- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.86.172 Sun, 28 Apr 2024, 09:07:14

Risultati dei trial con statine nelle sindromi coronariche acute

Aldo Pietro Maggioni

Centro Studi ANMCO, Firenze

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 2-12): 13S-16S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Aldo Pietro Maggioni

Centro Studi ANMCO
Via La Marmora, 34
50121 Firenze
E-mail:
centro_studi@anmco.it

Le conoscenze attuali riguardo all'impiego delle statine nei pazienti con sindrome coronarica acuta derivano fondamentalmente da due categorie di evidenze: studi osservazionali e trial clinici randomizzati. Gli studi di osservazionali, sebbene abbiano alcuni limiti metodologici che non consentono di equipararli ai trial randomizzati, possono fornire ugualmente informazioni di rilievo, specialmente se le loro dimensioni sono ragguardevoli.

I due studi osservazionali più ampi in cui è stato esaminato il trattamento con statine nelle fasi acute dell'infarto miocardico e dell'angina instabile sono un'analisi *post-hoc* dei trial SYMPHONY (Sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-Acute Coronary Syndromes)[1,2] e uno studio eseguito sui dati del registro statunitense NRMI-4 (National Registry of Myocardial Infarction 4). I trial SYMPHONY sono due studi randomizzati in cui sono stati arruolati pazienti affetti da sindromi coronariche acute con o senza sopraslivellamento del tratto ST. Durante questi trial, il cui scopo era di eseguire un confronto randomizzato tra due trattamenti antiaggreganti, sono state raccolte informazioni dettagliate sulla situazione clinica di tutti i partecipanti, compreso l'uso di statine. La revisione dei dati ha permesso di identificare 12 365 pazienti che non avevano mai assunto statine prima dell'evento acuto; tali pazienti sono stati inclusi in una coorte osservazionale nella quale sono stati valutati gli effetti del trattamento precoce con una statina[3]. In questa coorte, 3952 soggetti erano stati trattati con statine secondo il giudizio clinico degli sperimentatori, in maniera non randomizzata, mentre i restanti 8413 pazienti non avevano assunto farmaci ipolipemizzanti. Il trattamento era stato iniziato entro i primi 4 giorni successivi all'evento indice, con una mediana di 2 giorni. La valutazione degli outcome è stata effettuata a 90 giorni e comprendeva i seguenti eventi: morte, morte o infarto miocardico, morte, infarto miocardico o ictus cerebrale. I risultati dello studio, aggiustati per le covariate e per il *propensity score*, hanno mostrato che la somministrazione di statine non ha prodotto vantaggi prognostici significativi rispetto all'assenza di trattamento. Gli autori hanno concluso, quindi, che non esisteva una correlazione tra la terapia precoce con statine e l'incidenza degli eventi cardiovascolari a 3 mesi, sebbene un'analisi dei sottogruppi abbia suggerito che il beneficio clinico del trattamento fosse maggiore nei pazienti con concentrazioni di colesterolo elevate.

Il registro statunitense degli infarti miocardici NRMI-4 è un database molto vasto in cui sono stati inclusi oltre 300 000 pazienti con infarto miocardico acuto, con o senza sopraslivellamento del tratto ST. Sui dati di questo registro è stata effettuata un'analisi[4] basata sulla suddivisione dei pazienti in quattro gruppi, in funzione dell'uso di statine prima e dopo l'evento indice: 1) pazienti già trattati con statine, che hanno proseguito il trattamento anche dopo l'evento (gruppo sì/sì, n = 17 118); 2) pazienti non trattati precedentemente con statine, che hanno iniziato il trattamento entro le prime 24 h successive all'evento (gruppo no/sì, n = 21 978); 3) pazienti non trattati precedentemente con statine, che non hanno iniziato il trattamento neppure dopo l'evento (gruppo no/no, n = 126 128); 4) pazienti già trattati con statine, che hanno sospeso il trattamento dopo l'evento (gruppo sì/no, n = 9411). Quest'ultima circostanza non è del tutto inconsueta, poiché in occasione del ricovero ospedaliero per un even-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.86.172 Sun, 28 Apr 2024, 09:07:14

to acuto vi è la tendenza a focalizzare i provvedimenti terapeutici sulla risoluzione dell'evento stesso, rinviando il ripristino delle terapie preesistenti al momento della dimissione. Nello studio NRMI-4 l'endpoint era rappresentato dagli eventi clinici intraospedalieri: shock, scompenso cardiaco, rottura di cuore, reinfarto, tachicardia/fibrillazione ventricolare e morte. Le analisi hanno dimostrato che nei due gruppi di pazienti che sono trattati con statine fin dalle prime 24 h successive all'infarto miocardico (gruppi sì/sì e no/sì) si è verificata una riduzione significativa degli eventi rispetto ai pazienti che non sono stati trattati dopo l'evento acuto (gruppi no/no e sì/no) (Figura 1). L'effetto favorevole del trattamento precoce con statine è risultato particolarmente evidente in termini di mortalità, un endpoint "hard" che, date le notevoli dimensioni dello studio, può essere considerato senz'altro attendibile. È opportuno sottolineare non solo che i due gruppi trattati precocemente con statine hanno ottenuto lo stesso beneficio clinico indipendentemente dal fatto che stessero assumendo o meno una statina prima dell'evento, ma anche che tale beneficio è risultato significativo sia rispetto ai pazienti mai trattati con statine (gruppo no/no) sia – abbastanza sorprendentemente – rispetto ai pazienti che hanno sospeso le statine solo dopo l'infarto (gruppo sì/no). Lo stesso andamento è stato osservato anche nell'analisi multivariata, indipendentemente dalla presenza o meno di un sopraslivellamento del tratto ST. Il limite principale di questo studio è rappresentato dalla sua natura osservazionale. Ciò nonostante, se si considera che negli Stati Uniti la durata media della degenza ospedaliera nei pazienti infartuati è < 7 giorni, si deve prendere atto che la riduzione di mortalità associata alla terapia con statine si è manifestata in un lasso di tempo estremamente ridotto. Gli autori concludono che lo studio rappresenta la più solida evidenza clinica attualmente disponibile a favore dell'ipotesi che le statine esercitino un effetto cardioprotettivo diretto e precoce in pazienti con infarto miocardico acuto; come nel caso del SYMPHONY, tuttavia, si auspica l'esecuzione di trial clinici randomizzati per stabilire in via definitiva se tale effetto sia realmente presente o meno.

Riassumendo, i principali studi osservazionali hanno fornito dati contrastanti in termini di efficacia: lo studio SYMPHONY non ha evidenziato benefici clinici significativi derivanti dal trattamento precoce con statine, mentre l'NRMI-4 ha mostrato un vantaggio prognostico considerevole. Un aspetto che emerge con chiarezza da entrambi gli studi è rappresentato dal fatto che le statine, somministrate precocemente in pazienti con sindromi coronariche acute, sono risultate associate a un profilo di sicurezza favorevole; nonostante l'elevato numero di pazienti trattati, infatti, nelle coorti osservazionali non sono stati segnalati problemi di tollerabilità significativi. Gli studi presentano una certa eterogeneità dal punto di vista della definizione di "precocità" del trattamento: nel SYMPHONY le statine sono state somministrate dopo una mediana di 2 giorni dall'insorgenza dell'evento acuto, mentre nell'NRMI-4 la terapia ha avuto inizio entro le prime 24 h. Sebbene le analisi statistiche siano state adeguatamente aggiustate con procedure efficaci e attendibili, rimane un margine di incertezza metodologico legato al disegno sperimentale di tipo osservazionale; pertanto, tutti gli autori hanno sostenuto la necessità di trial randomizzati progettati specificamente per valutare l'efficacia delle statine in questo contesto.

I trial randomizzati in cui è stato analizzato l'effetto del trattamento precoce con statine in pazienti con sindromi coronariche acute, e che fossero incentrati esclusivamente sugli eventi clinici e non sui meccanismi di azione, sono sostanzialmente due, lo studio MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) e lo studio PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy). Nel trial MIRACL[5], pubblicato nel 2001, sono stati arruolati 3086 pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. I par-

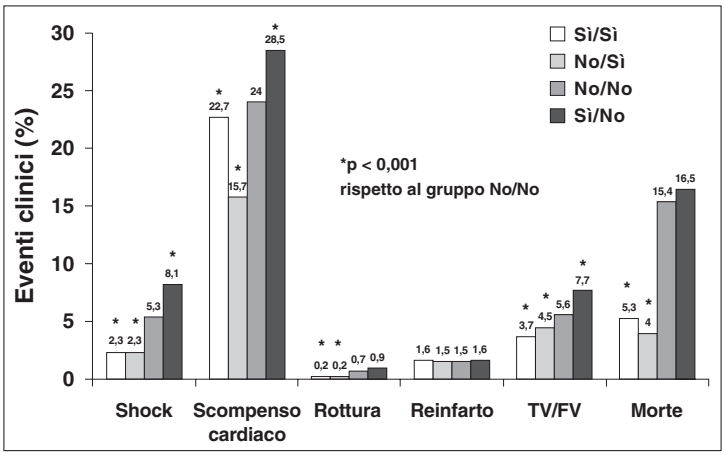


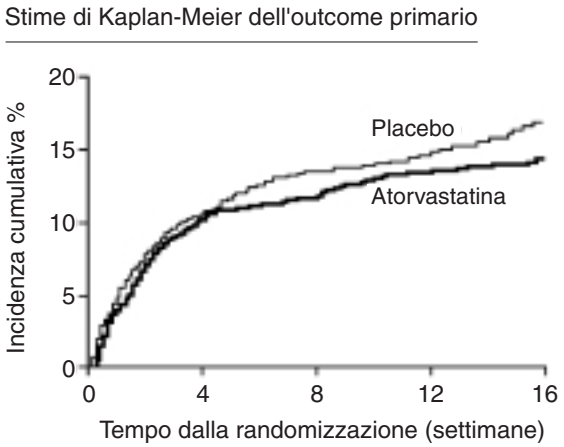
Figura 1. *Registro NRMI-4: effetto del trattamento precoce con statine sugli eventi clinici. FV = fibrillazione ventricolare; TV = tachicardia ventricolare. Da Fonarow et al.[4]; modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.86.172 Sun, 28 Apr 2024, 09:07:14

tecipanti sono stati randomizzati al trattamento con atorvastatina 80 mg/die o con placebo, cominciando la somministrazione entro 24-96 h dall'esordio della sintomatologia (mediana 63 h). L'endpoint primario, di tipo composito, comprendeva la morte, l'infarto miocardico non fatale, l'arresto cardiaco con rianimazione e l'ischemia miocardica ricorrente con necessità di ricovero ospedaliero. Gli esiti della terapia sono stati valutati a 16 settimane. Lo studio ha dimostrato che il trattamento precoce con atorvastatina ad alte dosi ha ridotto significativamente l'incidenza cumulativa degli eventi cardiovascolari rispetto al placebo (Figura 2), sia pure con una significatività statistica borderline (p = 0.048). La maggior parte della differenza tra i due trattamenti è risultata attribuibile all'effetto favorevole esercitato da atorvastatina sull'ischemia miocardica ricorrente; questo endpoint, sebbene fosse il più "soft" tra quelli esaminati nello studio, corrisponde all'evento che si verifica più frequentemente nei pazienti post-infartuati. Gli autori hanno concluso dunque che, malgrado i limiti rappresentati da una significatività statistica non elevatissima e da un effetto terapeutico manifestatosi prevalentemente su un endpoint "soft", il trattamento precoce con atorvastatina 80 mg riduce gli eventi ischemici ricorrenti in pazienti con sindrome coronarica acuta, particolarmente in rapporto agli episodi di ischemia sintomatica che richiedono un ricovero ospedaliero.

Il trial PROVE-IT[6] è stato pubblicato nel 2004 e ha preso in esame 4162 pazienti affetti da sindromi coronariche acute con o senza sopraslivellamento del tratto ST. Contrariamente allo studio precedente, in cui la statina è stata confrontata con placebo, questo trial ha messo a confronto due strategie terapeutiche basate entrambe sulle statine: il trattamento convenzionale con pravastatina 40 mg/die e il trattamento più aggressivo con atorvastatina 80 mg/die. La somministrazione dei farmaci ha avuto inizio entro i primi 10 giorni dall'insorgenza dell'evento acuto e il tempo mediano trascorso tra l'esordio dei sintomi e l'avvio del trattamento è stato di 7 giorni. L'endpoint primario, valutato dopo 30 giorni di terapia, era di tipo composito e comprendeva i seguenti eventi, morte per qualsiasi causa, infarto miocardico, angina instabile con necessità di ricovero ospedaliero, procedure di rivascolarizzazione (intervento coronarico percutaneo o impianto di bypass aortocoronarico) e ictus cerebrale. Il principale parametro di efficacia dello studio era il tempo alla prima insorgenza di una delle componenti dell'endpoint primario. Il trial è stato progettato come uno studio di non inferiorità, cioè per verificare l'ipotesi che pravastatina 40 mg fosse equivalente ad atorvastatina 80 mg in termini di efficacia. I risultati osservati non hanno consentito di stabilire l'equivalenza tra pravastatina e atorvastatina in base ai criteri predefiniti, ma hanno messo in evidenza la superiorità del trattamento con atorvastatina ad alte dosi per la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con sindrome coronarica acuta. Dopo 2 anni di trattamento, infatti, atorvastatina 80 mg ha ridotto significativamente del 16% (intervallo di confidenza 95%, 5-26%; p = 0.005) il rischio dell'endpoint primario rispetto a pravastatina 40 mg, determinando una riduzione assoluta del rischio stesso pari al 3.9% (rispettivamente 22.4 vs 26.3%). Le curve di incidenza dell'endpoint primario si sono separate precocemente e hanno continuato a divergere per l'intero periodo di trattamento, dimostrando dunque che il beneficio della terapia ipocolesterolemizzante intensiva è aumentato con il tempo (Figura 3). L'analisi delle singole componenti degli endpoint ha rivelato che atorvastatina ha esercitato l'effetto quantitativamente più consistente sull'angina instabile, sulle procedure di rivascolarizzazione e sull'endpoint secondario comprendente l'infarto miocar-

A



B

Insorgenza dei singoli eventi cardiovascolari

Evento	Pazienti (%)		
	Placebo (n = 1548)	Atorvastatina (n = 1538)	RR (IC 95%)
Morte e/o IM acuto non fatale	10.9	10.1	0.75-1.13
Morte	4.4	4.2	0.67-1.31
IM acuto non fatale	7.3	6.6	0.69-1.16
Arresto cardiaco con rianimazione	0.6	0.5	0.33-2.06
Ischemia miocardica sintomatica ricorrente con presenza di segni obiettivi e necessità di un nuovo ricovero d'urgenza	8.4	6.2	0.57-0.95
Tutti gli eventi	17.4	14.8	0.70-1.00

Figura 2. *Trial MIRACL: effetto del trattamento precoce con atorvastatina o placebo sull'incidenza cumulativa dell'endpoint primario* (A) *e sull'insorgenza dei singoli eventi cardiovascolari* (B). *IC = intervallo di confidenza; IM = infarto miocardico; RR = rischio relativo. Da Schwartz et al.*[5]*, modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.133.86.172 Sun, 28 Apr 2024, 09:07:14

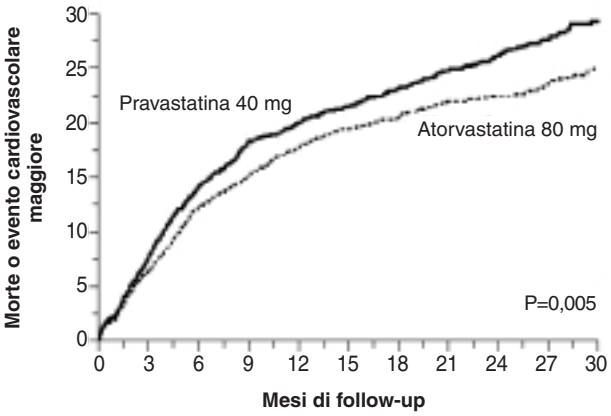


Figura 3. *Trial PROVE-IT: effetto del trattamento con pravastatina 40 mg o atorvastatina 80 mg sull'incidenza dell'endpoint primario.*

dico, la rivascolarizzazione coronarica e la morte per cardiopatia ischemica. In base all'analisi dei sottogruppi, i pazienti con concentrazioni di colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (LDL) ≥ 125 mg/dl hanno ottenuto dal trattamento ipocolesterolemizzante intensivo un beneficio significativamente superiore rispetto ai pazienti con concentrazioni < 125 mg/dl ($p = 0.02$), mentre in tutti gli altri sottogruppi l'effetto di atorvastatina 80 mg è risultato simile. I due farmaci sono stati entrambi ben tollerati e il loro profilo di sicurezza è apparso sostanzialmente sovrapponibile, se si eccettua un lieve eccesso di episodi di ipertransaminasemia nel gruppo atorvastatina (3.3 vs 1.1%). I tassi di interruzione del trattamento per eventi avversi e l'incidenza delle mialgie e degli aumenti della creatinchinasi non sono risultati significativamente differenti tra i due gruppi. Inoltre, nessuno dei trattamenti ha causato l'insorgenza di rabdomiolisi. I limiti di questo studio consistono nel fatto che l'endpoint composito primario comprendeva sia eventi "hard" sia eventi "soft", che la superiorità del trattamento con atorvastatina è risultata più evidente in relazione agli eventi "soft" e meno evidente in relazione a quelli "hard", che l'inizio della terapia è stato relativamente tardivo rispetto all'esordio dei sintomi e che l'effetto favorevole della statina è sembrato limitarsi quasi esclusivamente ai pazienti con concentrazioni di colesterolo LDL più elevate. Gli autori hanno concluso che, in pazienti con sindrome coronarica acuta recente, la terapia ipolipemizzante aggressiva con statine esercita un effetto protettivo più marcato nei confronti della morte e degli eventi cardiovascolari maggiori, rispetto al regime standard a dosaggi convenzionali. Questi risultati indicano che tali pazienti traggono beneficio da una riduzione precoce e persistente del colesterolo LDL fino a livelli sensibilmente inferiori a quelli attualmente raccomandati.

In definitiva, questa rapida panoramica sugli studi osservazionali e sui trial clinici randomizzati conferma l'esistenza di una forte raccomandazione all'impiego delle statine in tutti i pazienti con esiti di sindromi coronariche acute, cioè in un contesto di prevenzione secondaria. La riduzione degli eventi cardiovascolari è proporzionale alla riduzione delle concentrazioni di colesterolo LDL, pertanto in questo contesto il meccanismo più convincente alla base del beneficio clinico delle statine rimane tuttora l'effetto ipolipemizzante. Il trattamento con statine è sicuro e ben tollerato anche quando viene somministrato in fase acuta: le evidenze a favore di questa considerazione provengono da studi osservazionali, ma data la numerosità delle popolazioni esaminate si possono ritenere attendibili, omogenee e solide. Rimane ancora aperto, invece, il problema di verificare in maniera inoppugnabile l'efficacia delle statine nelle fasi realmente molto precoci delle sindromi coronariche acute: a tutt'oggi, infatti, non disponiamo di informazioni derivanti da trial clinici randomizzati in cui la terapia sia stata iniziata entro le prime 24 h dall'esordio della sintomatologia.

Bibliografia

1. The SYMPHONY Investigators. Sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-Acute Coronary Syndromes. Comparison of sibrafiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. Lancet 2000; 355: 337-45.
2. Second SYMPHONY Investigators. Randomized trial of aspirin, sibrafiban, or both for secondary prevention after acute coronary syndromes. Circulation 2001; 103: 1727-33.
3. Newby LK, Kristinsson A, Bhapkar MV, et al, for the SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators. Sibrafiban vs Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-Acute Coronary Syndromes. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2002; 287: 3087-95.
4. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. Am J Cardiol 2005; 96: 611-6.
5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekovitz 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. JAMA 2001; 285: 1711-8.
6. 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.