

Articolo n. 2/il Diabete n. 2/Giugno 2006

## Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial

*Effetti della terapia intensiva con statine sulla regressione della aterosclerosi coronarica.*

*Lo studio ASTEROID*

Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM; ASTEROID Investigators. JAMA 2006 Apr 5; 295(13): 1556-65

### Riassunto

**Background.** *I principali trial condotti tramite ultrasonografia intravascolare (IVUS) hanno dimostrato che si può ritardare o fermare la progressione del processo aterosclerotico mediante trattamento con statine ma non hanno mostrato prove convincenti che è possibile ottenere la regressione della placca utilizzando come misura il volume dell'ateroma (PAV), l'indice più rigoroso della IVUS nella valutazione sia della progressione sia della regressione della malattia aterosclerotica.*

**Obiettivo.** *Valutare se il trattamento intensivo con statine è in grado di ottenere la regressione dell'aterosclerosi coronarica valutando l'immagine IVUS.*

**Disegno dello studio.** *Uno studio multicentrico internazionale prospettico (ASTEROID - A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden) è stato condotto negli Stati Uniti, Canada, Europa e Australia. I pazienti sono stati sottoposti alla IVUS di un singolo vaso sul quale non si era intervenuti durante l'angiografia basale. Due anni dopo, al termine del periodo di trattamento, i pazienti sono stati nuovamente sottoposti a coronarografia con IVUS. La valutazione dell'aterosclerosi coronarica è stata eseguita in maniera centralizzata presso un laboratorio di riferimento, in cieco riguardo alla sequenza temporale (non era noto agli esaminatori quale fosse l'esame di base e quale quello l'esame al follow-up).*

**Pazienti.** *Da novembre 2002 e ottobre 2003, 507 pazienti sono stati sottoposti prima dell'inizio della terapia ad IVUS e hanno ricevuto la dose del farmaco in studio. L'IVUS di base e l'IVUS al follow-up sono stati disponibili per un totale di 349 pazienti.*

**Intervento.** *Tutti i pazienti sono stati trattati con rosuvastatina 40 mg/die.*

**Principali outcome.** *I 2 parametri di efficacia sono stati la variazione del volume dell'ateroma in percentuale (PAV) e la variazione del volume totale dell'ateroma in segmenti di 10 mm con il maggior grado di malattia di base. L'endpoint secondario era rappresentato dal volume totale dell'ateroma.*

**Risultati.** *I livelli di colesterolo LDL sono risultati ridotti da 130,4 mg/dl di base a una media di 60,8 mg/dl durante lo studio (-53,2%,  $p < 0,001$ ); il 75% dei pazienti ha raggiunto un colesterolo LDL  $< 70$  mg/dl. I livelli di colesterolo HDL sono risultati aumentati da 43,1 mg/dl di base a 49,0 mg/dl (+14,7%,  $p < 0,001$ ). Il primo dei due endpoint primari, costituito dalla variazione del volume dell'ateroma in percentuale, è risultato ridotto in media dello 0,98% ( $p < 0,001$  rispetto al valore di base). È stata osservata una regressione del volume dell'ateroma in percentuale nel 63,6% dei pazienti. Anche il secondo dei due endpoint primari, costituito dalla variazione del volume totale dell'ateroma in segmenti di 10 mm con il maggior grado di malattia di base, è risultato ridotto (in media di  $6,1 \text{ mm}^3$ ,  $p < 0,001$  rispetto al valore di base). Inoltre, il volume totale dell'ateroma, endpoint secondario pre-specificato all'inizio dello studio, è risultato ridotto al follow-up di una media di  $-14,7 \text{ mm}^3$  ( $p < 0,001$ ). Gli eventi avversi non sono stati frequenti e sono stati comunque simili a quelli riscontrati con l'utilizzo di altre statine in altri trial. Non sono stati registrati casi di rabdomiolisi.*

**Conclusioni.** *Il trattamento intensivo con rosuvastatina 40 mg/die ha prodotto una riduzione del colesterolo LDL e un aumento del colesterolo HDL, risultati che hanno determinato una regressione dell'aterosclerosi valutata mediante tutte e tre le misure ottenute con la IVUS eseguita prima e due anni dopo l'inizio della terapia. La riduzione delle LDL al di sotto dei limiti raccomandati dalle linee guida, accompagnata da un significativo incremento del colesterolo HDL, può far regredire l'aterosclerosi in pazienti con malattia coronarica accertata mediante angiografia. Ulteriori studi sono necessari per determinare l'effetto delle modifiche osservate sugli eventi cardiovascolari.*

### Commento

Le statine in generale e la rosuvastatina in particolare hanno già dimostrato di essere estremamente efficaci nel ridurre i livelli di colesterolo LDL e in parte di aumentare quelli di colesterolo HDL, modificando così il quadro lipidico del paziente trattato nella direzione di un profilo con minor rischio per lo sviluppo di eventi cardiovascolari. Precedenti studi hanno supportato l'idea che parte degli effetti positivi delle statine sul rischio cardiovascolare siano legati a una riduzione della progressione dell'aterosclerosi. In tale contesto si inserisce lo studio ASTEROID che fa parte del programma GALAXY, composto da una serie di studi finalizzati alla comprensione della relazione esistente tra terapia con rosuvastatina, effetti sull'aterosclerosi e modifiche del rischio cardiovascolare.

Lo studio ASTEROID è uno studio multicentrico internazionale che ha inteso valutare l'effetto del trattamento con alti dosaggi di rosuvastatina sulla progressione della malattia aterosclerotica mediante IVUS nei pazienti con una coronaropatia documentata angiograficamente. L'IVUS è un metodo invasivo di diagnostica per immagini che utilizza ultrasuoni ad alta frequenza trasmessi e registrati all'interno della parete delle arterie combinando una serie di immagini di sezioni trasversali per una lunghezza predefinita del vaso. L'IVUS è considerata una tra le più rigorose metodologie quantitative per la valutazione dell'ateroma. Tutti i pazienti sono stati trattati con 40 mg/die di rosuvastatina in aperto (n=507; età media: 58,5% anni; 29% donne). I criteri di inclusione comprendevano: presenza di una lesione coronarica documentata angiograficamente con stenosi >20%; stenosi IVUS del vaso target <50% e non sottoposta a trattamento di rivascolarizzazione, con una lunghezza di 40 mm; assenza di trattamento con statine. Sono stati considerati criteri di esclusione la trigliceridemia  $\geq 500$  mg/dl e il diabete scarsamente controllato ( $HbA_{1c} \geq 10\%$ ). I livelli di colesterolo LDL non sono stati considerati fra i criteri di inclusione o esclusione.

I dati dello studio hanno dimostrato che tra i pazienti con malattia coronarica definita mediante angiografia, il trattamento intensivo con rosuvastatina è risultato associato a regressione dell'aterosclerosi visibile all'IVUS nel corso di un periodo osservazionale di 2 anni. Studi precedenti, sempre effettuati con ultrasonografia intravascolare, avevano mostrato che la terapia intensiva con una statina aveva ridotto la progressione, senza però indurre la regressione dell'aterosclerosi. Lo studio ASTEROID è il primo studio su ampia scala che ha dimostrato la regressione dell'aterosclerosi mediante terapia intensiva con una statina. In effetti, l'uso del farmaco al massimo dosaggio consentito dopo due anni di somministrazione ha determinato una piccola regressione dell'ateroma. Da sottolineare, l'assenza nello studio di un gruppo di controllo trattato con un altro farmaco, o con dosaggi inferiori, rispetto al quale valutare l'efficacia del trattamento. Gli autori della ricerca hanno sostenuto che, trattandosi di pazienti ad alto rischio, non sarebbe stato corretto avviarne una parte a un trattamento meno aggressivo. La conseguenza è che non è possibile stabilire se si sarebbe potuto ottenere la regressione dell'aterosclerosi anche con una riduzione di entità inferiore del colesterolo LDL, con altri dosaggi e/o con altri farmaci.

Il fine ultimo di qualsiasi terapia è ridurre morte e malattia, e le tutte le statine lo hanno dimostrato; non è detto tuttavia che questo effetto sia dovuto alla riduzione della placca piuttosto che alla sua stabilizzazione. Infatti, la presenza della placca rende più difficile il passaggio del sangue, situazione che è la causa dell'angina, ma l'infarto vero e proprio si ha quando si producono trombi dovuti a fenomeni di rottura della placca stessa. Lo studio ASTEROID ha aperto nuove opportunità di ricerca: stabilire se la riduzione della placca porti effettivamente a un numero inferiore di infarti e valutare se la riduzione della placca si può avere soltanto con la forte riduzione del colesterolo LDL che la rosuvastatina ha dimostrato.

