

STATINE E PREVENZIONE CARDIO-VASCOLARE NELL'ANZIANO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Negli anni si è largamente diffuso l'utilizzo delle statine in prevenzione primaria sulla base dei risultati dei grandi studi di rischio, che ne hanno dimostrato la capacità di ridurre la mortalità cardio-vascolare (CV).

Nella popolazione più anziana, tuttavia, i punteggi di rischio risultano meno accurati, per cui nel 2016 l'*US Preventive Services Task Force* ha definito insufficienti i dati attualmente disponibili sul bilancio tra reali benefici e svantaggi nell'utilizzo della terapia con statine nei soggetti anziani.

Gurwitz et al (1) hanno riassunto i dati relativi alla prevenzione primaria con statine in soggetti di età > 75 anni (studi JUPITER, PROSPER e HOPE-3). La valutazione congiunta di questi lavori ha documentato solo un modesto beneficio in relazione all'*outcome* CV composito, senza mostrare una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause.

Han et al (2) hanno recentemente pubblicato un'analisi *post-hoc* dei dati relativi alla popolazione anziana (età ≥ 65 anni) non affetta da malattia CV, arruolata nello **studio** randomizzato, in aperto, **ALLHAT-LLT** (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – Lipid Lowering Trial*) di confronto tra terapia con pravastatina e terapia *standard* (*usual care, UC*), in merito a diversi esiti, condotto tra febbraio 1994 e marzo 2002 in 513 differenti centri.

Criteri di inclusione:

- età ≥ 55 anni;
- ipertensione arteriosa di 1° o 2° grado;
- presenza di almeno un altro fattore di rischio CV;
- nessuna terapia ipolipemizzante in atto;
- non intolleranza alle statine;
- assenza di grave compromissione renale o epatica;
- assenza di cause secondarie note di iperlipidemia.

Tra i pazienti senza fattori di rischio CV, venivano considerati eleggibili quelli con valori basali di LDL compresi tra 120-189 mg/dL, trigliceridi < 350 mg/dL.

End-point:

- primario: mortalità per tutte le cause;
- secondario: mortalità per causa-specifica e infarto miocardico non fatale o mortalità CV fatale combinata (eventi CV).

Sono stati selezionati **2867 pazienti di età > 65 anni, ipertesi e senza evidenza di malattia aterosclerotica al basale**: 1467 (età 71.3 ± 5.2 anni) randomizzati nel gruppo pravastatina 40 mg/die e 1400 (età 71.2 ± 5.2 anni) randomizzati nel gruppo UC. Le caratteristiche al basale di questa popolazione sono state stratificate sia per età (65-74 e ≥ 75 anni) sia per terapia (pravastatina vs UC).

Risultati

I livelli di colesterolo LDL sono risultati significativamente più bassi nel gruppo pravastatina rispetto al gruppo UC in tutti i gruppi di età.

Non è stato riscontrato un reale **vantaggio della terapia con pravastatina nel paziente anziano**, sia per quanto riguarda l'*outcome* primario, sia per quello secondario.

Mortalità per tutte le cause:

- tra 65 e 74 anni: 141 morti nel gruppo pravastatina vs 130 nel gruppo UC (HR 1.08, IC95% 0.85-1.37, p = 0.55).
- ≥ 75 anni: 92 morti nel gruppo pravastatina vs 65 nel gruppo UC (HR 1.34, IC95% 0.98-1.84, p = 0.07).



Eventi CV:

- età 65-74 anni: 76 eventi nel gruppo pravastatina vs 89 nel gruppo UC (HR 0.85, IC95% 0.62-1.15; p = 0.29);
 - età ≥ 75 anni: 31 eventi nel gruppo pravastatina vs 39 nel gruppo UC (HR 0.70, IC95% 0.43-1.13, p = 0.29).
- L'incidenza di infarto miocardico, *ictus* e neoplasie è risultata comparabile in entrambi i gruppi.

Limitazioni dello studio

- Si tratta di un'analisi secondaria *post-hoc* di un sottogruppo di partecipanti allo studio ALLHAT-LLT.
- Poiché fra i criteri di esclusione dello studio vi era l'assunzione di terapia ipolipemizzante, il rapporto rischio-beneficio di un paziente che inizia la terapia con statine a un'età inferiore potrebbe essere diverso da quello di un paziente che inizia la terapia a 75 anni.
- Non sono stati riportati nel dettaglio gli effetti collaterali insorti durante la terapia con statina, che avrebbero potuto definire meglio i rischi del trattamento.
- Il modello in aperto potrebbe aver incrementato il numero di *bias*.
- C'è stata una riduzione della numerosità del campione in entrambi i gruppi durante il *follow-up*, che può aver ostacolato il riconoscimento di piccole differenze di rischio.
- Vi sono state alcune differenze negli approcci non-farmacologici (dieta, attività fisica, ...) nei due gruppi di studio, soprattutto perché il gruppo UC ha avuto visite di *follow-up* più frequenti, che potrebbero aver motivato il mantenimento di uno stile di vita più sano.
- C'è stato un buon numero di *cross-over* tra i due gruppi: il 22.2% dei pazienti del gruppo pravastatina non stava assumendo la terapia al sesto anno di *follow-up*, mentre il 29% dei pazienti del gruppo UC aveva iniziato una terapia ipolipemizzante.

Conclusioni

Nell'analisi di Han et al, pur con le limitazioni segnalate, **l'introduzione della terapia con statine nei soggetti anziani non comporta una riduzione di eventi CV e della mortalità per tutte le cause**. Sembrerebbe esserci al contrario un lieve incremento, seppur non significativo, della mortalità per tutte le cause nei pazienti posti in terapia con pravastatina. Questo potrebbe essere dovuto alla comparsa degli effetti collaterali legati alla terapia con statine. I soggetti anziani sono, infatti, più a rischio di rhabdmiolisi e il tasso di ospedalizzazione per tale causa nei soggetti anziani è circa cinque volte superiore rispetto alla popolazione generale. È stato inoltre suggerito che la terapia con statine possa avere un effetto negativo sull'astenia e sull'esaurimento muscolare durante sforzo, soprattutto nel soggetto anziano fragile. Altri studi sembrano sostenere tale dato.

Lo studio PROSPER (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*) (3) ha evidenziato, infatti, come nei soggetti di età compresa tra 70 e 82 anni, con malattia CV pre-esistente o elevato rischio CV, la terapia con statine non abbia un effetto significativo sull'*outcome* primario composito (morte per patologia coronarica, infarto miocardico non fatale e *ictus* fatale o non fatale).

Nello studio JUPITER (*Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) (4) la terapia con rosuvastatina è protettiva sull'*outcome* primario (infarto miocardico, angina instabile, *ictus cerebri*, rivascolarizzazione miocardica o morte CV), ma non è stata evidenziata una differenza significativa della mortalità per tutte le cause tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo.

Lo studio HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) (5) ha valutato i vantaggi dell'introduzione della terapia con rosuvastatina nei soggetti a rischio intermedio: la terapia con statina si è dimostrata protettiva relativamente all'*outcome* composito (morte per cause CV, *ictus cerebri* e infarto miocardico non fatale).

In conclusione, questa analisi *post-hoc* conferma come l'utilità della terapia con statine nei soggetti anziani a rischio cardiovascolare sia tutt'oggi molto discussa e non ancora precisamente definita; serviranno nuove ricerche che possano colmare i dubbi relativi a tale ambito e che considerino, in associazione all'efficacia terapeutica, la qualità della vita dei pazienti. Grandi aspettative si hanno per lo studio australiano STAREE (*STATins in Reducing Events in the Elderly*) (6), i cui risultati verranno resi noti dopo il 2020, che si prefigge di valutare se la terapia con atorvastatina sia in grado di ridurre la mortalità composita per tutte le cause e dei singoli eventi CV negli ultra70enni.

Bibliografia

1. Gurwitz JH, Go AS, Fotmann SP. Statins for primary prevention in older adults: uncertainty and the need for more evidence. *JAMA* [2016, 316: 1971-2](#).
2. Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* [2017, 177: 955-65](#).
3. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al; PROSPER Study Group (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk). Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPE): a randomised controlled trial. *Lancet* [2002, 360: 1623-30](#).
4. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low-to-average low-density lipoprotein: Exploratory Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med* [2010, 152: 488-96](#).
5. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* [2016, 374: 2021-31](#).
6. A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE). [NCT02099123](#).