

Le statine in età pediatrica sono sicure e proteggono nel lungo periodo dai rischi cardiovascolari nell'ipercolesterolemia familiare. Uno studio longitudinale

Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM et al.

20-Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia

N Eng J Med 2019;318:1547-56

L'ipercolesterolemia è associata a morte o eventi cardiovascolari e il trattamento con statine è dimostrato essere efficace nel ridurre questi esiti. Non si hanno studi esaustivi per comprendere l'efficacia e il rischio del trattamento con statine in età pediatrica. Questo studio longitudinale ha seguito per circa venti anni una coorte di 214 bambini ai quali è stata prescritta una terapia con statine per la cura dell'ipercolesterolemia familiare. Al follow-up, il trattamento era associato a una netta diminuzione di incidenza di eventi cardiovascolari o morte, a un ridotto livello di colesterolo LDL e un ridotto ispessimento della parete carotidea. Gli autori della scheda commentano i problemi metodologici legati alla scelta della popolazione di confronto e discutono sulla trasferibilità sul campo di questo interessante studio.

Statins in paediatric age are safe and protect against long-term cardiovascular risks in familial hypercholesterolemia

Hypercholesterolemia is associated with death or cardiovascular events and statin treatment has been proved to be effective in reducing these outcomes. There are no exhaustive studies to understand the efficacy and risk of the treatment with pediatric patients. This longitudinal study followed for approximately twenty years a cohort of 214 children who were prescribed statin therapy to treat familial hypercholesterolaemia. At follow-up, treatment was associated with a marked decrease in the incidence of cardiovascular events or death, a reduced level of LDL cholesterol and a reduced thickening of the carotid wall. The authors of the paper highlight methodological problems related to the choice of the comparison population and discuss the external validity of this interesting study.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare mediante uno studio osservazionale prospettico (follow-up medio 18 anni) l'efficacia e la tollerabilità di terapia con statine iniziata in età pediatrica in pazienti giovani-adulti con ipercolesterolemia famigliare (IF).

Popolazione

214 Pazienti affetti da IF precedentemente arruolati per un RCT sull'efficacia della pravastatina e di cui il 98% presentava una mutazione nel gene codificante il recettore LDL o l'apolipoproteina B (inizio terapia: 8-18 anni, età media 14 anni).

Come gruppo di controllo sono stati utilizzati 95 fratelli non affetti da IF arruolati insieme ai pazienti (età all'arruolamento: 10-16 anni, età media 13 anni).

I bambini partecipanti erano membri di 156 famiglie, in cui un genitore era anch'esso affetto da IF e di cui sono state raccolte informazioni su eventi e morte per cause cardiovascolari.

Lo studio è stato condotto in un unico centro ad Amsterdam.

Esposizione

Trattamento con pravastatina (o altra statina).

Outcome/Esiti

- Differenza di spessore della intima-media carotidea tra i pazienti affetti da IF e trattati per almeno 15 anni e i loro fratelli non affetti;
- confronto dell'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari (infarto miocardico, angina pectoris, interventi di rivascolarizzazione coronarica e ictus) e di morte da causa cardiovascolare all'età di 39 anni tra i pazienti trattati e i loro genitori;
- riduzione del livello del colesterolo LDL rispetto al valore basale.

Tempo

Tutti i pazienti sono stati arruolati tra il 1997 e il 1999. Dopo un follow-up gli stessi pazienti sono stati rintracciati per valutare gli esiti. Durata media del follow-up: 18 anni (15-21 anni).

Risultati principali

184 pazienti dei 214 (86%) della coorte originaria con IF e 77 fratelli (81%) sono stati osservati al follow-up. Il livello medio del colesterolo LDL, nel gruppo dei trattati, era diminuito da 237.3 a 160.7 mg/dl con una riduzione del 32% rispetto al basale. L'obiettivo del trattamento di scendere sotto i 100 mg/dl è stato ottenuto in 37 pazienti (20%). La progressione media dello spessore intima-media carotidea durante l'intero periodo di follow-up è stato di 0.0056 mm all'anno nei pazienti con ipercolesterolemia famigliare e 0,0057 mm all'anno nei fratelli. Le informazioni sugli eventi cardiovascolari e la morte per cause cardiovascolari sono state ottenute rispettivamente per 203 (95%) e 214 (100%) dei pazienti e confrontate con 156 genitori anch'essi affetti da IF. L'incidenza cumulativa degli eventi cardiovascolari e delle morti per cause cardiovascolari all'età di 39 anni erano più basse nei pazienti trattati fin dall'età pediatrica

rispetto ai loro genitori affetti rispettivamente del 1% vs 26% e dello 0% vs 7%. Dei 184 pazienti valutati al follow-up 143 (79%) hanno dichiarato di assumere ancora una terapia con statine, 82 come unica terapia mentre 61 associata ad altri farmaci. I fratelli sani sino al follow-up non sono stati sottoposti ad alcuna terapia. 4 pazienti hanno dovuto sospendere la terapia a causa di effetti collaterali (descritti come non gravi) e nessuno ha presentato episodi di rabdomiolisi.

Conclusioni

Iniziare la terapia con statine durante l'età pediatrica nei pazienti con ipercolesterolemia familiare rallenta la progressione dell'ispessimento dell'intima-media carotidea e riduce il rischio di malattie cardiovascolari nell'età adulta.

Altri studi sull'argomento

Una revisione sistematica della Cochrane sull'uso delle statine nei bambini con IF pubblicata nel novembre 2019 che ha incluso nove studi randomizzati controllati verso placebo (1.177 partecipanti) con un tempo di follow-up breve (mediana di 24 mesi) mostra che le statine riducono in modo significativo il livello di colesterolo LDL (evidenza di alta qualità) senza che vengano segnalati importanti eventi clinici avversi, in particolare verso la funzionalità epatica e il tessuto muscolare. Viene inoltre segnalata la mancanza di dati sul lungo periodo e la necessità di organizzare studi con follow-up più lungo [1]. Uno studio spagnolo che ha analizzato i dati riportati dal registro nazionale sui pazienti affetti da IF con meno di 18 anni, su un totale di 392 soggetti di cui 217 con diagnosi molecolare di IF e con un follow-up medio di 4,6 anni (2,4-6,4 anni), ha evidenziato che il 68% dei pazienti era in terapia con statine e il 41,5% di questi aveva un livello di colesterolo LDL inferiore ai 130 mg/dl. L'uso delle statine veniva considerato come l'unico fattore predittivo indipendente per raggiungere livelli di colesterolo LDL raccomandati, e non venivano segnalati problemi di sicurezza durante il follow-up [2].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo è il primo e fino ad ora unico studio pubblicato con un follow-up così lungo che valuta l'efficacia della terapia con statine nell'IF quando questa è iniziata in età pediatrica. I risultati ottenuti, non solo come riduzione del livello del colesterolo LDL, ma soprattutto sull'ispessimento dello spessore intima-media carotideo, simile ai fratelli sani, e la minore incidenza di eventi cardiovascolari e di mortalità da cause cardiovascolari rispetto ai genitori affetti da IF che non hanno potuto utilizzare questa terapia fin dall'età pediatrica, confermano la validità di iniziare la terapia fin dall'età pediatrica.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: nella coorte di bambini trattati la diagnosi di ipercolesterolemia familiare è stata verificata e confermata nel 98% dei casi dalle indagini genetiche. L'arruolamento avvenuto in età pediatrica, l'osservazione prospettica e l'alta percentuale

di soggetti valutati in un periodo di follow-up così lungo rappresentano un punto di forza dello studio. L'arruolamento dei fratelli sani come gruppo di confronto riduce le differenze genetiche ed ambientali dei due gruppi esaltando l'effetto della terapia con statine sugli esiti. Il confronto aggiuntivo sulla mortalità e gli eventi cardiovascolari con i genitori affetti da IF che non hanno potuto iniziare la terapia con statine durante l'infanzia (poiché le statine sono state introdotte nel 1988 e quindi non avrebbero potuto iniziare la terapia con statine prima di una età media di 32 anni) non rappresenta il gruppo di paragone ideale considerando i diversi periodi di tempo vissuti dai due gruppi. Inoltre non vengono riportate né le caratteristiche generali né altri dati clinici di interesse (livelli di colesterolo LDL, tempi e tipo di terapia effettuata) dei genitori.

Esiti: la variazione dello spessore dell'intima-media carotidea è un indice legato allo sviluppo della malattia aterosclerotica e la sua modificazione è stata già dimostrata anche in età giovanile. L'utilizzo dello stesso ecografo e degli stessi operatori ciechi rispetto alla terapia rendono i dati più omogenei e confrontabili. Lo spessore dell'intima-media è stato misurato anche mediante risonanza magnetica: gli autori dichiarano che questi risultati sono ancora in fase di analisi e verranno presentati in un rapporto separato. La mortalità da causa cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari sono gli esiti più significativi anche se il confronto avviene tra due gruppi non proprio sovrapponibili in quanto appartenenti a coorti differenti per epoca di nascita.

Conflitto di interesse: lo studio è stato supportato da una sovvenzione della fondazione AMC. Nessuno dei partecipanti ha ricevuto un rimborso per il contributo dato allo studio.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione osservata è sovrapponibile a quella presente nelle cure primarie in Italia; la stima della prevalenza teorica della IF eterozigote è di 1/200-250, mentre quella della IF omozigote è di 1/160.000-320.000 (Linee guida ESC/EAS 2019).

Tipo di intervento: l'intervento è trasferibile anche in Italia ma manca una politica di screening e linee guida che possano indirizzare gli operatori sanitari. Nel 2009 la Società Italiana di Aterosclerosi (SISA) attraverso la sua fondazione scientifica ha proposto l'istituzione di una rete volta a facilitare la diagnosi clinica e genetica delle dislipidemie (progetto LIPIGEN). Dal 2012 all'ottobre 2016 i quaranta centri presenti in Italia e 6 laboratori per la diagnosi genetica che hanno aderito e collaborato in questo studio osservazionale multicentrico hanno identificato 3.400 pazienti affetti da IF (rispetto ai 230.000 casi previsti) di cui il 25,3% sono stati diagnosticati prima dei 18 anni. Per incrementare questo dato è necessario creare una rete tra questi centri e le cure primarie che includa una adeguata formazione per migliorare la diagnosi e la terapia anche sul territorio fin dall'età pediatrica.

In Olanda nel 1994 è stato sviluppato un progetto nazionale con l'obiettivo di identificare le persone affette da IF. I soggetti con sospetto di IF sono stati sottoposti al test genetico presso il laboratorio di diagnostica molecolare del centro medico accademico (AMC) di Amsterdam; se veniva rilevata una mutazione associata all'IF tutti i parenti di primo grado venivano a loro volta sottoposti al test. All'inizio del 2014, oltre 60.000 soggetti erano stati sottoposti al test genetico, dei previsti 66.800 pazienti affetti da IF il 38,6% era stato diagnosticato.

1. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD006401
2. Saltijeral A, Pérez de Isla L, Alonso R et al. Attainment of LDL cholesterol treatment goals in children and adolescent with familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART follow-up registry, 2015 *Rev Esp Cardiol*;70(6):444-450

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Valeria D'Apollito, Francesco Peja, Valentina Decimi, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Francesca Sala, Laura Martelli, Lucia Di Maio, Maria Antonietta Pelagatti, Alessandra Sala, Casagrande Sara, Maddalena Migliavacca, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Laura Gualtieri, Sara Fedeli, Elena Groppali, Martina Saruggia, Federica Zanetto.

Abbiamo parlato di ipercolesterolemia familiare nella newsletter n2 del 2017

Lo screening dell'ipercolesterolemia familiare dal bambino al genitore, un'esperienza interessante ma prematura da trasferire - *Pagine elettroniche di Quaderni acp* 2017;24(2):n5