentava un livello di rischio cardiovascolare superiore al 10% a 10 anni. Lo studio è stato interrotto alla prima analisi intermedia (follow up mediano di 1,9 anni) perché la soglia di efficacia predefinita è stata superata ben prima del periodo inizialmente stimato (5 anni). L'analisi, condotta secondo l'intenzione di trattamento, ha evidenziato per l'end point primario e per i suoi singoli componenti benefici statisticamente significativi per i soggetti in prevenzione con rosuvastatina 20 mg rispetto agli individui trattati con placebo. Il livello di beneficio effettivo è adeguatamente apprezzato calcolando il numero di pazienti che occorre trattare con Rosuvastatina, piuttosto che con placebo, per poter ottenere una unità di beneficio: NNT = Number Needed to Treat. Questo valore sintetizza lo sforzo clinico che è

necessario compiere per ottenere il beneficio stimato con lo studio. Per ogni 82 pazienti trattati con Rosuvastatina piuttosto che con placebo (NNT=82) per quasi 2 anni, un paziente viene protetto dall'outcome "morte per causa CV, IMA, stroke, rivascolarizzazione o ricovero per angina instabile" (outcome composito) e un altro paziente non viene protetto; per i rimanenti 80 pazienti trattati non si può concludere nulla ed essi verosimilmente rimangono a rischio nonostante l'uso della Rosuvastatina. Peraltro questo outcome composito assembla benefici di diverso valore per il paziente: quelli che contano sono meglio rappresentati dagli end point secondari dello studio. I valori di NNT per questi end point secondari erano: 241 per prevenire un IMA, 287 per prevenire un ictus cerebri stroke e 182 per prevenire un decesso da qualsiasi causa, con risultati coerenti in ogni sottogruppo (sesso, classe di età, rischio CV con formula di Framingham – da notare che questa formula sovrastima il rischio, rispetto alla formula del rischio cardiovascolare validata sulla popolazione italiana e quindi applicata in Italia). Infine, è da considerare che il valore di NNT, come qualsiasi altro parametro utile a stimare gli effetti di un intervento, ha un intervallo di confidenza, definito da un valore minore e uno maggiore entro i quali è statisticamente accertato che i dati della popolazione studiata contengano il vero valore ricercato. Per gli esiti clinicamente significativi dello studio JUPITER questi intervalli di confidenza degli NNT sono: 158–508 per prevenire un IMA, 177–758 per prevenire un ictus, e 99–1.088 per prevenire un decesso da qualsiasi causa. In pratica: per ottenere un beneficio, come minimo occorre trattare 158 / 177 / 99 pazienti, di identiche caratteristiche cliniche, per quasi due anni (e nel caso meno favorevole i pazienti da trattare per ottenere una unità di beneficio sarebbero ben 508 / 758 / 1.088).

I trattati con Rosuvastatina non presentavano un eccesso di neoplasie o di miopia ma per essi i curanti riscontravano con maggior frequenza un diabete di nuova insorgenza. Questo dato merita ulteriori approfondimenti, come anche il fatto che è notorio che la maggior parte degli effetti collaterali, anche gravi, si evidenzia oltre i primi due anni di terapia. Del resto anche gli effetti positivi di interventi sugli stili di vita (ad esempio il consiglio di smettere di fumare, con impatto di scala notevolmente maggiore) si manifestano meglio diversi anni dopo l'inizio delle nuove abitudini.

La mancanza di un gruppo di controllo di persone con livelli normali di hsPCR, infine, non consente di apprezzare il peso della infiammazione nello sviluppo delle malattie cardiovascolari.

Ulteriori studi sono necessari prima di applicare nella pratica una strategia di screening (PCR ad alta sensibilità) accoppiata ad una strategia di prevenzione primaria (Rosuvastatina 20 mg). In particolare, la stima dell'impatto clinico di questa strategia va accompagnata con adeguate analisi economiche effettivamente comparative rispetto ad altre strategie.

Questioni aperte

Questo mega-studio (1.315 centri di 26 nazioni diverse) ha arruolato pazienti che fumavano (15%), erano pre-ipertesi (15%), avevano la "sindrome metabolica" (41%), un indice di massa corporea maggiore del normale, un rischio a 10 anni maggiore del livello soglia (50% degli arruolati). In pratica queste persone non erano poi così sane e, nella pratica clinica, sarebbero state trattate con vari farmaci ecc. senza necessità di un nuovo test diagnostico. Inoltre meno del 17% prendeva l'aspirina consigliata, oltre il 25% aveva una pressione sistolica alta. In sostanza, si trattava di gente non ben curata. Se le raccomandazioni pratiche già note fossero state seguite, queste persone sarebbero state seguite in vario modo. Invece si è scelto di selezionare gente grazie ad un nuovo test e di trattarla con un certo farmaco. Come si fa a valutare la *effectiveness* (efficacia pratica) in questo caso? Perché Rosuvastatina non è stata studiata rispetto a quale beneficio aggiuntivo da' rispetto alle altre terapie, che questa gente non poteva avere visto che per entrare nello studio doveva essere apposta selezionata? Il beneficio della Rosuvastatina sarebbe stato più difficile da dimostrare se i ricercatori avessero applicato i consigli terapeutici che normalmente i medici applicano in giro per il mondo, per non parlare se avessero fatto confronti con altre statine (es. quelle equivalenti). Almeno uno dei ricercatori di Boston scrive editoriali e articoli entusiasti sulla cosa ma ha interesse finanziario nel percorso perchè ha co-brevettato il test diagnostico usato in questo studio.

Si tratta forse di un caso di "diagnosticite", nuova malattia che consiste nel lasciar da parte la clinica e la pratica usuale, dire alla gente di fare un nuovo tipo di esame e curare coloro che questo nuovo esame etichettano come "malati", ma curarli con un nuovo farmaco, senza preoccuparsi di confrontare l'apporto diagnostico netto del nuovo test, l'utilizzo di altre terapie consolidate ecc. Commento personale – dott. Michele Tringali

Dicembre 2009 - ASL della Provincia di Pavia e Regione Lombardia (rubrica "5 Stelle" newsletter NoiSanità)