

**Continuation of Statin Treatment and All-Cause Mortality
A Population-Based Cohort study**

Varda Shalev, MD; Gabriel Chodick, PhD; Haim Silber, MD; Ehud Kokia, MD; Joseph Jan, MHA; Anthony D Heymann, MD *Arch Intern Med* 2009; 169(3): 260-268.

I benefici degli effetti del trattamento con statine sulla mortalità cardiovascolare in prevenzione secondaria sono stati ben documentati in numerosi trials controllati. Tuttavia è oggetto di discussione il ruolo delle statine nei confronti della mortalità totale in pazienti esenti da cardiopatia ischemica. L'analisi dei dati di 8 trials randomizzati di prevenzione primaria ha mostrato che la statina non riduce la mortalità totale (Abramson J, Wright J. *Are lipid-lowering guidelines evidence-based ? Lancet* 2007) suggerendo di non prescrivere la terapia con statine in prevenzione primaria in donne di qualunque età e nei maschi di età superiore ai 65 anni. Tuttavia gli studi clinici randomizzati in genere non includono soggetti con patologie multiple o i soggetti in polifarmacoterapia e pertanto deve essere valutata la modalità di applicazione dei risultati di tali studi nella pratica clinica (Davidson MH. *Differences between clinical trial efficacy and real-world effectiveness. Am J Manag Care* 2006).

Questo studio valuta gli effetti della terapia con statine sia in pazienti in prevenzione primaria sia in pazienti in prevenzione secondaria.

Si tratta di uno studio di coorte, retrospettivo, su 229.918 adulti che hanno iniziato il trattamento con statine dal 1998 fino al 2006 (età media 57,6 anni, 50,8% femmine), arruolati dalla "health maintenance organization" che opera in Israele. Dall'inizio della prescrizione delle statine alla fine del follow-up è stato calcolato la proporzione di giorni coperti da terapia (PDC = proportion of days covered) attraverso la misura della quantità di statine dispensate rispetto alla quantità di statine prescritte.

Nel corso del follow-up di 4-5 anni, si sono verificate 4259 morti nella coorte di prevenzione primaria (7,8 per 1000 persone/anno) e 8906 morti nella coorte di prevenzione secondaria (19,0 per 1000 persone/anno). In entrambe le coorti la continuità del trattamento con statine (PDC >90%) ha conferito almeno il 45% di riduzione del rischio di morte rispetto ai pazienti con PDC <10%.

Una riduzione ancora più forte del rischio è stata calcolata fra i pazienti con elevati livelli basali di LDL-colesterolo e i pazienti trattati fin dall'inizio con statine ad alta efficacia.

COMMENTO: I benefici osservati in questo studio sono risultati maggiori di quanto atteso da studi clinici randomizzati che evidenziavano solo una modesta riduzione (12%) della mortalità per tutte le cause (Abramson J, Wright J. *Are lipid-lowering guidelines evidence-based ? Lancet* 2007). Questo enfatizza l'importanza di promuovere la continuità del trattamento con statine in tutti i pazienti ipercolesterolemici, sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria.

<http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/169/3/260>

Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis

Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. *BMJ* 2009; 338: b 92

La rivista British Medical Journal (http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/338/feb16_1/b92) in data 28 febbraio 2009 ha pubblicato una interessante revisione sistematica (ed analisi di 'meta-regressione') sulle variazioni dei livelli di colesterolemia-HDL e morbilità/mortalità cardiovascolare (1).

Gli autori hanno analizzato 108 studi di intervento con farmaci ipolipemizzanti (principalmente statine, ma sono stati inclusi anche altri farmaci) per un totale di circa 30.0000 pazienti a rischio di malattia cardiovascolare.

Il risultato principale dello studio è stato che, aggiustando per i livelli di colesterolo-LDL, non è stata rilevata alcuna associazione tra cambiamenti di colesterolo-HDL indotti dalle varie terapie (in media è stato rilevato un incremento di circa 3 mg/dl di questo parametro) ed i vari end-point analizzati, e cioè mortalità per malattia cardiovascolare, evento cardiovascolare, mortalità totale.

Analogamente, anche se meno enfatizzato dagli autori (ed anche dall'editoriale), non è stata trovata associazione significativa tra cambiamenti nei livelli di trigliceridi indotti dalle terapie ed eventi cardiovascolari (2).

Veniva invece confermato in un modello multivariato (che aggiustava l'analisi per i cambiamenti di HDL, trigliceridi e per classe di farmaci) il ruolo indipendente della riduzione del colesterolo-LDL e malattia cardiovascolare (ogni riduzione di 10 mg/dl in LDL colesterolo era associata ad una riduzione del 7.2% delle morti coronariche, del 7.1% degli eventi coronarici e del 4.4 % delle morti totali).

Gli autori, riconoscendo tra l'altro che un limite della loro analisi è quello di non fornire un nesso di causalità ma solo un'osservazione, suggeriscono che allo stato attuale trattamenti farmacologici rivolti puramente ad incrementare il livello di colesterolo-HDL non sembrerebbero efficaci nel ridurre il rischio di morbilità/mortalità cardiovascolare, confermando l'indicazione della NCEP a considerare il colesterolo LDL come principale target dei trattamenti farmacologici ipolipemizzanti.

Questo lavoro getta ulteriori ombre sul trattamento farmacologico volto all'innalzamento del colesterolo-HDL, già recentemente adombrato dal trial sul torcetrapid, inibitore della CETP (cholesterol ester transfer protein), farmaco molto promettente nell'innalzare i livelli di HDL, ma che è risultato incrementare la mortalità cardiovascolare (forse attraverso un meccanismo di attivazione del SRAA) (4).

COMMENTO: i messaggi clinici sono molteplici: innanzitutto è bene sempre aver chiaro che modificare un fattore di rischio non necessariamente si traduce in una modifica del rischio stesso (2). Secondo, come propongono le già citate linee guida americane, nel trattamento farmacologico ipolipemizzante bisogna privilegiare la correzione della colesterolemia-LDL. In ultimo, come corollario, nella nostra pratica clinica dobbiamo proporre, al momento attuale, interventi *non-farmacologici* (come l'incremento dell'attività fisica e la cessazione del fumo) per tentare di incrementare il livello di colesterolemia-HDL, attendendo il conforto di ulteriori prove scientifiche su eventuali farmaci ipolipemizzanti specifici.

BIBLIOGRAFIA

1. Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanickolas PJ, Akl EA, Wu P, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92
2. Ghali WA, Rodondi N. HDL cholesterol and cardiovascular risk. *BMJ*. 2009; 338:a3065
3. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
4. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007