



MAGGIOR RISCHIO DI DANNI RENALI DALLA TERAPIA INTENSIVA CON STATINE

Le statine sono i farmaci più studiati al mondo e adesso costano anche poco (se si prescrivono gli equivalenti). Il trattamento intensivo con statine ad alta potenza comporta qualche rischio di insufficienza renale acuta?

Un'accurata analisi di nove database amministrativi indica che il trattamento intensivo con statine si associa a un significativo aumento del rischio di ricovero per danni renali, soprattutto nei primi mesi di terapia. Una ragione in più per considerare con attenzione nel singolo caso la reale opportunità di intraprendere trattamenti ipocolesterolemizzanti aggressivi.

Analizzando le informazioni contenute nei database amministrativi di sette province canadesi, in un registro sanitario statunitense e in un ulteriore database del Regno Unito, per un totale di oltre due milioni di pazienti, è emerso che l'impiego di statine caratterizzate da un'azione farmacologica più marcata, nella pratica clinica reale, si associa a un aumento medio del rischio di ricovero per danni renali acuti pari al 34% (Dormuth CR et al. *BMJ*, 2013). E ciò dopo aver esaminato l'effetto di ogni possibile fattore confondente, ad esempio il quadro clinico prevedibilmente più deteriorato di chi necessita di interventi più aggressivi e la possibile interazione sfavorevole con terapie concomitanti. L'aumentata incidenza di effetti collaterali a livello renale sembra essere maggiore durante i primi mesi di terapia e riguardare soprattutto i pazienti privi di disfunzioni renali prima dell'assunzione di statine. Un dato in linea con quello già segnalato nell'ambito dello studio JUPITER₁ (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin trial*), che aveva confrontato gli effetti del trattamento con 20 mg/die di rosuvastatina rispetto a placebo in oltre 18mila pazienti, e inferiore a quello riportato da un ampio studio di popolazione britannico₂, secondo il quale l'aumento del rischio di insufficienza renale associato al trattamento con statine arrivava fino al 50% nel primo anno di assunzione, secondo una relazione dose-dipendente.

I database considerati

L'analisi osservazionale retrospettiva e la successiva metanalisi hanno preso in considerazione i dati prescrittivi di pazienti reali residenti in Alberta, British Columbia, Manitoba, Nuova Scozia, Ontario, Quebec, e Saskatchewan (relativi a una popolazione complessiva di circa 33 milioni di persone), del General Practice Research Database (GPRD) del Regno Unito (11,6 milioni di assistiti) e del Caremark-Medicare database statunitense (1,2 milioni di assistiti). Dai registri sono stati selezionati i pazienti con età superiore a 40 anni (o a 65 anni nelle tre province canadesi che non disponevano di dati in soggetti più giovani) ai quali era stata prescritta per la prima volta una terapia con statine tra il 1° gennaio 1997 e il 30 aprile 2008. Un evento prescrittivo era considerato "nuovo" quando al paziente non era stata indicata l'assunzione di una statina, un fibrato o niacina nei 365 giorni precedenti. Le schede di prescrizione relative a ciascun paziente contenevano, come informazioni minime, il tipo di farmaco prescritto, il dosaggio o i giorni di trattamento e la data della dispensazione.

Statine ad "alta" e "bassa" potenza

Nello studio sono stati considerati trattamenti con "statine ad alta potenza d'azione" quelli che prevedevano la somministrazione di ≥ 10 mg/die di rosuvastatina, ≥ 20 mg/die di atorvastatina e ≥ 40 mg/die di simvastatina. Tutte le altre opzioni autorizzate erano considerate "a bassa potenza", sulla base delle evidenze emerse da studi randomizzati controllati, revisioni e metanalisi che hanno valutato gli effetti delle diverse statine ai vari dosaggi sull'entità della riduzione dei livelli di colesterolo LDL (come è noto sono assai scarsi gli studi che esplorano direttamente l'effetto delle statine sugli esiti di effettivo interesse pratico per il paziente, ovvero la riduzione del rischio di morire, di avere un IMA o un ictus e di subir un ricovero per queste patologie).

I pazienti che avevano assunto statine sia ad alta potenza sia a bassa potenza nel periodo considerato sono stati inseriti nella coorte ad alta potenza. Ciascuna coorte così individuata è stata ulteriormente suddivisa in due sottopopolazioni in relazione alla diagnosi o meno di patologie renali croniche al momento dell'arruolamento. Il follow up previsto per ciascun paziente terminava in corrispondenza del primo ricovero per danno renale acuto, morte, emigrazione o somministrazione di cerivastatina, fino a un periodo massimo di 24 mesi o alla data del 31 marzo 2010. Per ciascun paziente trattato con statine e ricoverato per danni renali acuti sono stati individuati 10 controlli accoppiati caratterizzati da età, sesso e profilo di rischio sovrapponibili, inseriti nella coorte entro ± 90 giorni dall'arruolamento del paziente considerato

Le analisi effettuate

Per ottenere i rapporti di rischio (OR) accoppiati, è stata condotta un'analisi con regressione logistica condizionale per tre diversi periodi d'esposizione alla terapia con statine più o meno potenti (≤ 120 giorni, 121-365 giorni e 366-730 giorni) e al periodo precedente l'arruolamento. L'analisi è stata, poi, aggiustata sulla base dei propensity score per il trattamento con statine ad alta o bassa potenza (determinati con regressione logistica basata su 500 variabili critiche per tutti i pazienti delle coorti esaminate), della presenza di diabete e dell'assunzione di ACE-inibitori, betabloccanti, inibitori del sistema renina-angiotensina, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), diuretici tiazidici o dell'ansa. In aggiunta, sono state considerate possibili interazioni farmacologiche tra statine e antibiotici macrolidi, fibrati e bloccanti dei canali del calcio. Per ciascun database è stata effettuata anche un'analisi a coorti fisse, nella quale la coorte di trattamento di appartenenza veniva definita sulla base della prima statina prescritta. I risultati ottenuti separatamente per ciascuno dei nove database sono stati, quindi, riesaminati congiuntamente nell'ambito di una metanalisi. L'omogeneità tra gli studi condotti nei diversi centri clinici è stata verificata con test del Chi quadro.

Le evidenze emerse

L'esame dei registri ha permesso di individuare 2.067.639 pazienti (età media 68 anni; 50% donne) con una nuova prescrizione di statine nel periodo considerato, 673.410 dei quali sottoposti a terapia intensiva e 59.636 con patologie renali croniche diagnosticate nei tre anni precedenti l'arruolamento. Nelle province canadesi considerate, il rischio di ricovero calcolato tra i soggetti con meno di 65 anni privi di malattie renali croniche in terapia con statine a "bassa potenza" (gruppo di riferimento) variava dal 1,2-1,4 per mille pazienti osservato nei database della British Columbia, di Manitoba e di Saskatchewan al 3,5 per mille pazienti del registro del Quebec. Il corrispondente rischio rilevato nel database britannico è risultato pari a 1,0 per mille pazienti. Nelle province per le quali erano disponibili dati soltanto per gli over65 (Ontario, Nuova Scozia e Alberta), il rischio calcolato è stato pari al 3,1 per mille pazienti, mentre tra gli assistiti del Medicare Caremark database statunitense è arrivato a 4,0 per mille pazienti. Come prevedibile, i tassi di ricovero per danni renali acuti sono apparsi nettamente superiori tra i trattati con statine che già presentavano problemi cronici a questo livello. In particolare, nei primi sei mesi di trattamento nelle coorti con patologie renali accertate sono state registrate incidenze di ospedalizzazione per danni renali pari a 23-45 per mille pazienti nei registri canadesi, 10 per mille pazienti nel registro GPRD e 63 per mille pazienti inclusi nel Medicare Caremark database.

Intensità del trattamento e rischio di danno renale

Analizzando i tassi di ricovero per danni renali acuti sull'intera popolazione considerata in funzione dell'intensità del trattamento, è emerso che, in media, i pazienti esposti alle terapie con statine più potenti, nei primi 120 giorni d'assunzione, presentavano un rischio aumentato del 34% rispetto a quelli trattati con approcci meno aggressivi (rapporto tra i tassi d'effetto fissi 1,34; IC 1,25-1,43). Tale rischio aggiuntivo è apparso, tuttavia, ridursi con la prosecuzione del trattamento ed è risultato minore e non significativo nella coorte con patologie renali croniche all'arruolamento (1,10; IC 0,99-1,23). Il test del χ^2 ha permesso di verificare l'omogeneità tra le metanalisi effettuate e l'affidabilità del dato. La valutazione della possibile variazione dell'intensità dell'azione delle statine legata all'assunzione concomitante di antibiotici macrolidi, fibrati e bloccanti dei canali del calcio non ha rilevato interazioni a questo livello. Le nove analisi a coorti fisse hanno confermato un significativo aumento del rischio di ricovero per danni renali acuti in corrispondenza di trattamenti con statine più aggressive, sia tra i pazienti privi di patologie renali croniche sia in chi presentava problemi a questo livello.

Che cosa concludere

Posta la priorità di tutelare i pazienti ad aumentato rischio cardiovascolare da eventi acuti e degenerazioni croniche, l'opportunità di somministrare terapie ipocolesterolemizzanti aggressive deve tener conto anche dei possibili effetti deleteri su altri fronti, che potrebbero rendere poco o per nulla vantaggioso il loro impiego. Studi precedenti, per esempio, avevano già evidenziato un maggior rischio di diabete e un generale aumento degli effetti collaterali in corrispondenza di interventi intensivi con statine, al punto da renderli giustificati soltanto nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato. I nuovi dati relativi ai rischi di danno renale evidenziati in un'ampia popolazione clinica reale internazionale, dopo aver corretto per tutti i principali fattori confondenti, ribadiscono la necessità di attuare un'accurata valutazione globale del paziente prima di individuare la specifica statina da impiegare e il relativo dosaggio, verificando che il rapporto costo/beneficio dello schema ipocolesterolemizzante individuato sia realmente favorevole nel caso specifico e che l'insieme dei trattamenti somministrati sia appropriato.

Tipo di studio: Analisi osservazionale retrospettiva multicentrica e metanalisi di nove registri amministrativi.

Citazione completa:

Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, Lafrance JP, Levy A, Garg AX, Ernst P; Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES). Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*, 2013; 346:f880. doi:10.1136/bmj.f880 (<http://www.bmj.com/content/346/bmj.f880?view=long&pmid=23511950>)

Referenze

1. Ridker PM et al. JUPITER study group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008;359:2195-207
2. Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ*, 2010;340:c2197.

Luglio 2013 - ASL della Provincia di Pavia

Agenzia di Tutela della Salute (ATS) di Pavia - V.le Indipendenza, 3 - 27100 PAVIA - www.ats-pavia.it

Dipartimento Governo della Rete Distrettuale e del Farmaco - UOS Health Technology Assessment ☎ +39 (0382) 431524

Materiale di proprietà della ATS di Pavia e della Regione Lombardia, utilizzabile nel rispetto della licenza Creative Commons "Attribuisci e Condividi allo Stesso Modo 3.0" cioè con esplicita esclusione di modifica, commercializzazione o distribuzione non autorizzata e previa comunicazione alla ATS (email: mirosa_dellagiovanna@ats-pavia.it) delle modalità di utilizzo.