



heart protection study

A large, stylized red logo of the lowercase letters 'hps' in a cursive font. The logo is positioned behind the text 'heart protection study', which is written in a white, sans-serif font.

American Heart Association
Scientific Sessions

Anaheim, 13 Novembre 2001



Sponsor:

- UK Medical Research Council (MRC)
- British Heart Foundation (BHF)

- Merck
- Roche

Progetto, conduzione ed analisi totalmente indipendenti:

- Clinical Trial Service Unit (CTSU) Oxford University



Obiettivo e disegno

OBIETTIVO

- Determinare gli effetti di una terapia ipolipemizzante e antiossidante sulla mortalità totale e cardiovascolare in un campione di pazienti a rischio vascolare

DISEGNO

- 20.536 pazienti (età 40-80 anni) con rischio cardiovascolare
- Randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo
- Disegno fattoriale 2 X 2
 - simvastatina 40 mg + placebo vitamine antiossidanti
 - simvastatina 40 mg + vitamine antiossidanti: Vitamina E (600 mg), Vitamina C (250 mg), Beta-carotene (20 mg)
 - placebo simvastatina + vitamine antiossidanti
 - doppio placebo
- Colesterolo totale basale >135 mg/dl
- Assenza di chiara indicazione al trattamento in studio (medico curante)
- Periodo di trattamento: almeno 5 anni

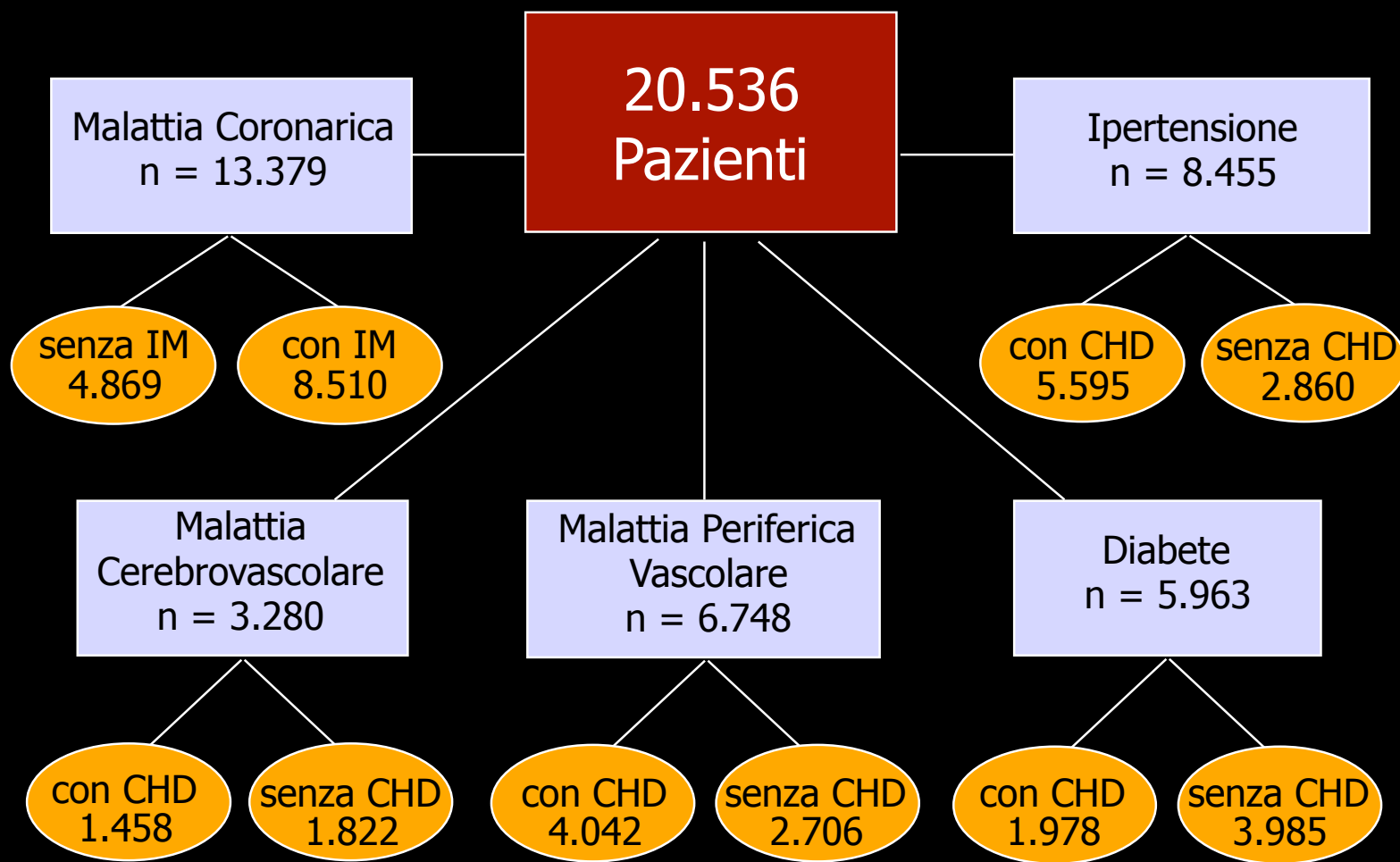


ELIGIBILITY: MRC/BHF Heart Protection Study

Increased risk of CHD death due to prior disease:

- Myocardial infarction, angina, previous myocardial revascularization;
- Occlusive disease of non-coronary arteries;
- Diabetes mellitus
- treated hypertension

Pazienti



CHD = malattia coronarica



Pazienti

	<i>CHD</i>	<i>No CHD</i>	<i>TOTALE</i>
Donne (25%)	2.010	3.072	5.082
Uomini	10.307	5.147	15.454
Anziani (>65 anni*)	6.575	2.940	9.515
Colesterolo basso (<212 mg/dl)	4.869	3.013	7.882

*70enni \geq 28%



Pazienti

LIVELLI DI LDL AL BASALE

	Nr. (%)
Pazienti con LDL <116 mg/dl	6.793 (33%)
Pazienti con LDL 116-135 mg/dl	5.063 (25%)
Pazienti con LDL >135 mg/dl	8.680 (42%)



Terapie concomitanti al basale

<u>TERAPIA CONCOMITANTE</u>	<u>NUMERO DI PAZIENTI</u>	<u>%</u>
Aspirina o altro antiaggregante	12.955	63
Anticoagulante orale	1.027	5
Nitrato	6.366	31
Beta-bloccante	5.340	26
Calcio antagonista	6.161	30
ACE inibitore	4.107	20



Endpoint primari

SIMVASTATINA:

- Mortalità totale
- Mortalità coronarica
- Mortalità non coronarica

VITAMINE:

- Eventi coronarici totali
- Mortalità coronarica



Endpoint secondari

ANALISI DELLA CAUSA DI MORTE

- Ictus emorragico
- Ictus non emorragico
- Altro vascolare
- Cancro
- Respiratoria
- Epatica
- Renale
- Altre cause mediche
- Suicidio
- Altre cause non mediche

MORTALITA' CORONARICA NELLE VARIE CATEGORIE DI PAZIENTI

- Malattia coronarica
- Malattia vascolare periferica
- Diabete
- Ipertensione
- Uomini/Donne
- Età >65 e <65 anni
- Colesterolo al basale

ICTUS



Ulteriori analisi pianificate

- Rivascolarizzazioni (CABG/PTCA)
- Ospedalizzazioni per varie cause
- Tumori organo specifici
- Emorragie cerebrali confermate
- Mortalità totale non coronarica in cinque gruppi di colesterolo al basale
- Nei pazienti diabetici
 - HbA_{1c}
 - Creatinina

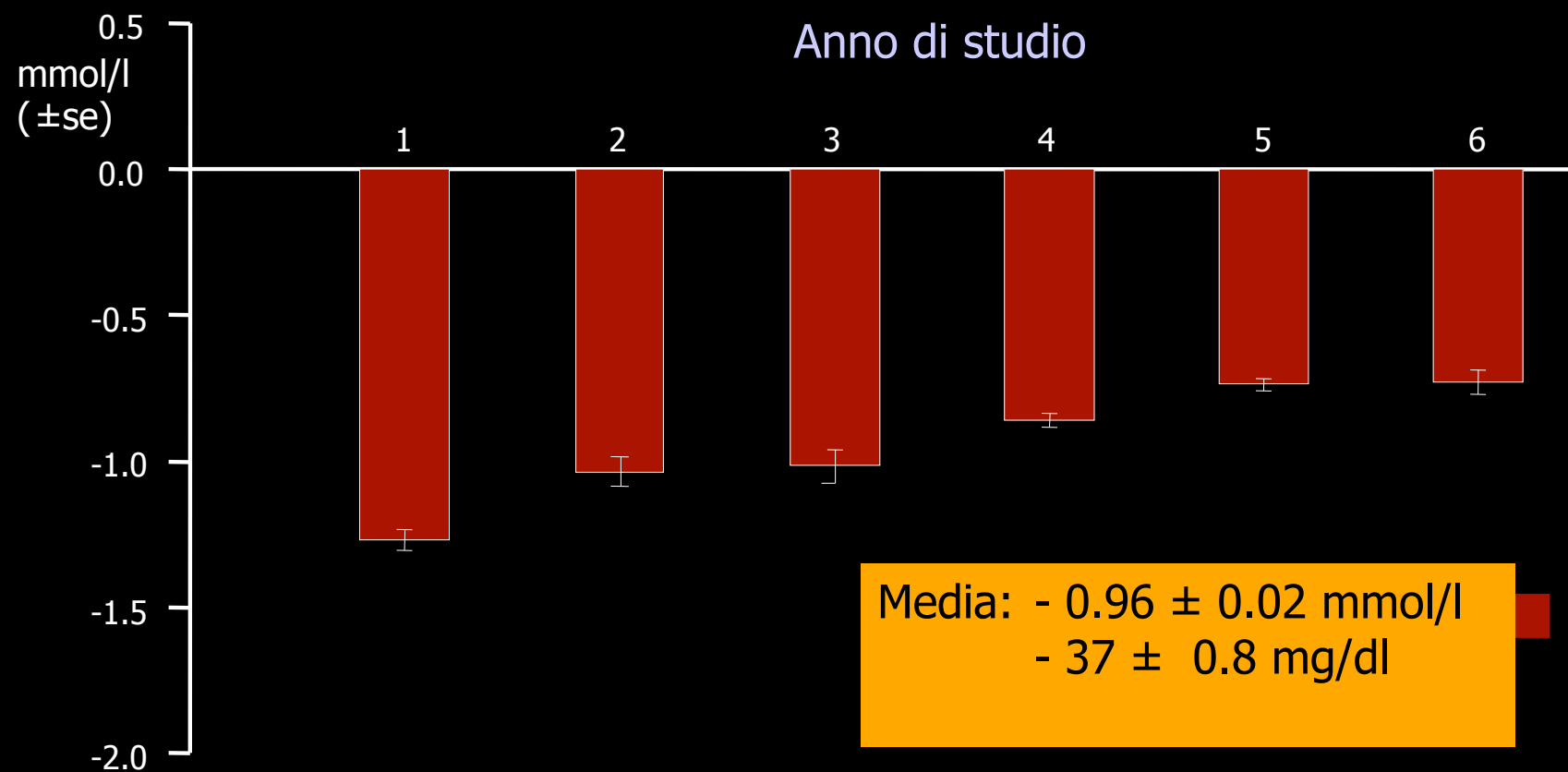


Compliance

Simvastatina è stata somministrata sin dalla fase di arruolamento o successivamente dal medico curante

Anni di follow-up	Nr. approssimativo di pazienti	% pz. trattati con SIMVASTATINA	
		Attivo	Placebo
1	20,000	89%	4%
2	20,000	85%	9%
3	19,000	84%	17%
4	18,500	83%	24%
5	14,500	82%	32%
6	4,500	81%	38%
MEDIA DELLO STUDIO		85%	18%

Simvastatina vs Placebo: differenze nel C-LDL





SIMVASTATIN: Average LDL DIFFERENCE (mmol/l \pm se) by BASELINE LDL

Baseline feature	STATIN (10,269)	PLACEBO (10,267)	Difference in LDL
LDL (mmol/l)			
<3.0 (116 mg/dl)	1.8	2.7	-0.90 \pm 0.02
\geq 3.0<3.5	2.2	3.2	-0.96 \pm 0.03
\geq 3.5 (135 mg/dl)	2.7	3.7	-1.00 \pm 0.03
ALL PATIENTS	2.3	3.3	-0.96 \pm 0.02



Vitamine: endpoint primari

Le vitamine antiossidanti non hanno ridotto il rischio di mortalità coronarica e di eventi coronarici



Simvastatina: endpoint primari

MORTALITA' TOTALE

Simvastatina 40 mg (10.269)	Placebo (10.267)	Riduzione del rischio	p
1328 eventi 12.9 %	1503 eventi 14.6 %	- 12 % relativo - 1.7 % assoluto	< 0.001
		NNT 59	

MORTALITA' CARDIOVASCOLARE

Cardiopatia, altre cause vascolari, ictus

Simvastatina 40 mg (10.269)	Placebo (10.267)	Riduzione del rischio	p
791 eventi 7.7 %	943 eventi 9.2 %	-17% relativo - 1.5 % assoluto	< 0.0002
		NNT 68	



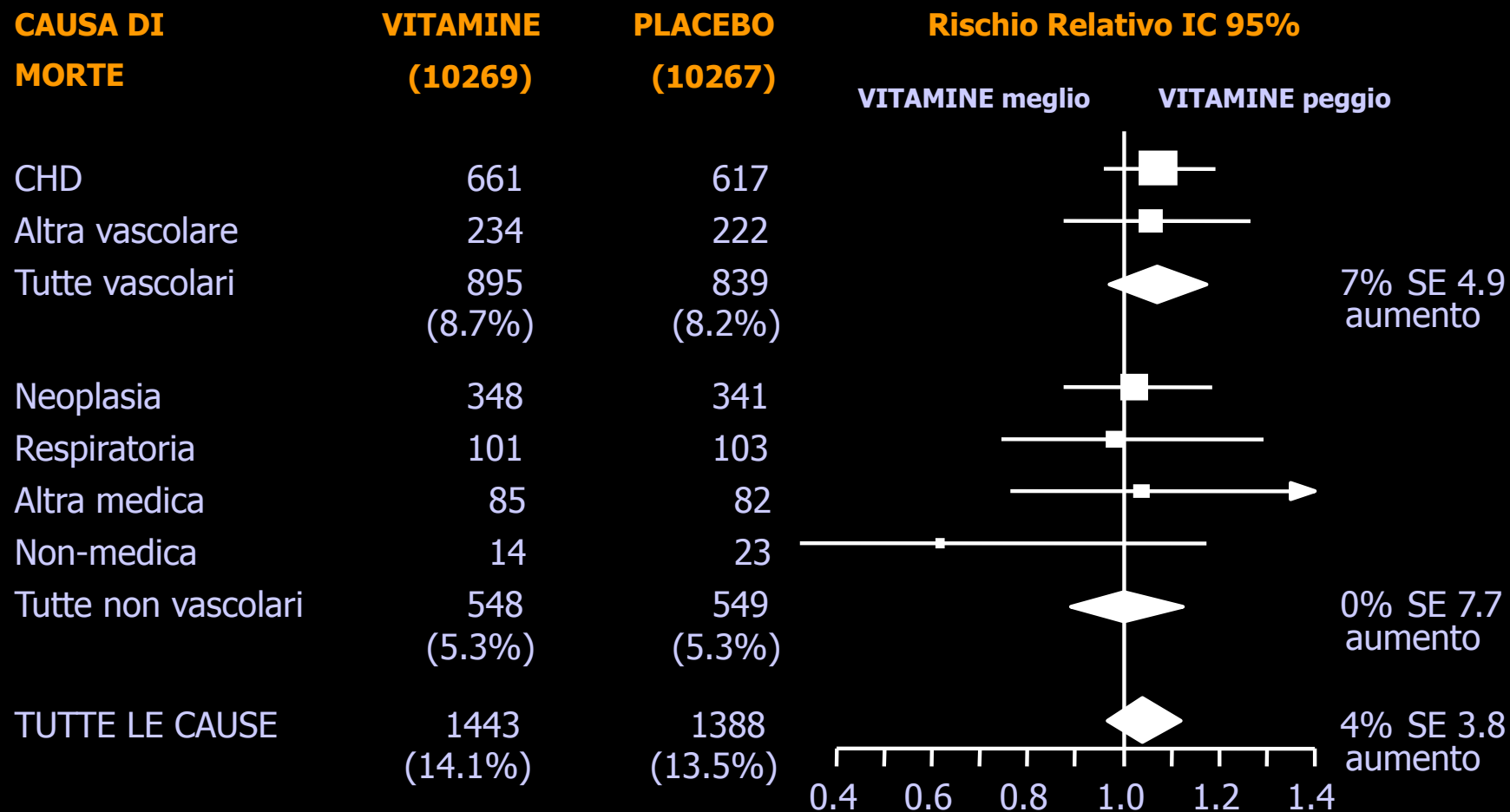
Vitamine: endpoint secondari

Le vitamine antiossidanti non hanno ridotto il rischio di nessuno degli endpoint previsti



Vitamine: endpoint secondari

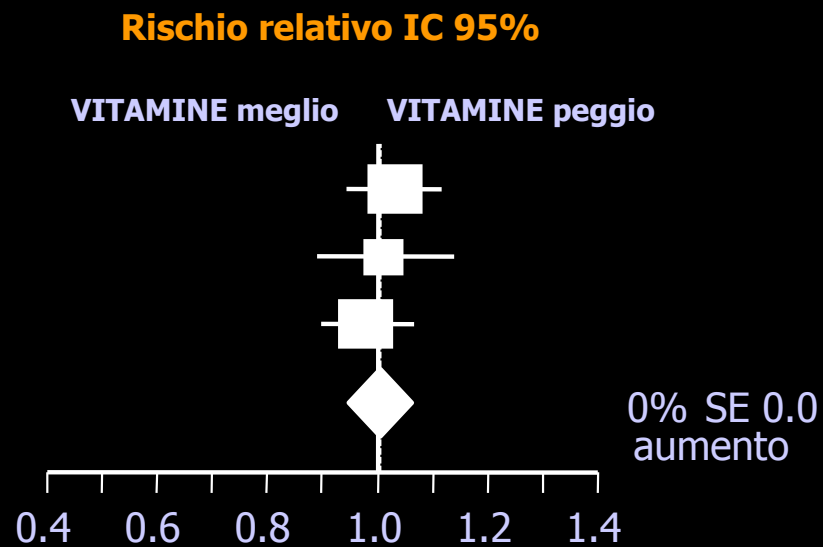
MORTALITA' PER SINGOLA CAUSA



Vitamine: endpoint secondari

EVENTI VASCOLARI MAGGIORI

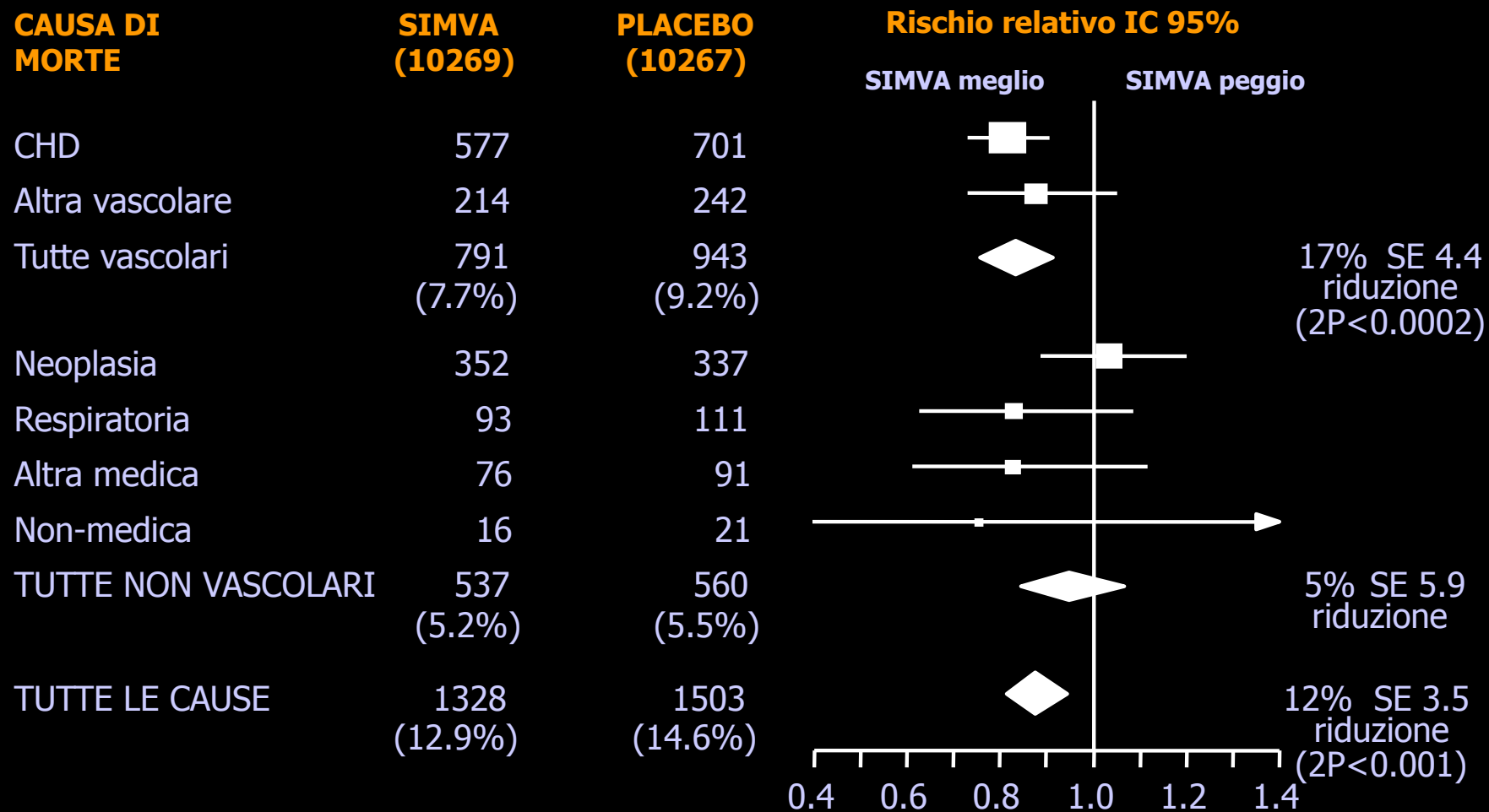
EVENTO VASCOLARE	VITAMINE (10269)	PLACEBO (10267)
CHD Totale	1089	1059
Ictus Totale	537	532
Rivascolarizzazioni	1044	1067
Tutte le precedenti	2327 (22.7%)	2321 (22.6%)





Simvastatina: endpoint secondari

MORTALITA' PER SINGOLA CAUSA

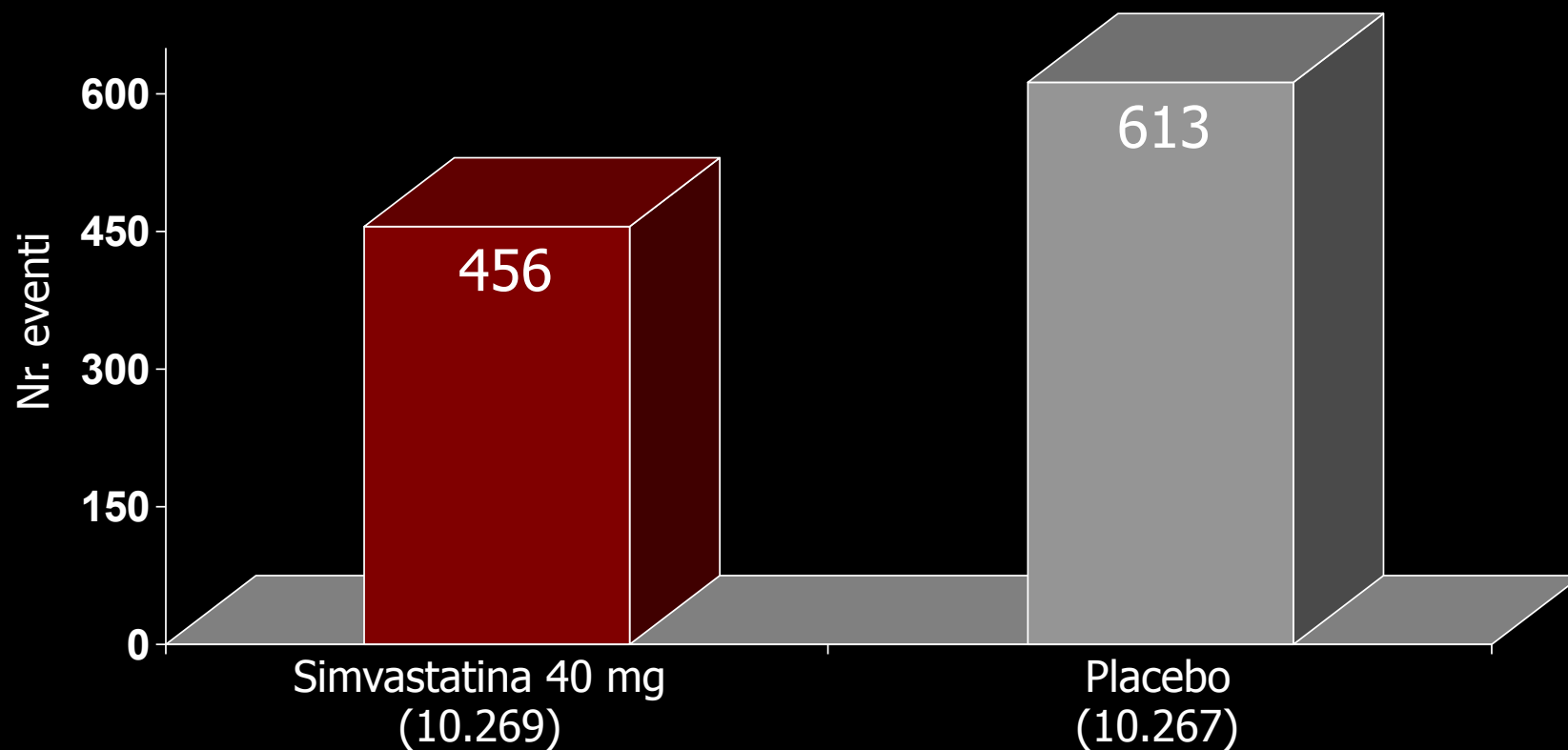


Simvastatina: endpoint secondari

ICTUS

RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO = **-27%**

$P < 0.00001$





Simvastatina: endpoint secondari

EFFETTO SULL' ICTUS

TIPO DI ICTUS

**SIMVA
(10269)**

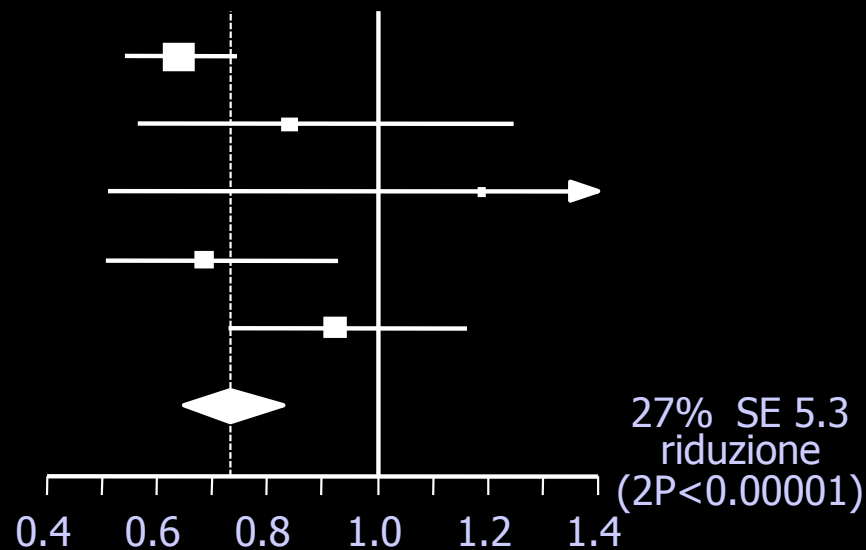
**PLACEBO
(10267)**

Rischio relativo IC 95%

SIMVA meglio

SIMVA peggio

Ischemico	242	376
Emorragico	45	53
Subaracnoideo	12	10
Sconosciuto	69	100
Non stabilito	136	146
Tutti	456 (4.4%)	613 (6.0%)

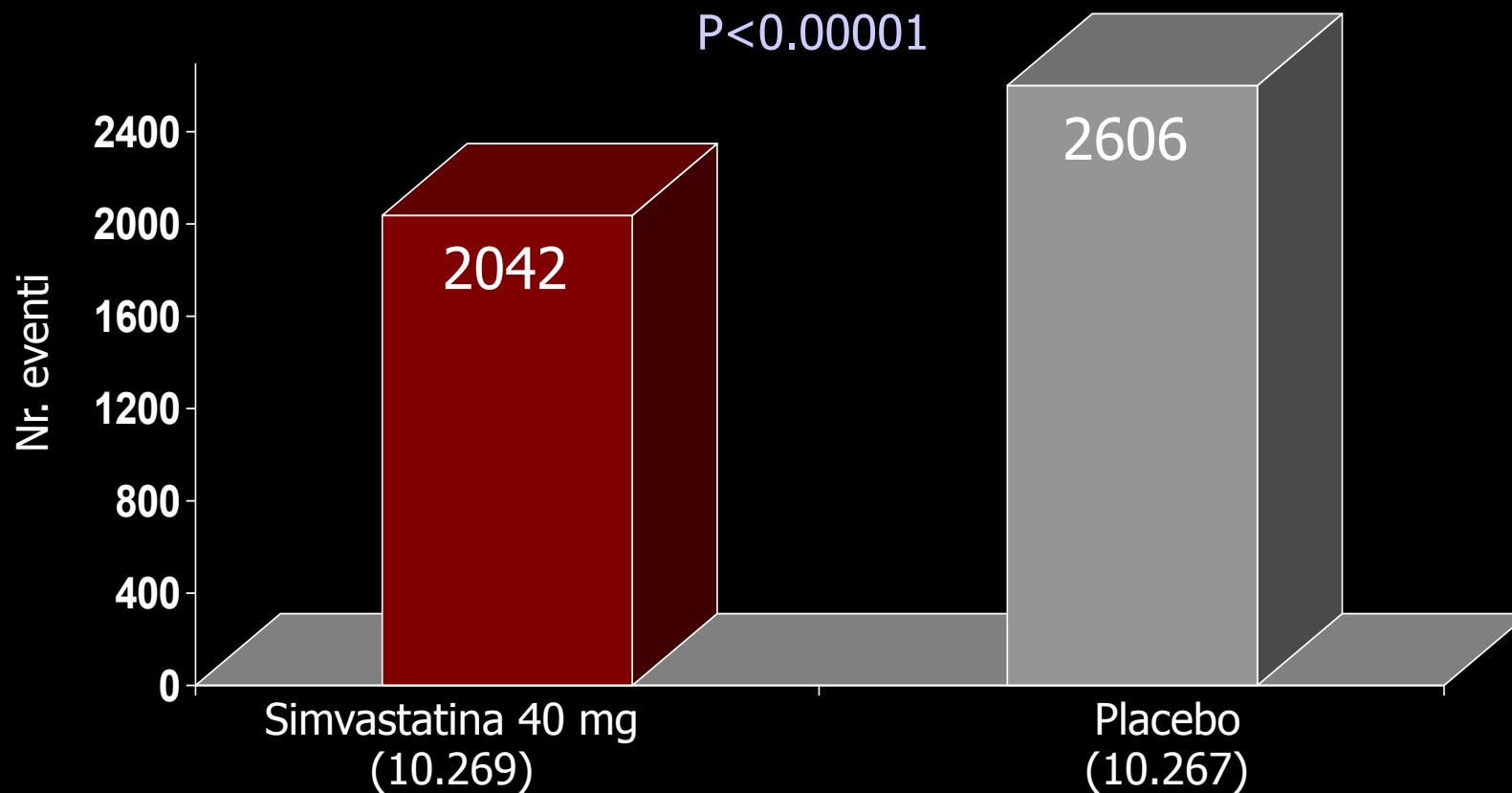


Simvastatina: endpoint secondari

EVENTI VASCOLARI MAGGIORI*

RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO= **-24%**

P<0.00001



*Cardiopatía, Ictus, Rivascolarizzazioni



Simvastatina: endpoint secondari

EVENTI VASCOLARI MAGGIORI

EVENTO VASCOLARE

**SIMVA
(10269)**

**PLACEBO
(10267)**

Rischio relativo IC 95%
SIMVA meglio SIMVA peggio

Malattia cardiaca totale

914

1234

Ictus Totale

456

613

Rivascolarizzazioni

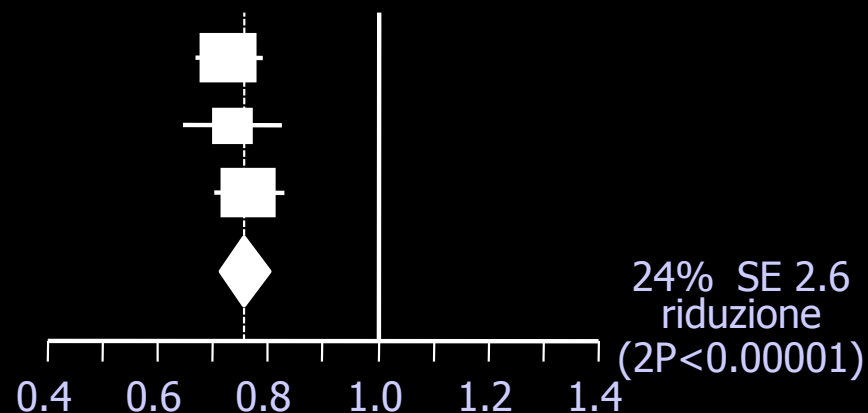
926

1185

Tutti

2042
(19.9%)

2606
(25.4%)

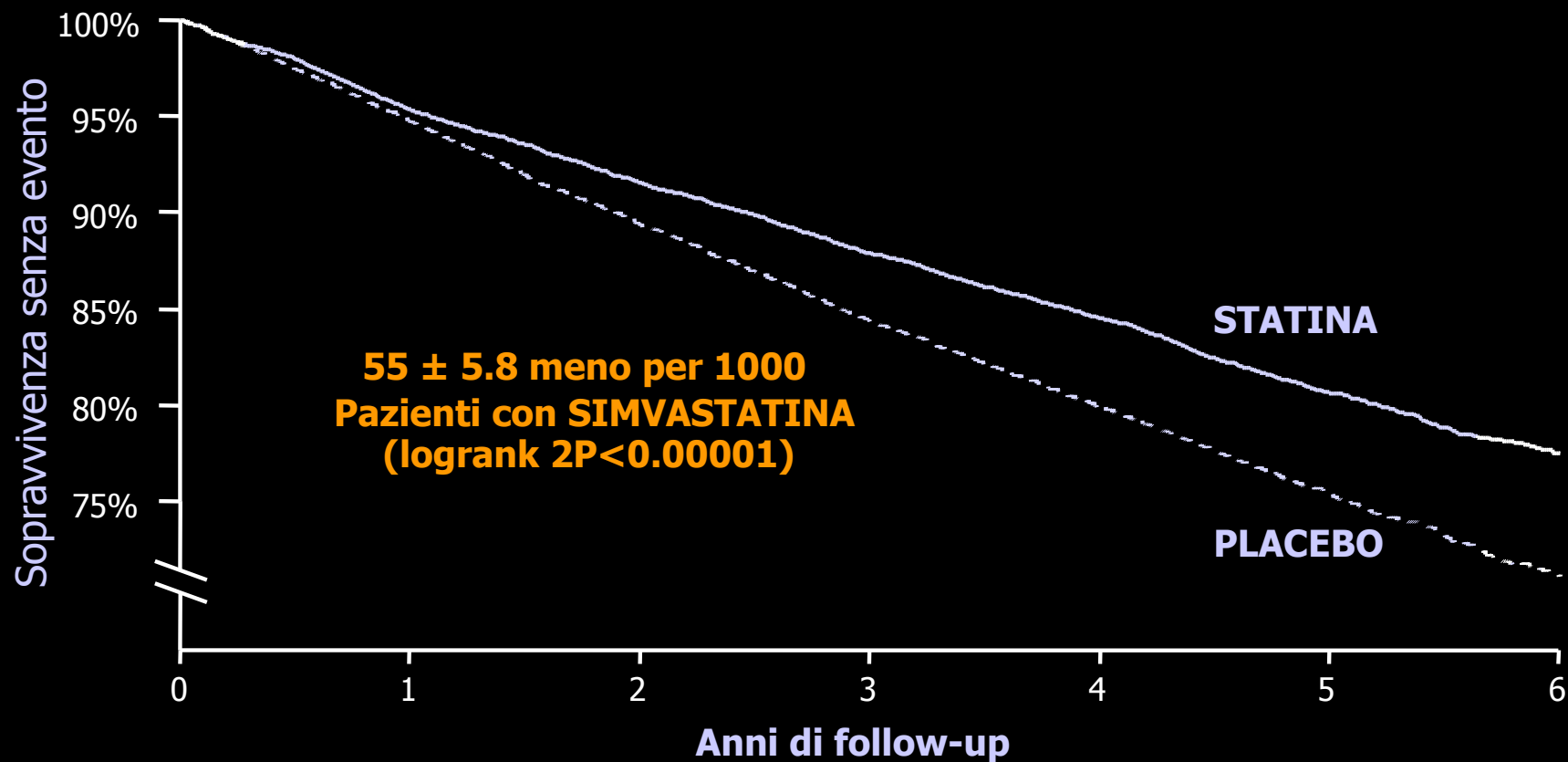


Il trattamento con statine riduce nella stessa misura gli eventi:

- cardiaci
- cerebrali
- vascolari

Simvastatina: endpoint secondari

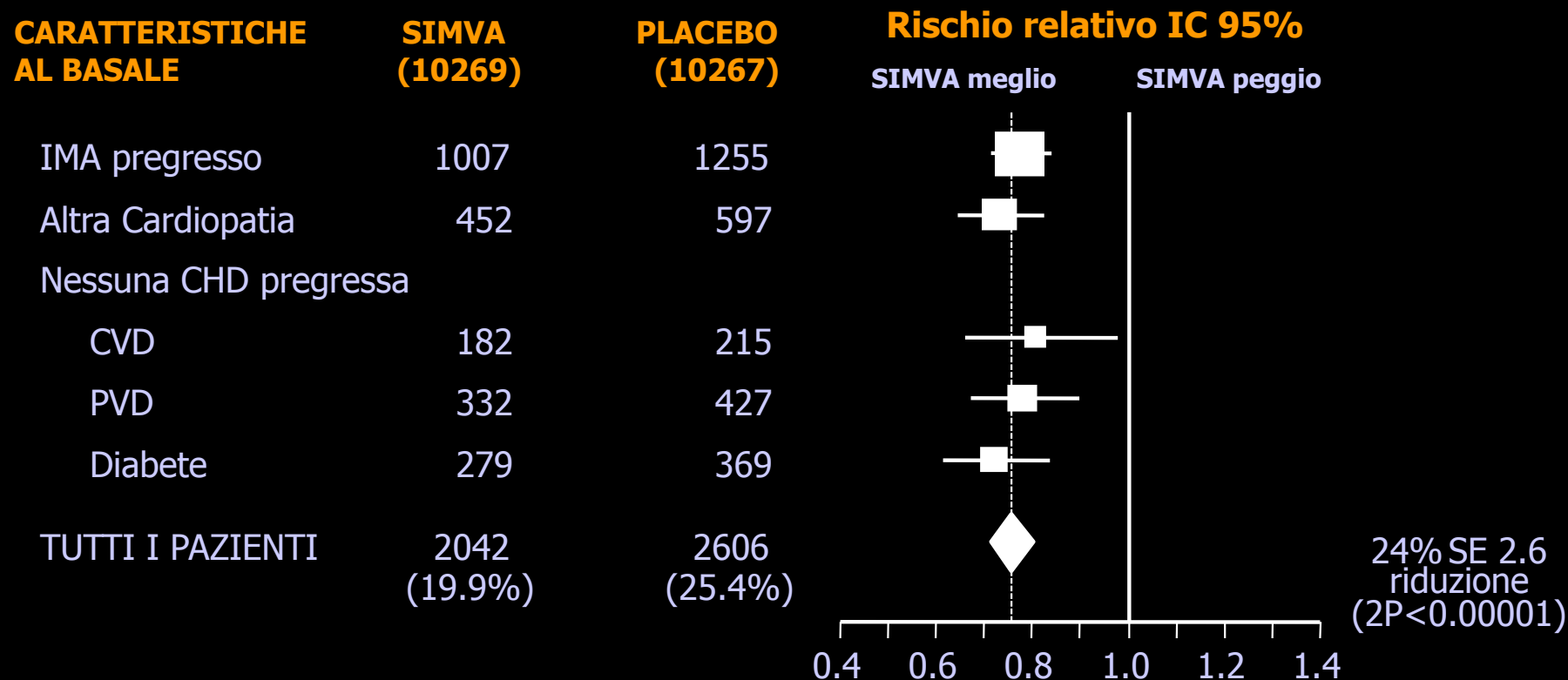
EVENTI VASCOLARI AL FOLLOW UP





Simvastatina: endpoint secondari

EVENTI VASCOLARI PER MALATTIA PREGRESSA



Benefici condivisi anche dai pz senza coronaropatia



Simvastatina: endpoint secondari

EVENTI VASCOLARI PER ETÀ' E SESSO

CARATTERISTICHE AL BASALE

**SIMVA
(10269)**

**PLACEBO
(10267)**

Rischio relativo IC 95%

SIMVA meglio

SIMVA peggio

Gruppi per età (anni)

< 65

838

1093

65 - 69

516

677

70-74

550

628

>75

138

208

Sesso

Maschi

1676

2148

Femmine

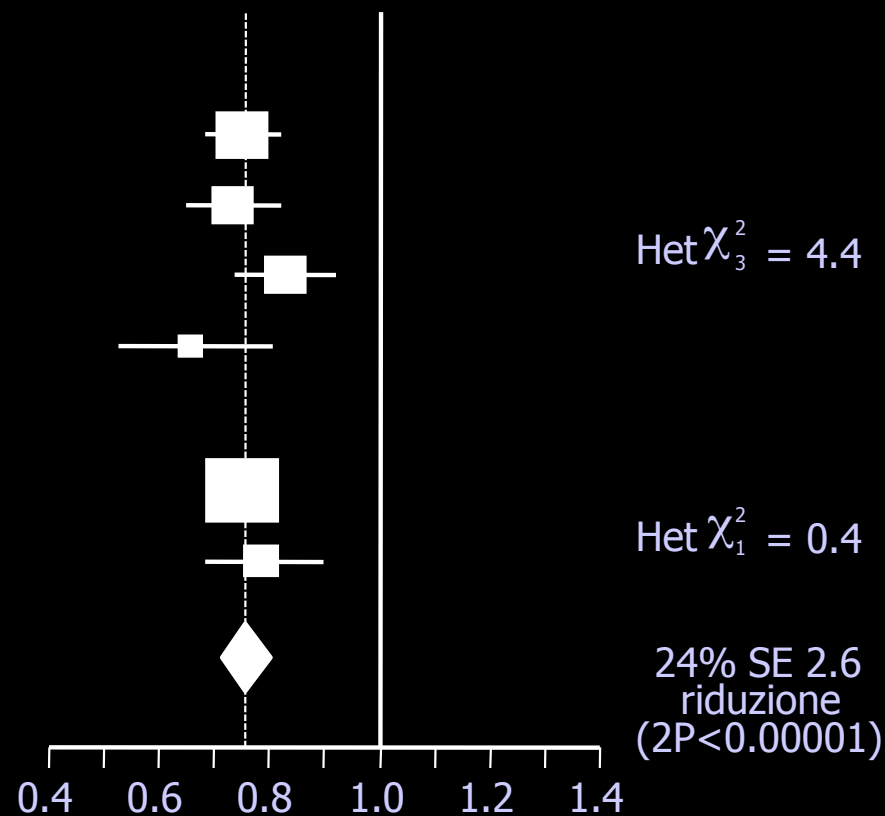
366

458

Tutti i pazienti

2042
(19.9%)

2606
(25.4%)



Analoga riduzione del rischio indipendente da età e sesso



Risultati nei vari sottogruppi di pazienti

- Simvastatina 40 mg ha ridotto significativamente, rispetto al placebo, il rischio di eventi cardiaci, ictus ed eventi vascolari maggiori nei pazienti a rischio elevato con o senza storia di cardiopatia e indipendentemente dall'età, dal sesso o dai livelli di colesterolo al basale
- Per la mortalità non cardiovascolare non c'è stata differenza significativa tra i 2 gruppi

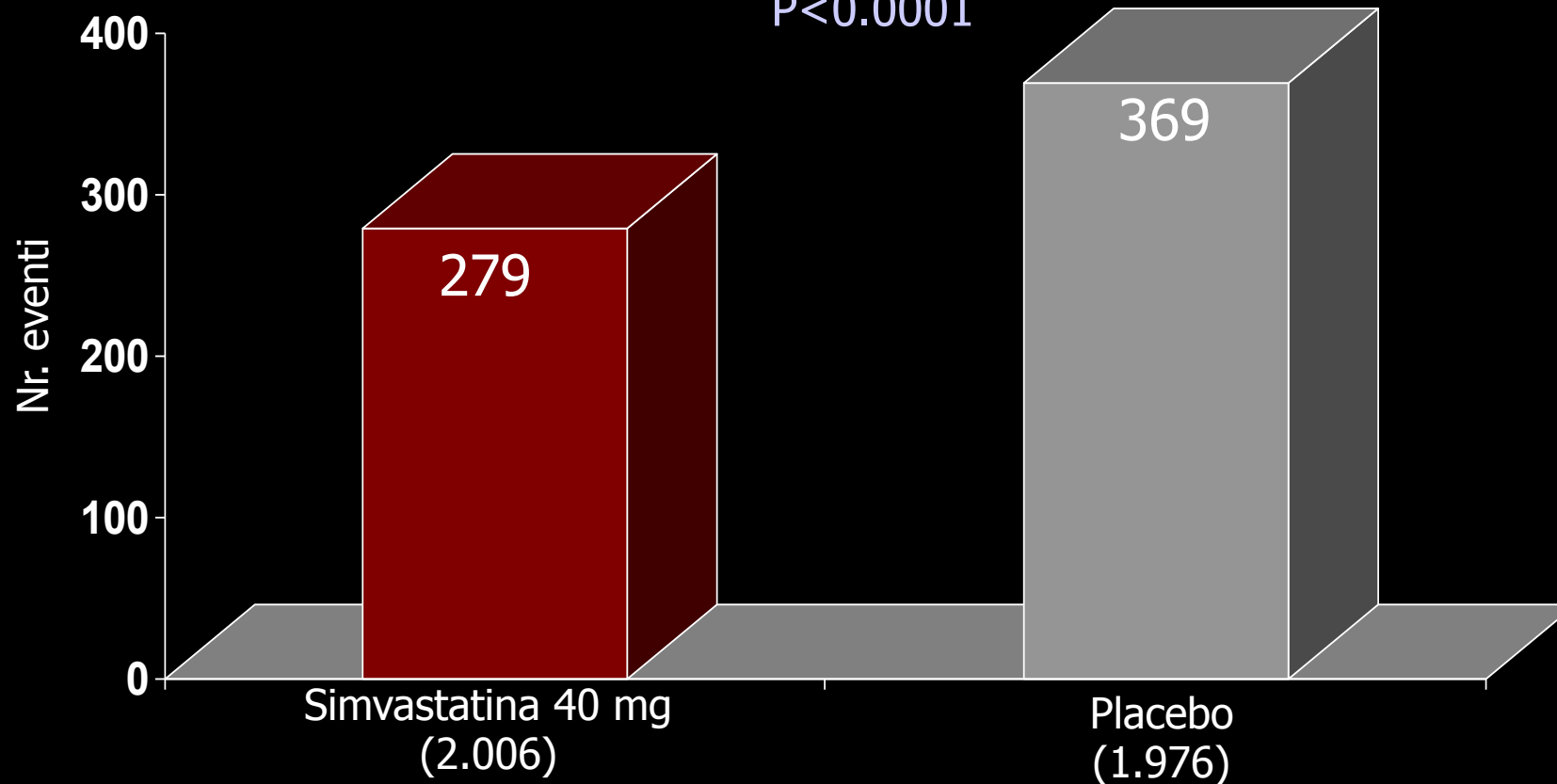


Simvastatina: diabetici non cardiopatici

CARDIOPATIA E ICTUS

RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO= **-28%**

P<0.0001





Simvastatina: endpoint secondari

EVENTI VASCOLARI PER LIVELLI DI LDL AL BASALE

CARATTERISTICHE AL BASALE

**SIMVA
(10269)**

**PLACEBO
(10267)**

Rischio Relativo IC 95%

SIMVA meglio

SIMVA peggio

LDL (mmol/l)

< 3.0 (116 mg/dl)

602

761

> 3.0 < 3.5

483

655

> 3.5 (135 mg/dl)

957

1190

Colesterolo Totale (mmol/l)

<5.0 (193 mg/dl)

361

476

>5.0 < 6.0

746

965

>6.0 (232 mg/dl)

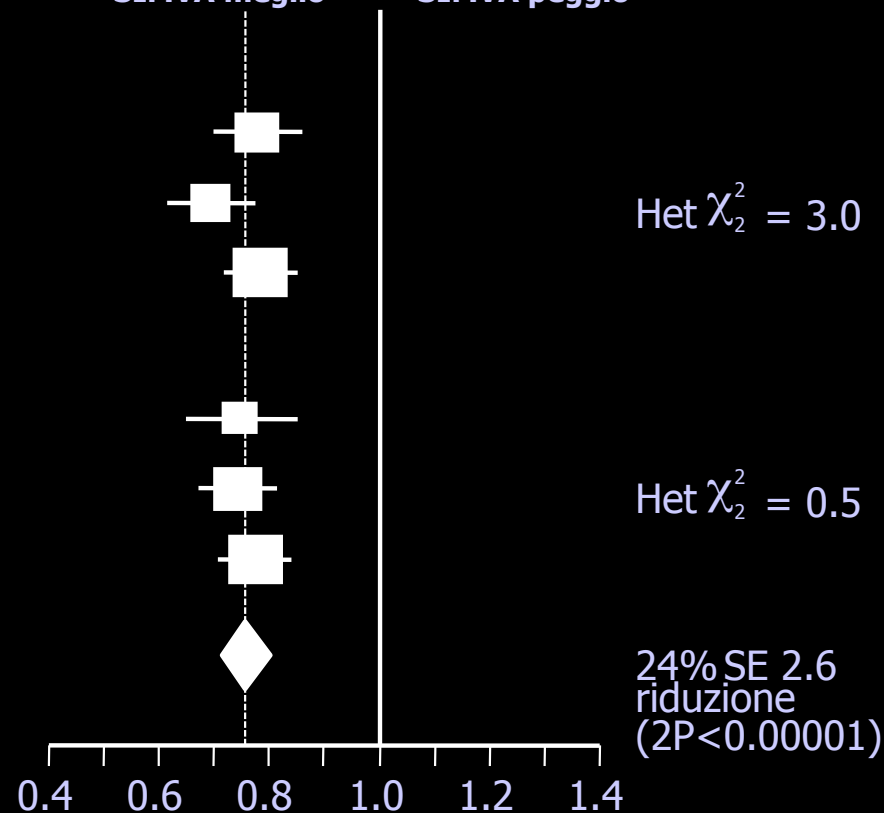
935

1165

TUTTI I PAZIENTI

2042
(19.9%)

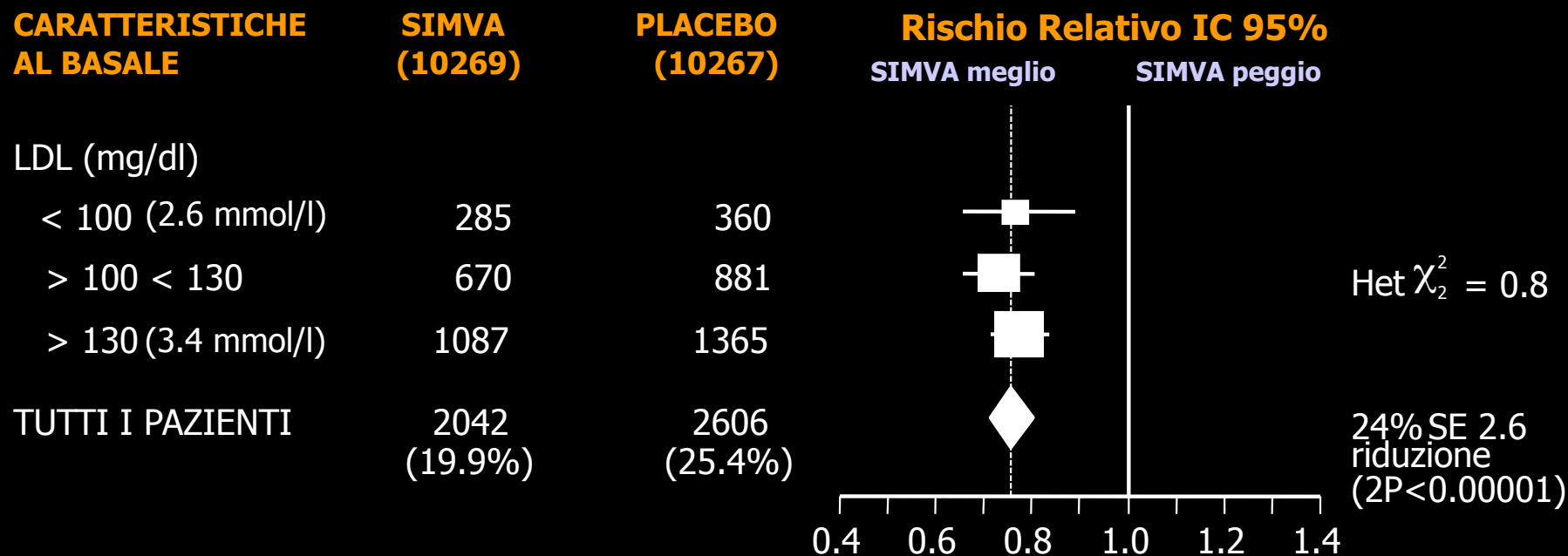
2606
(25.4%)





Simvastatina: endpoint secondari

EVENTI VASCOLARI PER LIVELLI DI LDL



Le statine riducono il rischio di eventi vascolari indipendentemente dal colesterolo basale



Simvastatina: tollerabilità

ALTERAZIONI DEGLI ENZIMI EPATICI E MUSCOLARI

Enzimi epatici e muscolari		Simvastatina (n=10.269)	%	Placebo (n=10.267)	%
ALT	>3 x LSN	77	0.8	65	0.6
CK	>10 x LSN	9	0.09	5	0.05

Simvastatina alla dose di 40 mg è stata ben tollerata nel corso dello studio

LSN= Limite superiore alla norma (ALT: 45 IU/l - CK: 250 IU/l)



Simvastatina: risultati principali

Indipendentemente dai livelli di colesterolo (o età, o sesso o altre terapie)

Dopo l'adeguamento per la mancata aderenza al trattamento, Simvastatina 40 mg/die, somministrata per un periodo di almeno 5 anni, riduce il rischio di eventi cardiaci, ictus e altri eventi vascolari maggiori di almeno un terzo.



Simvastatina: risultati principali

Estensione dei benefici ad una classe di pz più ampia, in cui finora il trattamento era dubbio:

- Col tot <200 o col LDL < 120
- Pazienti over 70
- Donne
- Ictus
- Precedenti vascolari non coronarici
- diabete

Prevenzione di eventi coronarici, ictus o altri eventi vascolari maggiori in:

- 100 pazienti su 1.000 con pregresso infarto
- 80 pazienti su 1.000 con altra manifestazione di CAD
- 70 pazienti su 1.000 con pregresso ictus
- 70 pazienti su 1.000 con vasculopatia occlusiva
- 70 pazienti su 1.000 con diabete

Nel trial è definitivamente confermata l'eccellente tollerabilità di simvastatina



Simvastatina: risultati

In questo trial, 10.000 pazienti hanno ricevuto simvastatina. Se adesso altri 10 milioni di pazienti a elevato rischio nel mondo ricevessero simvastatina, verrebbero salvate 50.000 vite ogni anno, 1.000 a settimana.

Questi risultati sono importanti almeno quanto quelli ottenuti con aspirina sull'infarto e l'ictus. Quei dati hanno cambiato la pratica medica, e crediamo che anche questi debbano avere lo stesso effetto.

Possiamo dire che la simvastatina è la nuova aspirina.

Prof. Rory Collins

- "I've been working on trials for more than 30 years in Oxford and this is far and away the most important set of results I've ever had anything to do with."

Prof. Richard Peto
Oxford University
HPS statistician

- "This was a superbly designed study with impressive results."

Prof. Salim Yusuf
University of Toronto Canada
HPS discussant for AHA