

Lo studio AURORA

Stefania C. Pietanza¹, F. Paolo Schena¹, Corrado Vassanelli²

¹U.O.C. di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Università degli Studi, Policlinico, Bari, ²Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Verona

(G Ital Cardiol 2010; 11 (6): 449-452)

Background. Nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare le statine determinano una riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari, ma non è stata ancora dimostrata la loro efficacia nei pazienti in emodialisi.

Metodi. È stato condotto uno studio prospettico, in doppio cieco, randomizzato, multicentrico a livello internazionale al quale hanno partecipato 2776 pazienti, di età compresa tra 50 e 80 anni, sottoposti a trattamento emodialitico. I pazienti sono stati randomizzati a rosuvastatina 10 mg/die o placebo. L'endpoint primario era rappresentato da un composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale. Gli endpoint secondari comprendevano la mortalità per ogni causa e gli eventi cardiaci e vascolari individuali.

Risultati. A 3 mesi, nei pazienti trattati con rosuvastatina è stata osservata una riduzione dei livelli di colesterolo LDL in media del 43% rispetto ad un valore basale di 100 mg/dl (2.6 mmol/l). Durante un follow-up mediano di 3.8 anni, l'endpoint primario si è verificato in 396 pazienti del gruppo rosuvastatina e in 408 pazienti del gruppo placebo [rispettivamente 9.2 e 9.5 eventi per 100 pazienti-anno; hazard ratio per l'endpoint composito nel gruppo rosuvastatina vs placebo 0.96; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.84-1.11; p = 0.59]. La rosuvastatina non ha dimostrato di ridurre nessuno dei singoli componenti dell'endpoint primario, né la mortalità totale (13.5 vs 14.0 eventi per 100 pazienti-anno; hazard ratio 0.96; IC 95% 0.86-1.07; p = 0.51).

Conclusioni. Nei pazienti in emodialisi, l'inizio del trattamento con rosuvastatina ha determinato una riduzione del colesterolo LDL, ma non ha comportato alcun effetto significativo sull'endpoint primario composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale. [N Engl J Med 2009; 360: 1395-407]

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. F. Paolo Schena
U.O.C. di Nefrologia,
Dialisi e Trapianto
Università degli Studi
Policlinico
Piazza Giulio Cesare, 11
70124 Bari
E-mail: fp.schena@
nephro.uniba.it

Prof. Corrado Vassanelli
Divisione di Cardiologia
Dipartimento di Scienze
Biomediche e Chirurgiche
Università degli Studi
Ospedale Maggiore
Piazzale Stefani, 1
37126 Verona
E-mail:
corrado.vassanelli@
univr.it

Il punto di vista di Stefania C. Pietanza e F. Paolo Schena

È ormai noto che i pazienti con insufficienza renale cronica terminale in trattamento sostitutivo emodialitico presentano un importante incremento del rischio cardiovascolare; pertanto ridurre tale mortalità rappresenta un'importante sfida. A tale proposito, se da un lato l'utilizzo delle statine si è dimostrato di grande efficacia nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari in particolari categorie di pazienti¹, dall'altro finora non erano disponibili dati certi sulla validità della loro somministrazione nei pazienti in emodialisi. Inoltre, si deve tenere presente che in questa categoria di soggetti i livelli di colesterolo LDL possono essere normali o addirittura bassi, per cui persiste una particolare incertezza sull'impiego della terapia ipolipemizzante. L'unico trial effettuato in precedenza su questa tipologia di popolazione è stato lo studio 4D (German Diabetes and Dialysis Study)², che ha valutato l'impiego dell'atorvastatina (20 mg/die) su 1255 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 in trattamento emodialitico. I risultati non

mostravano una riduzione significativa dell'endpoint composito, rappresentato da morte per cause cardiache, ictus ed infarto miocardico, per cui si concludeva che l'atorvastatina non riduce il rischio cardiovascolare nei pazienti uremici cronici in trattamento dialitico.

Recentemente, lo studio AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events)³, trial randomizzato, in doppio cieco, controllato e multicentrico, ha cercato di valutare gli effetti della terapia a base di rosuvastatina (10 mg/die) in una coorte di 2776 pazienti in emodialisi. I risultati dimostrano un effetto non significativo del farmaco sull'endpoint composito (infarto miocardico, ictus e morte per cause cardiovascolari) e nei singoli endpoint. Questi risultati potrebbero indurre ad abbandonare l'ipotesi della possibilità di ridurre il rischio cardiovascolare in questa categoria di pazienti tramite l'uso delle statine. Bisogna però considerare che lo studio includeva pazienti con i livelli basali di colesterolo LDL non elevati, come del resto atteso in questa categoria di soggetti.

Ulteriore elemento di riflessione risiede nell'età dei soggetti arruolati, compresa tra i 50 e gli 80 anni, considerando che il rischio cardiovascolare colpisce tutte le fasce di età dei pazienti emodializzati ma è più alto in quelli più giovani.

Per interpretare con completezza i dati emersi da questo studio, e comprendere il perché del mancato effetto della rosuvastatina sulla riduzione del rischio cardiovascolare, è necessario soffermarsi sulle caratteristiche dei pazienti emodializzati. Infatti l'alta percentuale di morte per cause cardiovascolari in questa popolazione non può essere giustificata esclusivamente dai tradizionali fattori di rischio coronarico⁴. Nella popolazione generale la principale causa di malattia cardiovascolare è rappresentata dalle lesioni ateromasiche coronariche, mentre nei pazienti emodializzati è da attribuire all'ipertrofia del ventricolo sinistro e alle calcificazioni aortiche, ed in parte alle aritmie o a morte improvvisa⁵.

L'aterosclerosi riconosce come causa anche lo stress ossidativo, identificato come il processo fisiopatologico chiave della malattia cardiovascolare nei pazienti uremici⁶. Questo concetto risulta pienamente condivisibile se si considera che, oltre alla patologia cardiovascolare, la seconda causa di mortalità dei pazienti uremici cronici è costituita dalle infezioni, documentate da elevati livelli di proteina C-reattiva (PCR). Inoltre i pazienti uremici malnutriti hanno un rischio relativo di mortalità che correla con l'ipalbuminemia ma, pur essendo la malnutrizione interrelata con l'infiammazione, ognuno di questi fattori contribuisce al rischio cardiovascolare in maniera indipendente. Anche l'iperomocisteinemia, di frequente riscontro nei pazienti uremici, è considerata un fattore di rischio. L'uso prolungato di cateteri venosi centrali e l'impiego di membrane bioincompatibili aumentano lo stress ossidativo e conseguentemente il rischio cardiovascolare.

L'importanza del rapporto tra PCR e statine è stata evidenziata in un'analisi *post-hoc* dello studio 4D⁷ che ha valutato la correlazione tra terapia con atorvastatina, PCR (utilizzata come marker infiammatorio) ed endpoint composito cardiovascolare (infarto miocardico, morte improvvisa e ictus). I dati ottenuti dimostrano che la PCR si elevava o permaneva ad alti livelli nel gruppo placebo mentre nei pazienti che ricevevano atorvastatina i valori risultavano stabili. Analogamente, nello studio AURORA, l'impiego della rosuvastatina mostrava una riduzione dell'11.5% dei livelli di PCR. La conferma dell'effetto positivo sui valori di PCR è dimostrata dal recente trial JUPITER (Justification for Use of Statins in Prevention)⁸ in cui la rosuvastatina ne riduceva gli elevati livelli in soggetti apparentemente sani senza dislipidemia. Inoltre si osservava una significativa riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori.

In conclusione, sebbene lo studio AURORA abbia dimostrato che la somministrazione della rosuvastatina nei pazienti in emodialisi non sia associata ad una riduzione degli eventi cardiovascolari, essa tuttavia riduce i livelli di colesterolo LDL e di PCR, rallentando in tal modo la progressione del processo aterosclerotico. La somministrazione delle statine negli emodializzati può essere giustificata anche in ragione della bassa incidenza degli effetti collaterali, per l'assenza di casi di rabdomiolisi e la bassa frequenza dell'incremento della creatinina. Restano tuttavia alcu-

ni interrogativi, come ad esempio se la terapia con statine perda la sua efficacia con il progredire della malattia renale cronica. Queste problematiche potrebbero trovare una risposta alla conclusione del trial SHARP (Study of Heart and Renal Protection)⁹, nell'intento di valutare l'effetto benefico della terapia combinata (simvastatina ed ezetimibe) in 9000 pazienti con malattia renale cronica di cui alcuni in terapia conservativa ed altri in trattamento sostitutivo sia emodialitico che peritoneodialitico.

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. Wanner C, Krane V, Marz W, et al, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
3. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al, for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.
4. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3): S112-S119.
5. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-52.
6. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524-38.
7. Krane V, Winkler K, Drechsler C, Lilienthal J, Marz W, Wanner C, for the German Diabetes Dialysis Study Group. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 74: 1461-7.
8. 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.
9. Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003; 84: S207-S210.

Il punto di vista di Corrado Vassanelli

Nei pazienti con nefropatia cronica è frequente la malattia aterosclerotica, cui contribuisce anche la dislipidemia. La dislipidemia nella nefropatia è caratterizzata da livelli elevati di lipoproteine aterogene ricche di trigliceridi come quelle a densità intermedia, le LDL, piccole dense e bassi livelli HDL conseguenti all'insulino-resistenza, allo stress ossidativo ed allo stato infiammatorio.

L'elevata morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con nefropatia terminale¹ ha portato a considerare l'uso delle statine, che hanno documentata efficacia nel ridurre la mortalità cardiovascolare in pazienti con malattia coronarica e i fattori di rischio cardiovascolare.

Analisi *post-hoc* di pochi studi clinici di intervento avevano ipotizzato che l'uso di statine portasse ad una riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti negli stadi iniziali di nefropatia rispetto a quelli terminali^{2,3}. Tuttavia,

uno studio randomizzato in diabetici in emodialisi (German Diabetes and Dialysis Study - 4D) non ha documentato alcun beneficio rispetto al placebo⁴.

Lo studio AURORA (A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events)⁵ è uno studio randomizzato, a doppio cieco, controllato, multicentrico finalizzato a valutare l'effetto di rosuvastatina in pazienti diabetici e non diabetici, in dialisi, di età compresa tra 50 ed 80 anni. L'endpoint primario era il tempo ad un evento cardiovascolare maggiore (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte per cause cardiovascolari). Endpoint secondari includevano la mortalità per tutte le cause, la morte per cause cardiovascolari e non, la sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari e procedure sull'accesso vascolare per la dialisi. Venivano esclusi i pazienti già in terapia con statine.

Sono stati arruolati più di 2700 pazienti. La percentuale di diabetici era del 19.3%. La colesterolemia media 175 mg/dl, il colesterolo LDL 99 mg/dl, i trigliceridi 155 mg/dl. Il valore mediano di proteina C-reattiva (PCR) era 5 mg/l.

Ad un follow-up medio di 3.2 anni, non sono state riscontrate differenze significative in tutti gli endpoint tra i gruppi placebo e trattamento attivo, nonostante una riduzione significativa dei livelli di colesterolo LDL e di PCR ad alta sensibilità nel gruppo rosuvastatina⁵. Questi risultati sembrano confermare quelli ottenuti nello studio precedente in pazienti diabetici in dialisi⁴.

Dobbiamo meravigliarci dei risultati non positivi dello studio AURORA?

Lo stesso disegno dello studio AURORA appare non ben definito, non essendo dichiarato come uno studio di intervento su un fattore di rischio quale la dislipidemia o finalizzato a dimostrare l'efficacia "pleiotropica" della terapia con statine.

Al di là delle citate peculiarità nel profilo lipidico, la relazione tra livelli di colesterolo ed eventi vascolari dei pazienti in dialisi non è chiara poiché in alcuni studi è stata riportata un'associazione negativa tra livelli di colesterolo totale e mortalità, a causa dell'effetto confondente dell'infiammazione e della morbilità vascolare e non vascolare⁶. In un piccolo studio prospettico, una terapia aggressiva ipolipemizzante era efficace nel ridurre lo spessore intima-media della carotide nei pazienti con malattia coronarica senza nefropatia avanzata ma non nei pazienti con nefropatia avanzata⁷.

La ricerca di un *target* terapeutico ha portato alla selezione di una popolazione certamente uniforme per una caratteristica (il trattamento dialitico) ma non ben identificata dal punto di vista fisiopatologico. Tranne la PCR ad alta sensibilità, non sono stati determinati i fattori di rischio cardiovascolare non tradizionali, specifici dell'uremia, che certamente cooperano alla comparsa di eventi cardiovascolari ed alla prognosi infausta di questi pazienti. Peraltro, la riduzione del 43% dei livelli di colesterolo LDL è stata sovrapponibile a quella di altri studi controllati di statine in pazienti in dialisi ma è stata inferiore la riduzione dei livelli di PCR ad alta sensibilità (11.5 vs 48%)^{8,9}. In un'analisi *post-hoc* dello studio 4D, la mediana della PCR era sovrapponibile a quella dello studio AURORA; il rischio cardiovascolare aumentava con i quartili della PCR, ma in nessun gruppo si otteneva una riduzione degli eventi car-

diovascolari con il trattamento con atorvastatina, nonostante i livelli di colesterolo LDL fossero più elevati che nei pazienti dello studio AURORA¹⁰.

Non è chiaro se le curve relative alle variazioni dei lipidi siano calcolate come *intention-to-treat* o solo sui pazienti rimasti nel protocollo: se non tutti i soggetti sono stati valutati, la stima ne risulta distorta.

La distribuzione della PCR è chiaramente asimmetrica, come si evince dall'asimmetria della mediana rispetto al range interquartile. Correttamente gli autori hanno utilizzato un test non parametrico, ma poi di fatto confrontano solo la variazione a 3 mesi e riportano nel grafico solo quella fino ad 1 anno. Non è quindi noto quale sia l'andamento temporale, se vi sia una stabilizzazione, come accade per i parametri lipidici, o se l'effetto si perda nel tempo.

I pazienti dello studio 4D, che dovevano essere in dialisi da meno di 2 anni come criterio di inclusione (rispetto alla media di 3.5 anni dell'AURORA), ma erano diabetici e con valori di colesterolo più elevati, hanno presentato un'incidenza dello stesso endpoint composito del 38%, rispetto al 9.5% dell'AURORA. La discrepanza è da attribuire alla selezione dei pazienti (limiti di età, inclusione di pazienti senza precedente terapia con statine) e non alla modalità di calcolo, poiché nell'AURORA il valore è un tasso (ed è indicato quindi come incidenza per 100 pazienti-anno) ma nello studio 4D pur indicandolo come percentuale, lo definisce *rate*, quindi tasso.

Inoltre, vi possono essere stati dei *bias* di selezione, che hanno portato all'esclusione dei pazienti in cui fosse indispensabile una terapia con statine.

Permangono, inoltre, alcuni punti critici che interferiscono con una corretta interpretazione dei risultati. La durata del follow-up ha media di 3.2 anni, con un massimo di 5.6 (le curve di Kaplan-Meier sono infatti disegnate fino a 5 anni) ma la durata media dell'esposizione al farmaco è stata di 2.4 anni (mediana 2.2 anni) per cui ciò che accade nella seconda metà del follow-up è di dubbia interpretazione.

È sempre più frequente negli studi clinici di medicina cardiovascolare l'uso di endpoint principali combinati spesso per la necessità di dimostrare l'efficacia biologica e la significatività statistica dell'intervento terapeutico. L'uso di endpoint compositi è giustificato dall'assunto che l'effetto su ciascuna delle componenti sarà simile¹¹. Nello studio AURORA questa modalità appare problematica a causa del meccanismo d'azione dell'intervento che (se presente) può agire in modo difforme sulle varie componenti^{12,13}.

Se poi si valuta il tempo all'evento, l'impatto di alcuni eventi influenza la comparsa di altri: ad esempio, la morte è chiaramente non equivalente ad altri eventi non fatali¹⁴. Inoltre, nell'analisi della sopravvivenza, la combinazione di morte con altri eventi può portare a interpretazioni distorte conseguenti alla "competizione" tra rischi, poiché, ad esempio, pazienti che muoiono precocemente non potranno manifestare eventi non fatali successivi¹⁵.

Il fatto, poi, che non vi siano differenze significative tra le componenti dell'endpoint principale non è per nulla sorprendente, visto che lo studio era stato dimensionato alla stima dell'endpoint composito. L'incidenza dell'endpoint nel calcolo della dimensione del campione era stata ipotizzata dell'11%, anche se di fatto il tasso è del 9.5%.

La ricaduta pratica di studi non positivi (o negativi) può essere ancor peggiore dell'assenza di prova di efficacia scientifica. Si potrebbe essere infatti tentati, nella pratica clinica, di non trattare più con statine tutti pazienti con nefropatia terminale, considerando tale condizione come un punto di non ritorno dal punto di vista cardiovascolare. Se oggi è più forte l'evidenza che una terapia con statine non dovrebbe essere iniziata in pazienti in dialisi con livelli di colesterolo LDL moderatamente elevati, questo non significa abbandonare la prevenzione primaria in pazienti con minor compromissione renale e fattori di rischio cardiovascolare né la ricerca di *target* terapeutici cardiovascolari basati su elementi fisiopatologici specifici allo stadio uremico^{16,17}.

A più di 200 anni di distanza, suona ancora attuale l'affermazione di Voltaire che sosteneva (cinicamente?) che "I dottori sono uomini che prescrivono medicine di cui conoscono poco, per curare malattie di cui conoscono meno, in esseri umani di cui conoscono nulla".

Bibliografia

1. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2644-8.
2. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1557-63.
3. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al, for the TNT Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1448-54.
4. Wanner C, Krane V, Marz W, et al, for the German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.
5. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al, for the AURO-RA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-407.
6. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. *JAMA* 2004; 291: 451-9.
7. Fathi R, Isbel N, Short L, Haluska B, Johnson D, Marwick TH. The effect of long-term aggressive lipid lowering on ischemic and atherosclerotic burden in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 45-52.
8. Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB. Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1213-7.
9. Diepeveen SH, Verhoeven GW, Van Der Palen J, et al. Effects of atorvastatin and vitamin E on lipoproteins and oxidative stress in dialysis patients: a randomised-controlled trial. *J Intern Med* 2005; 257: 438-45.
10. Krane V, Winkler K, Drechsler C, Lilienthal J, Marz W, Wanner C, for the German Diabetes Dialysis Study Group. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int* 2008; 74: 1461-7.
11. Montori VM, Permyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, et al. Validity of composite end points in clinical trials. *BMJ* 2005; 330: 594-6.
12. Serafin Z, Laskowska K, Marzec M, Sinjab TA, Lasek W, Wlodarczyk Z. Coronary artery calcium distribution and interscan measurement variability in end-stage renal and coronary heart disease patients. *Acta Radiol* 2009; 50: 288-95.
13. Tong LL, Mehrotra R, Shavelle DM, Budoff M, Adler S. Poor correlation between coronary artery calcification and obstructive coronary artery disease in an end-stage renal disease patient. *Hemodial Int* 2008; 12: 16-22.
14. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA* 2003; 289: 2554-9.
15. Lauer MS, Topol EJ. Clinical trials - multiple treatments, multiple end points, and multiple lessons. *JAMA* 2003; 289: 2575-7.
16. Shah DS, Polkinghorne KR, Pellicano R, Kerr PG. Are traditional risk factors valid for assessing cardiovascular risk in end-stage renal failure patients? *Nephrology (Carlton)* 2008; 13: 667-71.
17. Akdag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S, et al. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: a 5-year prospective study. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: c99-c105.