

Guida alla Deprescrizione delle Statine

Contesto

Questa guida considera l'uso degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) nel contesto della riduzione del rischio di accadimenti di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari.

Punti principali

- Le statine sono efficaci nella prevenzione secondaria di eventi cerebrali e cardiaci, pur non esistendo studi specifici in pazienti di età superiore agli 80 anni.
Si stima che siano necessari (*numbers needed to treat*) dai 20 ai 40 pazienti per osservare, in uno di loro, i benefici attesi dal trattamento di prevenzione secondaria (per 5 anni di trattamento).
- Le statine sono considerevolmente meno efficaci nella prevenzione primaria di eventi cardiaci e cerebrali; i *numbers needed to treat* sono dell'ordine fra 70 e 130.
- Gli effetti collaterali delle statine sono correlati alla dose (e alle concentrazioni plasmatiche), e sono più frequenti nei pazienti che utilizzano farmaci che possono interagire con le statine, o in pazienti che assumano dosi più alte.
- La maggior parte della riduzione di LDL osservata viene raggiunta con la dose minima indipendentemente dalla statina usata.

Strategie suggerite per la deprescrizione

- Sebbene i benefici delle statine possano aumentare con l'aumento della dose e che tuttavia ciò aumenti il rischio di effetti collaterali, il primo passo nella deprescrizione di una statina può essere quello di minimizzare gli effetti collaterali utilizzando la dose minima.
- Nei pazienti eleggibili al trattamento con ridotta aspettativa di vita o con rischio relativamente basso di eventi cardiovascolari, o in coloro in cui sono comparsi possibili effetti collaterali attribuibili, può essere presa in considerazione l'interruzione della terapia (o altresì una temporanea cessazione per verificare se la diminuzione degli effetti collaterali).
- Nei pazienti con prognosi limitata, le statine dovrebbero essere interrotte.
- Le statine di solito possono essere interrotte senza necessità di scalare la dose.

Contesto

- Le statine sono una delle classi di farmaci ad attività preventiva più comunemente prescritte, efficaci nel ridurre eventi cardiaci e cerebrali secondari.¹
- Si stima che circa il 45% dei pazienti di età pari o superiore a 75 anni assuma una statina.¹ Nei pazienti in assistenza residenziale, si stima che l'uso delle statine sia pari a circa il 41% per i soggetti in età compresa tra 70-79 anni, circa il 39% in quelli fra 80-89 anni e circa il 18% per gli ultra 90enni.²

Questo documento si basa su materiale originariamente sviluppato dal Tasmania PHN (Primary Health Tasmania) 1 all'interno del Australian Government's Primary Health Networks Program ad uso dei professionisti sanitari della Tasmania. www.primaryhealthtas.com.au. Permesso alla traduzione e all'uso dal Tasmania PHN ricevuto il 9 aprile 2019. Tradotto da Vittorio Maio, PharmD, MS, MSPH (Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA) e da Marco Lombardi, MD (Azienda U.S.L. di Parma, Italia).

Efficacia

Le statine nella prevenzione primaria

La maggior parte delle evidenze nei pazienti più anziani deriva da analisi secondarie di coorti di soggetti provenienti da studi più ampi. Questi risultati sono riassunti nella Tabella 1. In una meta-analisi sulla prevenzione primaria³, gli autori hanno concluso che: "Nelle persone anziane ad alto rischio CV senza malattia CV accertata, le statine riducono significativamente l'incidenza di infarto miocardico e di ictus, ma non prolungano significativamente la sopravvivenza nel breve termine".

Le statine, rispetto a placebo, riducono significativamente il rischio di infarto miocardico (riduzione assoluta del rischio ARR 1,5%; numbers needed to treat NNT 66 in 3,5 anni; p = 0,003) e il rischio di ictus (ARR 0,9%; NNT 111 in 3,5 anni; p = 0,006). Tuttavia, non è stata registrata una riduzione significativa del rischio di morte per qualunque causa. Infine, mancano studi randomizzati o analisi specifiche in sottogruppi di pazienti di età superiore agli 80 anni.

L'efficacia delle statine (almeno in termini di riduzione delle LDL) aumenta in modo incrementale all'aumentare della dose e, indipendentemente dalle statine usate, la maggior parte della riduzione viene raggiunta utilizzando la dose minima (Figura 1).

Le statine nella prevenzione secondaria

In numerosi studi di ampie dimensioni^{10,11,12,13,14,15,16,17}, sono stati riscontrati benefici significativi in termini di mortalità e di numero di eventi CV in pazienti di età superiore a 65 anni con malattia CV diagnosticata. Inoltre, analisi in sottogruppi di pazienti ultra 65enni provenienti da ampi studi hanno mostrato benefici simili a quelli riscontrati nei medesimi studi in pazienti più giovani.^{15,18,19}

Complessivamente, queste analisi per sottogruppi di popolazione sono state realizzate in pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni, e i NNT (per la mortalità o per infarto miocardico, ictus o rivascolarizzazione come endpoint primario) si collocano tra 16 e 43 a circa 5 anni di follow-up.

Per i benefici delle statine rispetto al placebo in pazienti di età superiore a 75 anni, esistono solo prove limitate provenienti da un unico studio specifico e da una unica sotto-analisi di uno studio più ampio.

- Lo studio PROSPER randomizzato ha incluso pazienti di età compresa tra 70 e 82 anni (età media 75,4 anni) con malattia CV o fattori di rischio per malattie CV, che riceveranno pravastatina o placebo con un follow-up medio di 3,2 anni. Per i pazienti con malattia vascolare pregressa, l'endpoint primario di morte coronarica, infarto miocardico o ictus si è verificato in 227 su 1306 (17,4%) fra i soggetti del gruppo di pazienti trattato con

Questo documento si basa su materiale originariamente sviluppato dal Tasmania PHN (Primary Health Tasmania) 2 all'interno del Australian Government's Primary Health Networks Program ad uso dei professionisti sanitari della Tasmania. www.primaryhealthtas.com.au. Permesso alla traduzione e all'uso dal Tasmania PHN ricevuto il 9 aprile 2019. Tradotto da Vittorio Maio, PharmD, MS, MSPH (Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA) e da Marco Lombardi, MD (Azienda U.S.L. di Parma, Italia).

pravastatina e in 273 su 1259 (21,7%) fra i soggetti del gruppo di pazienti trattato con placebo. La riduzione del rischio assoluto è stata del 4,3% (NNT 23,2 in 3,2 anni).¹

- In un altro studio sull'uso di statine (40 mg di simvastatina) rispetto a placebo, in un sottogruppo di 1263 pazienti tra 75 e 80 anni all'arruolamento nello studio, con malattia CV e seguiti per 5 anni, sono stati riscontrati eventi CV maggiori (ictus, infarto, o rivascolarizzazione) in 142 su 615 (23,1%) dei soggetti trattati con statine e in 209 su 648 (32,3%) dei soggetti trattati con placebo. La riduzione del rischio assoluto è stata del 9,2% (NNT ~ 11 in 5 anni).¹²
- Non ci sono studi specifici o analisi di sottogruppi di pazienti in età superiore agli 80 anni.

REF	PATIENTS/ CHARACTERISTICS/ TREATMENT/ AGE RANGE	ELDERLY SUBGROUP	RESULTS IN ELDERLY SUBGROUP (ENDPOINT; RATE [TREATMENT VS PLACEBO]; ARR; NNT; STATISTICAL SIGNIFICANCE)
PROSPER ¹	3239/ no previous vascular disease/ Pravastatin/ 70-82	100%	Fatal CHD, MI, Stroke: 11.4% vs 12.1%; p=0.19 NS
AFCAPS ²	6605/ no previous cardiac or vascular disease, no hyperlipidaemia/ Lovastatin/ 45-73	3180 (males over 57, Females over 63)	MI, USA, SCD: 4.9% vs 7.0%; NS
ASCOT-LLA ³	10305/hypertension + 3 or more other CVD risk factors/ Atorvastatin/ 40-79	6570 >60yo	MI, fatal CHD: 2.2% vs 3.4%; ARR 1.2%; NNT 83.3 over 3.3 years; p= 0.0027
CARDS ⁴	3249/T2DM, no previous CVD, +1 or more CVD risk factors/ Atorvastatin/ 40-75	1129; >= 65yo	ACS, Stroke: 7.2% vs 11.1%; ARR 3.9%; NNT 25.6 over 3.9 years; p= < 0.05
JUPITER ⁵	17802/no hyperlipidaemia, no CVD, elevated hsCRP / Rosuvastatin/ 60-71	5695; 70-97yo	MI, Stroke, USA CVD death: 1.22% vs 1.99%; ARR 0.77%; NNT 130 annual; p= < 0.001
MEGA ⁶	7832/ hypercholesterolaemia, no prior CVD/40-70	1814; >= 65yo	CHD: 4.8% vs 7.2%; NS Mortality: 5.2% vs 7.3%; NS Stroke: 2.5% vs 5.8%; ARR 3.3%; NNT 68 annual; p = < 0.05

Table 1: Statin Primary Prevention Studies in the Elderly

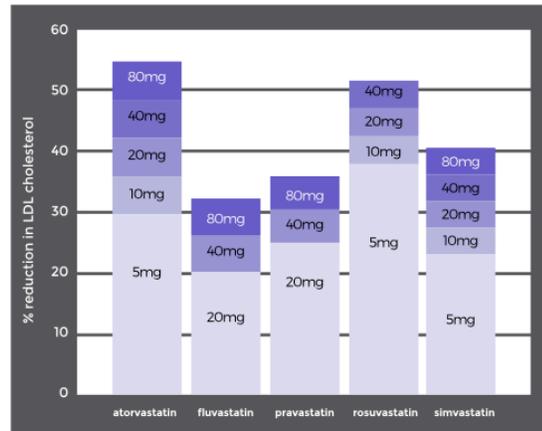


Figure 1: Effects of Statins and their doses⁹

Questo documento si basa su materiale originariamente sviluppato dal Tasmania PHN (Primary Health Tasmania) 3 all'interno del Australian Government's Primary Health Networks Program ad uso dei professionisti sanitari della Tasmania. www.primaryhealthtas.com.au. Permesso alla traduzione e all'uso dal Tasmania PHN ricevuto il 9 aprile 2019. Tradotto da Vittorio Maio, PharmD, MS, MSPH (Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA) e da Marco Lombardi, MD (Azienda U.S.L. di Parma, Italia).

Effetti collaterali

I dati sulla sicurezza degli studi clinici mostrano una tolleranza relativamente buona delle statine, anche nei gruppi di età più avanzata^{20,21}. Gli effetti collaterali sono correlati a dose/ concentrazione plasmatica e dosi più basse sono associate ad una minore incidenza di effetti collaterali. Nell'analisi di sottogruppo dello studio TNT, si sono verificati aumenti persistenti di AST o livelli elevati di ALT più di 3 volte la norma in 24 casi (1,3%) su 1937 pazienti trattati con 80 mg di atorvastatina e in un solo caso (0,1%) nei 1872 pazienti trattati con 10 mg di atorvastatina.¹⁵ L'uscita dallo studio dovuta ad effetti collaterali è occorsa in misura maggiore nel gruppo di pazienti trattati con dose più alta (12,3% vs 9,5%).

È oramai diffusa la conoscenza dei molteplici effetti collaterali legati all'uso delle statine, che includono problemi muscolari, affaticamento e impatto sulla attenzione/memoria.

Da indagini su soggetti che assumono statine, si riscontrano maggiori tassi di intolleranza e di interruzione del trattamento a causa di effetti collaterali (prevalentemente correlati ai problemi muscolari), a causa del costo, oppure dovuti ad una percezione di scarsa efficacia e/o di mancanza di reale necessità del farmaco^{22,23}. L'incidenza di effetti collaterali riportati in questi studi risulta elevata anche perché i dati sono stati raccolti da questionari somministrati in Internet. Gli effetti indesiderati correlati alla muscolatura sono stati riportati rispettivamente nel 60% dei soggetti che hanno usato statine nel passato e nel 25% dei soggetti correntemente esposti a statine (P <0,05). Quasi la metà degli intervistati ha cambiato statine almeno una volta e il motivo principale per la sospensione è stato collegato agli effetti collaterali (62%).

Affaticamento/Energia

In uno studio randomizzato sugli effetti delle statine su energia ed affaticamento, si è visto che sia la pravastatina sia la simvastatina riducono i livelli di energia e aumentano l'affaticamento; le donne risultano maggiormente colpite.²⁴

Impatto sulla memoria

Una revisione sistematica sull'impatto delle statine sulle funzioni cognitive non ha rilevato una associazione certa²⁵. Gli autori hanno tuttavia affermato che il livello delle evidenze disponibili era di modesta qualità e che quindi le misurazioni sulle funzioni cognitive dovrebbero essere inserite in studi futuri sul trattamento con farmaci ipolipemizzanti.

Problemi muscolari

Gli effetti collaterali correlati alla muscolatura sono dipendenti dalla dose (e quindi dal livello plasmatico), e sono aumentati dal sovrapporsi di interazioni farmacologiche con altri farmaci comunemente usati. Questo potrebbe essere uno dei motivi per cui tali sintomi sono segnalati più frequentemente negli anziani (che assumono più farmaci)²⁶. Altri effetti indesiderati riguardano la compromissione renale ed epatica, l'ipotiroidismo, la riduzione del peso corporeo, l'interazione con altri farmaci, e le comorbidità.^{15, 27}

Diabete

Nei pazienti che assumono statine, è stata posta una certa attenzione ad un aumento del rischio di diabete. Quest'area di ricerca è stata recentemente rivalutata²⁸. L'eccesso di rischio di diabete sembra essere confinato a coloro che sono già a rischio di sviluppare la patologia. Il diabete viene diagnosticato solo dai 2 ai 4 mesi prima nei pazienti trattati con statine, e pertanto è *improbabile* che abbia conseguenze negative a lungo termine. L'autore conclude che "l'impatto clinico del diabete associato a statine è probabilmente irrilevante. La riduzione del rischio cardiovascolare derivante dalle statine supera di gran lunga il peso negativo associato ad effetti collaterali in tutti gli individui a rischio molto basso"²⁸.

Fattori da considerare

In favore della deprecrizione

Breve aspettativa di vita

Un recente studio randomizzato sulla interruzione della terapia con statine in pazienti con prognosi infausta, ha suggerito che la cessazione non solo è sicura ma migliora la qualità di vita²⁹.

Scarse condizioni funzionali generali

I pazienti maggiormente indipendenti e in buone condizioni funzionali tendono ad avere una prognosi maggiore, e quindi i benefici della terapia con statine possono essere più importanti in questo contesto.

Basso rischio di eventi cardiovascolari

I pazienti con un rischio cardiovascolare più elevato sono quelli che possono avere un maggiore beneficio assoluto dalle statine.

Presenza di potenziali effetti collaterali

Gli effetti collaterali possono non essere riconosciuti, e la cessazione dell'uso delle statine può chiarire se i dolori muscolari non specifici, i problemi cognitivi o la letargia siano legati alle statine.

Contro la deprecrizione

Nei pazienti in buone condizioni funzionali generali e/o indipendenti, con un'aspettativa di vita di almeno cinque anni, i quali possono trarre i maggiori benefici dall'uso delle statine.

Nei pazienti con rischio molto elevato di eventi ricorrenti (es, un evento recente, coesistenza di diabete scarsamente compensato, disfunzione renale grave).

This document is based on a resource originally developed by the Tasmania PHN (Primary Health Tasmania) under the Australian Government's Primary Health Networks Program, for use by Tasmanian health professionals. www.primaryhealthtas.com.au

Questo documento si basa su materiale originariamente sviluppato dal Tasmania PHN (Primary Health Tasmania) 5 all'interno del Australian Government's Primary Health Networks Program ad uso dei professionisti sanitari della Tasmania. www.primaryhealthtas.com.au. Permesso alla traduzione e all'uso dal Tasmania PHN ricevuto il 9 aprile 2019. Tradotto da Vittorio Maio, PharmD, MS, MSPH (Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA) e da Marco Lombardi, MD (Azienda U.S.L. di Parma, Italia).

REFERENCES

1. Morgan TK, Williamson M, Protta M, Stewart K, Myers SP, Barnes J. A national census of medicines use: 24-hour snapshot of Australians aged 50 years and older. *Med J Aust* 2012; 196: 50-55.
2. Crjadic D, Wilson N, March L, Cumming RG, Cameron ID, Hilmer SN. Statin utilisation patterns in older Australians living in residential care: 1 year prevalence study. *Intern Med J* 2015; 45: 106-109.
3. Sawarese G et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 62(22): 2090-2099 (2013).
4. 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/lexCAPS. *JAMA*. 1998;279(20):1695-1699.
5. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9394):1149-1158.
6. Neil HA, DeMico DA, Luo D, et al. Analysis of efficacy and safety in patients aged 65-75 years at randomization: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetes Care*. 2006;29(11):2378-2384.
7. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2010;152(8):488-496.
8. Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, et al. Low-dose pravastatin and age-related differences in risk factors for cardiovascular disease in hypercholesterolaemic Japanese: analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MIGA study). *Drugs Aging*. 2011;28(9):681-692.
9. Westaway KP, et al. Safe use of statin in elderly people. *J Pharm Pract Res* 44(3): 138-142 (2014)
10. Shepherd J, et al, for the PROSPER study group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1625-1630 (2002).
11. Miettinen TA, 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* 96: 4211-4218 (1997).
12. Heart Protection Collaborative Study Group/MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360: 7-22 (2002).
13. Lewis SJ, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med*. 129: 681-689 (1998).
14. Hunt D, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: results from the LIPID trial. *Ann Intern Med*. 134: 931-940 (2001).
15. Wenger NK, Lewis SJ, Herington DM, Bittner V, & Welly FK, for the Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 147: 1-9 (2007).
16. Deedwania P, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older adults with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 115: 700-707 (2007).
17. Olsson AC, Schwartz GG, Szarek M, Luo D, & Jamieson MJ. Effects of high-dose atorvastatin in patients > or = 65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study). *Am J Cardiol*. 99: 632-635 (2007).
18. Tikkanen M, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (80mg) to simvastatin (20 to 40mg) in patients aged >65 versus > or = 65 years with coronary heart disease (from the Incremental Decrease through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] study). *Am J Cardiol* 103(5): 577-582 (2009).
19. Amarenco P, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med* 355(6): 549-559 (2006).
20. Newman CB, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am Cardiol* 92(6): 670-676 (2003).
21. Baigent C et al. 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(9493):1267-78.
22. Cohen JD, Brinton EA, to MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An Internet-based survey of 10,130 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. 2012;6(2):208-215.
23. Jin H, Tang C, Wei Q, Chen L, Sun Q, Ma G, Liu N. Age-related differences in factors associated with the underuse of recommended medications in acute coronary syndrome patients at least one year after hospital discharge. *BMC Cardiovasc Disord*. 2014 Sep 24;14:127.
24. Colomb BA et al. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2012; 172(15):1180-2.
25. Richardson K, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Annals of Internal Medicine* 2013; 159: 688-697.
26. Bellocchio S, Paoletti R, Corini A. Safety of Statins Focus on Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):II-50-II-57.
27. Hilmer S. Statin in older adults. *Aust Prescriber* 36(3): 79-82 (2013)
28. Robinson JC. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? *Curr Opin Lipidol*. 2015 Jun;26(3):228-35.
29. Kutner S, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: A randomised clinical trial. *JAMA Internal Medicine* published online 23rd March 2015

Questo documento si basa su materiale originariamente sviluppato dal Tasmania PHN (Primary Health Tasmania) 6 all'interno del Australian Government's Primary Health Networks Program ad uso dei professionisti sanitari della Tasmania. www.primaryhealthtas.com.au. Permesso alla traduzione e all'uso dal Tasmania PHN ricevuto il 9 aprile 2019. Tradotto da Vittorio Maio, PharmD, MS, MSPH (Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA) e da Marco Lombardi, MD (Azienda U.S.L. di Parma, Italia).