

## La terapia con statine nel paziente anziano

Le statine sono tra i farmaci più utilizzati nel mondo occidentale. Questi farmaci hanno mostrato di ridurre marcatamente la morbilità e la mortalità nei soggetti di età inferiore ai 75 anni con dislipidemia e con un rischio di coronaropatia da moderato ad alto; tuttavia mancano dati provenienti da studi clinici randomizzati per gli individui di età superiore ai 75 anni. In effetti i trial con statine solitamente non includono gli individui in questa fascia età, essendo la maggior parte dei soggetti arruolati tra i 55 e 66 anni. Pertanto, dato l'incremento della popolazione geriatrica, vi è un significativo bisogno di strategie *evidence-based* per affrontare la scelta del trattamento farmacologico più appropriato per la prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica in età avanzata.

Infatti l'appropriatezza della prescrizione di statine in questi pazienti deve essere attentamente valutata.

Anche se il trattamento con questa classe di farmaci in pazienti di età superiore a 75 anni è ampiamente applicato, nelle metanalisi della Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration è stata dimostrata una riduzione del rischio assoluto dello 0,6% all'anno per 38,7 mg/dL di riduzione dei livelli di colesterolo LDL (LDL-C) in pazienti >75 anni. Questo significa che è necessario trattare 167 soggetti per un anno per prevenire un evento vascolare (143 nei pazienti <65 anni).

Pertanto, si otterrebbe un beneficio potenziale esiguo, distribuito tra diversi tipi di eventi. Inoltre, data la presenza di patologia coronarica (CHD) clinicamente manifesta in un gran numero di soggetti di età pari o superiore a 75 anni, la gestione di questa popolazione rimane una sfida e diventa complessa se si considera che gli esiti cardiovascolari (CV) possono essere molto più gravi e causare disabilità a lungo termine. Infine, nelle persone molto anziane (con più di 85 anni di età), in presenza di diabete mellito, la prescrizione di terapie ipolipemizzanti richiede un'attenzione particolare perché l'esposizione

a dosi più alte (o a potenza più elevata) non può aumentare l'aspettativa di vita, ma piuttosto il rischio di effetti avversi.

### Prevenzione primaria

In prevenzione primaria, una metanalisi molto recente dei trial JUPITER e HOPE-3, a seguito di una valutazione dettagliata dei pazienti anziani partecipanti, ha indicato una significativa riduzione del rischio relativo del 26% per infarto miocardico (IM) non fatale, ictus non fatale o morte cardiovascolare con rosuvastatina, mostrando contestualmente un cospicuo tasso di abbandono della terapia nei gruppi trattati (21,6% in JUPITER e 29,1% in HOPE-3) tra i partecipanti di età  $\geq 70$  anni. In un'altra metanalisi, che ha coinvolto 25.952 anziani con età  $\geq 65$  anni provenienti da RCT di comparazione di statine con placebo o con terapia tradizionale per la prevenzione primaria di CHD, la terapia statinica ha ridotto significativamente i rischi di eventi CV maggiori, IM non fatale e IM totale, ma senza influenzare la mortalità per tutte le cause e il rischio di IM fatale e di ictus.

Nella prevenzione primaria cardiovascolare con le statine, ciò che conta per la società è un rapporto di costo-efficacia favorevole. Trattare la malattia cardiovascolare aterosclerotica acuta e cronica è costoso e un uso più ampio di statine poco costose per prevenire un primo evento negli anziani è probabilmente vantaggioso dal punto di vista economico.

Dal punto di vista del paziente, l'obiettivo principale della prevenzione primaria con le statine è ottenere un beneficio netto dal trattamento. Considerare i potenziali danni è quindi una parte cruciale di un processo decisionale appropriato. Poiché fragilità, comorbilità e polifarmacia possono aumentare il rischio di sintomi avversi associati alle statine, il bilancio rischio-beneficio negli anziani potrebbe teoricamente suggerire la sospensione della terapia con statine se tali condizioni sono presenti. Anche l'aspettativa di vita limitata può diminuire il potenziale beneficio della terapia con statine. Pertanto, l'inizio del trattamento deve sempre essere preceduto da un'attenta valutazione dei potenziali danni e benefici.

## I grandi anziani

Nel caso dei grandi anziani, c'è anzitutto da chiedersi se il colesterolo alto sia un importante fattore di rischio per mortalità per tutte le cause o CV. Mentre negli studi osservazionali livelli di colesterolo totale inferiori a 200 mg/dL sono stati associati a più alta mortalità nei soggetti di età  $\geq 80$  anni, in uno studio di randomizzazione mendeliana la predisposizione genetica a livelli elevati di LDL-C era associata a un elevato tasso di mortalità per tutte le cause, un effetto osservato anche negli anziani di età  $\geq 90$  anni. Le evidenze epidemiologiche hanno costantemente dimostrato come concentrazioni crescenti di LDL-C siano associate a un aumentato rischio di IM e morte vascolare. Una metanalisi di 61 studi osservazionali prospettici, comprendente 900.000 adulti, ha dimostrato che, in età media e avanzata, la diminuzione di 1 mmol (38,7 mg/dL) di colesterolo totale comporti una significativa riduzione del rischio di cardiopatia ischemica (*ischemic heart disease*, IHD). Sebbene la riduzione del rischio relativo sia più pronunciata nella fascia di età 40-49 anni (HR 0,44) rispetto a quella di 80-89 anni (HR 0,85), l'effetto assoluto della diminuzione di colesterolo di 1 mmol sul tasso di mortalità annuale per IHD è 10 volte più grande nei pazienti anziani rispetto ai giovani. Le persone molto anziane pongono però un preoccupante dilemma per la comunità cardiovascolare, gli autori delle linee guida e gli operatori clinici. Sebbene siano ad alto rischio cardiovascolare a breve termine in virtù della sola età, le evidenze di efficacia per la prevenzione primaria con le statine sono scarse in quanto questi soggetti sono largamente sottorappresentati nei trial. Pertanto, la decisione di iniziare la terapia con statine in prevenzione primaria nelle persone di età superiore ai 75 anni non può essere basata direttamente sulle evidenze della sperimentazione clinica. Inoltre, l'estrapolazione dei dati di efficacia e sicurezza da soggetti di età  $\leq 75$  anni a quelli  $>75$  anni deve essere eseguita con cautela, considerando la comorbilità, la polifarmacia, i potenziali effetti collaterali e l'aspettativa di vita limitata. L'efficacia della terapia con statine negli anziani, tuttavia, è ben documentata in studi di prevenzione secondaria. Lo studio PROSPER, ad esempio, ha valutato in modo specifico il beneficio delle statine negli individui anziani e ha dimostrato risultati migliori tra gli anziani con malattie vascolari note.



## Aderenza e deprescrizione

Nei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica, l'aderenza alla terapia prescritta con statine è di fondamentale importanza. Tuttavia, in prevenzione primaria è ragionevole considerare l'interruzione del trattamento nelle persone anziane e fragili a maggior rischio di eventi avversi e con bassa probabilità di beneficio a causa della limitata aspettativa di vita. La qualità della vita può migliorare, ma gli studi clinici e le linee guida forniscono al più solo limitate raccomandazioni su come affrontare e discutere questa difficile questione.

**Manuela Casula, Alberico L. Catapano**

*Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale*

## BIBLIOGRAFIA

Corrao G, Monzio Compagnoni M, Franchi M, Cantarutti A, Pagni P, Merlini L, Catapano AL, Mancina G: Good adherence to therapy with statins reduces the risk of adverse clinical outcomes even among very elderly. Evidence from an Italian real-life investigation. *Eur J Intern Med* 2018; 47: 25-31.

Mortensen MB, Falk E: Primary prevention with statins in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71 (1): 85-94.

Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR: Appropriateness of statin prescription in the elderly. *Eur J Intern Med* 2018; 50: 33-40.