Effetto delle statine sul rischio di ictus: una metanalisi

Data 01 agosto 2008
Categoria cardiovascolare

La terapia con statine riduce il rischio di sviluppo di eventi cerebrovascolari e di ictus ischemico ma non di ictus emorragico.

Studi clinici randomizzati e controllati suggeriscono che l'abbassamento dei livelli circolanti di colesterolo-lipoproteine a bassa densità (LDL-C), ottenuto mediante trattamento con inibitori dell'idrossi-metil-glutaril-coenzima-A-reduttasi (statine) in pazienti con rischio elevato per patologia cardiovascolare, riduce l'incidenza di ictus ischemico. Tuttavia, dati provenienti da grandi studi osservazionali indicano un possibile rischio di ictus emorragico in relazione a bassi livelli di colesterolo.
Una metanalisi di studi clinici randomizzati e controllati (pubblicati nel periodo Giugno 1975-Settembre 2006) ha verificato gli effetti della terapia con statine su tutti gli eventi cerebrovascolari, sull'ictus ischemico e sull'ictus emorragico.
Gli studi selezionati per la metanalisi presentavano i seguenti criteri di inclusione:
1. Studi clinici controllati che avessero valutato la terapia con statine contro placebo;
2. Buona descrizione del protocollo;
3. Disponibilità di dati relativi all'incidenza di eventi cerebrovascolari, ictus ischemico, e ictus emorragico.
Sono stati esclusi gli studi in cui il trattamento attivo era rappresentato da cerivastatina (ritirata in Italia nel 2001) e quelli in cui il gruppo di controllo prevedeva un trattamento attivo standard. La ricerca in letteratura non ha evidenziato studi che rispondessero ai criteri di inclusione nei quali la statina di riferimento era rosuvastatina.
Due studi riportavano attacco ischemico transitorio in combinazione con tutti gli eventi cerebrovascolari. L'attacco ischemico transitorio non è stato ritenuto un end point cerebrovascolare forte e i dati ad esso relativi non sono stati compresi nell'analisi di tutti gli eventi cardiovascolari, quando riportati separatamente nei risultati degli studi.
Le medie pesate sono state riportate come rischio relativo con intervallo di confidenza al 95%. Un totale di 27 studi e 1 abstract hanno soddisfatto i criteri di inclusione. 26 studi (n=100.560) riportavano i dati di incidenza di eventi cerebrovascolari, 6 studi (n=37.292) riportavano l'incidenza di ictus ischemico mentre 9 trial (n=57.895) sono stati inclusi nella valutazione dell'ictus emorragico.
I risultati della metanalisi hanno evidenziato che la terapia con statine riduceva significativamente il rischio di tutti gli eventi cerebrovascolari (RR 0.83; 95%CI 0.76-0.91). Non è stata rilevata eterogeneità statistica tra gli studi (p=0.19) né pubblication bias (p=0.35)
La terapia con statine riduceva in modo significativo il rischio di ictus ischemico (RR 0.79; 95%CI 0.63-0.99). In questo caso è stata rilevata una significativa eterogeneità statistica tra gli studi (p = 0.0229) ma non pubblication bias (p=0,9848).
La terapia con statine aumentava in maniera non significativa il rischio di ictus emorragico (RR 1.11; 95% CI 0.77-1.60). Non c'èra evidenza di eterogeneità statistica (p=0.15) né di bias di pubblicazione (p=0.24).

La metanalisi ha quindi concluso che la terapia con statine riduce il rischio di sviluppo di eventi cerebrovascolari e di ictus ischemico ma non di ictus emorragico.

Riferimentobibliografico
Henyan NN et al. Impact of statin on risk of stroke: a meta analysis. Ann Pharmacother 2007; 41: 1937-45.

Dottor Marco Tuccori

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]

Commento di Renato Rossi

Alcuni hanno ipotizzato, basandosi su evidenze di tipo epidemiologico, che livelli bassi di colesterolo possano essere associati ad un aumentato rischio di stroke emorragico. D'altra parte questo dato sembrava aver ricevuto conferme dallo studio SPARCL . In questo studio di prevenzione secondaria dell'ictus si era evidenziato un aumento dell'ictus emorragico nel gruppo trattato con alte dosi di statina rispetto al gruppo placebo. In una analisi post-hoc dello studio sono stati identificati anche i fattori maggiormente associati al rischio di stroke emorragico: trattamento con la statina, pregresso stroke emorragico, età avanzata, ipertensione in stadio 2 (PAS 160 mmHg o diastolica 100 mmHg). Al contrario i livelli di LDL colesterolo non sembrano associati al rischio. Le statine sono dotate, oltre che di effetto

ipocolesterolemizzante, anche di attività antitrombotica: potrebbe tale attività spiegare la propensione ad aumentare il rischio di ictus emorragico?
Nella nostra analisi dello studio originale facevamo notare che il dato potrebbe essere stato del tutto casuale in quanto una metanalisi su oltre 90.000 pazienti non aveva confermato l'aumento del rischio di ictus emorragico legato all'uso di statine.
Ora quest'ampia metanalisi su oltre 100.000 pazienti conferma che le statine riducono l'ictus ischemico e che il lieve aumento di ictus emorragico riscontrato non è statisticamente significativo. Tra l'altro gli autori della metanalisi riferiscono di non aver trovato eterogeneità negli studi analizzati nè bias di pubblicazione. Si può quindi rimanere ragionevolmente tranquilli e continuare ad usare le statine: si tratta probabilmente di una delle classi farmacologiche più studiate e anche lavori recenti confermano che sono efficaci e con un buon profilo di sicurezza .

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2666
2. Goldstein LB et al. on behalf of the SPARCL investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. Neurology. Pubblicato online il 12 dicembre 2007. (http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77)
3. Amarenco P et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. Stroke 2004;35:2902-2909.
4. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007 Nov 24;370:1781-90.