Rosuvastatina nei pazienti in emodialisi

Data 10 aprile 2009
Categoria nefrologia

Nello studio AURORA la rosuvastatina non si è dimostrata in grado di ridurre gli eventi cadiovascolari in pazienti sottoposti ad emodialisi per insufficienza renale cronica.

In questo RCT, denominato AURORA, sono stati arruolati 2776 pazienti (età 50-80 anni) sottoposti ad emodialisi per insufficienza renale cronica. I partecipanti sono stati randomizzati a rosuvastatina (10 mg/die) oppure placebo. L'end-point primario era di tipo composto e comprendeva i decessi cardiovascolari, l'infarto non fatale e lo stroke non fatale. Gli end-point secondari comprendevano i decessi totali e gli eventi vascolari e cardiaci individuali.
Dopo circa 3 mesi la rosuvastatina ha ridotto il colesterolo LDL in media del 43% (la media al baseline era di 100 mg/mL). Durante un follow-up medio di 3,8 anni 396 pazienti del gruppo rosuvastatina e 408 del gruppo placebo sono andati incontro all'end-point primario (HR 0,96; 95%CI 0,84-1,11; p = 0,59). La rosuvastatina non ha dimostrato di ridurre nessuno dei singoli componenti dell'end-point primario, nè la mortalità totale (HR 0,96; 95%CI 0,86-1,07, p = 0,51).
Gli autori concludono che nei pazienti in emodialisi l'inizio del trattamento con rosuvastatina ha ridotto il colesterolo LDL, ma non gli eventi cardiovascolari.

Fonte:

Fellström BC et al for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. N Engl J Med 2009 Apr 2; 360:1395-1407.

Commento di Renato Rossi

Due editorialisti cercano di spiegare i risultati negativi dello studio AURORA . Anzitutto lo studio potrebbe esser stato sottodimensionato: gli eventi registrati sono stati minori di quelli calcolati in sede di analisi per determinare il sample size (9,5% vs 11,0% ipotizzato). In secondo luogo circa il 50% dei pazienti ha smesso il trattamento. Inoltre il trial potrebbe aver escluso i pazienti che più avrebbero tratto beneficio dalla statina (infatti non sono stati arruolati soggetti che nei 6 mesi precedenti avevano assunto una statina, cioè soggetti che probabilmete avevano già avuto un precedente evento od erano a rischio cardiovascolare molto elevato). Infine si può pensare che le statine non siano efficaci nei pazienti in emodialisi: mentre in altri pazienti a rischio cardiovascolare elevato la causa più frequente di evento/decesso è l'infarto miocardico, nei dializzati prevale la morte improvvisa e quella da aritmie. I due editorialisti paragonano la situazione dei dializzati a quella dello scompenso cardiaco: anche in
questo caso i decessi per infarto non rappresentano la regola ed anche nello scompenso le statine non si sono dimostrate molto utili.
L'editoriale ricorda anche lo studio 4 D che aveva arruolato 1255 soggetti con diabete tipo 2 in emodialisi, randomizzati ad atorvastatina (20 mg/die) oppure placebo. Il trattamento ridusse il colesterolo LDL del 42%, tuttavia, dopo un follow-up medio di 4 anni, non si registrò nessun effetto statisticamente significativo su morte da cause cardiovascolari, infarto miocardico ed ictus.
Per ultimo l'editoriale cita lo studio SHARP, ancora in corso, che ha arruolato circa 9000 pazienti con insufficienza renale cronica (in dialisi e non) e che sta testando l'associazione simvastatina/ezetimibe.
Da questo trial verranno ulteriori informazioni, ma nel frattempo che fare?
Ci sembra che un rilievo importante sia questo. E' noto che i pazienti con insufficienza renale cronica sono ad aumentato rischio rischio cardiovascolare: cominciare ad usare una statina quando sono in una fase molto avanzata della malattia, tale da richiedere la dialisi, è probabilmente troppo tardi, bisogna intervenire prima se si vuol avere qualche speranza di migliorare la prognosi.
In effetti una metanalisi dello stesso Strippoli (uno dei due autori che ha scritto l'editoriale di commento allo studio AURORA), pubblicata nel 2008 dal BMJ , suggerisce che, nei pazienti con insufficienza renale, le statine riducono gli eventi cardiovascolari, anche se non la mortalità totale. Questa metanalisi ha preso in esame ben 50 RCT (per un totale di oltre 30.000 pazienti) ed ha dimostrato che la terapia con statine, in pazienti con vari stadi di insufficienza renale o in dialisi, è in grado di ridurre le concentrazioni di colesterolo totale ed LDL e la proteinuria (ma non di migliorare la filtrazione glomerulare). Inoltre le statine riducono gli eventi cardiovascolari fatali del 19% e quelli non fatali del 22%, ma non la mortalità totale. Secondo la metanalisi l'effetto delle statine non varia nei vari stadi della malattia renale e questo sembra in contrasto con i risultati degli studi AURORA e 4D, ma il dato potrebbe dipendere dalle caratteristiche dei trial inclusi nella metanalisi stessa (spesso piccoli e di qualità non ottimale).
Ancora più incerto il ruolo delle statine nel ridurre la progressione dell'insufficienza renale. Una revisione sistematica di 27 studi per circa 40.000 pazienti ha dimostrato che il peggioramento della funzionalità renale era rallentato dal trattamento con statine, tuttavia non venivano riportati esiti importanti come la progressione della nefroptia ad insufficienza renale terminale.
In conclusione ci sembra che le statine possano avere un ruolo nell' insufficienza renale, se non altro per migliorare gli

esiti cardiovascolari, a patto che il loro uso sia precoce: usarle negli stadi avanzati di malattia potrebbe essere una scelta perdente. D'altra parte la stessa nota 13 dell'AIFA riconosce la rimborsabilità delle statine nei soggetti con ipercolesterolemia ed insufficienza renale. I risultati dello studio SHARP potranno, in futuro, confermare o confutare la bontà di questa strategia.

Referenze

1. Strippoli FM and Craig JC. Sunset for Statins after AURORA? N Engl J Med 2009 Apr 2; 360:1455-1457.
2. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005;353:238-248
3. Strippoli GF et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. BMJ 2008 Mar 22;336:645-51.
4. Sandhu S et al. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. J Am Soc Nephrol 2006;17:2006–2016.