

TRATTAMENTO CON STATINE: RIDUZIONE DEL RISCHIO ASSOLUTO E RELATIVO DI EVENTI CV

INTRODUZIONE

Le principali linee guida sull'ipercolesterolemia si basano sull'assunto che più viene abbassato il colesterolo LDL (LDL-C), uno dei principali fattori di rischio delle malattie aterosclerotiche, più viene ridotto il rischio di eventi cardio-vascolari (CV) (1).

Una serie di meta-analisi del *Cholesterol Treatment Trialists' collaboration* (CTT) ha riportato un'associazione logaritmica-lineare tra LDL-C ed eventi CV: la riduzione, mediante statine, di LDL-C di 38.7 mg/dL comporta la riduzione del 21% del rischio relativo (RR) di eventi CV maggiori e del 10% della mortalità per tutte le cause (2). Tuttavia, le analisi del CTT sono basate su dati di pazienti non accessibili a ricercatori indipendenti e quindi i risultati non possono essere replicati né controllati. Un altro punto critico è la soggettività degli *end-point* compositi, più suscettibili a *bias* rispetto ad esiti singoli oggettivi, come la mortalità per tutte le cause, l'infarto miocardico (IM) o l'*ictus* (3).

LO STUDIO (4)

È stata recentemente pubblicata una **meta-analisi** con lo scopo di analizzare la riduzione del rischio assoluto (AR) e del RR del trattamento con statine su esiti singoli, quali mortalità per tutte le cause, IM e *ictus*, e valutare se l'effetto fosse associato all'entità della riduzione del LDL-C.

Metodi

Sono stati presi in considerazione tutti i *trial* clinici randomizzati, pubblicati tra gennaio 1966 e giugno 2021, che avessero valutato gli effetti delle statine nel ridurre mortalità per tutte le cause, IM o *ictus* rispetto a *placebo* o terapia abituale, che includessero almeno 1000 pazienti, con durata minima di 2 anni e che riportassero l'entità della riduzione di LDL-C.

Sono stati inclusi 21 studi equamente distribuiti tra studi di prevenzione primaria (33%), di prevenzione secondaria (29%) o con partecipanti sia in prevenzione primaria che secondaria (38%).

Risultati

La tabella riassume i risultati.

Studi	Riduzione	Mortalità per tutte le cause	Infarto miocardico	Ictus
Tutti	AR	0.8%	1.3%	0.4%
	RR	9%	29%	14%
Prevenzione primaria	AR	0.6%	0.7%	0.3%
	RR	13%	38%	24%
Prevenzione secondaria	AR	0.9%	2.2%	0.7%
	RR	14%	27%	13%

La meta-regressione per valutare l'associazione tra entità della riduzione del LDL-C indotta da statina e gli esiti considerati non ha dato un risultato significativo.

In conclusione, secondo questa meta-analisi, la riduzione dell'AR di mortalità per tutte le cause, IM e *ictus* con le statine, pur presente, è modesta rispetto alla riduzione del RR (sovrapponibile agli studi precedenti).

Limiti dello studio

- non sono stati inclusi studi di confronto tra statine ad alte dosi vs statine a basse dosi o studi che arruolassero meno di 1000 pazienti;
- sono stati esclusi eventi clinicamente importanti, come rivascolarizzazione o ospedalizzazione per angina, in quanto ritenuti privi di uniformità poiché lasciati alla discrezione del medico curante;



- non sono stati analizzati esiti compositi, quali eventi CV maggiori, in quanto mancava uniformità di definizione nei vari studi;
- l'analisi si è basata su dati aggregati e non è stato possibile eseguire l'analisi di sottogruppi per età e sesso, perché tali dati non erano riportati per questi sottogruppi negli studi inclusi.

COMMENTO

I risultati di questa meta-analisi vanno interpretati con cautela. La netta differenza mostrata tra riduzione di AR e di RR potrebbe, a una prima lettura, portare alla facile conclusione che in realtà il beneficio delle statine sia trascurabile, andando così a contrastare decenni di studi che hanno sempre dimostrato il contrario, facendo vacillare uno dei pilastri nella prevenzione del rischio CV.

In realtà, a una lettura più attenta, i messaggi che devono passare sono altri. Da un lato il pregio di questo studio è stato sottolineare l'importanza della scelta accurata del *pool* di studi su cui basare una meta-analisi: utilizzare studi significativamente eterogenei dal punto di vista clinico e statistico rende in generale i risultati delle metanalisi meno attendibili; pertanto, è auspicabile che questo aspetto venga tenuto in considerazione in futuro.

Dall'altro lato pone l'accento sull'importanza di valutare sempre oltre alla riduzione del RR (di più immediata comprensione per medici e pazienti e spesso dalle cifre più 'convincenti') (5), anche il rischio basale (pena il rischio di sovra-stimare i benefici di un trattamento) e la riduzione dell'AR (che fornisce un'informazione più completa e trasparente) (6), al fine di giungere a un processo decisionale condiviso tra medico e paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [2020, 41: 111-88](#).
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al; Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* [2010, 376: 1670-81](#).
3. Cordoba G, Schwartz L, Woloshin S, et al. Definition, reporting, and interpretation of composite outcomes in clinical trials: systematic review. *BMJ* [2010, 341: c3920](#).
4. Byrne P, Demasi M, Jones M, et al. Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* [2022, 182: 474-81](#).
5. Marcatto F, Rolison JJ, Ferrante D. Communicating clinical trial outcomes: effects of presentation method on physicians' evaluations of new treatments. *Judgment Dec Making* [2013, 8: 29](#).
6. Gigerenzer G, Wegwarth O, Feufel M. Misleading communication of risk. *BMJ* [2010, 341: c4830](#).