

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.

Riduzione del colesterolo con simvastatina in 20.536 pazienti ad alto rischio: risultati definitivi dello studio HPS

Background

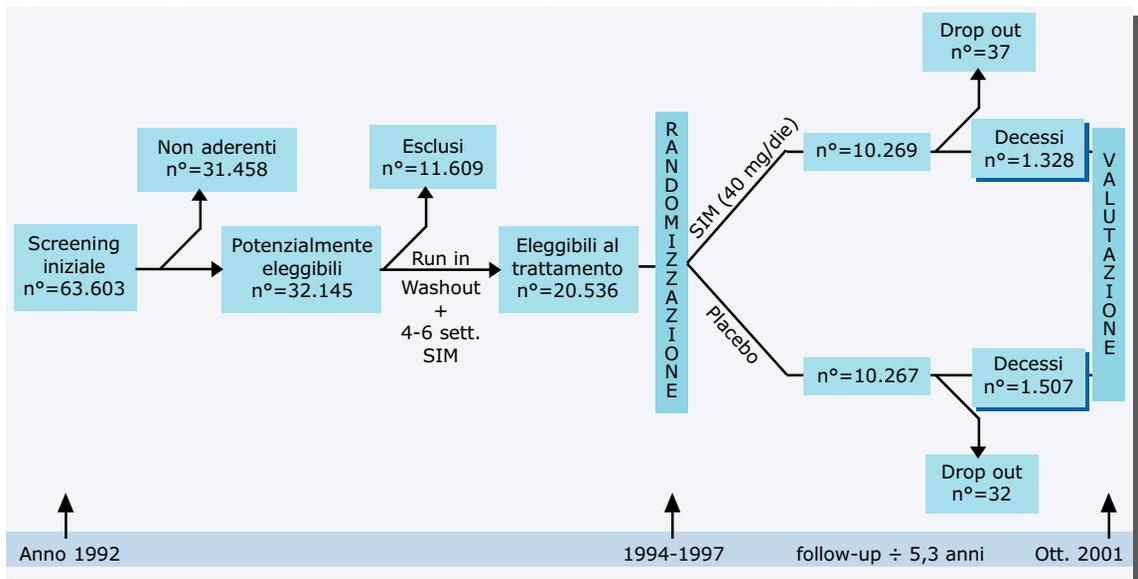
Numerosi studi, sia osservazionali che di intervento, hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di colesterolo entro il range di valori tipico delle popolazioni occidentali, riduce il rischio di vasculopatia aterosclerotica in misura pressoché indipendente dai valori basali. Tuttavia, i principali trial di prevenzione primaria e secondaria hanno lasciato senza una risposta certa quesiti fondamentali con importanti ricadute terapeutiche:

- 1) i valori soglia attualmente fissati dal National Cholesterol Education Program (NECEP) per il colesterolo LDL (LDL-C), di 100 mg/dL per la prevenzione secondaria e 130 mg/dL per la prevenzione primaria, sono realmente il "limite massimo" oltre il quale non si hanno ulteriori benefici?
- 2) quali sono i vantaggi del trattamento in pazienti con altri fattori di rischio (età, diabete, fumo e vasculopatia periferica) oltre la diagnosi di malattia coronarica (CAD)?
- 3) quali sono i vantaggi del trattamento in soggetti non affetti da CAD ma portatori dei fattori di rischio precedentemente citati, sia singolarmente che in gruppo?
- 4) quali sono i benefici del trattamento, in soggetti affetti o non affetti da CAD, sul rischio di ictus?
- 5) l'impiego di antiossidanti è realmente utile nella prevenzione cardiovascolare?

Disegno dello studio

L'Heart Protection Study costituisce uno dei più ampi e complessi studi clinici mai disegnati: iniziato alla fine del 1992, si è protratto per circa 10 anni prima della

Figura 1. Disegno dello studio HPS. Non sono riportati i dati relativi all'impiego di antiossidanti.



pubblicazione dei risultati definitivi. Lo studio è stato condotto in 69 ospedali inglesi, con uno screening preliminare eseguito su 63.603 pazienti (figura 1). Nello studio sono stati inclusi sia pazienti con diagnosi di CAD (prevenzione secondaria) sia pazienti senza diagnosi di malattia coronarica (prevenzione primaria), differenziandosi quindi totalmente dagli altri trial condotti sino ad oggi.

Dopo la randomizzazione, durata dal 1994 al 1997, i 20.536 pazienti sono stati seguiti per 5,3 anni. Nello studio sono stati inclusi pazienti di età compresa fra 40 ed 80 anni (5.806 >70 anni), di entrambi i sessi (15.454 uomini e 5.082 donne) con pregresso infarto (8.510), diagnosi di CAD (4.876) o senza diagnosi di CAD, e quindi valutabili in prevenzione primaria (7.150). Fra i pazienti senza malattia coronarica, erano presenti soggetti con malattia cerebrovascolare (1.820), vasculopatia periferica (2.701) o diabete (3.982); Queste co-patologie erano presenti anche fra i pazienti con pregressa coronaropatia, rispettivamente nella misura di 1.460, 4.047 e 1.981 individui.

In sintesi, la popolazione studiata nell'HPS rispecchia tutte le possibili condizioni riscontrabili nella pratica clinica, con numeri per singoli sottogruppi così ampi da costituire oggetto di studi separati. Le varie sub-analisi, fortemente auspiccate, aiuteranno a dirimere nei prossimi anni ulteriori quesiti.

End point

In questo studio sono stati misurati numerosi obiettivi, semplificabili in due gruppi: eventi fatali di varia natura (IMA, ictus ecc) ed eventi non fatali, di carattere sia coronarico che non coronarico. La risposta è stata valutata rispetto ai controlli sia con simvastatina (40 mg/die) in monoterapia sia in terapia combinata con antiossidanti. I dati sono stati esaminati sia *in toto* (intero campione) sia per singoli sottogruppi. L'ampiezza dei singoli sottogruppi consentirà di eseguire in futuro ulteriori valutazioni, con risultati di portata non prevedibile al momento: per esempio, i sottogruppi dei diabetici, delle donne o degli anziani (>70 anni) inclusi nell'HPS sono simili o più numerosi del numero totale di pazienti inclusi nel 4S, che pure è stato uno dei trial più fecondi degli ultimi anni. Altri end-point erano la tollerabilità e sicurezza del trattamento a lungo termine.

Risultati

Al termine del primo anno di trattamento e poi ogni 12 mesi sono stati registrati i valori plasmatici dei principali parametri lipidici (tabella 1).

Al termine del follow-up, sono stati registrati 1.328 decessi (12,9%) nel braccio allocato a trattamento attivo contro 1.507 decessi nel braccio allocato a placebo (14,7%). In tabella 2 sono riportati i principali end-point primari, sia come riduzione del numero di eventi sia come riduzione del rischio (RR), rispetto ai controlli in placebo. Poiché nello studio HPS sono stati inclusi anche pazienti senza diagnosi

di malattia coronarica ma con molteplici fattori di rischio, è utile riportare i risultati in prevenzione primaria e paragonarli a quelli ottenuti in pazienti con pregressa diagnosi di coronaropatia (prevenzione secondaria). Questa comparazione testimonia che i benefici sono ampi in entrambi i casi e per tutti i sottogruppi (figura 2).

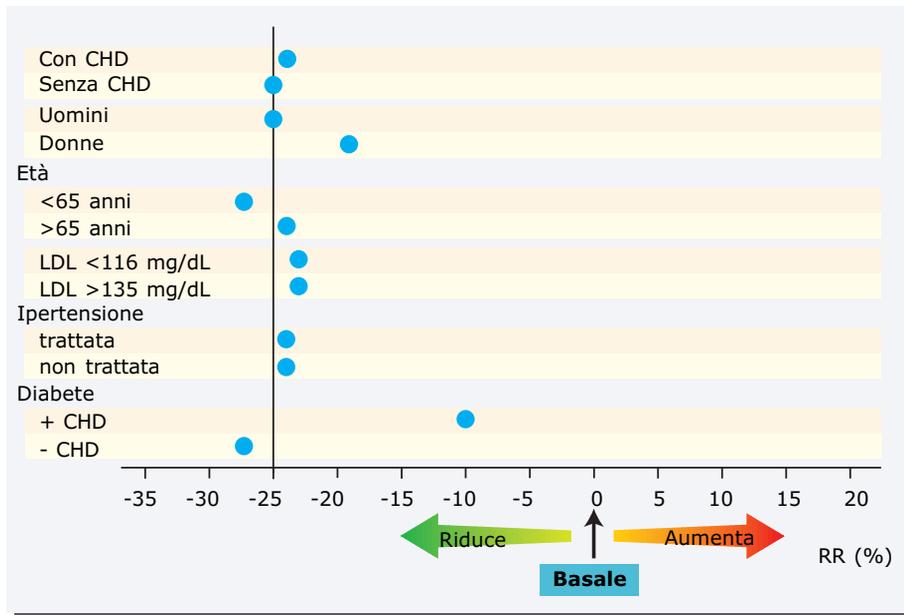
Tabella 1. Variazione dei principali parametri lipidici registrati nei pazienti inclusi: i valori sono stati ottenuti come differenza fra valore nel braccio simvastatina meno valore nel braccio di controllo al 1°, 3° e 5° anno dall'inizio della randomizzazione. I valori registrati nei pazienti allocati a trattamento antiossidante non sono stati riportati, poiché non significativi. I valori sono riportati in mg/dL per colesterolo e trigliceridi ed in g/L per le apolipoproteine.

Follow-up	Concentrazioni medie (simvastatina meno placebo)					
	CT	LDL-C	HDL-C	TG	ApoA1	ApoB
Anno 1	-65,9	-50,4	+0,77	-35,7	+0,020	-0,36
Anno 3	-46,5	-34,9	+0,77	-35,7	+0,001	-0,29
Anno 5	-31,0	-27,1	+0,77	-17,8	+0,004	-0,18
Valore medio	-46,5	-38,7	+0,77	-26,8	+0,010	-0,28

Tabella 2. Numero di eventi fatali e non fatali e relativa incidenza (%) stratificati per tipo e sottogruppo. L'incremento, non significativo, di eventi extravascolari è probabilmente da attribuirsi alla ridotta mortalità cardiovascolare, con aumento della sopravvivenza e maggiore esposizione ad altre cause di rischio.

	Eventi fatali			Eventi non fatali		
	SIM	PLA	ΔRR (%)	SIM	PLA	ΔRR (%)
Totale vascolari	781 (7,6%)	937 (9,1%)	-17			
Coronarici (IMA)	587 (5,7%)	707 (6,9%)	-18			
Extracoronarici (tutti)	194 (1,9%)	230 (2,2%)	-16			
Ictus	96 (0,9%)	119 (1,2%)	-20%			
Totale extravascolari	547 (5,3%)	570 (5,6%)	+0,3¹			
Neoplastici	359 (3,5%)	345 (3,4%)	+0,2			
Respiratori	90 (0,9%)	114 (1,1%)	-23			
Altri medici	82 (0,8%)	90 (0,9%)	-15%			
Altri non medici	16 (0,2%)	21 (0,2%)	-24%			
IMA non fatali				357 (3,5%)	574 (5,6%)	-39
Ictus non fatali				366 (3,6%)	499 (4,9%)	-28
Rivascolarizzazioni				513 (5,0%)	725 (7,1%)	-30

Figura 2. Efficacia del trattamento con simvastatina nella prevenzione del primo evento vascolare maggiore (fatali e non): stratificazione per sottogruppi. Questi risultati, presi complessivamente, contribuiscono ad abolire la differenza fra prevenzione primaria e secondaria qualora il paziente, anche se non affetto da CAD, presenti altri fattori di rischio.



Key Points

- Il trattamento con simvastatina riduce la mortalità cardiovascolare del 20-30% senza aumentare quella per altre cause: la mortalità per qualunque causa è infatti ridotta del 13%.
- Il trattamento risulta efficace in tutte le categorie di pazienti, indipendentemente dall'età, dal sesso e dal compenso delle malattie preesistenti. La riduzione degli ictus ischemici è simile per ampiezza a quella esercitata sugli eventi coronarici.
- La contemporanea assunzione di antiossidanti non migliora la risposta.

pubblicità PPG

