Statine in prevenzione primaria: battaglia tra esperti

Data 04 luglio 2010
Categoria cardiovascolare

Alcuni studi riaprono la querelle circa l'uso delle statine in soggetti senza precedenti eventi cardiovascolari.

Una metanalisi ha assemblato i risultati di 11 RCT in cui una statina veniva usata contro placebo in soggetti ad alto rischio ma senza precedenti eventi cardiovascolari, per un totale di oltre 65.000 pazienti. L'uso delle statine non è risultato associato ad una riduzione della mortalità totale: risk ratio 0,91 (0,83 - 1,01) e non si è riscontrata eterogeneità tra gli studi.
Anche escludendo i due studi (CARDS e ASPEN) in cui erano arruolati solo pazienti diabetici non si è visto alcun effetto delle statine sulla mortalità totale: risk ratio 0,92 (0,84 - 1,02).
Lo studio non ha riscontrato importanti bias di pubblicazione.
Gli undici RCT presi in considerazione dalla metanalisi sono: JUPITER, ALLHAT, ASCOT, MEGA,AFCAPS/TexCAPS, WOSCOPS, PROSPER,CARDS, ASPEN, PREVEND IT, HYRIM.
Gli autori paragonano la loro metanalisi con due precedenti che avevano dimostrato una riduzione della mortalità totale associata alle statine del 12%. Tuttavia in questi due studi erano stati assemblati insieme i dati di pazienti in prevenzione primaria e secondaria, il che può aver portato a sovrastimare i benefici nei soggetti senza precedenti cardiovascolari.
In una terza metanalisi , in cui circa il 90% dei pazienti esaminati non aveva precedenti eventi cardiovascolari, si è visto che le statine riducono la morbidità cardiovascolare ma non la mortalità coronarica e quella totale.
In una quarta metanalisi si era riscontrata una riduzione della mortalità totale del 7% (RR 0,93; 95% CI, 0,87-0,99), tuttavia anche qui era compresa una popolazione mista di soggetti con/senza precedenti eventi cardiovascolari.
Per contro Ray e coll. affermano che la loro analisi comprende solo pazienti in prevenzione primaria ed include anche dati in precedenza non pubblicati, ottenuti dagli autori dei vari trials. Perciò ritengono che, al momento, si tratti dello studio più affidabile circa il reale effetto delle statine in pazienti senza precedenti cardiovascolari.
In un altro lavoro, pubblicato nello stesso numero degli Archives per la serie "Less is more", viene riesaminato lo studio JUPITER, l'unico a tutt'oggi ad aver dimostrato una riduzione della mortalità totale in soggetti senza precedenti cardiovascolari e valori normali o bassi di colesterolemia, ma con aumento della PCR. Secondo questa rianalisi lo studio JUPITER presenta delle debolezze che ne mettono in discussione i risultati. Intanto è stato interrotto anticipatamente dopo nemmeno due anni, senza che ci fossero differenze tra i due gruppi in molti dei criteri oggettivi analizzati. Inoltre c'è una notevole discrepanza tra la riduzione di infarti e stroke non fatali e la non riduzione della mortalità da stroke e infarto. La mortalità cardiovascolare riscontrata è stata del 5-18% contro una attesa del 40% circa. Inoltre la percentuale di infarti fatali è stata inaspettatamente bassa, molto lontana dal 50% circa che era stato preventivato. Infine preoccupa la possibilità che delle distorsioni possono essere entrate nel trial a causa della sponsorizzazione. Gli autori concludono che i risultati del JUPITER non giustificano l'uso delle statine per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari.
Infine in un'altro lavoro si sostiene che la interruzione anticipata di un RCT notoriamente evidenzia dei benefici troppo grandi per essere veri che un follow up più prolungato avrebbe ridimensionato. Secondo i calcoli degli autori di quest'ultimo studio la riduzione della mortalità totale riscontrata nel JUPITER passerebbe dal 20% all'8% e dal 47% al 13$ quella di morte cardiovascolae, infarto ed ictus. Sempre secondo i loro calcoli l'NNT passerebbe da 119 a 434.

Fonte:

1. Ray KK et al. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention. A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials Involving 65 229 Participants
Arch Intern Med. 2010 Jun 28;170(12):1024-1031.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005 Oct 8; 366:1267-1278
3. Brugts JJ et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009 Jul 4;338:b2376
4. Thavendiranathan P et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Statin Therapy
A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Arch Intern Med. 2006 Nov 27;166:2307-2313.
5. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. J Am Coll Cardiol. 2008;52(22):1769-1781.
6. de Lorgeril M et al. Cholesterol Lowering, Cardiovascular Diseases, and the Rosuvastatin-JUPITER Controversy. A Critical Reappraisal. Arch Intern Med. 2010 jun 28;170(12):1032-1036.
7.Kaul S, Morrissey RP, Diamond GA. By Jove! What is a clinician to make of JUPITER? Arch Intern Med. 2010; 170:1073-1077.

Commento di Renato Rossi

Un editorialista commenta che ancora ci sono molti aspetti da chiarire per quanto riguarda l'uso dei farmaci ipocolesterolemizzanti in prevenzione primaria: a breve termine il beneficio delle statine, se c'è, sembra di piccola entità .

Per il vero non c'è molto di nuovo negli articoli e nei commenti pubblicati dagli Archives. Questa testata si è occupata spesso del tema qui affrontato ed ha già riferito su studi e metanalisi dubbiosi sull'uso delle statine in pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari .

Ridker, autore principale del JUPITER, ribatte alle accuse rispondendo colpo su colpo ed in sua difesa interviene anche il dr. Nissen. Si sottolinea che l'interruzione anticipata del trial è stata una scelta obbligata da parte del comitato etico e che alcuni degli autori degli studi pubblicati dagli Archives sono pregiudizionalmente contrari alle statine e scettici sul ruolo del colesterolo nella patogenesi dell'aterosclerosi. Le varie argomentazioni sono difficili da sintetizzare e spesso richiedono anche non comuni conoscenze di tipo metodologico che vanno oltre lo scopo di questo commento per cui, a chi è interessanto, si consiglia la lettura dell'articolo segnalato in bibliografia .

Sicuramente viene da chiedersi: se neppure gli esperti riescono a mettersi d'accordo sulla interpretazione di uno studio la confusione, per i medici pratici, non può che essere grande. Il problema è che sempre più bisognerà fare i conti con studi e metanalisi ad interpretazione differenziata, se così si può dire.

E quindi, si chiederà il nostro medico pratico?

Una possibile risposta, a nostro avviso, è questa: gli studi disponibili mostrano che le statine sono in grado di ridurre sia la mortalità totale che la mortalità e la morbilità cardiovascolari in soggetti a rischio molto elevato che hanno avuto un pregresso evento cardiovascolare (prevenzione secondaria). In prevenzione primaria il discorso diventa più complesso e difficile in quanto si trattano soggetti a minor rischio, dove è noto che il beneficio ottenibile con la terapia farmacologica è inferiore. La diatriba tra i diversi esperti mostra quanto sia difficile capire dove stia la ragione e dove il torto , ammesso che una ragione ed un torto ci siano.

Va considerato, però, che la riduzione della mortalità totale è un obiettivo molto ambizioso che non può essere l'unico scopo della terapia con statine in prevenzione primaria: anche la riduzione della morbilità cardiovascolare che le statine hanno comunque dimostrato di ottenere in prevenzione primaria è un obiettivo tutt'altro che disprezzabile.

Il messaggio take away ci sembra dunque questo: le statine conservano un ruolo importante non solo in prevenzione secondaria, ma anche in quella primaria. Tuttavia vanno usate a ragion veduta, nei soggetti a rischio cardiovascolare elevato o elevatissimo. In questi casi il numero di soggetti da trattare per evitare un evento, seppur maggiore di quello che si ha nella prevenzione secondaria, può essere comunque ragionevole. Gli stessi autori della metanalisi recensita in questa pillola, nelle considerazioni finali, sottolineano che le linee guida consigliano l'uso delle statine in prevenzione primaria nei soggetti ad alto rischio, al fine di evitare eventi cardiovascolari fatali e non fatali, mentre si deve applicare la dovuta cautela per i pazienti a basso rischio.

Referenze

1. Lee A. Green. Cholesterol-Lowering Therapy for Primary Prevention: Still Much We Don't Know. Arch Intern Med. 2010;170:1007-1008.
2. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4715
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4336
4. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3255
5. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2921
6. JUPITER Gets a Battering, But Ridker Fights Back. Medscape. 29 giugno 2010.