

Gli studi AtoZ e PROVE-IT: similarità e differenze

ALBERICO L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, comunemente chiamati statine, sono tra i farmaci più prescritti al mondo, grazie ai dati che hanno evidenziato la loro capacità di ridurre il rischio cardiovascolare, sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria.

Nel corso degli ultimi anni, inoltre, le più recenti pubblicazioni in materia di prevenzione cardiovascolare hanno messo in evidenza l'ulteriore riduzione del rischio stesso al raggiungimento di valori di colesterolo LDL molto bassi, inferiori a 70 mg/dL, in soggetti a rischio particolarmente elevato, di fatto allargando le indicazioni terapeutiche di tale classe farmacologica.

Nonostante tali evidenze una terapia ipolipemizzante "aggressiva" nelle fasi immediatamente successive un evento cardiovascolare non è ancora entrata nella comune pratica clinica ed il suo ruolo rimane ancora da chiarire.

Al fine di dare una risposta a tale quesito sono stati condotti 2 studi di intervento, Aggrastat to Zocor (AtoZ) ed il Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT)- TIMI 22.

AtoZ è uno studio bifasico, di cui la prima fase (fase A) ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'utilizzo di enoxaparina vs eparina non frazionata + tirofiban in soggetti con sindrome coronaria acuta con e senza sovraslivellamento del tratto ST; la seconda fase (fase Z) ha valu-

tato una terapia ipolipemizzante precoce ed aggressiva con simvastatina vs un approccio più conservativo. Il trattamento aggressivo e precoce ha previsto la somministrazione di simvastatina 40 mg per 1 mese e, successivamente, 80 mg fino al termine dello studio, mentre l'approccio conservativo ha previsto placebo per 4 mesi e poi simvastatina 20 mg fino al termine dello studio.

Lo studio PROVE-IT ha valutato l'efficacia di una terapia ipolipemizzante aggressiva (atorvastatina 80 mg) in confronto ad una terapia "tradizionale" (pravastatina 40 mg).

L'end point primario combinato, è stato definito come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, nuova ospedalizzazione per sindrome coronaria acuta e ictus per lo studio AtoZ; mortalità per ogni causa, infarto del miocardio, angina instabile che abbia necessitato il ricovero, rivascolarizzazione (almeno 30 giorni dopo la randomizzazione) e ictus per lo studio PROVE-IT.

I risultati dei due suddetti studi hanno presentato molte analogie, come atteso, ma anche alcune differenze, la cui analisi risulta interessante al fine di approfondire le attuali conoscenze in termini di prevenzione cardiovascolare.

Entrambi gli studi hanno evidenziato un trend positivo verso la riduzione di incidenza dell'end point primario, che ha però raggiunto la significatività statistica solamente nel caso dello studio PROVE-IT.

Dall'analisi dei soggetti arruolati al base-line si può osservare che i partecipanti allo studio AtoZ erano mediamente più anziani (il 40% maggiore di 65 anni di età, contro il 30% nel PROVE-IT), più frequentemente fumatori (41% contro 37%) ed affetti da diabete (21% contro

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Alberico L. Catapano
Professore di farmacologia e
Direttore del Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti 9 - 20133 Milano
e-mail: alberico.catapano@unimi.it

■ ■ ■ *Nel corso degli ultimi anni le più recenti pubblicazioni in materia di prevenzione cardiovascolare hanno messo in evidenza l'ulteriore riduzione del rischio al raggiungimento di valori di colesterolo LDL inferiori a 70 mg/dL.*

18%). Nessun soggetto arruolato nello studio AtoZ aveva precedentemente assunto statine, ciò si era, invece, verificato nel 25% dei soggetti dello studio PROVE-IT.

I pazienti dello studio AtoZ, rispetto a quelli del PROVE-IT, presentavano livelli di colesterolemia totale ed LDL lievemente superiori al base-line (185 mg/dL vs 180 mg/dL e 112 mg/dL vs 106 mg/dL rispettivamente) e trigliceridemia di poco inferiore (149 mg/dL vs 156 mg/dL).

I valori medi di colesterolemia LDL sono risultati ridotti in tutti i gruppi sottoposti a trattamento attivo in entrambi gli studi; al primo e quarto mese si è osservata una maggiore differenza fra le due strategie terapeutiche nell'ambito dello studio AtoZ rispetto al PROVE-IT, a causa dei livelli di LDL maggiori nel gruppo assegnato a terapia conservativa ed al fatto che in quest'ultimo caso era previsto un periodo di placebo della durata di 4 mesi.

All'ottavo mese di osservazione i bracci dello studio assegnati a terapia aggressiva, sono risultati sovrapponibili, mentre il braccio conservativo dell'AtoZ, ha evidenziato LDL significativamente minori rispetto all'omologo braccio

del PROVE-IT, con la conseguenza che in quest'ultimo studio la differenza fra le due strategie terapeutiche è risultata maggiore (Fig. 1).

Al base-line i valori di Proteina C-Reattiva erano più elevati nell'AtoZ rispetto al PROVE-IT (20 mg/L vs 12 mg/L), dato che può essere interpretato, e risulta compatibile, con il più precoce

arruolamento nello studio dopo l'evento coronarico acuto (3,7 giorni contro 5,7 giorni rispettivamente).

Dopo un mese dall'arruolamento i livelli di PCR erano significativamente ridotti in entrambi gli studi; il braccio assegnato alla terapia intensiva nell'AtoZ (simvastatina 40 mg) ha dimostrato una minima differenza, non statisticamente significativa, rispetto al placebo, mentre i valori di PCR sono risultati significativamente inferiori nel braccio assegnato a terapia intensiva, rispetto alla terapia conservativa, dello studio PROVE-IT.

Al quarto mese si è osservata un'ulteriore riduzione dei valori di PCR di entrambi i bracci di entrambi gli studi, portando a differenze significative fra terapia aggressiva e terapia conservativa, sia nel PROVE-IT che nell'AtoZ; è interessante osservare che un maggior numero di

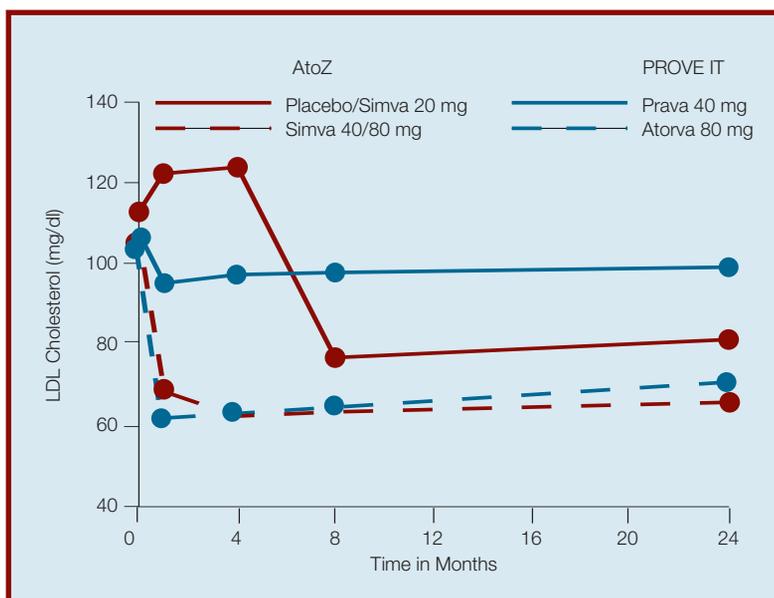


FIGURA 1 Livelli di colesterolo LDL negli studi PROVE-IT e AtoZ.

soggetti ha raggiunto contemporaneamente valori di PCR <2,0 mg/L e di LDL <70 mg/dL (end-point associato a migliore outcome in seguito ad un evento cardiovascolare acuto) nello studio PROVE-IT rispetto all'AtoZ ad 1 mese (44% vs 24%) ed a quattro mesi (41% vs 36%).

Nel complesso il tasso di eventi è risultato maggiore nell'ambito dello studio AtoZ rispetto al PROVE-IT. Nel primo studio per quanto riguarda l'end-point primario combinato, si è osservato un HR di 0,89 nel braccio assegnato a

terapia intensiva, non significativamente diverso dal braccio assegnato a terapia conservativa ($p=0,12$) (Fig. 2); quando lo stesso end-point combinato viene applicato al database dello studio PROVE-IT, il braccio assegnato a terapia intensiva ha visto una significativa riduzione del rischio ($HR=0,82$; $p=0,03$) (Fig. 3).

Applicando l'end-point composto del PROVE-IT al database dell'AtoZ, il braccio assegnato alla terapia intensiva ha evidenziato un HR di 1,0 ($p=0,79$), mentre nell'ambito dello stu-

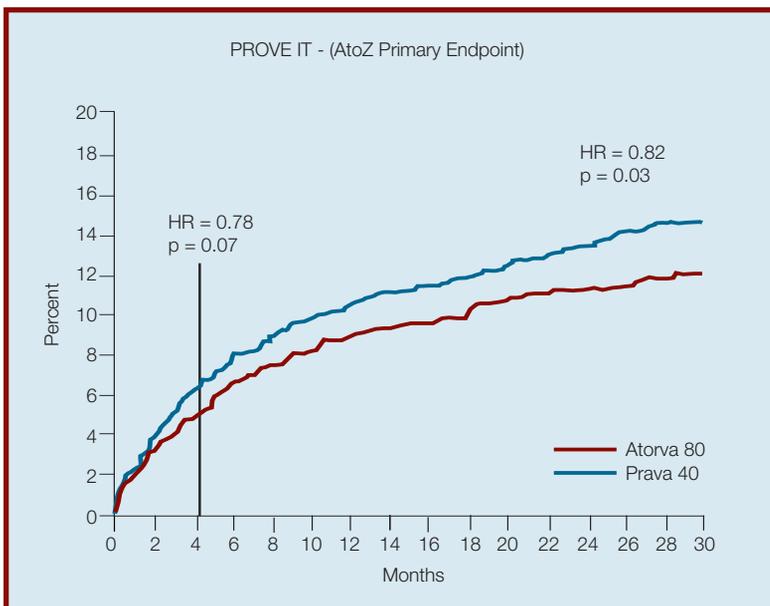
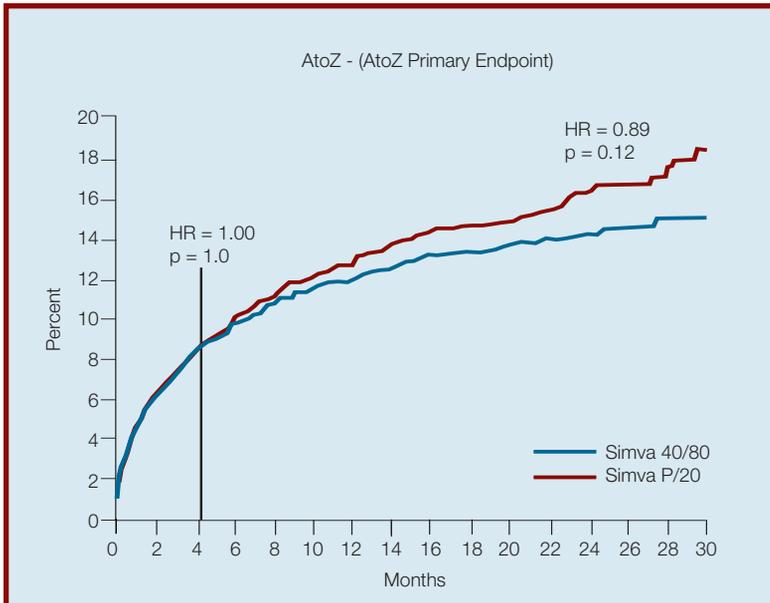


FIGURA 2 e 3 Curve di Kaplan-Meier per l'end-point primario dello studio AtoZ (morte cardiovascolare, IMA non fatale, recidiva di sindrome coronarica acuta, ictus) utilizzando i dati dello studio AtoZ e PROVE-IT, rispettivamente.

■ ■ ■ *Sembra che la quasi totalità delle differenze dei risultati dei due studi sia attribuibile ai benefici precoci osservati nel PROVE-IT. Tali differenze sono giustificate in parte dal dosaggio della terapia precoce, grado di riduzione della PCR e differenze nel ricorso a rivascolarizzazione precoce.*

dio originario il braccio di terapia intensiva ha raggiunto un HR=0,84 (0,005) (Fig. 4).

Indipendentemente dall'end-point scelto, si è assistito ad un tasso maggiore di eventi nell'AtoZ rispetto al PROVE-IT nelle fasi iniziali dello studio. Non è stato possibile evidenziare benefici nei primi 4 mesi nel braccio assegnato a terapia intensiva nello studio AtoZ; al contrario nello studio PROVE-IT si è osservata una riduzione ai limiti della significatività (usando l'end-point dell'AtoZ) o significativa (usando l'end-point del PROVE-IT).

Escludendo dall'analisi i soggetti con eventi nel corso dei primi 4 mesi di osservazione l'efficacia dei due approcci terapeutici è risultata simile, con un HR di 0,83 nel PROVE-IT e 0,76 nell'AtoZ utilizzando l'end-point dell'AtoZ, e di 0,86 in entrambi gli studi utilizzando l'end-point del PROVE-IT.

L'analisi dei risultati in ambito di sicurezza d'uso dello studio AtoZ ha messo in evidenza un rialzo delle ALT >3 volte il limite superiore di normalità nello 0,4% dei soggetti assegnati a terapia convenzionale e nello 0,9% dei soggetti as-

segnati a terapia aggressiva (p=0,05); nello studio PROVE-IT tali differenze sono risultate più evidenti, con percentuali dell'1,1% e del 3,3% rispettivamente (p<0,001).

Nello studio AtoZ sono stati osservati rialzi dei valori di CPK >10 volte il limite superiore di normalità nello 0,04% e 0,4% dei soggetti assegnati a terapia convenzionale o aggressiva, rispettivamente; 3 soggetti in quest'ultimo gruppo hanno sviluppato rialzi >10.000 ul.

Nello studio PROVE-IT le percentuali di CPK >10 volte

il limite superiore di normalità sono state dello 0,1 e 0,15% rispettivamente; nessun soggetto ha sviluppato rialzo del CPK >10.000 UI.

Da quanto riportato fino ad ora sembra apparire che la quasi totalità delle differenze dei risultati dei due studi sia attribuibile ai benefici precoci osservati nel PROVE-IT, ma non nell'AtoZ. Tali differenze sono giustificate, almeno in parte, da una serie di fattori quali il dosaggio della terapia precoce con statina, la rapidità ed il grado di riduzione della proteina c reattiva e le differenze nel ricorso a procedure di rivascolarizzazione precoci.

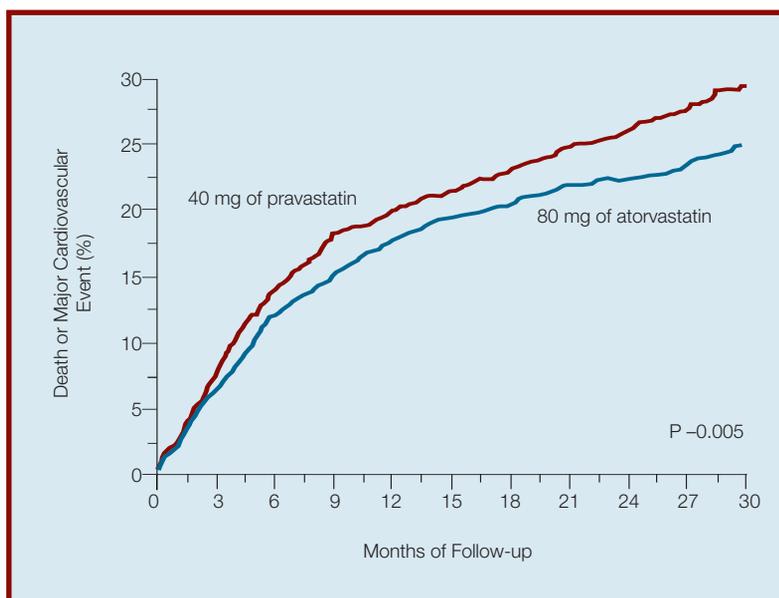


FIGURA 4 Studio PROVE-IT; incidenza dell'end-point primario nei gruppi assegnati a pravastatina 40 mg ed 80 mg. (immagine tratta dal lavoro originale).

RISULTATI PRECOCI (<4 MESI)

Esistono diverse possibili spiegazioni alle differenze osservate nelle fasi precoci dei due studi. I soggetti arruolati nell'AtoZ presentava-

no un maggior numero di fattori di rischio cardiovascolari, e quindi un rischio maggiore di eventi; essi inoltre sono stati arruolati in media più precocemente (3,7 giorni, contro 5,7 del PROVE-IT), avendo quindi un tempo minore per raggiungere la stabilità clinica, ed hanno ricevuto una terapia meno potente (simvastatina 40 mg vs atorvastatina 80 mg nei gruppi assegnati a trattamento aggressivo).

Il grado di riduzione dei valori di LDL non sembra essere determinante nel giustificare le differenze osservate nei due studi; la differenza relativa fra le LDL è risultata maggiore nell'AtoZ rispetto al PROVE-IT nei primi 4 mesi, tuttavia nelle fasi successive la differenza relativa di LDL è risultata maggiore nel PROVE-IT, a dimostrazione che, probabilmente, gli effetti favorevoli della riduzione di tale sottofrazione di lipidi plasmatici si evidenzia nel medio-lungo termine e che nel breve periodo possano prevalere effetti "diversi" della terapia con statine (i cosiddetti effetti pleiotropici), come, ad esempio, l'efficacia antinfiammatoria ed antitrombotica.

Ad un mese dall'arruolamento nel PROVE-IT si è assistito ad una riduzione significativa della PCR fra i due gruppi, a differenza dell'AtoZ, mentre a 4 mesi in entrambi gli studi, la differenza è stata significativa.

I risultati osservati ricalcano quelli precedenti dello studio MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering), nel quale i soggetti arruolati avevano analoga tipologia, ma furono esclusi interventi di rivascolarizzazione precoce (presenti invece nell'AtoZ e nel PROVE-IT), e nel quale si è osservata una riduzione significativa della PCR a 16 settimane.

BENEFICI A LUNGO TERMINE (>4 MESI)

I risultati a lungo termine dei due studi sono totalmente sovrapponibili, in particolare utilizzando end-point comuni.

■ ■ ■ *I dati a lungo termine dei due studi risultano sovrapponibili a quelli ottenuti dallo studio TNT e IDEAL, entrambi effettuati in soggetti con coronaropatia stabile.*

Tali osservazioni supportano l'ipotesi che nel lungo termine (quando eventuali differenze relative al momento e sito dell'arruolamento, vengono meno) una terapia aggressiva possa apportare maggiori benefici,

in termini di riduzione del rischio cardiovascolare, rispetto ad una terapia più conservativa.

Dall'analisi degli studi di intervento con statine è emerso che il beneficio terapeutico è direttamente proporzionale alla riduzione percentuale, rispetto al placebo, delle LDL plasmatiche. Ciò è evidenziabile sia nell'AtoZ che nel PROVE-IT, in quest'ultimo si è assistito alla maggiore riduzione delle LDL e, conseguentemente, alla maggiore riduzione di incidenza di nuovi eventi cardiovascolari, anche se la differenza rispetto all'AtoZ risulta molto marginale (forse a causa del maggiore incremento di HDL osservato nei soggetti trattati con simvastatina 80 mg).

Interessante notare, che i dati a lungo termine dei due studi, risultano sovrapponibili a quelli ottenuti dagli studi TNT (Treating to New Targets) e IDEAL (Incremental Decrease in End points through Aggressive Lipid lowering), entrambi effettuati in soggetti in prevenzione secondaria ma con patologia coronaria "stabile" (assimilabili, cioè, ai soggetti del PROVE-IT e dell'AtoZ a più di 4 mesi dall'evento acuto).

CONCLUSIONI

Un'analisi comparativa degli studi AtoZ e PROVE-IT può, probabilmente, dare spiegazione alle differenze osservabili negli outcome a breve termine ad una prima valutazione.

Come già precedentemente ricordato, tali differenze sono presumibilmente dovute a differenze nei fattori di rischio dei soggetti arruolati, all'influenza di parametri non lipidici (quali infiammazione e quindi PCR), verosimilmente maggiore in quei soggetti arruolati più precocemente dopo l'evento coronario acuto ed alle differenze terapeutiche degli studi particolarmente rilevanti nelle fasi precoci.

A conferma di tale ipotesi è interessante osservare che, a lungo termine, i risultati dei due studi sono quasi completamente sovrapponibili.

Risulta quindi ragionevole supporre che, a parità di condizioni basali, anche il braccio dell'AtoZ assegnato a terapia aggressiva avrebbe potuto raggiungere la significatività statistica.

Nel complesso, quindi, si riconfermano i benefici di una terapia ipolipemizzante aggressiva in soggetti in prevenzione secondaria (che risultano essere più evidenti in coloro che raggiungono contemporaneamente valori di LDL e PCR particolarmente bassi, <70 mg/dL e <2 mg/L rispettivamente) sia in caso di coronaropatia "stabile", che nelle fasi subito successive un evento cardiovascolare acuto.

LETTURE CONSIGLIATE

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. 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: 1267-1278.
- Cannon CP, McCabe CH, Belder R, Breen J, Braunwald E. Design of the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 860-861.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2004; 350:1495-1504.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004; 292: 1307-1316.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 720-732.
- Larosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK, TNT Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1425-1435.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Crowe T, Sasiela WJ, Tsai J, Orazem J, Magorien RD, O'Shaughnessy C, Ganz P. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 29-38.
- Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 2437-2445.