

Il ruolo delle statine. Argomenti a favore

Pierfranco Terrosu

Divisione di Cardiologia, Ospedale Civile SS. Annunziata, AUSL 1, Sassari

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 29S-32S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Pierfranco Terrosu

*Divisione di Cardiologia
Ospedale Civile
SS. Annunziata
AUSL 1
Via Enrico De Nicola, 14
07100 Sassari*

Per quanto sia indiscutibile il ruolo delle statine nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, restano poco chiare le indicazioni al trattamento nella popolazione anziana. La questione nasce dalle incertezze che avvolgono la relazione tra livelli di colesterolo e rischio dell'età avanzata, sicuramente meno precisa di quanto dimostrato nell'uomo di mezza età. In particolare se la colesterolemia non è fattore di rischio nell'ultrasettantenne, ci si deve domandare che giustificazione vi sia al trattamento antilipidemico.

Colesterolemia e rischio nell'anziano

In passato diversi studi epidemiologici hanno sottolineato che il rischio relativo dovuto all'ipercolesterolemia si attenua progressivamente con il passare degli anni. Lo studio EPESE non era stato in grado di dimostrare che il colesterolo potesse essere un fattore di rischio dopo i 70 anni¹. In aggiunta i dati del Framingham evidenziavano una relazione tra colesterolemia e mortalità coronarica nettamente positiva a 40-60 anni; debolmente positiva a 70 anni; tendenzialmente negativa, seppure non significativa, a 80 anni². In realtà ci sono diverse considerazioni che possono spiegare perché il valore predittivo della colesterolemia sia apparentemente scarso nell'anziano:

- con l'età aumenta l'incidenza di comorbidità e la possibilità di cause di morte non coronarica. Semplificando il concetto si può pensare che una morte non cardiaca giunga prima che il soggetto abbia "il tempo" di arrivare all'infarto o alla morte coronarica (mascherando così l'effetto ultimo dell'ipercolesterolemia e la relativa associazione causale);

- una riduzione della colesterolemia, specie nell'anziano, può essere espressione di una severa patologia multisistemica. Ne deriva un aumento inaspettato della probabilità di morte per bassi livelli di LDL. Volpato et al.³ hanno dimostrato che un "cattivo stato di salute" (di cui erano marker l'albumina e la sideremia) può rendere conto del progressivo declino della colesterolemia tipica dell'invecchiamento e può spiegare le ragioni di un'apparente minor correlazione tra lipidi e mortalità nelle età avanzate;

- di recente Clarke et al.⁴ hanno descritto una forma particolare di errore statistico, definita "regression dilution", che porta a sottostimare l'associazione tra fattori di rischio (nello specifico la colesterolemia) e malattia coronarica nell'anziano. In breve, i valori di colesterolemia (così come della pressione arteriosa) tendono a fluttuare nel tempo per errori di misura o per variazioni biologiche. I soggetti che si collocano agli estremi, ovvero quelli con i livelli più bassi o più alti di colesterolo, tendono ad avere valori più vicini alla media nelle misurazioni successive. In sostanza le determinazioni di controllo "regrediscono verso la normalità". Pertanto gli studi epidemiologici che si riferiscono a misurazioni effettuate molti anni prima della morte rischiano di analizzare valori progressivamente più lontani da quelli reali. L'errore diventa più ampio con il passare del tempo e quindi quantitativamente più rilevante nell'anziano. I dati corretti (ad esempio riferiti a misurazioni "fisse", effettuate 5 anni prima della morte) dimostrano che il rischio di morte come funzione della colesterolemia è del tutto sovrapponibile tra gruppo di mezza età (40-65 anni), anziani (65-74 anni) e grandi anziani (> 75 anni).

Statine e prevenzione coronarica nel paziente anziano

La questione cruciale, di cui ancora oggi si discute, è se le statine possono garantire vantaggi altrettanto rilevanti nell'anziano, rispetto a quanto già definitivamente acquisito per i soggetti più giovani. Al riguardo esistono significative limitazioni che hanno in vario modo interessato i grandi trial "storici" di prevenzione (primaria o secondaria) con statine:

- praticamente nessuno ha arruolato i grandi anziani (> 75 anni);
- non è mai stato pre-specificato un sottogruppo di anziani (> 65 anni), il che comporta che non è stato prefissato un campione numericamente valido (e rende metodologicamente non corretta l'analisi a posteriori).

Fatte queste debite premesse non si può non sottolineare che tutti gli studi del passato hanno raggiunto risultati coerenti.

Prevenzione secondaria. Nello studio 4S (1021 soggetti di età 65-74 anni) la simvastatina ha ridotto la mortalità cardiovascolare del 43% e l'infarto miocardico acuto non fatale del 33% (valori sostanzialmente identici a quelli della popolazione più giovane)⁵. Nello studio CARE (1283 soggetti di età 65-75 anni) la riduzione di eventi coronarici con la pravastatina fu del 27% negli anziani e del 20% nei soggetti di età < 60 anni⁶. Nello studio LIPID, relativo a pazienti con storia di infarto o angina, ci fu una riduzione del rischio relativo di morte coronarica del 24% nei due gruppi di età (giovani 31-64 anni e anziani 65-75 anni)⁷. A fronte di un effetto simile, poiché il sottogruppo di anziani era a più alto rischio (probabilità di morte 20.4 vs 9.9%), il beneficio assoluto fu significativamente maggiore. In sintesi, considerati nel loro complesso, gli studi di prevenzione secondaria con statine mettono in evidenza un'efficacia simile nelle varie età e un vantaggio assoluto maggiore nella popolazione a rischio più elevato, cioè quella > 65 anni⁸.

Prevenzione primaria. Nello studio AFCAPS/TexCAPS la lovastatina ha ridotto gli eventi coronarici maggiori (infarto miocardico acuto, angina instabile, morte improvvisa) del 37% nei soggetti di età < 65 anni e del 30% nel gruppo di età 65-75 anni⁹. Ancora più di recente nel sottostudio CHS, relativo a pazienti senza patologia cardiovascolare basale, la riduzione del rischio di mortalità è stato del 44% per il gruppo 65-75 anni, un risultato sovrapponibile a quello dei pazienti più giovani¹⁰. Sempre in questi ultimi anni anche lo studio HPS ha mostrato un significativo vantaggio delle statine nel gruppo > 65 anni¹¹. Tuttavia è bene ricordare che lo studio HPS arruolava pazienti ad alto rischio, in parte con precedenti di malattia coronarica e vascolare periferica (più propriamente potrebbe essere definito un trial di prevenzione primaria-secondaria). Una delle critiche mosse a questi dati nel loro complesso è che il calcolo in termini di rischio relativo è fuorviante, perché trattandosi di popo-

lazioni a rischio non elevato il beneficio assoluto è limitato (spesso dell'ordine dell'1-2%).

Il problema del grande anziano. Il problema più delicato nell'uso delle statine nell'età avanzata riguarda preminentemente il "grande anziano" (> 75-80 anni): vuoi perché si tratta di una sottopopolazione in costante aumento in tutte le società occidentali; vuoi perché in questi soggetti è massima l'incidenza di morte e di eventi cardiovascolari. Paradossalmente, pur essendo persone ad alto rischio che potrebbero trarre il massimo vantaggio teorico dal trattamento, sono anche coloro i quali più frequentemente vanno incontro alle miopatie e agli effetti collaterali delle statine. Le ragioni di questa maggiore tossicità sono diverse e vanno ricercate in ambiti differenziati:

- metabolismo rallentato del farmaco con persistenza di concentrazioni ematiche elevate;
- comorbidità e malattie multisistemiche;
- politerapie (maggior probabilità di interferenze farmacologiche a rischio di rhabdomiolisi).

Pertanto le decisioni di intervenire terapeutamente deve scaturire da un attento bilancio tra beneficio atteso del farmaco e rischio di eventi collaterali. Purtroppo, come si è detto, non esistono dati sui pazienti di età molto avanzata nei trial "storici", a parte un piccolo sottogruppo dell'HPS costituito da soggetti di età 75-80 anni. In quest'ultima popolazione di "grandi anziani", pur con i limiti di un campione insufficiente, la riduzione di mortalità e di eventi cardiovascolari è stata almeno pari a quella delle classi più giovani, con un interessante trend positivo verso un migliore risultato¹¹. Di recente Maycock et al.¹² hanno condotto uno studio su 7220 pazienti con stenosi coronariche significative (> 70%), il 9% dei quali > 80 anni. Il trattamento con statine ottenne una riduzione di mortalità sovrapponibile in tutti i gruppi di età, ma negli anziani fu maggiore il vantaggio in termini di diminuzione di rischio assoluto. È doveroso sottolineare che questi dati, sia per quanto riguarda l'HPS che lo studio di Maycock et al.¹², si riferiscono a grandi anziani con malattia aterosclerotica definita (in massima parte coronarica) o, in piccola percentuale, con profilo di rischio molto elevato. Pertanto siamo nell'ambito di una prevenzione più che altro secondaria, mentre poco o nulla abbiamo in termini di prevenzione primaria generale. Le cose non cambiano molto con il PROSPER, studio ambizioso su 5804 pazienti (età 70-82 anni, colesterolemia 155-320 mg/dl) che aveva la finalità di osservare l'efficacia delle statine in termini di riduzione di eventi cardiaci o cerebrali¹³. Anche in questo caso i soggetti arruolati avevano una storia precedente di malattia vascolare o fattori di rischio maggiori (fumo, ipertensione e/o diabete). In sostanza si tratta pur sempre di un intervento di prevenzione primaria-secondaria, esclusivamente disegnato per il paziente di età avanzata "ad alto rischio" globale. Con la pravastatina si ebbe, rispetto al placebo, una riduzione del 15% degli endpoint combinati (per la verità non troppo impressi-

va) e un significativo -24% di morte coronarica¹³. Stranamente nel PROSPER, a differenza della stragrande maggioranza degli studi, non fu rilevata un'azione efficace nella prevenzione dello stroke (e questo può spiegare la mancanza di risultati sullo stato cognitivo di questi anziani, che era uno degli obiettivi secondari della ricerca)¹³. Volendo sintetizzare possiamo concludere che nel grande anziano la statina mantiene un impatto favorevole (sovrapponibile alle classi più giovani) quando ci si muove nell'ambito della prevenzione secondaria o dell'alto rischio vascolare, mentre non esistono dati che possano giustificare un trattamento "primario" dell'ipercolesterolemia isolata. Anche perché in quest'ultimo caso diventa critico il rapporto tra eventi indesiderati e vantaggi (ipotetici) a medio-lungo termine.

Statine e prevenzione dello stroke nel paziente anziano

La relazione tra colesterolo e ictus cerebrale è ritenuta assai più incerta e meno stretta rispetto a quella della coronaropatia. La ragione principale sta nel fatto che lo stroke ha un'eziologia eterogenea, che include ictus emorragici e non. A sua volta l'ictus non emorragico può essere suddiviso in aterotrombotico, cardioembolico, lacunare, ecc. Questa ampia variabilità eziopatogenetica può mascherare il legame causale tra colesterolo e stroke, essendo unicamente la forma aterotrombotica che può essere ragionevolmente correlata alla dislipidemia¹⁴.

Fatte queste premesse è per certi versi sorprendente la marcata riduzione degli stroke definitivamente sancita dai grandi trial con le statine. Nella popolazione generale una metanalisi su 12 studi di prevenzione primaria o secondaria ha stimato una riduzione globale di ictus del 27% ($p < 0.001$)¹⁵. E come era prevedibile il vantaggio riguardava principalmente i soggetti > 60 anni rispetto a quelli più giovani⁸. Più di recente nell'HPS la simvastatina ha ridotto tutti i tipi di ictus (ma in prevalenza quelli non emorragici) del 27%¹¹. Nel MIRACL l'atorvastatina ha sostanzialmente dimezzato l'incidenza di eventi cerebrovascolari nelle sindromi coronariche acute (rischio relativo 0.49; $p < 0.04$)¹⁶. In riferimento al sottogruppo dei grandi anziani, una conferma giunge da una ricerca di Aronow et al.¹⁷ su pazienti con lieve ipercolesterolemia e infarto miocardico precedente (età media 81 anni). La terapia con statine portò ad un decremento del 60% di nuovi infarti cerebrali aterotrombotici. Un risultato simile (-47% di eventi cerebrali) è stato osservato in una popolazione di anziani diabetici (in media 79 anni)¹⁸. Resta controverso il meccanismo in base al quale la statina può ridurre lo stroke, ma appare chiaro dai vari studi che non vi sia un legame tra entità dell'effetto lipidico e prevenzione cerebrovascolare. Come era ovvio, si è di conseguenza proposto che le statine agiscano per le note proprietà pleiotropiche (essenzialmente effetto pro-endotelio, azione antinfiammatoria

e/o antitrombotica). In questo dibattito assume una particolare rilevanza la ripetuta dimostrazione che la proteina C reattiva è un fattore predittivo di stroke più affidabile della colesterolemia. Posto che le statine, come "effetto di classe", riducono la proteina C reattiva indipendentemente dall'effetto sulle LDL, è suggestivo pensare che attraverso questo meccanismo passi l'azione preventiva sull'ictus cerebrale. In pratica è ipotizzabile che l'effetto antinfiammatorio delle statine possa stabilizzare le placche ateromasiche delle grosse arterie extracraniche, con una riduzione delle complicanze aterotrombotiche e microemboliche cerebrali. In alternativa, ma senza che i due fatti si escludano a vicenda, le statine possono esercitare una protezione sia vascolare che tessutale cerebrale, attraverso uno stimolo della produzione endoteliale e/o neuronale di ossido nitrico¹⁹.

Conclusioni ed indirizzi pratici

Nonostante le incertezze del passato, alcuni pregiudizi sull'utilizzo delle statine nell'anziano sono stati definitivamente spazzati via dai risultati degli studi randomizzati. È oggi possibile affermare che:

- il legame tra colesterolemia e rischio cardiovascolare persiste nell'anziano, per quanto possa essere mascherato da variabili confondenti (comorbidità, cause "competitive" di morte, problemi di statistica, ecc.);
- le statine determinano una riduzione del rischio relativo che è sovrapponibile nell'anziano rispetto all'età più giovane;
- il vantaggio delle statine in termini di riduzione assoluta di mortalità ed eventi è sicuramente più rilevante nell'anziano (a causa di un più alto profilo di rischio cardiovascolare basale);
- le statine risultano efficaci sia nella prevenzione degli eventi coronarici che dello stroke (con meccanismi spesso largamente indipendenti dall'effetto lipidico);
- i benefici delle statine nell'anziano sono proporzionalmente più sensibili negli interventi di prevenzione secondaria e assai meno convincenti in assenza di malattia coronarica (se non nel paziente "ad alto rischio").

Su queste basi c'è un generico consenso all'uso delle statine dopo i 65 anni in relazione a due variabili fondamentali: a) lo stato generale e la capacità funzionale del soggetto; b) la stratificazione del rischio coronarico. Le linee guida internazionali (in particolare quelle della Society of Geriatric Cardiology) raccomandano il trattamento nelle seguenti situazioni:

- in prevenzione secondaria nei pazienti con malattia coronarica o carotidea, quando il colesterolo LDL è > 125 mg/dl (il target è un colesterolo LDL < 100 mg/dl)²⁰;
- in prevenzione primaria (per età compresa tra 65 e 80 anni) in assenza di malattia coronarica se il colesterolo LDL è > 160 mg/dl e in presenza di almeno un altro fattore di rischio maggiore (fumo, ipertensione, diabete, colesterolo HDL < 35 mg/dl). Il target è portare il colesterolo LDL < 130 mg/dl²¹.

Nel caso del grande anziano (> 75-80 anni) le linee guida non possono essere applicate secondo prassi burocratiche, ma vanno interpretate sulla base di un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente. In linea di massima, fatte salve le considerazioni sullo stato di salute e sull'aspettativa di vita, c'è accordo generale nell'usare le statine in prevenzione secondaria quando il grande anziano ha una cardiopatia ischemica. In prevenzione primaria il trattamento dovrebbe essere limitato ai pazienti con più alto profilo di rischio coronarico e cerebrale, mentre non appare giustificata una scelta farmacologica solo sulla base dell'associazione tra età geriatrica e ipercolesterolemia, tenuto conto che il grande anziano è sicuramente più esposto agli effetti collaterali.

Bibliografia

1. Krumholz HM, Seeman TE, Merrill SS, et al. Lack of association between cholesterol and coronary heart disease mortality and morbidity and all-cause mortality in persons older than 70 years. *JAMA* 1994; 272: 1335-40.
2. Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, Omenn GS. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age: a report based on Framingham data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1065-73.
3. Volpato S, Zuliani G, Guralnik JM, Palmieri E, Fellin R. The inverse association between age and cholesterol level among older patients: the role of poor health status. *Gerontology* 2001; 47: 36-45.
4. Clarke R, Lewington S, Youngman L, Sherliker P, Peto R, Collins R. Underestimation of the importance of blood pressure and cholesterol for coronary heart disease mortality in old age. *Eur Heart J* 2002; 23: 286-93.
5. Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, et al. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction or angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211-8.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
7. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
8. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 161-76.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
10. Lemaitre RN, Psaty BM, Heckbert SR, Kronmal RA, Newman AB, Burke GL. Therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) and associated risk of incident cardiovascular events in older adults: evidence from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1395-400.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
12. Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, et al, for the Intermountain Heart Collaborative Study. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1777-85.
13. Sheperd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, on behalf of the PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
14. Reed DM. The paradox of high risk of stroke in populations with low risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 579-88.
15. Couse JR, Byington RP, Hoen HM, et al. Reductase inhibitor monotherapy and stroke prevention. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1305-10.
16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
17. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Incidence of new atherothrombotic brain infarction in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: 333-5.
18. Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Reduction of new coronary events and new atherothrombotic brain infarction in older persons with diabetes mellitus, prior myocardial infarction, and serum low-density lipoprotein cholesterol ≥ 125 mg/dl treated with statins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: 747-50.
19. Di Napoli P, Taccardi AA, Oliver M, De Caterina R. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. *Eur Heart J* 2002; 23: 1908-21.
20. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on management of acute myocardial infarction). *Circulation* 1999; 100: 1016-30.
21. Kannel WB, Wilson PW, Moser M, Rich MW. What older adults should know about high cholesterol. A position paper from the Society of Geriatric Cardiology. *Am J Geriatr Cardiol* 1998; 7: 43-4.