

Statine nell'anziano: revisione critica della letteratura metanalitica

APPENDICE

Descrizione delle tre metanalisi

La metanalisi di Roberts [Roberts 2007] riporta dati aggregati estratti da RCT in doppio cieco caratterizzati da confronti statine vs placebo in pazienti di età media ≥ 60 anni oppure da analisi per sottogruppi limitate a pazienti di età ≥ 60 anni. I pazienti reclutati erano nella maggior parte dei casi ad alto o altissimo rischio cardiovascolare (**tabella 1** Appendice). I risultati di efficacia riportati da Roberts (**tabella 2** Appendice) hanno dimensioni rilevanti, sono discretamente omogenei tra un trial e l'altro e sembrano prodotti in assenza di publication bias. In base a questi risultati e in base alla non significatività della differenza tra i due bracci riportata per l'incidenza di neoplasie, l'autrice conclude raccomandando di instaurare terapia con statine nei soggetti anziani a rischio di eventi cardiovascolari [Roberts 2007]. Il titolo della metanalisi (Efficacy and Safety of Statin Monotherapy in Older

Adults) non è però coerente con la tipologia dei pazienti reclutati. La **tabella 1** Appendice dimostra che molti trial considerati dalla metanalisi erano caratterizzati da range di età molto ampi: nella fattispecie la percentuale di pazienti con età sotto i 60 anni (facilmente calcolabile per le ricerche che avevano pubblicato le deviazioni standard intorno alla media delle età) rappresentava infatti dal 36.5% al 51.1% delle casistiche. **La metanalisi di Roberts non ha analizzato pertanto l'efficacia e la sicurezza delle statine negli adulti anziani ma piuttosto l'efficacia e la sicurezza delle statine in casistiche con età media ≥ 60 anni e in alcune casistiche geriatriche.**

Tabella 1 Appendice – Trial considerati dalla metanalisi di Roberts [Robert 2007]*

trial	casistica	N	Età media	Età ds	Età min	Età max	Percentuale casistica < 60 anni**
LIPID elderly	Coronaropatia	3.514	68.8	2.7***	65	75	0.0%
CARDS	Diabete 2	2.838	61.6	8.1	40	75	43.9%
HPS	Mista Alto Rischio	20.536	64	-	40	80	-
SCAT	Coronaropatia	460	61	3.8	21	-	45.8%
PROSPER	Mista Alto Rischio	5.804	75.3	4.7	70	82	0.0%
4s elderly	Coronaropatia	1.021	66.8	1.4***	65	70	0.0%
ACAPS	Ats carotidea asintomatica	919	61.7	8.3	40	79	42.4%
Mohler	Ats aa periferiche	354	67.6	-	25	-	-
ASCOT-LLA	Mista Ipertensione	10.305	63.1	16.2	40	79	36.5%
PLAC-I	Coronaropatia	94	68.3	2.6***	65	75	0.0%
PLAC-II	Coronaropatia	151	63	-	50	75	-
AFCAPS-TEXCAP	Prevenzione Primaria	997	63	-	55	73	-
FLORIDA	Coronaropatia	540	61	-	30	87	-
LIPS	Coronaropatia	1.677	60	7.6	18	80	51.1%
CARE elderly	Coronaropatia	1.283	69	-	65	75	0.0%

* Sono riportati i trial considerati nei forest plot pubblicati dalla metanalisi

** La percentuale di pazienti con età inferiore a 60 anni è stata calcolata assumendo nel campione una distribuzione normale e calcolando i valori z_1 z_2 z_3 corrispondenti in una gaussiana standardizzata ai valori (età minima – età media), (60- età media) e rispettivamente (età massima – età media). E' stata quindi definita "area1" l'area della curva sottesa tra z_1 e z_3 e "area2" l'area della curva sottesa tra z_1 e z_2 . La percentuale di pazienti con età inferiore a 60 anni è stata quindi stimata dal rapporto (area2)/(area1).

***Tratti da Afilalo 2008

Tabella 2 Appendice – Risultati di efficacia riportati dalla metanalisi di Roberts

	RR	IC95% Lower	IC 95% Upper	Eterogeneità (I ² test*)	Publication bias (Egger test**)
All cause mortality	0.85	0.78	0.93	32.5%	0.539
CHD	0.77	0.71	0.85	4.60%	0.224
Fatal/nonfatal IM	0.74	0.70	0.78	0.00%	0.224
Fatal/nonfatal stroke	0.76	0.65	0.90	38.6%	0.40
Cancer	1.06	0.95	1.18	39.2%	0.738

* Calcolata dai dati pubblicati dalla metanalisi (esprime la percentuale di variabilità associata a reali differenze nei risultati delle ricerche sottoposte a pooling)

**Calcolato dai dati pubblicati dalla metanalisi; valori di P inferiori a 0.10 esprimono publication bias

La metanalisi di Afilalo [Afilalo 2008] ha invece reclutato pazienti anziani con pregressi eventi cardiovascolari, recuperando dati non pubblicati dagli autori delle singole ricerche. La casistica di questa metanalisi è rappresentata al 100% da pazienti in età geriatrica (**tabella 3** Appendice). I risultati di efficacia riportati dalla metanalisi (**tabella 4** Appendice) hanno dimensioni rilevanti e sono sostanzialmente omogenei tra un trial e l'altro. Gli autori non riportano tecniche rivolte a cercare publication bias, ma enfatizzano l'importanza di aver reperito in tal senso dati mai prima pubblicati. Tuttavia, partendo dai dati presentati dalla metanalisi, abbiamo dimostrato l'esistenza di importanti publication bias per i dati di mortalità per

tutte le cause, per i dati di mortalità coronarica e - probabilmente- anche per l'end-point Infarto non fatale (**tabella 4** Appendice, **figure 1, 2, 3**).

Gli autori commentano i risultati enfatizzando la riduzione di mortalità osservata nel paziente in età geriatrica trattato con statine, ma la presenza di grave publication bias per gli end-point fatali rende molto discutibile a nostro parere questa affermazione. La metanalisi ha dimostrato peraltro con ragionevole certezza (assenza di publication bias e omogeneità nei risultati) che la somministrazione di statine nel paziente in età geriatrica è in grado di ridurre il rischio di ictus.

Tabella 3 Appendice – Trial considerati dalla metanalisi di Afilalo [Afilalo 2008] (solo pazienti in prevenzione secondaria)*

trial	casistica	N	Età media	Età ds	Età min	Età max	Percentuale casistica < 60 anni**
LIPID elderly	Coronaropatia	3.514	68.8	2.7	65	75	0.0%
HPS elderly	Pregressi eventi CVD	10.697	-	-	65	80	0.0%
PROSPER	Pregressi eventi CVD	1.833	75.6	3.4	70	82	0.0%
4s elderly	Coronaropatia	1.021	66.8	1.4	65	70	0.0%
PLAC-I	Coronaropatia	94	68.3	2.6	65	75	0.0%
REGRESS	Coronaropatia	138	67.6	1.5	65	70	0.0%
LIPS	Coronaropatia	623	70.1	3.9	65	80	0.0%
CARE elderly	Coronaropatia	1.283	69	-	65	75	0.0%
FLARE	Coronaropatia	366	70.4	3.7	65	80	0.0%

* Sono riportati i trial considerati nei forest plot pubblicati dalla metanalisi

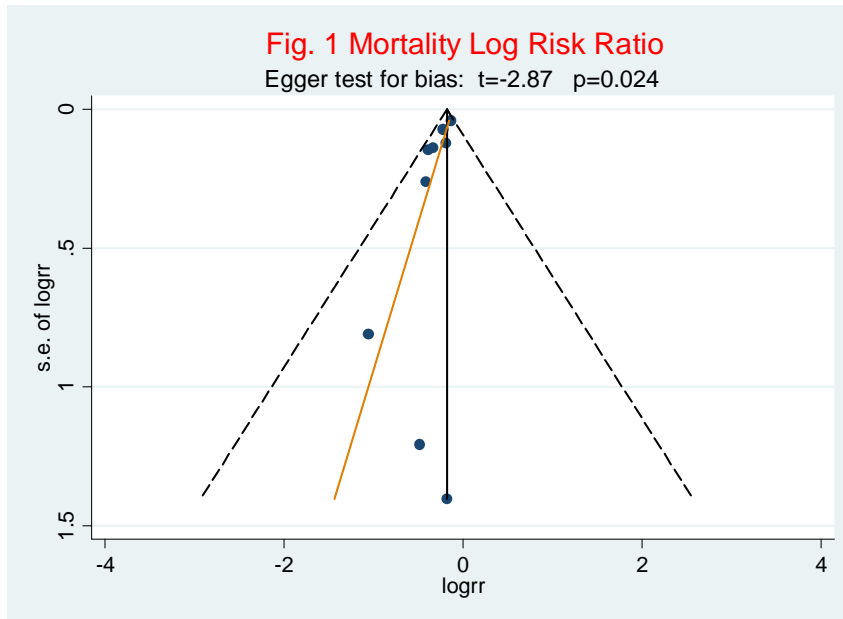
Tabella 4 Appendice – Risultati di efficacia riportati dalla metanalisi di Afilalo [Afilalo 2008] (solo pazienti in prevenzione secondaria)*

	RR	IC95% Lower	IC 95% Upper	Eterogeneità (I ² test*)	Publication bias (Egger test**)
All cause mortality	0.78	0.65	0.89	0.0%	0.024
CHD death	0.70	0.53	0.83	21.0%	0.027
Nonfatal IM	0.74	0.60	0.89	0.0%	0.068
Fatal/nonfatal stroke	0.75	0.56	0.94	0.0%	0.820

* Calcolata dai dati pubblicati dalla metanalisi (esprime la percentuale di varianza associata ad eterogeneità nei risultati delle ricerche sottoposte a pooling)

**Calcolato dai dati pubblicati dalla metanalisi; valori di P inferiori a 0.10 esprimono publication bias

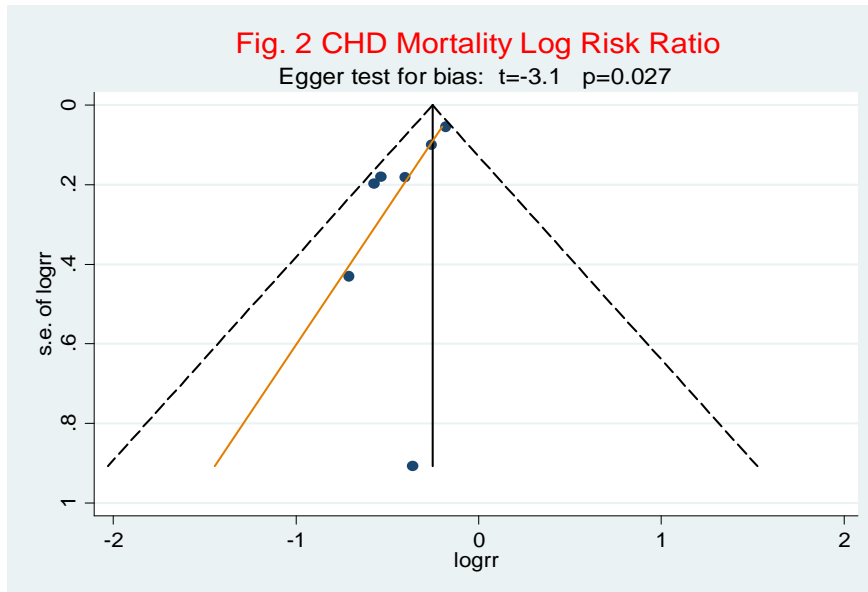
Figura 1: Metanalisi di Afilalo: Funnel Plot per l'outcome Mortalità Generale



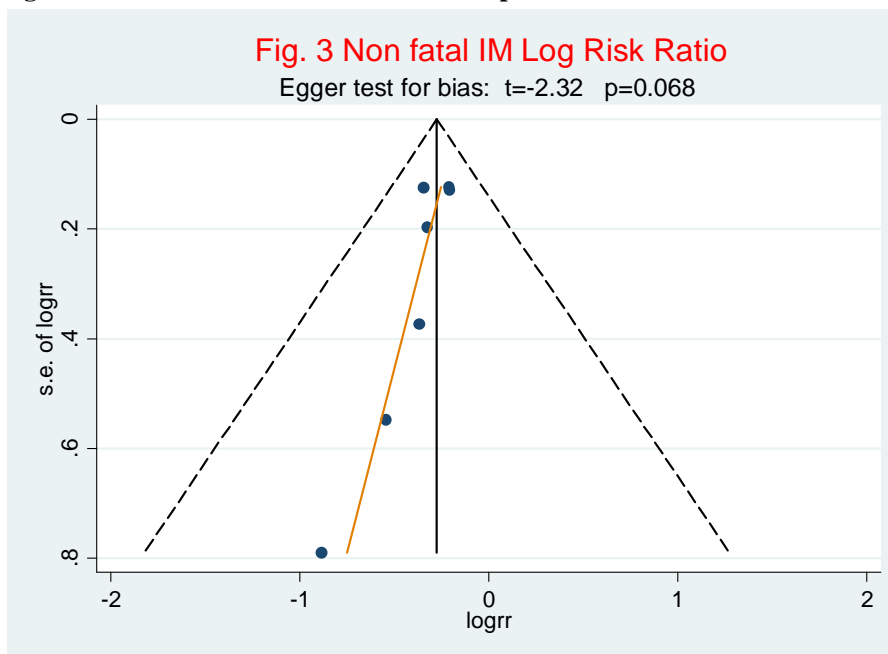
La **figura 1** dimostra presenza di Publication Bias per l'end-point 'mortalità generale'.

Il Funnel Plot è una tecnica grafica per la diagnosi di publication bias. Le stime dei risultati di efficacia riportate per l'end-point dai trial studiati dalla metanalisi vengono plottati contro la precisione delle stesse stime. Nel grafico le stime puntuali (ossia i valori di RR) sono espresse in forma logaritmica e la loro precisione è definita dall'errore standard intorno ai valori riportati. I trial caratterizzati da maggiori dimensioni campionarie e quindi da stime più precise sono rappresentati nelle zone più alte del grafico; i trial di piccole dimensioni e quindi caratterizzati da stime più imprecise, nelle zone più basse. In assenza di publication bias la distribuzione dei risultati di efficacia dovrebbe idealmente assumere un andamento

gaussiano, caratterizzato da simmetria intorno al valore centrale, definito dal risultato pooled della metanalisi. Se nella distribuzione esiste asimmetria (come nella figura) può essere sospettato publication bias. La linea colorata in marrone aiuta ad evidenziare graficamente la asimmetria. Il test statistico di Egger contribuisce ulteriormente alla diagnosi di publication bias testando in modo formale la sua assenza (ipotesi nulla H_0 =assenza di publication bias). Se il test di Egger produce valori di P inferiori a 0.10 (come nella figura), è verosimile la presenza di publication bias. Il test di Egger -come altri test utilizzati per una diagnosi formale di publication bias - è caratterizzato da bassa potenza statistica ed è quindi gravato da falsi negativi: il risultato è pertanto da valorizzare, soprattutto in presenza di positività.

Figura 2: Metanalisi di Afilalo: Funnel Plot per l'outcome Mortalità Coronarica

La **figura 2** dimostra presenza di Publication Bias per l'end-point 'mortalità coronarica' (Vedi nota **Figura 1**)

Figura 3: Metanalisi di Afilalo: Funnel Plot per l'outcome Infarto non fatale

La **figura 3** dimostra presenza di Publication Bias per l'end-point 'infarto non fatale' (Vedi nota **Figura 1**)

Savarese [Savarese 2013] ha infine considerato solo casistiche di anziani esenti da danni cardiovascolari, recuperando dati non pubblicati tramite personal communication. Tuttavia (stranamente) per 3 trial su 8 non ha recuperato il dato dell'età (**tabella 5** Appendice). Si tratta per altro di soggetti ad alto rischio, come dichiarato dallo stesso Savarese e come calcolabile dal tasso annuale di eventi nei pazienti trattati con placebo (0,5% di morti cardiovascolari,

1,1% di infarti miocardici, 0,8% di ictus), per una durata media di follow-up di 3,5 anni, che fa stimare un tasso aggiustato a 10 anni (in modo conservativo) del 5% di casi fatali CCV, dell'11% di infarti e dell'8% di ictus. Nell'insieme, anche considerando una quota competitiva di esiti, si tratta di un tasso quasi certamente maggiore del 20% di eventi cardiovascolari indicato come soglia per l'alto rischio dal Progetto CUORE dell'ISS (che, come è noto, congegna per una sola volta il primo evento CCV incidente, si tratti di infarto, di ictus incidente o di caso fatale).

Tabella 5 Appendice – Trial considerati dalla metanalisi di Savarese [Savarese 2013]*

trial	casistica	N	Eta' media	Eta' ds	Eta' min	Eta' max	Percentuale casistica < 60 anni*
AFCAPS-TEXCAP	Prevenzione Primaria	1.416	-	-	-	-	0.0%
ALLHAT-LLT	Prevenzione Primaria	5.707	-	-	-	-	0.0%
ASCOT-LLA	Prevenzione Primaria Iperensione	4.445	71	-	-	-	0.0%
Brucker	Prevenzione Primaria ipercolesterolemia	1.229	75	-	-	-	0.0%
CARDS	Diabete 2 Prevenzione primaria	1.129	69	-	-	-	0.0%
JUPITER	Prevenzione primaria elevata PCR	5.965	74	-	-	-	0.0%
MEGA	Prevenzione Primaria ipercolesterolemia	1.814	-	-	-	-	0.0%
PROSPER	Prevenzione Primaria Alto Rischio	3.239	75	-	-	-	0.0%

* criteri di inclusione: solo pazienti con età ≥ 65

I dati della metanalisi, pur non avendo confermato efficacia di questi farmaci sulla mortalità generale e cardiovascolare, risultano a sostegno di un effetto favorevole delle statine negli anziani in prevenzione primaria almeno per il rischio di infarto e di ictus (tabella 6 Appendice). La metanalisi è tuttavia gravata da importante publication bias per i risultati riferiti all'esito infarto e da alta probabilità di publication bias per i risultati riferiti all'esito ictus (tabella 6 Appendice, figura 5 figura 6). Anche altri particolari di questa revisione fanno pensare a una ricerca bibliografica poco accurata. Gli autori infatti riportano i risultati PROSPER solo per gli end-point infarto e ictus, evidentemente perché il lavoro originale non riporta i dati di mortalità in prevenzione primaria [Sheperd 2002]. Tuttavia i dati di mortalità PROSPER sono stati pubblicati già nel 2010 da una metanalisi dove, correttamente, l'informazione era stata recuperata attraverso personal communication [Ray 2010]. Il pooling arricchito dai dati PROSPER tende a rafforzare

le conclusioni della metanalisi (= assenza di efficacia delle statine nei confronti dell'esito mortalità) (da $RR=0.94$ a $RR=0.96$ $P=0.39$ [nostri calcoli]). **Pertanto, in realtà, l'unico risultato certo offerto dalla metanalisi di Savarese è la dimostrazione di mancata significatività statistica per il rischio di morte da tutte le cause e di morte cardiovascolare**, esiti caratterizzati da risultati omogenei e da assenza di publication bias (tabella 6 Appendice). Oltretutto, negli unici due RCT espressamente disegnati per arruolare anziani (PROSPER, 2002 e Bruckert, 2003, con età media 75,5 anni), la mortalità totale e i tumori hanno teso ad aumentare, sia pure in misura non significativa (1,08 e 1,02 rispettivamente). Gli autori attribuiscono la mancanza di efficacia delle statine sulla mortalità generale ad eccessiva brevità del follow-up (3,5 anni); tuttavia altri studi condotti su pazienti ad alto rischio dimostrano in realtà che le statine producono risultati sulla sopravvivenza già dopo un solo anno di follow-up [MRC/BHF 2002].

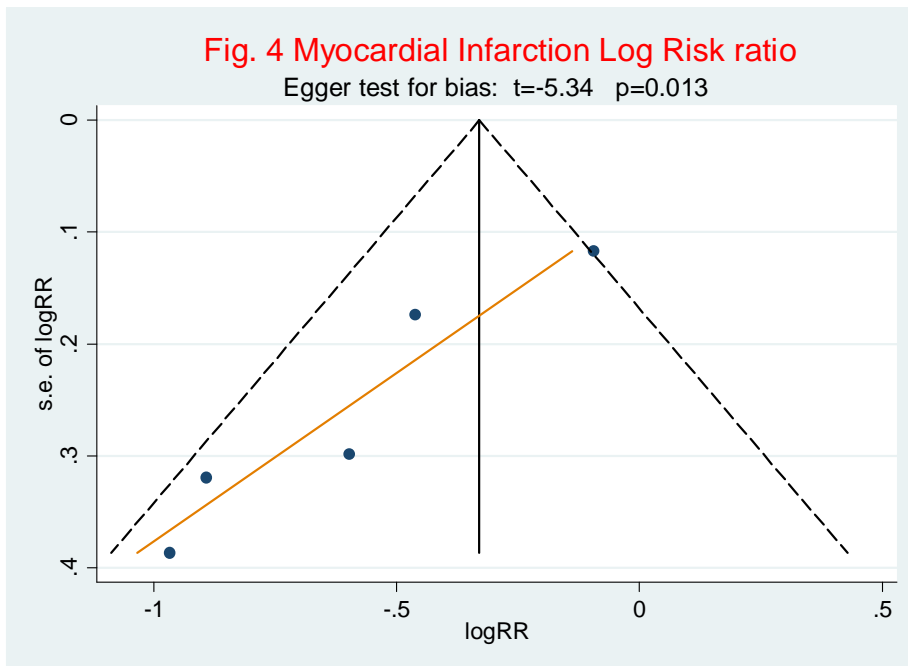
Tabella 6 Appendice– Risultati di efficacia riportati dalla metanalisi di Savarese [Savarese 2013] (solo pazienti in prevenzione primaria)*

	RR	IC95% Lower	IC 95% Upper	Eterogeneità (I^2 test*)	Publication bias (Egger test**)
All cause mortality	0.94	0.85	1.03	0.0%	0.238
CVD death	0.90	0.68	1.19	0.0%	0.829
MI	0.60	0.43	0.84	64.4%	0.013
Fatal/nonfatal stroke	0.76	0.62	0.92	44.3%	0.077
Cancer	0.98	0.85	1.15	0.0%	0.700

*In assenza dei dati crudi, che non vengono riportati dalla metanalisi e che abbiamo richiesto agli autori senza ricevere risposta, l'eterogeneità è stata calcolata utilizzando gli errori standard calcolati dagli intervalli di confidenza riportati nei forest plot. La statistica esprime la percentuale di varianza associata ad eterogeneità nei risultati delle ricerche sottoposte a pooling.

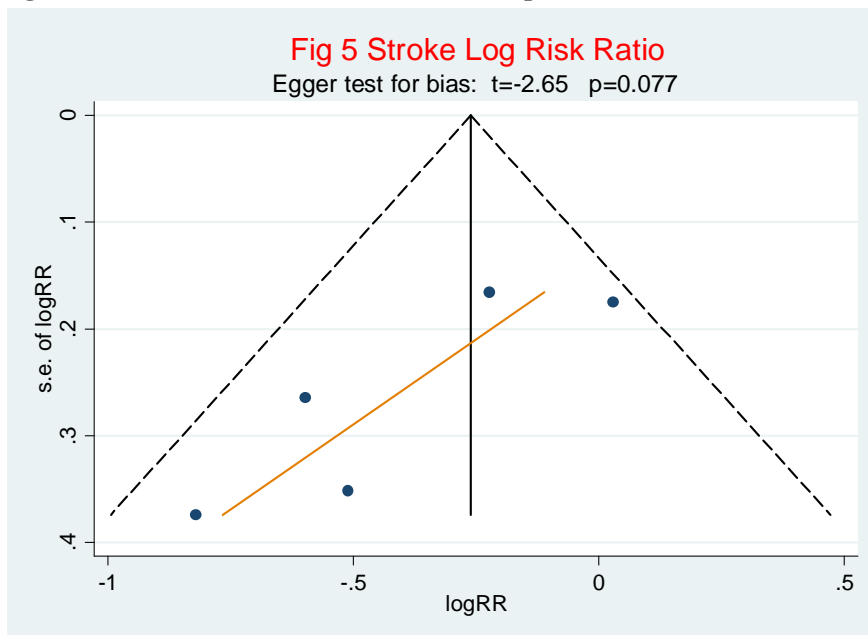
**Il test di Egger è stato lanciato utilizzando gli errori standard calcolati dagli intervalli di confidenza riportati nei forest plot (vedi sopra). Il cut off per la significatività statistica è $p=0.10$

Figura 4: Metanalisi di Savarese: Funnel Plot per l'outcome Infarto



La **figura 4** dimostra presenza di Publication Bias per l'end-point 'infarto' (Vedi nota **Figura 1**)

Figura 5: Metanalisi di Savarese: Funnel Plot per l'outcome Stroke



La **figura 5** dimostra presenza di Publication Bias per l'end-point 'stroke' (Vedi nota **Figura 1**)

Abbiamo richiesto inutilmente all'autore i dati PROSPER sul rischio di cancro del sottogruppo di pazienti in prevenzione primaria considerati in quella esperienza [Shepherd 2002], che neppure Savarese riporta nella sua metanalisi. Nell'intera casistica lo studio PROSPER aveva evidenziato nel braccio assegnato a pravastatina un aumento rilevante e

significativo del rischio assoluto di cancro (per le nuove diagnosi $RR=1.25$, $1.04-1.51$, $p=0.020$; per le morti RR 1.28 , $0.97-1.68$, $p=0.082$). Se il rischio nei pazienti PROSPER in prevenzione primaria risultasse simile a quello rilevato per la casistica in toto, aggiungendo anche i dati PROSPER al pooling eseguito nella metanalisi di Savarese (che considera solo i dati

AFCAPS, ASCOT e JUPITER) il rischio complessivo di cancro associato all'uso di statine nell'anziano risulterebbe aumentato dell' 8% pur in assenza di significatività statistica (RR=1.08, 0.96-1.22) in assenza di publication bias (Egger test P=0.56) e in presenza di risultati omogenei (Cochran Q test P=0.183).

Conclusioni

Le tre metanalisi da noi considerate sono per quanto ci risulta le uniche finora pubblicate in cui sia stata espressamente valutata l'efficacia delle statine nei pazienti anziani. La letteratura sperimentale sull'efficacia di questi farmaci in età geriatrica è altrettanto povera. Gli unici trial in cui sono state espressamente arruolati solo pazienti in età geriatrica sono il già citato PROSPER (unico studio di eventi dove la pravastatina era stata confrontata con il placebo e l'end-point primario era il composito 'morte coronarica + infarto non fatale + ictus') e un piccolo trial randomizzato e controllato che ha valutato l'efficacia della fluvastatina versus placebo nei confronti di un end-point surrogato [Bruckert 2003]. Nello studio PROSPER la tipologia dei pazienti arruolati (prevenzione primaria versus prevenzione secondaria) non è risultato un modificatore di effetto in una analisi formale degli stessi autori (= assenza di effetto sottogruppo, test for interaction p=0.19) [Sheperd 2002]. Tuttavia gli autori PROSPER (occorre dire, con una certa forzatura metodologica) hanno enfatizzato ugualmente i risultati ottenuti in questi due strati, segnalando risultati significativi sull'end-point primario solo nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari [HR= 0.78 (0.66-0.93) versus HR=0.94 (0.77-1.15) per i pazienti in prevenzione primaria]. Lo studio non aveva dimostrato efficacia per la mortalità generale nella casistica in toto [HR=0.97 (0.83-1.14)] e aveva segnalato un inquietante incremento dei casi di cancro [HR= 1.25, (1.04-1.51 p=0.02)]. I dati PROSPER riferiti ai soli pazienti in prevenzione primaria permettono di segnalare un incremento non significativo di decessi associato all'uso della pravastatina [RR= 1.08 (0.85-1.37)] [Ray 2010]. Tale trend è simile a quello calcolabile per la fluvastatina da dati secondari di Bruckert [RR=1.02 p=0.26]. La metanalisi di Roberts, pur in presenza di eterogeneità ma in assenza di publication bias per questo end-point (tabella 2 Appendice) ha dimostrato per il cancro un incremento non significativo [RR= 1.06 (0.95-1.18)]. La metanalisi di Afilalo [Afilalo 2008] non riporta dati sul cancro, mentre Savarese [Savarese 2013] riporta nella metanalisi di tre soli trial risultati prossimi alla neutralità [RR= 0.98 (0.85-1.15) (tabella 6)]. I dati di sicurezza e di efficacia riguardanti il trattamento con statine nei pazienti molto anziani (≥80 anni) non sono mai stati affrontati da metanalisi di studi sperimentali ma sono stati considerati da una revisione

non metanalitica di studi osservazionali e sperimentali [Petersen 2010]. Questi autori segnalano per la curva di mortalità generale un andamento a J rovesciato, con i valori più alti di mortalità corrispondenti a livelli di colesterolemia totale < 212 mg/dl (5.5 mmol/l). Nelle loro conclusioni gli autori dichiarano che, mentre nessun RCT ha mai dimostrato efficacia nei confronti della mortalità generale nei pazienti ultraottantenni, per quelli esenti da danni cardiovascolari l'effetto potrebbe addirittura consistere in un incremento di mortalità [Petersen 2012].

In base all'analisi dei risultati delle tre metanalisi da noi considerate [Roberts 2007, Afilalo 2008, Savarese 2013] e alla luce delle incertezze di metodo da noi segnalate, possiamo ragionevolmente concludere che **non esistono prove convincenti sulla efficacia delle statine nei pazienti anziani in prevenzione primaria per gli end-point mortalità generale e mortalità cardiovascolare** e che in prevenzione secondaria esistono evidenze abbastanza solide a favore di una riduzione del rischio di ictus. Altri risultati segnalati da questa letteratura per altri end-point sono poco affidabili in quanto sicuramente gravati da publication bias (infarto miocardico in prevenzione primaria, mortalità generale e coronarica in prevenzione secondaria) o potenzialmente gravati dallo stesso bias (ictus in prevenzione primaria, infarto in prevenzione secondaria). Quindi, in considerazione di un rapporto rischio/efficacia tuttora incerto, raccomandiamo che la somministrazione di statine nel paziente anziano debba essere decisa caso per caso e con particolare cautela, data l'alta prevalenza di effetti collaterali in queste classi di età [Petersen 2010].

Riferimenti Bibliografici

- [Afilalo 2008]: Afilalo J et al. Statins for Secondary Prevention in Elderly Patients A Hierarchical Bayesian Meta-Analysis. *Am Coll Cardiol.* 2008 Jan 1;51(1):37-45
- [Bruckert 2003] : Bruckert E, Lièvre M, Giral P, et al. Short-term efficacy and safety of extended-release fuvastatin in a large cohort of elderly patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2003;12:225-31.
- [Egger 1997]: Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ* 1997 315:629-34.
- [MRC/BHF 2002]: 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.
- [Petersen 2010]: Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. *Age and Ageing* 2010;39:674–80
- [Ray 2010]: Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention - a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
- [Roberts 2007]: Roberts CG, Guallar E, Rodriguez A. Efficacy and safety of statin monotherapy in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Aug;62(8):879-87
- [Savarere 2013] : Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease. a meta-analysis. *Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 14. doi:pii: S0735-1097(13)03880-1. 10.1016/j.jacc.2013.07.069. [Epub ahead of print]
- [Shepherd 2002] : Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB. Et al.; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–30.