

Effetti delle statine sulla evoluzione della stenosi valvolare aortica non reumatica: una meta-analisi di studi recenti

De Vecchis Renato ¹, Palmisani Leonardo ², Esposito Claudia ³, Di Biase Giuseppina ⁴, Giasi Anna¹, Cioppa Carmela¹, Cantatrione Salvatore ¹

¹ Unita' Operativa di Cardiologia, Presidio Sanitario Intermedio "Elena d'Aosta", Napoli

² Direzione Sanitaria, Presidio Sanitario Intermedio "Elena d'Aosta", Napoli

³ Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Seconda Universita' di Napoli, Napoli

⁴ Unita' Operativa di Neuroriabilitazione, Clinica "S.Maria del Pozzo", Somma Vesuviana (NA)

Background(I)

La stenosi valvolare aortica non reumatica è diventata la più frequente malattia cardiaca valvolare acquisita in età adulta, secondo le ultime statistiche . La sua prevalenza aumenta in modo esponenziale con l'età ed è presente nel 2-7% di tutti i pazienti oltre i 65 anni di età. Essa e' abitualmente preceduta da sclerosi valvolare aortica della quale ultima è stata dimostrata la associazione con la aterosclerosi (**Agmon Y et al.** J Am Coll Cardiol. 2001;38: 827–34). Pertanto, la stenosi valvolare aortica esordirebbe in un suo primo precoce stadio come un processo di natura aterosclerotica (**Bellamy MF et al.** J Am Coll Cardiol. 2002;40;1723-1730).

Background(II)

Benchè la lesione iniziale sia la sclerosi aortica, che è una deposizione di lipidi, i quali subiscono a livello dei lembi valvolari una ossidazione simile a quella riscontrata nella aterosclerosi (**Otto CM et al.** Circulation 1994;90:844–53; **Olsson M et al** Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19:1218–22), la severità del profilo di rischio aterosclerotico, in particolare i livelli sierici di colesterolo, sembra non condizionare in modo decisivo la progressione successiva della stenosi valvolare aortica. Tuttavia, questa osservazione non smentisce di per sé l'opportunità di testare un trattamento antiaterosclerotico con statine nella stenosi valvolare aortica(SA). E' noto infatti che nella aterosclerosi i livelli sierici di colesterolo presentano una scadente correlazione con la progressione anatomica della malattia in diversi distretti (a livello del distretto dei tronchi cerebro - afferenti, ad esempio). Cio' nondimeno, il trattamento con statine migliora considerevolmente gli "outcomes " clinici cardiovascolari anche in pazienti senza iperlipidemia. Confidando nella possibilità di una analogia con il constatato effetto favorevole sulla aterosclerosi carotidea delle statine anche in assenza di alterazioni del lipidogramma , svariati Autori hanno intrapreso studi sull'uso sperimentale delle statine nella SA anche in assenza della dimostrazione che la velocità evolutiva della malattia sia correlata allo "score " di rischio aterogeno dimostrato valido per la cardiopatia ischemica.

Background(III)

Basandosi sulle rilevanti similitudini tra innesco del processo sclerotico valvolare aortico e aterogenesi vascolare, svariati studi sperimentali - sia osservazionali che trials clinici randomizzati controllati con placebo – si sono rivolti ad indagare un possibile effetto benefico delle statine rispetto all’obiettivo di rallentare o arrestare la progressione della ostruzione valvolare nella SA di grado lieve-moderato.

Scopo del nostro studio è stato quello di sintetizzare, mediante una opera di rassegna sistematica e di meta-analisi, I risultati dei principali studi che hanno affrontato finora il “topic” degli effetti della terapia con statine sulla SA.

Metodi(I)

Selezione degli studi E' stata condotta una ricerca sull'archivio elettronico di PubMed, nel periodo 1 ° gennaio 2012 - 15 marzo 2012, allo scopo di identificare pubblicazioni in lingua inglese che corrispondessero alle “parole-chiave” **statins, lipid-lowering therapy, aortic valve stenosis, calcific aortic stenosis** and **aortic stenosis** , appropriatamente combinate tra di loro mediante gli operatori booleani AND e OR.

Criteri adottati per la diagnosi di AS: reperto ecocardiografico di una area valvolare aortica (AVA) $<1,5 \text{ cm}^2$ o di una velocità di picco del jet transvalvolare aortico(PV) $>2,5 \text{ m/s}$.

Erano ammessi alla metaanalisi sia **studi osservazionali** (retrospettivi caso-controllo e studi di coorte prospettici aventi un gruppo di controllo), sia **trials clinici randomizzati controllati con placebo (RCTs)**, a patto che essi fossero incentrati sullo studio della velocità di progressione del processo degenerativo sclero-calcifico della valvola aortica in soggetti riconosciuti affetti da stenosi valvolare aortica non reumatica (SA) di grado lieve-moderato.

Per l'**inclusione degli studi nella meta-analisi** era richiesto **un follow-up di almeno 6 mesi** e l'adozione di **almeno uno dei seguenti parametri ecocardiografici** – per misurare la progressione nel tempo della SA- :

- **velocità di picco del jet transvalvolare aortico (PV, m/sec)**
- **gradiente pressorio transvalvolare aortico di picco (PG, mm Hg)**
- **gradiente pressorio transvalvolare aortico medio (MG, mm Hg)**
- **area valvolare aortica (AVA, cm^2).**

Metodi(II)

Come misure di “outcome” clinico vennero prese in considerazione

- 1) **la necessità di ricorso allo intervento chirurgico di sostituzione protesica valvolare aortica e**
- 2) **la morte da causa cardiovascolare .**

Gli studi che presentassero informazioni limitate ai parametri ecocardiografici (uno almeno dei 4 ricordati) senza considerare “endpoints” clinici vennero egualmente ammessi alla meta-analisi finale.

La validità interna e qualità degli studi selezionati vennero valutati adottando le raccomandazioni pubblicate dal gruppo di studio **MOOSE**(**Stroup DF et al.** JAMA. 2000;283:2008-12) - per la meta-analisi a partenza da studi osservazionali- e gli “standard ” stabiliti dal gruppo di studio **PRISMA** (**Liberati A et al.** Ann Intern Med. 2009;151:W65-94) - per migliorare la qualità nel riportare ed esporre i dati a partenza da RCTs - .

Metodi(III)

Estrazione dei dati Gli outcomes ecocardiografici che venivano estratti comprendevano, espressi come variazioni annualizzate , i valori di PV,PG, MG e AVA della valvola aortica rilevati a) nei pazienti trattati con statine e b) nei controlli , cioè i pazienti con SA che non praticavano alcuna terapia con statine- braccio dei controlli in uno studio di tipo osservazionale – o che assumevano placebo – nei controlli reclutati in un RCT- .

Inoltre furono estratti come “outcomes” clinici di interesse le stime della sostituzione chirurgica della valvola aortica e delle morti da causa cardiovascolare, ogni volta che queste informazioni fossero disponibili.

Metodi(IV)

Analisi statistica

Nelle metaanalisi che valutavano gli effetti della terapia con statine su parametri ecocardiografici – tutti corrispondenti a variabili di tipo continuo -è stata adottata come misura della dimensione dell'effetto la differenza media pesata, cioè la media ponderata delle differenze (WMD:” weighted mean difference”).

Quando riportati negli studi, gli endpoints clinici “necessità di sostituzione valvolare chirurgica della valvola aortica” e “morte da causa cardiovascolare”,corrispondenti entrambi a variabili binarie, sono stati valutati adottando come misura della dimensione dell'effetto l'odds ratio “aggiustato” secondo il metodo di Mantel-Haenszel(MH- adjusted OR),ottenendo così una media ponderata degli ORs studio-specifici.

La eterogeneità era stimata facendo uso del Cochran Q test e del coefficiente di variabilità inter-studio I^2 . Valori di $I^2 < 25%$, $25-50%$ and $> 50%$ erano considerati indicativi rispettivamente di basso, moderato, e alto quoziente di eterogeneità'. Nelle metaanalisi esploranti gli outcomes ecocardiografici venne adottato sistematicamente il modello degli effetti “random”, data l'evidenza di eterogeneità' tra gli studi(derivante da diversità' di caratteristiche cliniche di base dei pazienti arruolati, diversità di principi attivi-vennero testati diversi tipi di statine-, diversità di durata del follow up e diversità dello stadio evolutivo della SA al quale veniva applicata la terapia con statine).

I risultati erano considerati statisticamente significativi per valori di $p < 0.05$.

Risultati(I) Dei 18 lavori inizialmente candidati in base alla lettura degli “abstracts” e selezionati per l’esame del testo completo, 9 sono stati presi successivamente in considerazione per l’inserimento nella meta-analisi. Gli studi arruolati erano così inquadrabili:

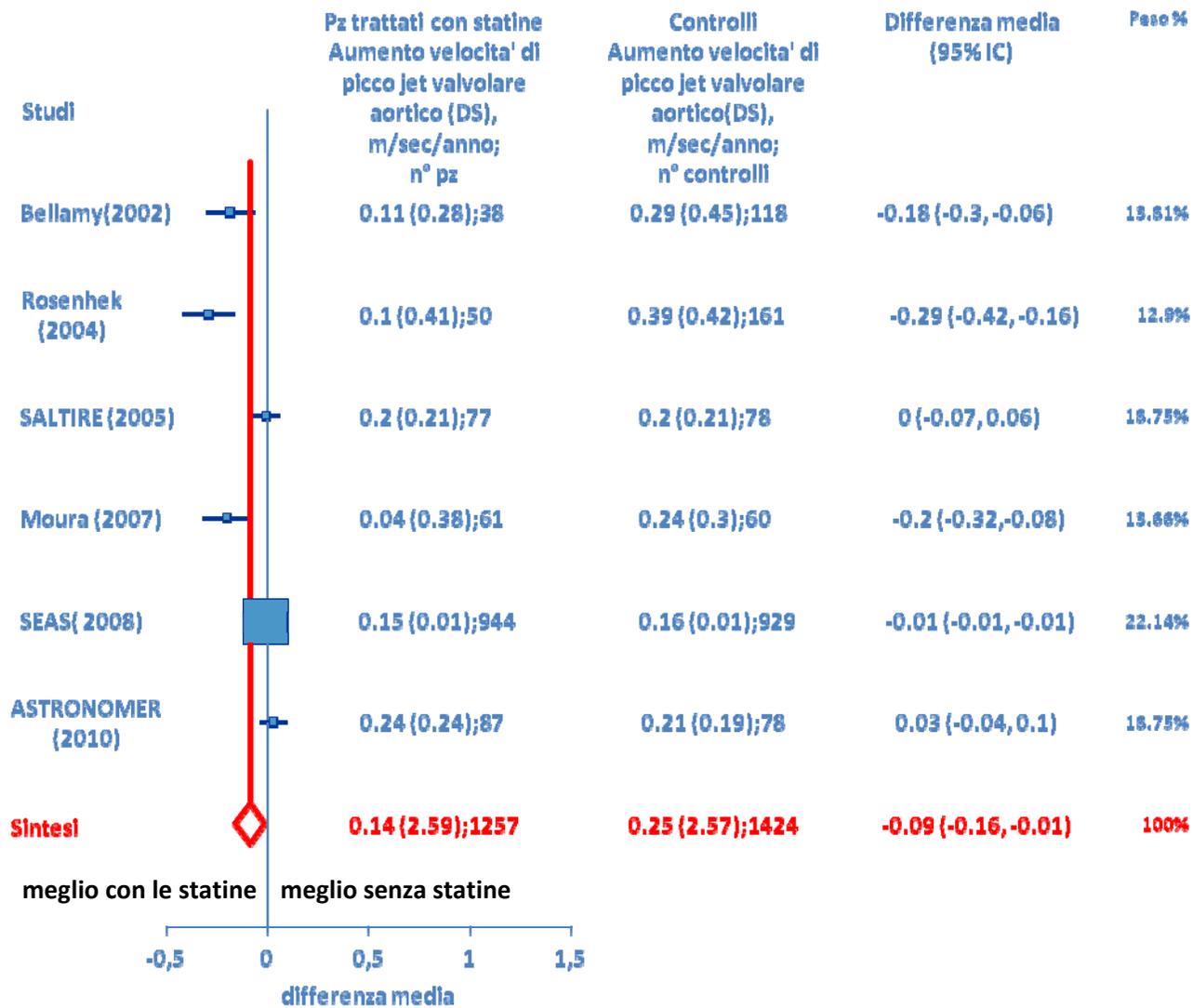
- 4 studi di coorte retrospettivi
- 2 studi di coorte prospettici
- 3 RCTs

I singoli studi facevano uso di differenti indicatori per la valutazione della progressione della SA: complessivamente 6 studi riportavano lo incremento annualizzato di PV, 5 studi presentavano l’incremento annualizzato di PG, ancora 5 studi si interessavano dell’incremento annualizzato di MG, mentre la variazione annualizzata di AVA era riportata da 7 studi. Gli endpoints clinici poterono essere dedotti dai 3 studi coi caratteri di RCT, mentre negli studi osservazionali i dati riguardanti gli outcomes clinici erano carenti o non disponibili.

Conglobando e analizzando i dati a partenza dai 6 studi che riportavano le variazioni annualizzate di PV, è stato rilevato un minore incremento annuo dei valori di questo parametro nel braccio dei pz assegnati a statine: (WMD : - 0.09 m/sec /anno, 95%CI: -0.16, - 0.01 p=0.018). Parimenti, nei 5 studi che riportavano l’incremento annualizzato di PG, l’insieme dei gruppi dei pz assegnati a statine ha mostrato minore incremento nel tempo di questo gradiente rispetto ai controlli (WMD: -2.04 mm Hg per year 95%CI: -3.56, -0.52 p=0.0085). D’altro canto, nei 5 studi che riportavano l’incremento annualizzato di MG e nei 7 studi che valutavano la diminuzione annualizzata di AVA, nello insieme dei pz sottoposti a trattamento con statine le variazioni rilevate su base annua per tali parametri risultarono non significativamente differenti da quelle riscontrate nei controlli(rispettivamente WMD:-1.18 mm Hg /anno 95% CI:-2.36, 0 p=0.05 e WMD: -0.02 cm² /anno 95% CI: -0.04, 0.01 p=0.123).

Table 1: Main characteristics of the included studies

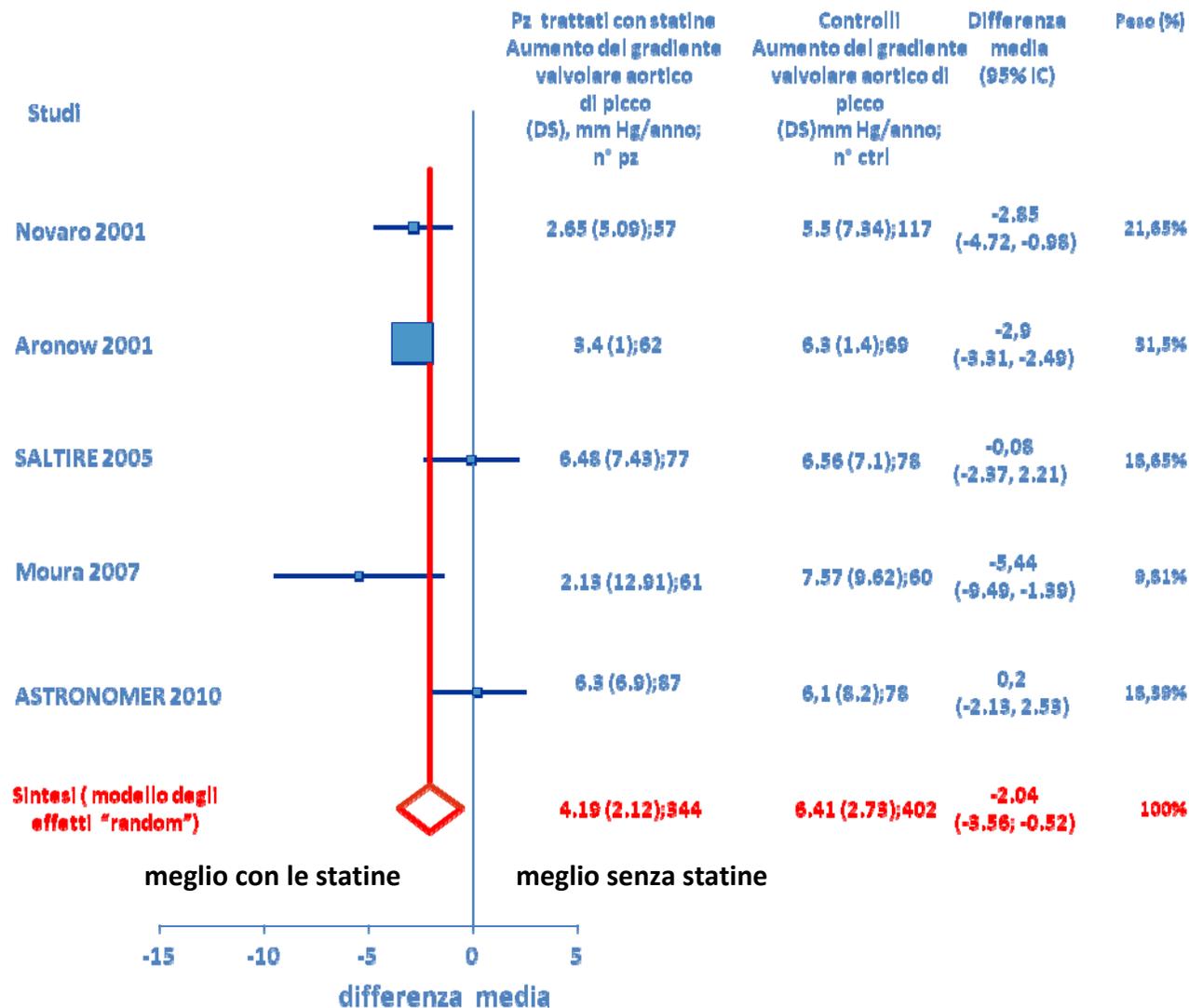
Study ID	Trial design	Statin	Control	Statin treatment Type of statin	Control	Dose (mg/ day)	Follow-up (months)	Ecographic outcome
Aronow (2001)	Retrospective	62	69	N/A	No statin	N/A	33 ± 12	PG
Novaro (2001)	Retrospective	57	117	Simva / lova / prava / atorva / fluva	No statin	20 / 25 / 23/ 14 / 25	21 ± 7	PG/ MG/ AVA
Bellamy (2002)	Retrospective	38	118	Simva / lova	No statin	N / A	44,4 ± 25,2/ 44,4 ± 26,4	PV / MG / AVA
Rosenhek (2004)	Retrospective	50	161	Simva/atorva /fluva	No statin	N / A	24 ± 18	PV
SALTIRE (2005)	RCT	77	78	Atorva	Placebo	80	25 (7,36)	PV / AVA / PG / AVC score
Mohler ER III (2007)	Prospective	39	22	N/A	Placebo	N / A	12	AVA/ AVC score
Moura (2007)	Prospective	61	60	Rosuva	No statin	20	18,3 ± 6	PV / PG / MG / A VA
SEAS (2008)	RCT	944	929	Simva + Ezetimibe	Placebo	40 + 10	52,2	PV / MG / AVA
ASTRONOMER (2010)	RCT	134	135	Rosuva	Placebo	40	42 (25.2 – 54)	PV / PG/ MG / AVA



Meta-analisi di studi che valutavano l'effetto della terapia con statina sull'aumento annualizzato della velocità di picco del jet valvolare aortico in pazienti con stenosi valvolare aortica che assumevano statine a confronto con altri con la stessa patologia che non ne facevano uso.

Test di eterogeneita': Q= 36,43 con 5 gradi di libertà (p = 7,79132E-07); I² = 86,27%

IC: intervallo di confidenza
 DS: deviazione standard dalla media
 I²: percentuale di variabilita' dovuta alla variabilita' inter-studio

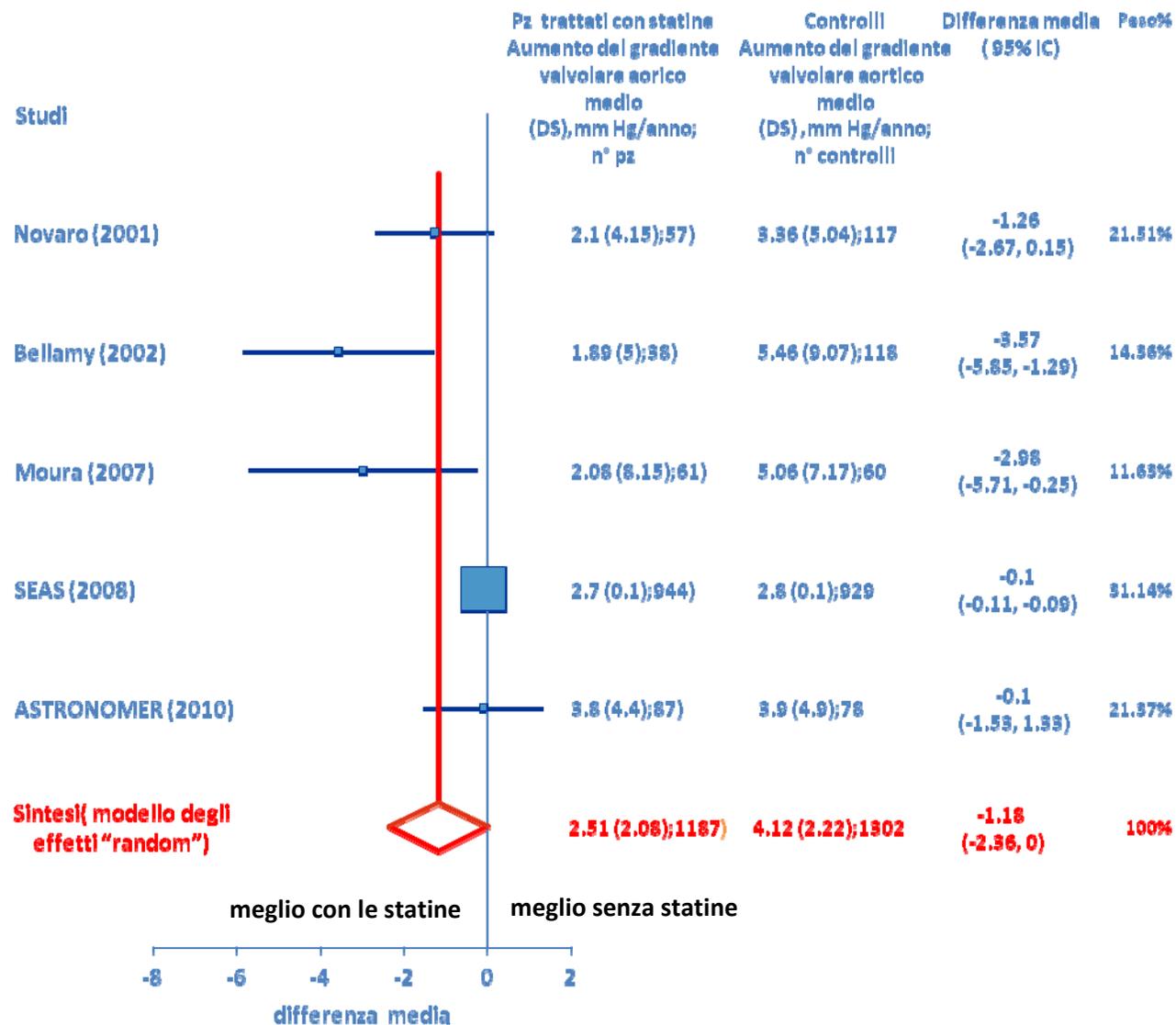


Meta-analisi di studi che stimavano l'effetto della terapia con statina sull'aumento annualizzato del gradiente pressorio transvalvolare di picco in pazienti con stenosi valvolare aortica che assumevano statine a confronto con altri con la stessa patologia che non ne facevano uso.

Test di eterogeneita': Q= 13.61 con 4 gradi di liberta' (p = 0.009); I² = 70.62%

IC: intervallo di confidenza
DS: deviazione standard dalla media

I²: percentuale di variabilita' causata da variabilita' tra gli studi



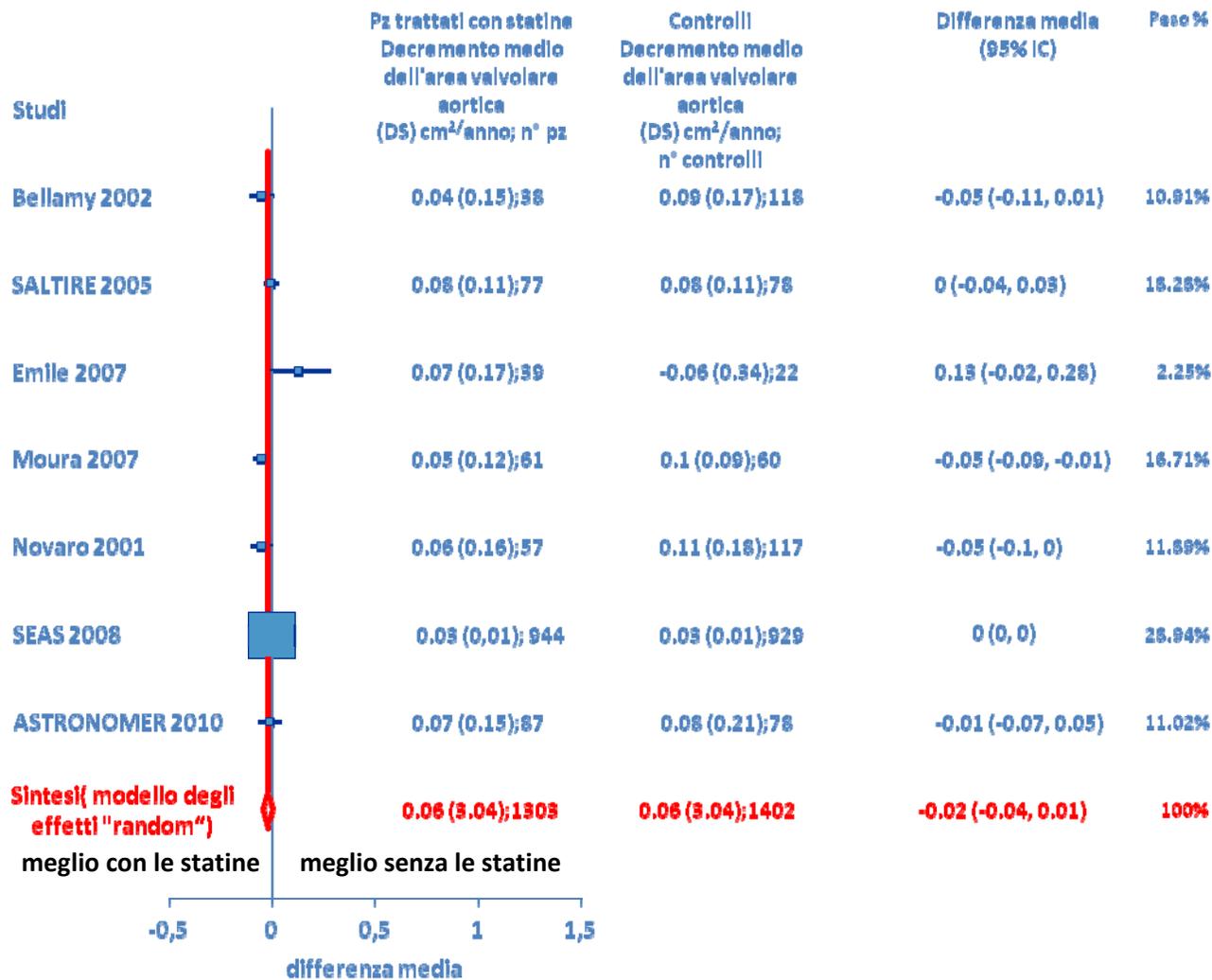
Meta- analisi di studi che esaminavano l'effetto del trattamento con statina sull'incremento annualizzato del gradiente pressorio valvolare aortico medio (mm Hg/anno) in pazienti con stenosi valvolare aortica che assumevano statine a confronto con pazienti con la stessa patologia che non ne facevano uso.

Test di eterogeneità: $Q= 15,74$ con 4 gradi di libertà ($p = 0,003$); $I^2 = 74,59\%$

CI: intervallo di confidenza

DS: deviazione standard

I^2 : percentuale di variabilità causata da variabilità fra studi



Meta-analisi di studi che misuravano l'effetto del trattamento con statine sul decremento annualizzato dell'area valvolare aortica in pazienti con stenosi valvolare aortica che assumevano statine a confronto con pazienti con la stessa patologia che non ne facevano uso.

Test di eterogeneita': Q= 16,15 con 6 gradi di liberta' (p = 0,013); I² = 62.84%

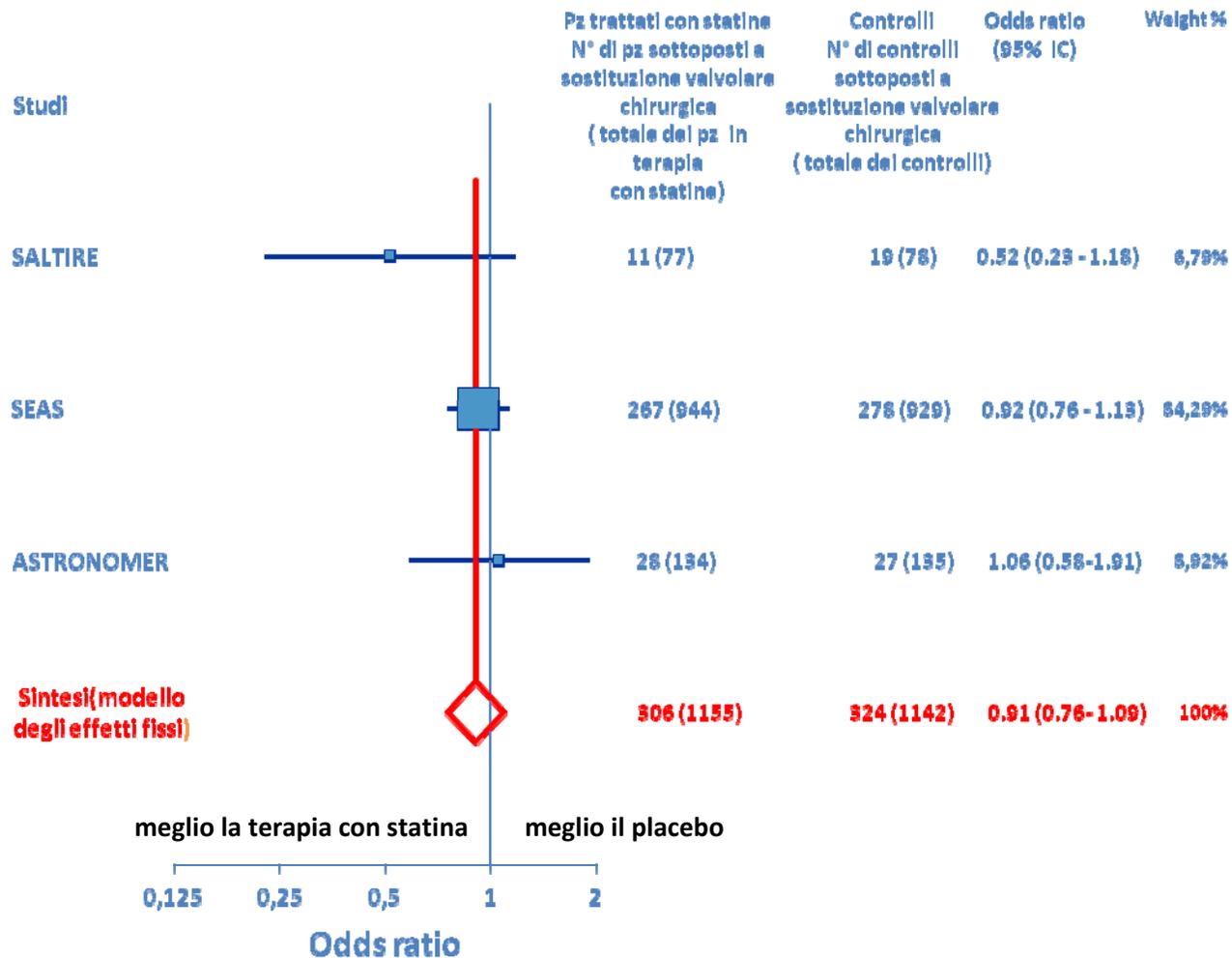
IC: intervallo di confidenza
 DS: deviazione standard
 I²: percentuale di variabilita' dovuta a variabilita' tra gli studi

Risultati(II)

Non sono state colte significative differenze di “outcomes” clinici tra pazienti trattati con statine e controlli . Infatti su un totale di 1155 pazienti trattati e 1142 controlli derivanti dal pooling dei dati di 3 RCTs , gli endpoints considerati ,ovvero la necessità di chirurgia valvolare aortica e la morte da causa cardiovascolare, sono risultati rappresentati con sovrapponibile frequenza nel confronto tra trattati e controlli:

chirurgia valvolare aortica: Odds Ratio = 0.91 95% CI: 0.76- 1.09 p= 0,303

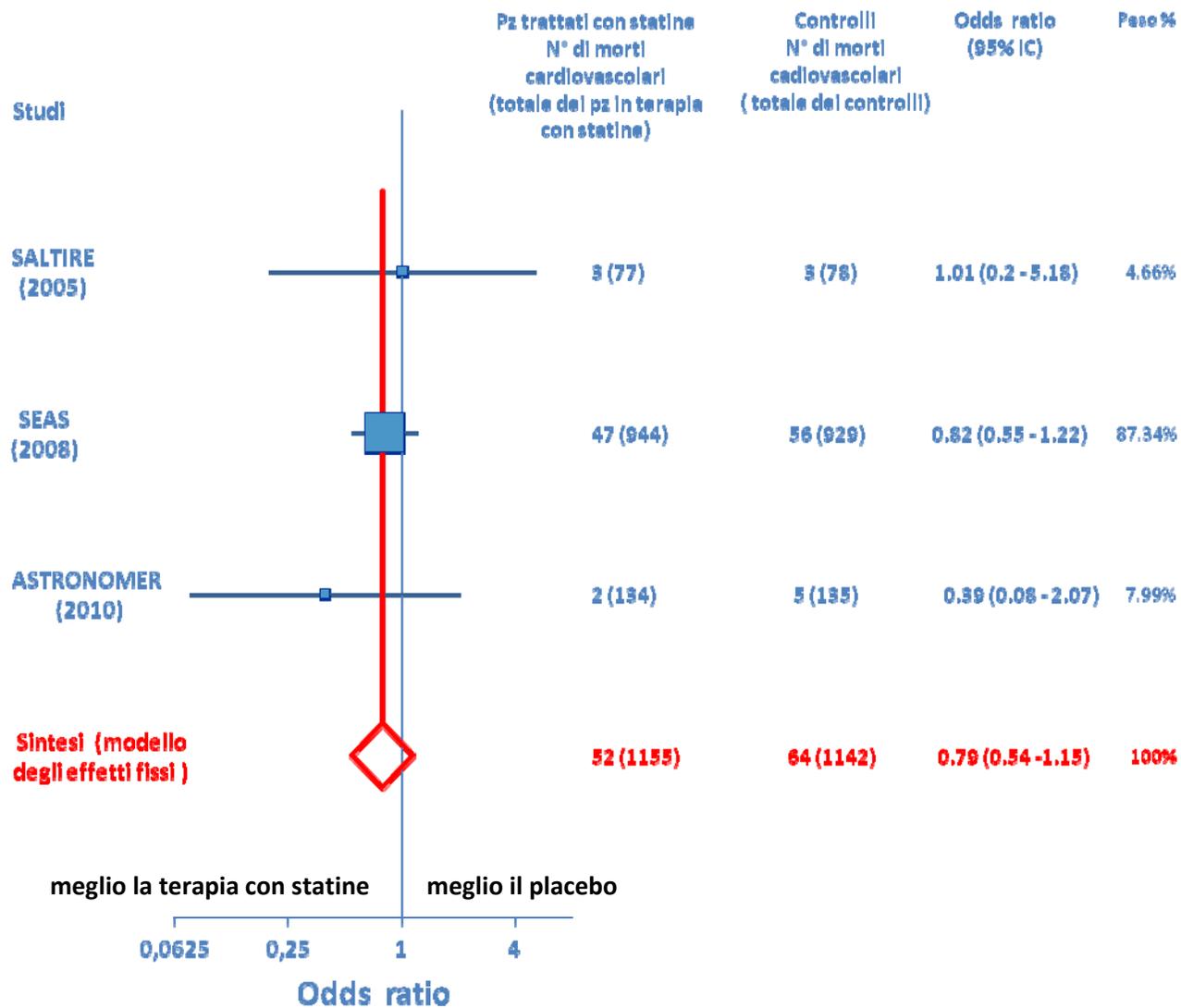
morte cardiovascolare : Odds Ratio = 0.79 95%CI: 0.54-1.15 p= 0,224.



Forest plot che rappresenta gli odds ratios concernenti il ricorso allo intervento di sostituzione chirurgica della valvola aortica in pazienti con stenosi valvolare aortica che assumevano statine a confronto con pazienti con la stessa affezione che non ne facevano uso.

Test di eterogeneita': $Q = 2,078$ con 2 gradi di liberta' ($p = 0.354$); $I^2 = 3.76\%$

CI: intervallo di confidenza
 I^2 : percentuale di variabilita' dovuta a variabilita' tra gli studi



Forest plot che raffigura gli odds ratios per morte da causa cardiovascolare in pazienti con stenosi valvolare aortica in terapia con statine a confronto con pazienti con la stessa affezione che non ne facevano uso.

Test di eterogeneita': $Q = 0,792$ con 2 gradi di liberta' ($p = 0.673$); $I^2 = 0.00\%$

IC: intervallo di confidenza
 I^2 : percentuale di variabilita' dovuta alla variabilita' tra studi

Discussione (I)

Sulla base delle metaanalisi svolte nel nostro lavoro, su un totale di 9 studi e di un consistente numero di pazienti arruolati per ciascuno dei due “subsets” considerati, quello dei pz con SA trattati con statine(n° 1462) e quello dei pz con SA non trattati con statine e usati come controlli(n° 1689), **un possibile ruolo utile della terapia con statine al fine di ritardare o arrestare la progressione anatomica ed emodinamica della SA rimane non convincentemente dimostrato.**

Infatti, la sintesi dei risultati mostra un significativo beneficio ad opera della terapia con statine nel rallentare il deterioramento emodinamico valvolare aortico quando espresso attraverso gli incrementi annualizzati della velocità di picco del flusso transvalvolare e del gradiente pressorio transvalvolare massimo; in contrasto con ciò, non sono stati individuati effetti benefici significativi per le misure di variazione annualizzata del gradiente transvalvolare medio e dell'area valvolare aortica.

Non sono emersi benefici rispetto agli end points clinici del ricorso alla chirurgia valvolare aortica e della morte da causa cardiovascolare.

Discussione (II)

Le riflessioni elaborate da svariati Autori a commento delle discrepanze rilevate nel confronto tra studi osservazionali e RCTs che si sono occupati di trattamento sperimentale con statine della SA meriterebbero una trattazione approfondita. In particolare, da alcuni Autori (**Teo KK et al.** Can J Cardiol. 2011; 27:800-8 **Parolari A et al.** Heart. 2011; 97:523-9) è stato recentemente posto l'accento sull'intrigante antinomia tra i risultati derivati dagli studi osservazionali, che deporrebbero a favore della utilità delle statine come presidio farmacologico in grado di rallentare la progressione della SA, e gli esiti dei RCTs, che al contrario smentirebbero, nei pazienti con SA di grado lieve-moderato seguiti nel tempo, la validità protettiva del trattamento con statine nel prevenire o ritardare la evoluzione verso la SA severa.

Discussione (III)

Contrastanti vedute in tema di effetto terapeutico delle statine sulla SA.

Nell'opinione di **Teo KK et al.** (*Can J Cardiol.* 2011), la postulata ipotesi lipidica per lo sviluppo della SA potrebbe essere in larga parte non corrispondente alla realtà. Secondo questi Autori, le analogie constatate nel confronto tra aterosclerosi vascolare e SA - che avevano portato originariamente vari studiosi all'affermazione di un ruolo cruciale dei processi di deposizione lipidica nel determinismo di ambedue le patologie - sarebbero valide e operanti solo nella fase iniziale di innesco del processo sclerodegenerativo valvolare; successivamente, invece, la progressione della SA potrebbe dipendere da altri fattori. La valvola aortica diventerebbe stenotica a causa di fattori correlati al suo continuo stress meccanico, e i fattori dinamici che attentano alla plasticità e struttura elastica dei foglietti valvolari giocherebbero un ruolo preponderante a questo punto, indipendentemente dai livelli di lipidi e lipoproteine circolanti. Pertanto, **il tentativo di ridurre il pool lipidico con l'uso di statine quando lo stadio dell'accumulo lipidico iniziale è stato oramai superato potrebbe non apportare alcun vantaggio apprezzabile riguardo alla progressione della SA. Cio' spiegherebbe la mancanza di efficacia delle statine quando somministrate per ritardare la mineralizzazione della valvola aortica, ovvero quando siano state introdotte in terapia in una fase avanzata del processo di involuzione fibrostenotica della valvola aortica.**

Discussione (IV) Secondo Parolari A et al. (*Heart* 2011) nell'ambito degli studi che si sono occupati degli effetti delle statine sui parametri ecocardiografici che misurano la progressione nel tempo della SA, uno scenario fortemente contraddittorio si delinea quando si mettano a confronto studi retrospettivi da un lato con studi prospettici di coorte o con RCTs dall'altro.

Infatti sulla base degli studi che gli Autori definiscono "di più bassa qualità" (quelli retrospettivi e non randomizzati), emergerebbe un significativo effetto di rallentamento del processo patologico per ritardato deterioramento delle variabili usate per rappresentare la progressione della SA (velocità di picco del jet transvalvolare aortico, gradiente pressorio transvalvolare aortico di picco, gradiente pressorio transvalvolare aortico medio, area valvolare aortica), mentre nessun effetto significativo delle statine su tali parametri sarebbe dimostrato negli studi definiti dagli Autori "di piu' alta qualità"(quelli prospettici o randomizzati).

Tuttavia gli stessi Autori esprimono riserve sulla adeguatezza della dimensione campionaria degli studi prospettici e trials sin qui condotti e auspicano l'allestimento di nuovi trials, in aggiunta ai 4 complessivamente realizzati finora, allo scopo di ottenere, con una dimensione campionaria ed una durata di follow-up ottimali, informazioni attendibili e definitive in particolare riguardo agli "outcomes" clinici (necessità di chirurgia valvolare aortica e morte cardiovascolare) ,che finora si sono dimostrati non significativamente modificabili con la somministrazione di statine a pazienti con SA.

Table 2 Clinical outcomes by prospective and retrospective studies

Hard outcomes	n (N)	Events		OR (95% CI)	p For overall effect	Heterogeneity		Egger's test p value
		Statins	No statins			p Value (Q statistic)	I ²	
Death from any cause (only prospective studies available)	2149 (3)	109/1082 (10.1%)	109/1067 (10.2%)	0.98 (0.74 to 1.30)	0.91	0.33	9%	0.15
Death from cardiovascular causes (only prospective studies available)	2297 (3)	52/1155 (4.5%)	64/1142 (5.6%)	0.79 (0.54 to 1.15)	0.22	0.67	0%	0.70
Aortic valve surgery (only prospective studies available)	2418 (4)	311/1216 (25.6%)	327/1202 (27.2%)	0.92 (0.76 to 1.10)	0.35	0.43	0%	0.99

Aortic valve stenosis progression	n (N)	Mean difference (95% CI)	p For overall effect	Heterogeneity p Value (Q statistic)	I ²	Egger's test p value
Jet velocity progression (m/s per year)	3125 (7)	-0.08 (-0.13 to -0.03)	0.0007	<0.00001	82%	0.02
Prospective studies	1948 (3)	-0.05 (-0.13 to 0.03)	0.22	0.01	78%	
Retrospective studies	1177 (4)	-0.11 (-0.17 to -0.04)	0.002	0.0002	82%	
Aortic valve area decrease (sq cm/year)	2608 (7)	-0.02 (-0.03 to 0.00)	0.02	0.24	25%	0.21
Prospective studies	2278 (5)	-0.01 (-0.03 to 0.00)	0.15	0.29	19%	
Retrospective studies	330 (2)	-0.05 (-0.09 to -0.01)	0.01	1.00	0%	
Peak aortic gradient progression (mm Hg/year)	731 (5)	-1.76 (-3.73 to 0.21)	0.08	0.05	57%	0.03
Prospective studies	524 (3)	-0.67 (-2.89 to 1.54)	0.55	0.15	47%	
Retrospective studies	207 (2)	-3.08 (-5.22 to -0.94)	0.005	0.34	0%	
Mean aortic gradient progression (mm Hg/year)	2413 (5)	-0.99 (-2.04 to 0.07)	0.07	0.008	71%	0.04
Prospective studies	2083 (3)	-0.36 (-1.25 to 0.53)	0.43	0.12	53%	
Retrospective studies	330 (2)	-1.92 (-3.55 to -0.29)	0.02	0.22	35%	

n, number of patients; N, number of trials.

Table 3 Clinical outcomes by randomised and non-randomised studies

Hard outcomes	n (N)	Events		OR (95% CI)	p For overall effect	Heterogeneity		Egger's test p value
		Statins	No statins			p Value (Q statistic)	I ²	
Death from any cause	2149 (3)	109/1082 (10.1%)	109/1067 (10.2%)	0.98 (0.74 to 1.30)	0.91	0.33	9%	0.15
Randomised studies	2028 (2)	108/1021 (10.6%)	105/1007 (10.4%)	1.01 (0.76 to 1.35)	0.92	0.46	0%	
Non-randomised studies	121 (1)	1/61 (1.6%)	4/60 (6.7%)	0.23 (0.03 to 2.15)	0.20	NA	NA	
Death from cardiovascular causes (only randomised studies available)	2297 (3)	52/1155 (4.5%)	64/1142 (5.6%)	0.79 (0.54 to 1.15)	0.22	0.67	0%	0.70
Aortic valve surgery	2418 (4)	311/1216 (25.6%)	327/1202 (27.2%)	0.92 (0.76 to 1.10)	0.35	0.43	0%	0.99
Randomised studies	2297 (3)	306/1155 (26.5%)	324/1142 (28.4%)	0.91 (0.76 to 1.09)	0.30	0.35	4%	
Non-randomised studies	121 (1)	5/61 (8.2%)	3/60 (5.0%)	1.70 (0.39 to 7.44)	0.48	NA	NA	

Aortic valve stenosis progression	n (N)	Mean difference (95% CI)	p For overall effect	Heterogeneity		Egger's test p value
				p Value (Q statistic)	I ²	
Jet velocity progression (m/s per year)	3125 (7)	-0.08 (-0.13 to -0.03)	0.0007	<0.00001	82%	0.02
Randomised studies	1827 (2)	-0.01 (-0.03 to 0.02)	0.48	0.88	0%	
Non-randomised studies	1298 (5)	-0.12 (-0.18 to -0.06)	0.0002	<0.0001	81%	
Aortic valve area decrease (sq cm/year)	2608 (7)	-0.02 (-0.03 to 0.00)	0.02	0.24	25%	0.21
Randomised studies	2096 (3)	0.00 (-0.02 to 0.02)	0.75	0.93	0%	
Non-randomised studies	512 (4)	-0.05 (-0.07 to -0.02)	0.0004	0.90	0%	
Peak aortic gradient progression (mm Hg/year)	731 (5)	-1.76 (-3.73 to 0.21)	0.08	0.05	57%	0.03
Randomised studies	403 (2)	0.10 (-1.36 to 1.56)	0.89	0.86	0%	
Non-randomised studies	328 (3)	-3.40 (-5.39 to -1.41)	0.0008	0.46	0%	
Mean aortic gradient progression (mm Hg/year)	2413 (5)	-0.99 (-2.04 to 0.07)	0.07	0.008	71%	0.04
Randomised studies	1962 (2)	-0.10 (-0.36 to 0.16)	0.46	1.00	0%	
Non-randomised studies	451 (3)	-2.19 (-3.35 to -1.03)	0.0002	0.38	0%	

n, number of patients; N, number of trials.

Discussione (V)

Infine, secondo **Ge H et al** (J Clin Pharm Ther. 2010;35:385-93) dovrebbero essere considerate in maniera fortemente critica le modalità di arruolamento dei pazienti nei trials SEAS e SALTIRE (ambedue deponenti per inefficacia delle statine nel rallentare la progressione peggiorativa degli indici ecografici di SA). I controlli arruolati in tali RCTs presenterebbero infatti valori di incremento annuo medio di PV e di decremento annuo medio di di AVA molto più bassi rispetto a quelli rilevati in precedenti studi epidemiologici che valutavano la progressione della SA in pazienti lasciati in storia naturale . Un ruolo fuorviante sarebbe stato giocato dal criterio adottato di escludere dall'arruolamento i pazienti con SA simultaneamente interessati da malattia coronarica clinicamente rilevante e/o diabete mellito. L'artificiosa selezione ,in questo modo, di una coorte di pazienti con profilo di rischio vascolare più favorevole avrebbe implicato la creazione di un "setting" di studio nel quale le probabilità di affioramento di un effetto utile delle statine erano più basse, perchè era presumibile una più bassa velocità di progressione della SA in una popolazione depurata della presenza di fattori di rischio per aterosclerosi (che condizionano anche la velocità di peggioramento nel tempo della SA). Secondo questi Autori, pertanto, potrebbero essere utili ulteriori ricerche volte a esaminare la possibilità di conseguire un beneficio impiegando le statine in sottogruppi selezionati di pz con SA associata a rilevanti comorbidità aterosclerotiche : infatti ,in tale fenotipo clinico, un possibile comune terreno patogenetico potrebbe essere implicato, con maggiori probabilità della SA di risentire favorevolmente delle proprietà pleiotropiche, antiinfiammatorie endoteliali, antiossidanti e anti-apoptiche delle statine.

Conclusioni

E' stato identificato un significativo rallentamento della progressione emodinamica della AS ad opera della terapia con statine, limitatamente al riscontro di ridotto incremento annualizzato della velocità di picco del jet transvalvolare aortico e del gradiente transvalvolare di picco; d'altro canto, nei pazienti con AS trattati con statine non sono stati trovati, rispetto ai controlli, significativi miglioramenti per le variazioni annualizzate del gradiente transvalvolare medio e dell'area valvolare aortica, né tantomeno- nei tre RCTs in cui sono stati calcolati - per gli odds di sostituzione valvolare aortica e di morte cardiovascolare.

Pertanto la utilità delle statine nel ritardare la progressione emodinamica ed anatomica della stenosi valvolare aortica calcifica della età media rimane controversa.

In questo contesto di dati contrastanti, potrebbero essere utili e dirimenti ulteriori studi, in particolare quelli miranti alla valutazione dei possibili effetti benefici delle statine in sottogruppi selezionati di pazienti con AS associata a rilevanti comorbidità aterosclerotiche(evenienza molto frequente), nei quali è probabile che esista una condivisione di substrato patogenetico tra AS e aterosclerosi,suscettibile di miglioramento sostanziale ad opera di una terapia con statine.