Statine per tutti?

Due farmacologi dell'università di Harvard, voci fuori dal coro, hanno recentemente commentato su *Lancet* (1) l'uso sempre più intensivo di statine in prevenzione primaria.
Nel 2001, con l'aggiornamento delle linee guida (NCEP -National Cholesterol Education Program), si è visto incrementare da 13 a ben 36 milioni il numero di americani che fa uso di statine, molti di questi non rientrano nella categoria a rischio coronarico moderato-elevato.
Uno studio canadese (2) ha mostrato come oltre il 74% dei pazienti che assumevano statine non aveva mai avuto un evento coronarico.
Mentre per gli adulti (30-80 anni) che hanno avuto un infarto le statine funzionano oltre ogni dubbio nel prevenire ulteriori eventi, non ci sono le stesse evidenze in prevenzione primaria.
Gli AA citati hanno analizzato i dati di otto studi che valutano le statine (3) : non c'è riduzione di mortalità in prevenzione primaria. Si riducono invece gli eventi CV, un outcome minore, ma con un NNT di 67 pazienti per 5 anni. Per le donne senza pregressi eventi coronarici il rischio CV si riduce in maniera non statisticamente conclusiva (4).
Non c'è riduzione di eventi CV globali in oltre 3000 uomini e donne over 69 anni nello studio PROSPER (5) , RR 0.94 (0.77-1-15)
Anche nella popolazione geriatrica le statine stentano a mostrarsi efficaci e anche qui il gruppo di trialists (CTT), che segue tutti gli RCT sul colesterolo con metanalisi periodiche, non avrebbe mai scorporato effettivamente il subset di pazienti in prevenzione primaria 'reale'. Forse perché si tratta di pazienti eterogenei, male raggruppabili in confronto all'omogeneità dei soggetti in prevenzione secondaria. Non è chiaro dunque se i dati della prevenzione secondaria possano essere estrapolati in prevenzione primaria, assumendo che il rischio cardiovascolare si muova su una linea continua.
I soggetti a rischio elevato di età compresa fra 30 e 69 anni dovrebbero essere avvisati che il NNT è 50 pazienti da trattare per 5 anni per ogni evento prevenuto. Quanti di essi accetterebbero la statina e i suoi effetti collaterali non trascurabili, se si presentassero così le probabilità di evitare un infarto? E poi ancora, quanto tempo si spende realmente per convincere i pazienti a modificare gli stili di vita quando è dimostrato (6) che questo atteggiamento funziona nella maggioranza dei casi, anche in chi già assume statine?
Infine uno sguardo alle Linee guida. Vi è una notevole disomogeneità e le migliori sarebbero quelle meno in uso. Applicate virtualmente ad una popolazione di quasi 7000 soggetti (7) le linee guida Europee, Canadesi e USA escono malconce, mentre quelle inglesi, neozelandesi e australiane, applicate alla stessa popolazione, salverebbero più vite usando meno statine, perchè selezionano meglio i pazienti ad alto rischio.

Gli USA spendono dal 50 al100% di più in salute degli altri paesi industrializzati, pur avendo un'attesa di vita minore ed uno standard di assistenza peggiore.

Questo perché le linee guida spesso sono espresse in base a studi che usano surrogati di evento (livelli di colesterolo) invece che di *end points* primari (mortalità, qualità di vita, controllo dei sintomi). Ecco che anche la riduzione di spessore delle placche carotidee ottenuta con rosuvastatina, in pazienti a basso rischio, non si è tradotta automaticamente in riduzione di eventi clinici (8).

Una linea guida è valida solo se chi l'ha redatta non ha conflitti d'interesse, ha condotto l'analisi dei dati in modo del tutto corretto ed ha accettato la successiva revisione critica delle linee stesse basata sulla loro applicazione nella pratica quotidiana(9).

Di recente le statine sono state proposte in prevenzione primaria nei diabetici perchè, si dice, questi pazienti hanno lo stesso rischio CV di un non diabetico che abbia avuto un infarto.
Ci sono però alcuni quesiti irrisolti:

- nei diabetici le statine funzionano egualmente bene?
- il controllo pressorio e glicemico influisce sull'efficacia delle statine?
- le statine sono efficaci anche nell'ipertrigliceridemia,HDL ridotte o entrambi?

Questi quesiti si pongono perchè esistono, anche se decisamente minoritari, RCT che hanno risposto NO a queste domande (10).
Pur essendo farmaci efficaci nel ridurre l'incidenza di infarto fatale e non, le statine non sono una panacea ed il paziente ha certamente anche altri fattori di rischio non modificati da questa classe di farmaci, Anche qui vale lo stesso principio del rischio CV assoluto: solo se questo è elevato una riduzione anche modesta del rischio relativo permette di salvare vite in modo consistente, soprattutto se si evita di diventare farmacocentrici e non si dimentica di insistere per l'esercizio regolare, la dieta e lo stop al fumo(10).

Giovanni Peronato
U.O. di Reumatologia
Dipartimento di Medicina
Ospedale S. Bortolo, Vicenza
giovanniperonato@alice.it

(1) Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence based? *Lancet* 2007;369:168-9

(2) Savoie I, Kazanjian A. Utilization of lipid-lowering drugs in men and women: a reflection of the research evidence? *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 95–101.

(3) Jauca C, Walsh JM. Therapeutics letter: update on statin therapy. *Int Soc Drug Bull Newsletter* 2003;17:7-9

(4) Walsh JME, Pigame M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243–52

(5) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.

(6) Chiuve SE, McCullough ML, Sacks FM, Rimm EB. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefi ts among users and nonusers of lipid lowering and antihypertensive medications. *Circulation* 2006; 114: 160–67.

(7) Manuel DG, Kwong K, Tanuseputro P, et al. Effectiveness and efficiency of different guidelines on statin treatment for preventing deaths from coronary heart disease: modelling study. *BMJ* 2006; 332: 1419–22.

(8) Lauer MS. Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease The High Public Burden of Low Individual Risk. *JAMA.* 2007;297:1376-8

(9) Barry HC, and Hoffman JR.U.S. Statin Guidelines: Expensive but Not Necessarily Effective. *Am Fam Physician* 2007;75:1452.

(10) Cheung BM. Statins for people with diabetes. *Lancet* 2008; 371: 94-5

Anche lavori recentissimi pongono dubbi sull'efficacia delle statine in età geriatrica, si veda

Trifirò G et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in eldery patients: a picture from clinical practice without strong evidence from clinical trials. *J Am Ger Soc* 2008; 56: 175-7