

## LE LINEE GUIDA SOTTOSTIMANO I DANNI DA STATINE?

Recentemente è stato pubblicato uno "studio di modellizzazione", che suggerisce che le soglie di rischio cardio-vascolare (CV) a 10 anni utilizzate dalle attuali linee guida (LG) (americane) per prescrivere le statine in prevenzione primaria della malattia CV (CVD) sono probabilmente troppo basse (1).

Quando nel 2013 l'*American College of Cardiology* (ACC) e l'*American Heart Association* (AHA) hanno aggiornato le loro LG, la raccomandazione riguardante l'uso di statine in prevenzione primaria in adulti con rischio CV  $\geq 7.5\%$  è apparsa subito particolarmente controversa. Nell'aggiornamento del 2018 è stata enfatizzata, nella decisione di intraprendere terapia con statine, l'importanza della preferenza del paziente, e la necessità di tenere in considerazione il punteggio di calcio coronarico e altri fattori di rischio clinici.

Le LG del 2016 della *Task Force* dei Servizi Preventivi degli Stati Uniti (USPSTF) raccomandavano statine in prevenzione primaria in adulti con rischio CV a 10 anni  $\geq 10\%$ , associato ad almeno un fattore di rischio clinico; tali LG hanno però anche riconosciuto che le statine possono essere ragionevolmente prese in considerazione a un livello inferiore di soglia di rischio CV (dal 7.5% al 10%), a seconda delle caratteristiche individuali del paziente.

In questo studio si è cercato di **stabilire, per 4 specifiche statine** (atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina e pravastatina) **la soglia di rischio CV a 10 anni oltre la quale il beneficio delle statine superava gli effetti avversi**, con stime separate per sesso ed età (valutata per quinquenni).

Gli autori, sulla base del rischio CV a 10 anni, hanno stimato il numero di eventi CV, fatali e non, evitati dall'utilizzo delle statine e il numero di eventi avversi attribuibile alle statine (miopatia, disfunzione epatica, disfunzione renale, neoplasie, cataratta, ictus emorragico e diabete mellito incidente).

È stato osservato come **i benefici derivanti dall'impiego delle statine in prevenzione primaria superino gli eventi avversi a soglie di rischio CV a 10 anni sostanzialmente maggiori rispetto a quelle raccomandate dalle LG correnti**, ad esempio:

- tra 70 e 75 anni: negli uomini i benefici si ottenevano (con minori effetti collaterali) solo quando il rischio CV a 10 anni era  $> 21\%$ ; nelle donne per avere un vantaggio netto, il rischio dovrebbe superare il 22%;
- tra 40 e 49 anni: le soglie di rischio erano 14% per gli uomini e 17% per le donne.

Per interpretare correttamente questi dati, è importante capire perché i risultati di Yebo e colleghi differiscono dalle LG attuali: in particolare, le differenze potrebbero essere dovute ai **diversi approcci metodologici** di questo studio e al modo di considerare gli eventi avversi. Diversamente dalle LG americane, è stato utilizzato un approccio molto più elaborato, valutando benefici attesi e rischi per gli effetti avversi età- e sesso-specifici, e valutando inoltre la "mortalità competitiva". L'effetto di questa metodologia è immediatamente evidente: **all'interno di ogni strato di rischio CV, con l'aumentare dell'età, la probabilità di beneficio netto della terapia è diminuita, riflettendo sia la mortalità concorrente sia il rischio correlato all'età per gli effetti avversi**. Questi risultati potrebbero offuscare l'immagine ottimistica dei benefici netti delle statine, in particolare negli anziani che potrebbero non sopravvivere abbastanza a lungo per beneficiarne.

L'altra importante differenza metodologica di questo studio è stata l'inclusione di una vasta gamma di eventi avversi, come ictus emorragico, disfunzione renale ed epatica (non valutati nelle LG ACC/AHA e USPSTF), che ha spostato statisticamente l'equilibrio verso il potenziale danno da statine piuttosto che verso il loro effetto benefico.

**Alla luce di questi risultati si deve quindi riconsiderare l'utilizzo delle statine in prevenzione primaria?** Forse non è al momento proponibile una presa di posizione drastica e la preferenza del paziente può venire in aiuto nel processo decisionale, come suggerito da alcuni autori. Alcuni pazienti possono ritenere, infatti, più rilevanti i danni associati alla terapia rispetto ai potenziali benefici, ma altri potrebbero dare maggior peso ai potenziali benefici, dopo che il medico curante glieli ha obiettivamente presentati.



**In conclusione**, da un lato è positivo avere a disposizione uno studio che tenta di quantificare con metodologie rigorose i rischi delle statine, ma dall'altro, vista la metodologia applicata, in particolare l'uso di un solo effetto benefico contro molteplici effetti avversi (molti dei quali non riuscivano a raggiungere una significatività statistica), bisogna fare attenzione a **non demonizzare la terapia con statine in prevenzione primaria**.

#### **Bibliografia**

1. Yebo HG, Aschmann HE, Puhan MA. Finding the balance between benefits and harms when using statins for primary prevention of cardiovascular disease. A modeling study. Ann Intern Med [2019, 170: 1-10](#).