

## Proteina C reattiva e statine per la prevenzione primaria della coronaropatia

Mauro Panteghini

Cattedra di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco",  
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

### ABSTRACT

**C-reactive protein and statins for primary prevention of coronary heart disease.** A slight increase in the serum concentration of C-reactive protein (CRP) has been associated with an increased risk of coronary heart disease. The recently published and widely publicized results of the JUPITER study have confirmed the role of CRP as risk biomarker, suggesting the use of the protein determination as a means to modulate the primary prevention treatment. As a result, it is anticipated that many apparently healthy persons will ask for the CRP measurement in order to test their risk and, in case, start a statin therapy, with a consequent great increase in CRP testing. In this context clinical laboratories need to stay on top of the issues related to this biomarker, playing a key role in ensuring the test is ordered and employed correctly by focusing on its advantages and limitations.

E' oggi generalmente accettato che l'infiammazione giochi un ruolo causale nello sviluppo dell'aterosclerosi (1). Le citochine, che rappresenterebbero i biomarcatori più diretti del fenomeno infiammatorio, sono in realtà difficili da misurare e di conseguenza da utilizzare nella pratica clinica. Dal momento che, tuttavia, esse determinano una "up-regulation" della sintesi epatica delle proteine di fase acuta [amiloidi A, fibrinogeno, proteina C reattiva ("C-reactive protein" (CRP)], la misura di queste ultime è utilizzata come indicatore del fenomeno infiammatorio. In virtù della sua stabilità nel siero e del fatto che può essere facilmente misurata mediante metodi commerciali, la CRP è diventata il biomarcatore di infiammazione più ampiamente utilizzato.

Una concentrazione plasmatica di CRP >10 mg/L è considerata indicativa di un'infiammazione clinicamente significativa. Tuttavia, aumenti più modesti delle concentrazioni di CRP (>3,0 mg/L) sono stati associati ad un aumento del rischio di coronaropatia (2). A tutt'oggi oltre 40 studi prospettici di popolazione hanno riportato un'associazione tra concentrazioni plasmatiche di CRP e malattia coronarica. Una meta-analisi di 22 studi con un "follow-up" medio di 12 anni, pubblicata nel 2004, ha dimostrato un "odds ratio" per malattia coronarica (aggiustato per altri fattori di rischio) di 1,58 (95% intervallo di confidenza: 1,48-1,68) per soggetti con concentrazione media di CRP di 2,4 mg/L, quando confrontati a soggetti con concentrazione media di 1,0 mg/L (3). Tale valore appare peraltro molto simile a quello ottenuto con altri cosiddetti "emerging risk biomarkers", quali lipoproteina(a) ed interleuchina-6 (4). A causa di questo non elevatissimo potere predittivo è stato recentemente raccomandato di limitare l'impiego della determinazione della CRP ai soli casi in cui il rischio di malattia coronarica, calcolato a 10 anni, è intermedio (10-20%) e rimane incertezza sul trattamento preventivo a cui sottoporre i pazienti (5,6).

Essendo la soglia utilizzata per la valutazione del rischio cardiovascolare molto più bassa di quella indicativa di infiammazione acuta, sono stati proposti i cosiddetti dosaggi di CRP ad "alta sensibilità", che sono in grado di rilevare con accettabile accuratezza basse concentrazioni plasmatiche di CRP, con un limite di rilevabilità <0,2-0,3 mg/L (7). Il termine "CRP ad alta sensibilità", spesso abbreviato come hs-CRP, è stato ampiamente utilizzato nella recente letteratura. Come detto, esso si riferisce alla determinazione di CRP plasmatica mediante metodologie immunochimiche dotate di sufficiente sensibilità per quantificare concentrazioni fisiologiche della proteina, al contrario dei metodi tradizionali dotati di sensibilità molto inferiore, ma in ogni caso accettabile per valutare gli aumenti della CRP dovuti ad una situazione infiammatoria acuta. Forse può apparire banale, ma è senz'altro importante puntualizzare che l'analita designato come hs-CRP non è nulla di nuovo o di differente rispetto a quella proteina conosciuta da 80 anni come sensibilissimo, ma altrettanto non specifico, indicatore sistemico di infezione, infiammazione e, più in generale, danno tissutale. Di conseguenza, come ben rilevato da Mark Pepys (8), le stesse limitazioni relative al suo impiego devono essere tenute ben presenti anche nel caso di utilizzo della CRP come fattore di rischio cardiovascolare, *in primis* che le sue concentrazioni non possono essere correttamente interpretate in assenza di un'informazione clinica completa sul soggetto al quale il prelievo è stato eseguito. Ad esempio, un individuo con un valore di 7,0 mg/L di CRP non dovrebbe essere immediatamente classificato come ad altro rischio cardiovascolare ed eventualmente trattato di conseguenza, quando questo valore potrebbe riflettere la presenza di una delle molteplici condizioni morbose, magari in forma ancora occulta, che possono causare aumenti della proteina.

In termini generali, l'impiego del termine "alta

sensibilità” e della corrispondente abbreviazione (hsCRP) dovrebbe essere bandito, stimolando i produttori a fornire metodologie con un ampio intervallo di misura (per es. tra 0,3 e 300 mg/L), utilizzabili per entrambi gli usi clinici per i quali questa indagine può essere richiesta. Per la stessa ragione, non si vede la necessità che ulteriori nuove definizioni (es. “cardiac C-reactive protein”) vengano coniate per specifiche applicazioni (9).

Molto è stato scritto sulla variabilità biologica della CRP (10-13), arrivando a metterne in dubbio la sua utilità clinica a causa dell'eccessiva variabilità intraindividuale (14). Si può, tuttavia, concordare con Franzini che le concentrazioni basali di CRP tendono a rimanere abbastanza stabili in ciascun individuo (variazione biologica intraindividuale media, 10,6%), ad eccezione di aumenti occasionali e transitori presumibilmente correlati ad infezioni subcliniche, processi infiammatori o traumi (12).

E' comunque un fatto che molte condizioni cliniche, sia croniche che transitorie (es. diabete, obesità, artrite reumatoide, polmoniti, parodontiti, ecc.), sono associate ad un aumento, anche minimo, delle concentrazioni plasmatiche di CRP (15). Studi di popolazione hanno dimostrato concentrazioni di CRP >2,0 mg/L in circa il 50% degli adulti apparentemente sani, indipendentemente da sesso ed etnia, almeno metà dei quali (un soggetto su quattro) mostra valori >3,0 mg/L (16-19). E' stato anche recentemente dimostrato che polimorfismi genetici possono determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di CRP fino al 64%, ma queste particolari combinazioni genotipiche non sono associate ad un aumentato rischio di malattie vascolari ischemiche (20).

In questa situazione di sostanziale incertezza, da più parti erano attesi i risultati di uno studio che stabilisse, una volta per tutte, che non solo la determinazione della CRP è utile per la stratificazione del rischio, ma che può anche diventare un parametro decisionale per il trattamento di prevenzione primaria della malattia coronarica (21). Lo studio “Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin” (JUPITER) è stato condotto in 26 nazioni su 17.800 soggetti apparentemente sani (maschi di età >50 anni e femmine di età >60 anni) con concentrazioni plasmatiche di LDL colesterolo <130 mg/dL e valori di CRP >2,0 mg/L (22). I soggetti erano casualmente assegnati ad una terapia con rosuvastatina (Crestor®) o placebo. Dopo un “follow-up” mediano di 1,9 anni, l'incidenza di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, ictus, ecc.) è stata del 2,8% nei soggetti trattati con placebo e del 1,6% in quelli trattati con la statina ( $P < 0,00001$ ), anche se il numero dei decessi per cause cardiovascolari non era ridotto dal trattamento. Lo studio era interrotto dopo meno di due anni a causa dell'evidente effetto benefico del trattamento farmacologico, anche se questo potrebbe aver originato un significativo bias a favore del gruppo trattato (23).

I risultati dello studio sono stati ampiamente pubblicizzati, evidenziando il fatto che anche soggetti con colesterolemia LDL non aumentata, ma con

aumentate concentrazioni di CRP devono essere preventivamente trattati al fine di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari (“treating patients on the basis of elevations in CRP”) (24). Come conseguenza è facile prevedere che molti pazienti chiederanno al proprio medico curante di sottoporsi all'esame della CRP per verificare l'eventualità di una terapia con statine e che, di conseguenza, ciò causerà un aumento nel numero di esami eseguiti nei laboratori clinici (25).

Come spesso accade in questi casi, un'attenta analisi dei dati suggerisce, tuttavia, una certa cautela. Primo, lo studio non prevedeva un gruppo di controllo costituito da soggetti con LDL colesterolo <130 mg/dL e CRP <2,0 mg/L. Non si può quindi escludere che gli effetti preventivi ottenuti con il trattamento siano dovuti non alla diminuzione della CRP (-37%), ma alla contemporanea marcata diminuzione (-50%) delle concentrazioni del LDL colesterolo, target primario della terapia con statine. E' noto come da più parti un livello decisionale pari a 130 mg/dL di LDL colesterolo sia considerato accettabile, ma non proprio ottimale e numerosi studi abbiano ipotizzato l'utilità di rimodulare, abbassandoli, gli obiettivi terapeutici tradizionali. Secondo, nel corso dello studio era diagnosticato un diabete mellito nel 3,0% dei soggetti trattati contro un 2,4% del gruppo placebo ( $P=0,01$ ), con un aumento del rischio di diabete di un fattore pari a 1,25. Questo potrebbe essere un importante effetto collaterale del farmaco utilizzato, che necessita di verifiche. In generale, l'impiego del farmaco nella prevenzione primaria impone un “follow-up” dei soggetti in trattamento ben più lungo dei due anni di durata dello studio JUPITER. Come anche detto in precedenza, la precoce interruzione dello studio è stata per questo fortemente criticata (26).

## BIBLIOGRAFIA

1. Packard RRS, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008;54:24-38.
2. Myers G, Rifai N, Tracy RP, et al. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. Report from the laboratory science discussion group. *Circulation* 2004;110:e545-9.
3. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
4. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, et al. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008;264:295-314.
5. NACB LMPG Committee Members: Myers G, Christenson RH, Cushman M, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Emerging biomarkers for primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:378-84.
6. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2129-38.
7. Roberts WL. CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to

- clinical and public health practice. Laboratory tests available to assess inflammation – Performance and standardization. A background paper. *Circulation* 2004;110:e572-6.
8. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
  9. Rifai N, Ballantyne CM, Cushman M, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiac C-reactive protein assays: is there a need to differentiate? *Clin Chem* 2006;52:1254-7.
  10. Clark GH, Frazer CG. Biological variation of acute phase proteins. *Ann Clin Biochem* 1993;30:373-6.
  11. Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological studies. *Clin Chem* 1997;43:52-8.
  12. Franzini C. Need for correct estimates of biological variation: the example of C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:131-2.
  13. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, et al. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001;47:444-50.
  14. Campbell B, Bedrick T, Flatman R, et al. Limited clinical utility of high-sensitivity plasma C-reactive protein assays. *Ann Clin Biochem* 2002;39:85-8.
  15. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006;119:116.e17-28.
  16. Rifai N, Ridker PM. Population distribution of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation. *Clin Chem* 2003;49:666-9.
  17. Imhof A, Frohlich M, Loewel H, et al. Distribution of C-reactive protein measured by high-sensitivity assays in apparently healthy men and women from different populations in Europe. *Clin Chem* 2003;49:669-72.
  18. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH, et al. Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adults US women. *Clin Chem* 2004;50:574-81.
  19. Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United States. *N Engl J Med* 2005;352:1611-3.
  20. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908.
  21. Schunkert H, Samani NJ. Elevated C-reactive protein in atherosclerosis – Chicken or egg? *N Engl J Med* 2008;359:1953-5.
  22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
  23. Mueller PS, Montori VM, Bassler D, et al. Ethical issues in stopping randomized trials early because of apparent benefit. *Ann Intern Med* 2007;146:878-81.
  24. Rollins G. The JUPITER trial and CRP. Will the results change clinical practice? *Clin Lab News* 2009; [www.aacc.org/publications/cln/2009/February/Pages/CovStory2Feb09.aspx](http://www.aacc.org/publications/cln/2009/February/Pages/CovStory2Feb09.aspx)
  25. Young I, Rifai N. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease. *Clin Chem* 2009;55:201-2.
  26. Gibbons RJ, Fugh-Berman A, Chan PS, et al. Rosuvastatin in patients with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2009;360:1038-42.