

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Eventi avversi con le statine in prevenzione primaria: revisione sistematica con metanalisi *pairwise*, *network* e dose-risposta

Premessa

Le statine sono efficaci nel ridurre il rischio di malattie cardio-vascolari (CV) e sono raccomandate come trattamento di prima linea per la prevenzione delle malattie CV. Tuttavia, nell'uso clinico sono stati riportati vari eventi avversi, tra cui disturbi muscolari, disfunzione epatica, insufficienza renale, diabete e patologie oculari. Studi precedenti hanno dimostrato che la persistenza del trattamento con statine è scarsa e, di conseguenza, milioni di pazienti potrebbero non ricevere i vantaggi di un trattamento salva-vita. Questo sotto-utilizzo è in parte dovuto alle preoccupazioni sui potenziali effetti negativi, particolarmente evidenti nell'utilizzo in prevenzione primaria in pazienti asintomatici senza anamnesi di malattie CV. In questa popolazione, in cui il rischio medio di malattie CV è inferiore rispetto a quelle già colpite, i benefici assoluti delle statine risultano inferiori e il rapporto rischio/beneficio del trattamento potrebbe essere meno favorevole. Tuttavia, le recenti linee guida hanno raccomandato un uso più ampio delle statine anche in prevenzione primaria.

Le attuali raccomandazioni su tipo e dosaggio delle statine si basano sugli effetti ipolipemizzanti, senza considerare i vari effetti avversi dei diversi regimi. Per raggiungere il miglior compromesso tra benefici e danni è necessaria una migliore comprensione del rischio di effetti avversi. Una possibile soluzione consiste nell'applicare una strategia di trattamento stratificata, con personalizzazione del tipo e dosaggio delle statine.

Questa revisione sistematica degli studi randomizzati controllati in adulti senza storia di malattie CV è stata mirata a quantificare l'associazione tra statine ed eventi avversi e a esaminare come questa vari in base al tipo e al dosaggio delle statine, per arrivare a una migliore informazione sull'uso in prevenzione primaria.

Revisione sistematica e meta-analisi

A partire da precedenti revisioni sistematiche e da una ricerca in *Medline*, *Embase* e nel *Cochrane Central Register of Controlled Trials* fino ad agosto 2020 sono stati identificati e inclusi studi randomizzati controllati, condotti in adulti senza anamnesi di malattia CV, che hanno confrontato statine con terapie non statiniche oppure diversi tipi o dosaggi di statine.

Sono stati considerati come esiti primari gli eventi avversi comuni (sintomi muscolari auto-riferiti, disturbi muscolari confermati clinicamente, disfunzione epatica, insufficienza renale, diabete e patologie oculari) e come esiti secondari le misure di efficacia (infarto miocardico, *ictus* e morte per malattie CV).

È stata condotta una metanalisi *pairwise*, per calcolare *odds ratio* (OR) ed intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per ciascun risultato tra statine e controlli senza statine, ed è stata stimata la differenza assoluta di rischio (DAR) nel numero di eventi per 10 000 pazienti trattati per un anno.

È stata eseguita una metanalisi di rete, per confrontare gli effetti avversi dei diversi tipi di statine, utilizzando un modello E_{max} per esaminare le relazioni dose-risposta degli effetti negativi di ciascuna statina. Il modello E_{max} descrive relazioni farmacologiche dose-risposta, i cui parametri sono il massimo effetto asintotico del farmaco e la dose di farmaco che produce la metà del massimo effetto.

Sono stati inclusi 62 studi, con 120 456 partecipanti seguiti per una media di 3.9 anni.

Le statine sono state **associate ad aumentato rischio di:**

- sintomi muscolari auto-riferiti (21 studi): OR 1.06 (IC95% 1.01-1.13), DAR 15 (IC95% 1-29);
- disfunzione epatica (21 studi): OR 1.33 (IC95% 1.12-1.58), DAR 8 (IC95% 3-14);
- insufficienza renale (8 studi): OR 1.14 (IC95% 1.01-1.28), DAR 12 (IC95% 1-24);
- problemi oculari (6 studi): OR 1.23 (IC95% 1.04-1.47), DAR 14 (IC95% 2-29),

ma non a disturbi muscolari o diabete clinicamente confermati.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

L'aumento dei rischi è stato comunque inferiore al vantaggio dato dalla riduzione del rischio di eventi CV maggiori. Atorvastatina, lovastatina, e rosuvastatina sono state associate individualmente ad alcuni eventi avversi, ma con poche differenze significative tra i tipi di statine.

La relazione dose-risposta massima è stata identificata per l'effetto dell'atorvastatina sulla disfunzione epatica, ma le relazioni dose-risposta tra le altre statine e gli effetti avversi sono state insignificanti.

In **conclusione**, il rischio di eventi avversi attribuibili alle statine utilizzate in prevenzione primaria è basso e non supera la loro efficacia preventiva delle malattie CV, a suggerire che il rapporto rischio/beneficio è generalmente favorevole. Ci sono prove limitate che la personalizzazione del tipo o del dosaggio delle statine prima di iniziare il trattamento possa evitare i problemi di sicurezza.

Confronto tra effetti benefici e dannosi delle statine

Le statine riducono i rischi di:

- infarto miocardico (22 studi): OR 0.72 (IC95% 0.66-0.78), I^2 33% (IC95% 0%-60%);
- ictus (17 studi): OR 0.82 (IC95% 0.72-0.98), I^2 20% (IC95% 0%-55%);
- morte per malattie CV (22 studi): OR 0.83 (IC95% 0.76-0.91), I^2 27% (IC95% 0%-57%).

Differenze negli effetti avversi tra i tipi di statine

Per costruire le reti di confronto dei trattamenti per ciascun esito di sicurezza sono stati inclusi 58 studi.

La rosuvastatina è stata associata ad aumentato rischio di:

- sintomi muscolari auto-riferiti (13 studi): OR 1.09 (IC95% 1.01-1.16);
- insufficienza renale (11 studi): OR 1.13 (IC95% 1.00-1.28);
- diabete (4 studi): OR 1.14 (IC95% 1.00-1.30);
- problemi oculari (2 studi): OR 1.26 (IC95% 1.04-1.52).

Il rischio di disfunzione epatica è stato aumentato da atorvastatina (17 studi, OR 1.41, IC95% 1.08-1.85) e lovastatina (5 studi, OR 1.81, IC95% 1.23-2.66).

Nel confronto tra i diversi tipi di statina, la lovastatina ha mostrato un rischio maggiore di disfunzione epatica rispetto a fluvastatina e pravastatina, mentre atorvastatina e rosuvastatina hanno avuto un rischio maggiore di diabete rispetto alla pitavastatina. Non sono state trovate altre differenze significative tra i tipi di statina.

Considerazioni finali

Il basso rischio di eventi avversi causati dalle statine riportato in questa revisione dovrebbe assicurare pazienti e medici e incoraggiarne l'uso per la prevenzione primaria delle malattie CV. In particolare, dati i benefici osservati nella prevenzione di eventi CV maggiori, il lieve aumento del rischio di sintomi muscolari auto-riferiti, senza effetti confermati sulla funzione fisiologica, non deve ritardare l'inizio del trattamento con statine. Questi dati evidenziano come nella maggior parte dei casi sia improbabile che i sintomi muscolari riferiti durante il trattamento con statine possano essere attribuiti alle sole statine. I medici dovrebbero quindi confutare le idee sbagliate dei pazienti sull'intolleranza alle statine e prendere in considerazione interventi comportamentali.

L'aumento del rischio di disfunzione epatica con le statine suggerisce come sia giustificato il monitoraggio di *routine* della funzionalità epatica, raccomandato dai produttori durante il trattamento in prevenzione primaria. I dati dello studio non sono a favore della personalizzazione del tipo o dosaggio di statina per ridurre gli eventi avversi nei pazienti che le assumono in prevenzione primaria.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Le caratteristiche individuali che predispongono a questo piccolo rischio di eventi avversi potrebbero essere identificate da studi *ad hoc*. Tali studi consentirebbero un trattamento più mirato con un monitoraggio più efficiente. Dati osservazionali e di farmaco-vigilanza provenienti da ampie popolazioni potrebbero facilitare l'individuazione di eventi avversi rari più gravi e a lungo termine.

Bibliografia

1. Cai T, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. BMJ [2021, 374: n1537](#).