

LAVORO ORIGINALE

STATINE ED EVENTI VASCOLARI PERIFERICI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTERIOPATIA OBLITERANTE PERIFERICA: REVISIONE SISTEMATICA E METANALISI DELLA LETTERATURA

Statins and peripheral vascular events in patients with peripheral arterial disease: systematic review and meta-analysis of the literature

DANILO MENICHELLI¹, FRANCESCO DEL SOLE¹, ALESSIO FARCOMENI², ALBERTO MILANESE³, FRANCESCO VIOLI¹, DANIELE PASTORI¹

¹ Clinica Medica, Centro di Aterotrombosi, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;

² Dipartimento di Economia e Finanza Università di Roma Tor Vergata;

³ Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

SUMMARY

Introduction and AIM. The use of statins is recommended by the guidelines for the treatment of patients with peripheral artery disease (PAD) for the prevention of cardiovascular events. However, data on the impact of statins on major adverse limb events (MALE) in patients with PAD are still scarce. The aim of this analysis was to examine the association between the use of statins and MALE in patients with PAD.

Methods. Systematic review and meta-analysis of studies from PubMed (via MEDLINE) and Cochrane (CENTRAL) databases reporting the impact of statin on MALE, including amputation and graft occlusion/revascularization. Secondary endpoints were all-cause death and composite cardiovascular endpoints

Results. 51 studies were included with a total of 138,060 PAD patients, of which 48,459 (35.1%) had been treated with statins. The analysis included 2 randomized clinical trials, 20 prospective and 29 retrospective studies. In total, 11,396 MALE, 21,624 deaths, 4,852 composite cardiovascular endpoints, 4,609 cardiovascular deaths, and 860 strokes were included in the analysis. Analyses showed that statins reduce the incidence of MALE by 30% (Hazard Ratio [HR] 0,702, 95% confidence interval [CI] 0,605-0,815) and amputations by 35% (HR 0,654, 95% CI 0,522-0,819), all-cause mortality of 39% (HR 0,608, 95% CI 0,543-0,680), and composite cardiovascular endpoints of 34% (HR 0,662, 95% CI 0,591-0,741).

Conclusions. Statins reduce the incidence of MALE, total and cardiovascular mortality in patients with PAD. In PAD, large numbers of MALE and deaths can be prevented by increasing the prescription of statins in this category of patients.

Key words: Statin, PAD, MALE, stroke, amputation, cardiovascular death, total mortality.

Introduzione

L'arteriopatia obliterante periferica (*peripheral artery disease*, PAD) è una patologia vascolare su base aterosclerotica che colpisce un'ampia popolazione stimata in >200 milioni di persone in tutto il mondo (1, 2). Questi dati probabilmente sottostimano la vera prevalenza della PAD poiché molti di questi pazienti risultano essere asintomatici e possono essere individuati solamente attraverso l'uso del rapporto caviglia-braccio o indice di Windsor (*ankle-brachial index*, ABI), che è raccomandato come strumento diagnostico per lo screening della PAD (3). Inoltre, la prevalenza della PAD aumenta con l'aumentare dell'età, e questo fa ipotizzare un aumento del peso sulla salute globale di questa patologia con l'invecchiamento della popolazione mondiale (4).

La PAD è spesso associata ai classici fattori di rischio per l'aterosclerosi come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la dislipidemia e l'abitudine voluttuaria al fumo di sigaretta. Tali fattori portano a un aumentato rischio di patologie cardiovascolari come l'infarto del miocardio (IM), la morte cardiovascolare e l'ictus (5). Inoltre, i pazienti affetti da PAD spesso mostrano una progressione del processo aterosclerotico a carico degli arti inferiori che può portare a interventi chirurgici ricorrenti e/o amputazioni dell'arto. Alla luce di queste evidenze, la terapia della PAD è indirizzata a prevenire le complicanze cardiovascolari ed include l'uso di farmaci antiaggreganti come l'acido acetilsalicilico o il clopidogrel

(6), e le statine che sono utilizzate per i ben noti effetti cardioprotettivi (7). L'efficacia clinica delle statine è stata studiata da Ramos et al. in uno studio caso-controllo in cui i pazienti con PAD in trattamento con statine avevano meno probabilità di morire o sperimentare eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai controlli durante un follow-up di circa 4 anni (8). Tale beneficio era essenzialmente correlato alla riduzione della malattia coronarica, mentre non è stato riscontrato alcun effetto sull'ictus. Gli effetti cardioprotettivi delle statine nella PAD sono stati parzialmente confermati da una metanalisi che ha incluso 19.368 pazienti con PAD, che hanno mostrato una riduzione della mortalità totale, dell'ictus e dell'infarto del miocardio ma non della morte cardiovascolare (9).

Linee guida recenti sul trattamento della PAD stilate da parte dell'American Heart Association e della European Society of Cardiology (con evidenza Classe I Livello A) suggeriscono l'uso di statine per prevenire le complicanze cardiovascolari (3, 10).

Tuttavia, resta da chiarire, se le statine influenzano il rischio di eventi avversi vascolari agli arti inferiori (*major adverse limb events*, MALE), specialmente il rischio di rivascolarizzazione periferica o amputazione degli arti.

Per esplorare l'impatto delle statine sugli esiti della PAD, abbiamo eseguito una revisione sistematica e una metanalisi della letteratura che ha incluso >138.000 pazienti con PAD trattati o meno con statine, in cui è stata studiata l'efficacia delle statine nella prevenzione dei MALE e della mortalità.

Metodi

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura tramite il *database* PubMed (MEDLINE) e Cochrane (CEN-

Indirizzo per la corrispondenza

Danilo Menichelli
I Clinica Medica, Centro di Aterotrombosi,
Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche,
Anestesiologiche e Cardiovascolari,
Sapienza Università di Roma
E-mail: danilo.menichelli@uniroma1.it

TRAL) secondo le linee guida PRISMA fino all'8 marzo 2019. Sono stati inclusi studi di coorte osservazionali (sia prospettici n=20 che retrospettivi n=29) e 2 studi randomizzati controllati (*randomized clinical trial*, RCT). Abbiamo escluso studi trasversali e caso-controllo, case report, editoriali/commenti, lettere, revisioni e metanalisi e studi sperimentali.

Due medici (FDS, DM) hanno esaminato indipendentemente i titoli e gli abstract degli articoli identificati attraverso le ricerche nei *database* per identificare gli studi potenzialmente idonei per ulteriori valutazioni. Un terzo medico (DP) ha esaminato gli studi ammissibili per adeguatezza e completezza.

Gli *endpoint* analizzati nello studio sono stati i MALE, la morte cardiovascolare e gli eventi cardiovascolari compositi nei pazienti in trattamento con statine rispetto ai pazienti non trattati.

Le metanalisi per ciascun *endpoint* sono state eseguite separatamente sulla base di effetti sia fissi che casuali lineari, utilizzan-

do come risultato il logaritmo dei rapporti di rischio (HR). Quando uno studio non ha riportato l'HR per l'uso di statine o l'intervallo di confidenza (IC) associato al 95%, questi sono stati approssimati utilizzando i dati disponibili (essenzialmente utilizzando l'incidenza cumulativa stratificata per gruppo di trattamento, per ulteriori dettagli vedere anche riferimento (11)).

Il *bias* di pubblicazione è stato valutato mediante *funnel plot*. Un'ulteriore analisi di sensibilità è stata eseguita rimuovendo uno studio alla volta e replicando la metanalisi.

Risultati

Caratteristiche dello studio e risultati dei singoli studi

Dopo lo screening, sono stati identificati 72 studi potenzialmente ammissibili che sono stati considerati per un'analisi dettagliata. Sono stati infine inclusi 51 studi nella metanalisi, di cui 20 studi clinici prospettici, 2 studi clinici randomizzati e 29 studi retrospettivi (*Tabella 1*).

Tabella 1 - Disegno dello studio e definizione di arteriopatia obliterante.

Studio	Autore/nome (anno)	Disegno dello studio	Numero di pazienti	Pazienti in statine	Pazienti non in statine	Contesto clinico/definizione di PAD
1	Aronow (2002) (23)	P	660	318	342	PAD sintomatica o pregressi interventi chirurgici
2	Mohler III (2003) (24)	RCT	354	240	114	Claudicatio intermittens stabile, ABI $\leq 0,9$
3	Abbruzzese (2004) (25)	R	172	88	84	Pazienti sottoposti a interventi di chirurgia infra-inguinale
4	Schillinger (2004) (26)	P	515	269	246	PAD angiograficamente dimostrata
5	HPSCG (2007) (27)	RCT	6748	3384	3364	Claudicatio intermittens, pregressa rivascolarizzazione arteriosa periferica, amputazione o riparazione di aneurisma
6	REACH registry - Kumbhani (2014) (28)	R	5861	3643	2218	PAD sintomatica
7	Westin (2014) (29)	P	380	246	134	CLI
8	Dosluoglu (2014) (30)	R	717	397	320	Claudicatio intermittens e CLI sottoposta a rivascolarizzazione

Continua >>>

Studio	Autore/nome (anno)	Disegno dello studio	Numero di pazienti	Pazienti in statine	Pazienti non in statine	Contesto clinico/definizione di PAD
9	Ward (2005) (31)	R	446	72	374	Pazienti sottoposti a bypass infra-inguinale per PAD aterosclerotica
10	De Liefde (2008) (32)	P	2109	668	1441	Claudicatio intermittens, dolore o ulcerazione alle gambe, single-stage treadmill-walking test
11	Jones (2015) (33)	P	908	676	242	Pazienti sottoposti a rivascularizzazione degli arti inferiori
12	Vrsalović (2015) (34)	P	319	194	125	PAD: valutazione clinica, ABI, ecografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica, angiografia.
13	Lee (2016) (35)	R	342	287	55	PAD sintomatica trattata con metodologia endoscopica
14	Matsubara (2017) (36)	R	114	26	88	Pazienti con CLI o sottoposti a rivascularizzazione
15	Siracuse (2017) (37)	P	1014	794	220	Pazienti sottoposti a intervento di vascolarizzazione percutanea
16	Kumakura (2019) (38)	P	932	467	465	PAD sintomatica o stenosi femoro-poplitea $\geq 70\%$ all'angiografia o all'ecografia
17	Khan (2018) (39)	R	1204	718	486	Pazienti sottoposti a rivascularizzazione endovascolare o chirurgica per CLI
18	Feringa (2007) (40)	P	1374	481	893	PAD (ABI<0,9)
19	Feringa (2007) MALE (41)	P	425	158	267	Pazienti diabetici con PAD (ABI <0,9)
20	Vidula (2010) (42)	P	579	242	337	PAD (ABI<0,9)
21	Tomoi (2013) (43)	R	812	169	643	CLI sottoposti a trattamento endovascolare
22	Hsu (2017) (44)	R	64902	11409	52493	PAD (definizione ICD)
23	Pasqualini (2007) (45)	P	357	62	295	LEAD
24	Suckow (2015) (46)	P	2067	1537	530	CLI o PAD sintomatica sottoposta a bypass chirurgico infra-inguinale
25	Tern (2018) (47)	R	678	447	231	PAD diagnosticata ecograficamente
26	O'Donnell (2017) (48)	R	931	717	214	Pazienti sottoposti a rivascularizzazione (endovascolare o chirurgica) per CLI
27	Olive Registry (2015) (49)	P	314	81	233	CLI sottoposti a trattamento endovascolare
28	Isma (2008) (50)	P	259	59	200	CLI
29	Schanzer (2008) (51)	P	1404	636	768	CLI sottoposti a bypass degli arti inferiori con graft
30	Aiello (2012) (52)	R	646	319	327	CLI
31	Faglia (2014) (53)	P	553	250	303	Pazienti con CLI e diabete

Segue >>>

Continua >>>

Studio	Autore/nome (anno)	Disegno dello studio	Numero di pazienti	Pazienti in statine	Pazienti non in statine	Contesto clinico/definizione di PAD
32	Parmar (2019) (54)	R	488	199	289	PAD sottoposti a interventi vascolari chirurgici o endoscopici
33	Henke (2004) (55)	P	293	164	129	Pazienti sottoposti a bypass infrainguinale
34	Carter (2007) (56)	R	197	120	77	Pazienti sottoposti a bypass dell'arto inferiore per patologia occlusiva
35	Stavroulakis (2017) (57)	P	816	445	371	CLI
36	Thatipelli (2007) (58)	R	395	119	276	PAD (ABI <0,9)
37	Van Gestel (2008) (59)	R	3371	810	2561	Pazienti sottoposti a chirurgia vascolare elettiva per PAD
38	Randon (2010) (60)	R	92	31	61	Pazienti con CLI sottoposti a ricostruzione arteriosa intrapoplitea
39	Scali (2011) (61)	R	116	55	61	Pazienti sottoposti a bypass con graft crurale per CLI
40	Iida (2012) (62)	R	60	-	-	Pazienti sottoposti a angioplastica per lesione infrainguinale
41	Siracuse (2012) (63)	R	218	142	76	Pazienti sottoposti a intervento per occlusione dell'arteria femorale superficiale
42	Baril (2013) (64)	R	5706	3847	1859	Pazienti sottoposti a bypass infrainguinale degli arti inferiori
43	Saqib (2013) (65)	R	210	113	97	CLI sottoposta a trattamento endovascolare
44	Vogel (2013) (66)	R	22954	11619	11335	PAD sintomatica
45	Todoran (2012) (67)	P	136	121	15	Pazienti sottoposti a angioplastica o stent dell'arteria femorale superficiale per claudicatio intermittens o CLI
46	Siracuse (2014) (68)	R	221	106	115	Pazienti sottoposti a intervento endovascolare per lesioni dell'arteria poplitea al di sotto del ginocchio
47	Spiliopoulos (2015) (69)	R	214	-	-	Pazienti diabetici trattati con stent medicato
48	Kim (2016) (70)	R	135	91	44	Pazienti con pregresso intervento endovascolare
49	Klingelhofer (2016) (71)	R	244	120	124	PAD sintomatici con pregresso bypass femoro popliteo al di sotto del ginocchio con protesi
50	Maehaffey (2017) (72)	R	3848	1172	2676	CLI sottoposti a rivascolarizzazione
51	De Grijis (2018) (73)	R	250	131	119	Pazienti sottoposti a stent dell'arteria femorale superficiale o della poplitea

ABI: rapporto caviglia-braccio, CLI: ischemia critica dell'arto, LEAD: Patologia arteriosa degli arti inferiori, PAD: arteriopatia obliterante, P=prospettico, R=retrospettivo; RCT=trial clinico randomizzato.

La *Tabella 1* mostra il contesto clinico/definizione della PAD per ogni studio. Sono stati inclusi in totale 138.060 pazienti con PAD (*Tabella 1*), di cui 48.459 (35,1%) erano in trattamento con statine e 88.337 non lo erano (in due studi non era possibile calcolare il numero di pazienti in ciascun gruppo).

Principali eventi avversi vascolari a carico degli arti inferiori (MALE)

Complessivamente, 32 studi hanno riportato dati sul MALE includendo 116.733 pazienti, 37.790 trattati e 77.883 non trattati con statine. Il numero totale di eventi MALE è stato di 11.396 (*Tabella 2*). L'HR aggregata per il trattamento con statine nella prevenzione dell'MALE era di 0,702 (IC 95% 0,605-0,815) (*Figura 1, Pannello A*).

In una sotto analisi sugli studi che includevano solo l'amputazione degli arti come *endpoint* (n = 12), le statine hanno ridotto il tasso di amputazione del 35% (HR aggregato 0,654, IC 95% 0,522-0,819) (*Figura 1, Pannello B*). L'effetto delle statine sul tasso di MALE non è stato modificato

dall'età, dal sesso, dalla durata del follow-up o dal diabete nell'analisi di meta regressione.

Mortalità totale

31 studi hanno riportato dati sulla mortalità per tutte le cause suddiviso per trattamento con statine. Sono stati inclusi un totale di 99.607 pazienti con PAD, con un totale di 21.624 morti.

La HR aggregata per il trattamento con statine nella prevenzione della mortalità per tutte le cause era di 0,60 (IC 95% 0,543-0,680) (*Figura 2*). L'effetto delle statine sulla mortalità non è stato modificato dall'età, dal sesso, dalla durata del follow-up o dal diabete.

Endpoint cardiovascolari compositi

Diciassette studi hanno riportato dati su *endpoint* cardiovascolari compositi. L'HR aggregato per il trattamento con statine nella prevenzione degli *endpoint* cardiovascolari compositi era 0,662 (IC 95% 0,591-0,741). Per gli studi con un *endpoint*

Tabella 2 - Numero di eventi per ogni tipo di *endpoint* nei gruppi dei pazienti trattati e non trattati con statine.

	Numero di studi	Numero totale di pazienti	Numero totale di eventi	Incidenza (per 100 pazienti-anno)
MALE	32	116.733	11.396*	2,4
Amputazioni	12	99.313	7.257**	
MALE compositi	20	17.420	4.139**	
Mortalità totale	31	99.607	21.624*	4,5
Infarto del miocardio ^o	10	17.791	1.341	2,7
<i>Endpoint</i> cardiovascolari compositi	17	22.795	4.852***	6,3
Morte cardiovascolare	9	75.371	4.609	1,1
Ictus	7	14.386	860	1,4

MALE: *eventi avversi vascolari agli arti inferiori*.

*Dati mancanti in 2 studi; **dati mancanti in uno studio; ***dati mancanti in 4 studi.

^oQuesto endpoint non è stato usato nella metanalisi data l'elevata eterogeneità nella definizione dell'endpoint tra i vari studi.

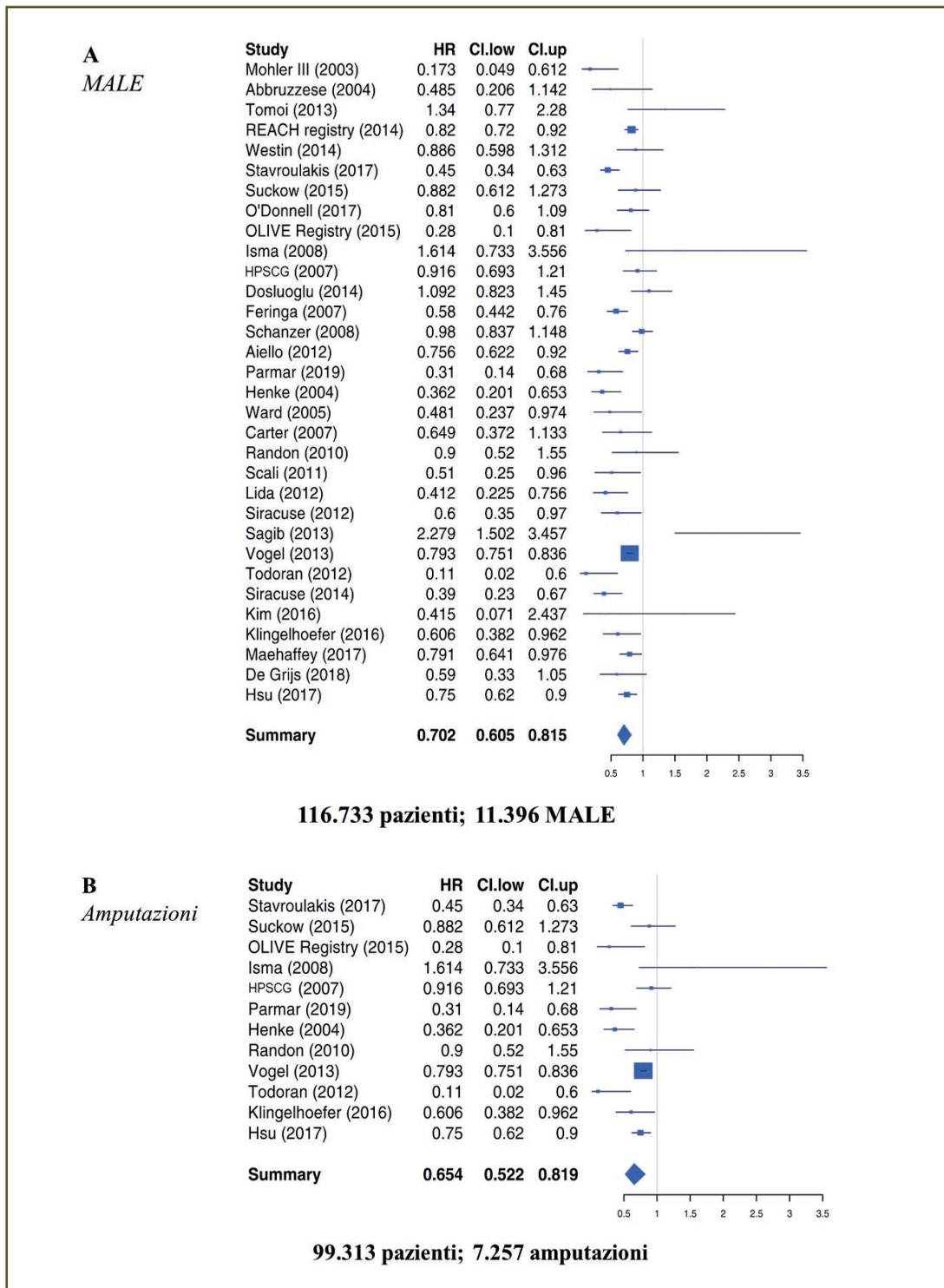


Figura I - Forest plot per gli eventi vascolari degli arti inferiori (MALE, Pannello A) e amputazione dell'arto (Pannello B).

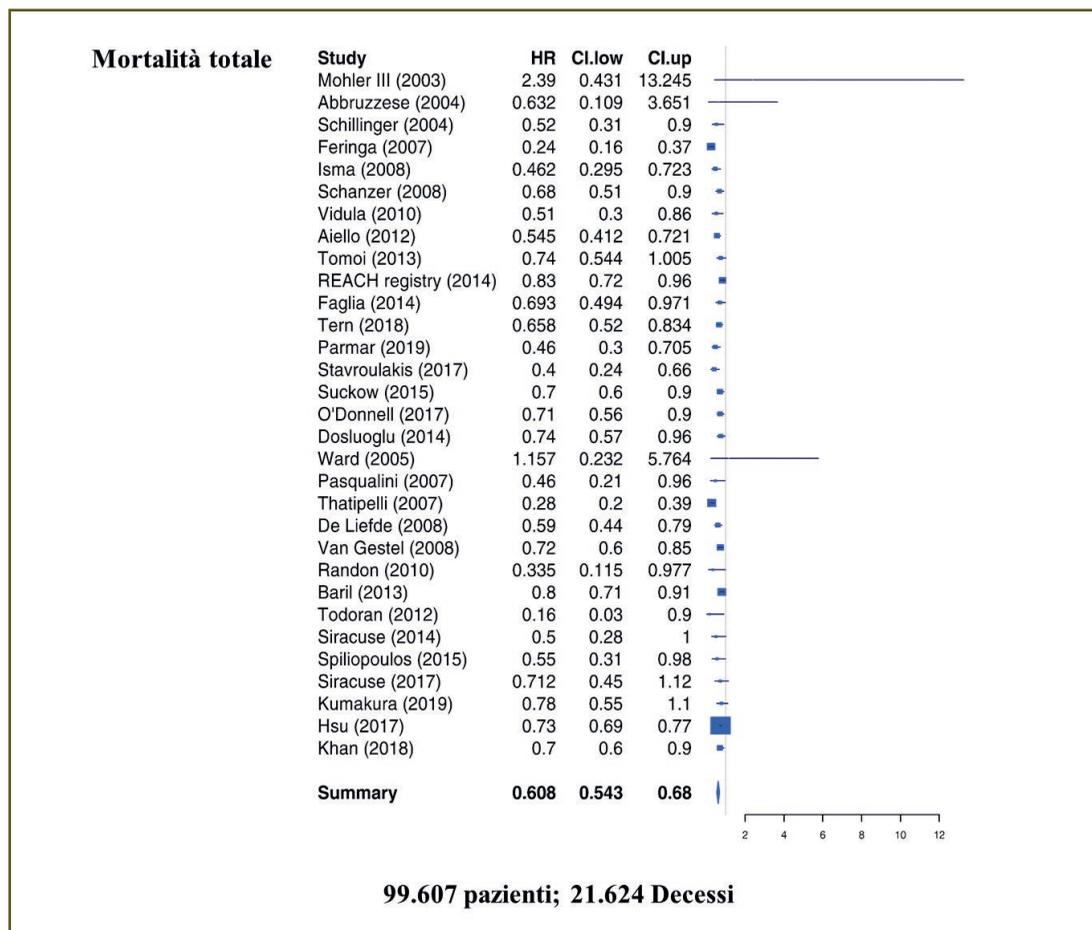


Figura 2 - Forest plot per mortalità totale.

cardiovascolare composito si è verificato un effetto significativo sul sesso ($p=0,02$) e sull'età ($p=0,01$), mentre non è stato riscontrato alcun effetto significativo sulla lunghezza del follow-up e sul diabete.

Nove studi hanno riportato dati sulla morte cardiovascolare, per un totale di 75.371 pazienti e 4.609 decessi. L'analisi degli studi inclusi ha mostrato una riduzione della mortalità cardiovascolare (HR 0,594, 95%CI 0,455-0,777) nei pazienti trattati con statine.

Sette studi hanno riportato dati sull'incidenza di ictus ischemico per un totale di 14.386 pazienti e 860 eventi, mostran-

do una riduzione nell'incidenza di ictus nei pazienti trattati con statine (HR 0,718, 95%CI 0,620-0,831).

Discussione

Questa è la prima metanalisi che esplora l'effetto del trattamento con statine sui principali eventi vascolari degli arti inferiori nei pazienti affetti da PAD. Nei pazienti con PAD trattati con statine l'incidenza di MALE è stata ridotta del 30% rispetto a quelli non trattati. Inoltre, abbiamo riscontrato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause (39%) e una riduzio-

ne degli endpoint cardiovascolari compositi (34%) nei pazienti trattati con statine.

Il recente registro prospettico “Surveillance of cardiovascular Events in Antiplatelet-treated arterioSclerosis Obliterans patients in JapaN” (SEASON) che ha incluso 6.565 pazienti, ha mostrato un’incidenza di MALE dell’1,75 per 100 pazienti-anno nei pazienti con PAD con anamnesi di rivascolarizzazione/amputazione degli arti inferiori, malattia renale cronica, diabete e ABI <0,4 o <0,7 sono fattori di rischio per MALE (12). Abbiamo trovato una riduzione del 30% di MALE nei pazienti con PAD trattati con statine, che persisteva anche quando abbiamo considerato solo un *endpoint* vascolare maggiore quale l’amputazione. Questo risultato ha un impatto clinico perché, nonostante il tasso di amputazione stia diminuendo nel tempo, è ancora elevato e associato a un sostanziale rischio di morte e ri-amputazione (rispettivamente 7,7% e 10,2%) (13). Inoltre, dopo un’amputazione maggiore, la PAD è associata a circa il 20% di mortalità intraospedaliera e a lungo termine (14).

La riduzione del 39% della mortalità totale correlata al trattamento con statine osservata nella nostra analisi è superiore a quella osservata negli studi di prevenzione primaria e secondaria con statine, in cui la mortalità totale è stata ridotta approssimativamente del 15% (15). I nostri dati sono anche coerenti con una precedente *metanalisi* che mostra una riduzione della mortalità totale di circa il 40% (9). Pertanto, i nostri dati indicano che l’uso di statine può fornire un sostanziale beneficio riducendo il tasso di mortalità totale e cardiovascolare anche nell’ambito clinico della PAD.

I risultati di questa metanalisi hanno implicazioni cliniche. Ai pazienti con PAD devono essere prescritte le statine non solo per la prevenzione di eventi cardiovascolari, ma anche per ridurre l’inciden-

za di MALE e mortalità. Infatti, abbiamo trovato che solo un terzo dei pazienti con PAD inclusi nei vari studi era in trattamento con statine. Ciò è degno di nota poiché la percentuale di pazienti con PAD trattati con statine è altamente variabile e ancora bassa in molti casi, dall’11 al 79% (16). Inoltre, dopo l’amputazione meno del 50% dei pazienti è trattato con statine (17); questo si traduce in un’alta percentuale di pazienti che non sono gestiti in modo ottimale e sono esposti a un rischio residuo di MALE ricorrente e morte, potenzialmente prevenibili. Questi risultati sono ancora più importanti se si considera che 1 paziente su 7 con malattia vascolare ha un evento cardiovascolare ricorrente o MALE con elevati costi correlati alla salute (stimati in circa \$ 21.752 all’anno per una persona di 65 anni di età) (18). L’unico recente progresso terapeutico per la prevenzione del MALE nei pazienti con PAD stabile è stato riportato dallo studio COMPASS, che ha testato l’efficacia della combinazione di rivaroxaban a basso dosaggio (2,5 mg due volte al dì) con aspirina (100 mg/die) rispetto alla sola aspirina (100 mg die) (19). Pertanto, in pazienti con PAD, definita come *claudicatio intermittens* con indice di Windsor <0,90 o stenosi ≥50%, o precedente intervento chirurgico di *bypass* aorto-femorale o degli arti inferiori, angioplastica transluminale percutanea di iliache o arterie infra-inguinali o amputazione degli arti o dei piedi per la vasculopatia arteriosa, l’uso di rivaroxaban più aspirina ha ridotto significativamente il tasso di eventi cardiaci/MALE rispetto alla sola aspirina (HR 0,70, IC 95% 0,55-0,88) (20).

La nostra analisi ha punti di forza e limitazioni. Innanzitutto, l’eterogeneità degli studi inclusi nella metanalisi è generalmente elevata, il che indica che potrebbero essere utili ulteriori ricerche su sottopopolazioni più omogenee. È possibile che

gli effetti stimati possano essere modulati da fattori confondenti non considerati in questa analisi, sebbene i principali predittori siano stati inclusi e valutati nel nostro studio (tra cui storia di infarto miocardico, diabete, sesso, età, ecc.). La mancanza di informazioni sui tipi di statine e dosaggi su diversi *endpoint* è un'altra limitazione dello studio; studi futuri, come una "network" o una "individual-patient" metanalisi, esploreranno questo problema. Infine, non abbiamo dati sui livelli di colesterolo LDL (LDL-C) che influenzano l'efficacia preventiva del trattamento con statine. In questo contesto, una recente pubblicazione sull'evolocumab, farmaco inibitore del

PCSK9, ha dimostrato nei pazienti affetti da PAD che un'ulteriore riduzione del colesterolo LDL in aggiunta alla terapia massima tollerata con statine è associata a una significativa riduzione di eventi cardiaci e MALE (21).

Un problema inesplorato per questa analisi è l'effetto delle statine sull'ischemia acuta degli arti, che si verifica nei pazienti con PAD con un'incidenza dell'1,3% anno (22).

In conclusione, le statine riducono l'incidenza di MALE e la mortalità nei pazienti con PAD. Tuttavia, una percentuale ancora elevata di pazienti con PAD non è trattata in modo ottimale con statine.

RIASSUNTO

Introduzione e scopo. L'uso delle statine è raccomandato dalle linee guida per il trattamento dei pazienti affetti da arteriopatia obliterante periferica (*peripheral artery disease*, PAD) per la prevenzione degli eventi cardiovascolari. Tuttavia, i dati sull'impatto delle statine sugli eventi avversi vascolari agli arti inferiori (*major adverse limb events*, MALE) nei pazienti con PAD sono tuttora scarsi. Scopo di questa analisi è stata di esaminare l'associazione tra l'uso di statine e MALE in pazienti affetti da PAD.

Metodi. Revisione sistematica e metanalisi degli studi dai *database* di PubMed (via MEDLINE) e Cochrane (CENTRAL) che riportavano l'impatto della statina sui MALE, tra cui l'amputazione e l'occlusione/rivascolarizzazione dell'innesto. Gli endpoint secondari erano la morte per tutte le cause e gli endpoint cardiovascolari compositi

Risultati. Sono stati inclusi 51 studi per un totale di 138.060 pazienti affetti da PAD, di cui 48.459 (35,1%) erano stati trattati con statine. L'analisi ha incluso 2 trial clinici randomizzati, 20 studi prospettici e 29 retrospettivi. In totale, 11.396 MALE, 21.624 morti, 4.852 endpoint cardiovascolari compositi, 4.609 morti cardiovascolari, e 860 ictus sono stati inclusi nell'analisi. Dalle analisi è emerso che le statine riducono l'incidenza di MALE del 30% (Hazard Ratio [HR] 0,702, 95% intervallo di confidenza [IC] 0,605-0,815) e le amputazioni del 35% (HR 0,654, 95%IC 0,522-0,819), la mortalità per tutte le cause del 39% (HR 0,608, 95% CI 0,543-0,680) e gli endpoint cardiovascolari compositi del 34% (HR 0,662, 95% IC 0,591-0,741).

Conclusioni. Le statine riducono l'incidenza di MALE, la mortalità totale e cardiovascolare nei pazienti affetti da PAD. Nella PAD, un gran numero di MALE e morti può essere prevenuto aumentando la prescrizione delle statine in questa categoria di pazienti.

Parole chiave: Statina, PAD, MALE, ictus, amputazione, morte cardiovascolare, mortalità totale.

Bibliografia

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*. 2013; 382: 1329-1340.
2. Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, McDermott MM, Sampson UK, Criqui MH. Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature reviews Cardiology*. 2017; 14: 156-170.
3. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treat-

- ment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European heart journal*. 2018; 39: 763-816.
4. Violi F, Loffredo L, Carnevale R, Pignatelli P, Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxidants & redox signaling*. 2017; 27: 1083-1124.
 5. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major Adverse Limb Events and Mortality in Patients With Peripheral Artery Disease: The COMPASS Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71: 2306-2315.
 6. Jones WS, Patel MR. Antithrombotic Therapy in Peripheral Artery Disease: Generating and Translating Evidence Into Practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71: 352-362.
 7. Adhyaru BB, Jacobson TA. Safety and efficacy of statin therapy. *Nature reviews Cardiology* 2018; 15: 757-769.
 8. Ramos R, Garcia-Gil M, Comas-Cufi M, et al. Statins for Prevention of Cardiovascular Events in a Low-Risk Population With Low Ankle Brachial Index. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016; 67: 630-640.
 9. Antoniou GA, Hajibandeh S, Hajibandeh S, Vallabhaneni SR, Brennan JA, Torella F. Meta-analysis of the effects of statins on perioperative outcomes in vascular and endovascular surgery. *Journal of vascular surgery*. 2015; 61: 519-32 e1.
 10. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017; 135: e726-e79.
 11. Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials*. 2007; 8: 16.
 12. Miyata T, Higashi Y, Shigematsu H, et al. Evaluation of Risk Factors for Limb-Specific Peripheral Vascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease: A Post Hoc Analysis of the SEASON Prospective Observational Study. *Angiology*. 2019; 70: 506-514.
 13. Spoden M, Nimptsch U, Mansky T. Amputation rates of the lower limb by amputation level - observational study using German national hospital discharge data from 2005 to 2015. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19: 8.
 14. Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, et al. Low Rates of Revascularization and High In-Hospital Mortality in Patients With Ischemic Lower Limb Amputation: Morbidity and Mortality of Ischemic Amputation. *Angiology*. 2016; 67: 860-869.
 15. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2016; 316: 2008-2024.
 16. Nastasi DR, Smith JR, Moxon JV, Trollope A, Golledge J. Prescription of Pharmacotherapy and the Incidence of Stroke in Patients With Symptoms of Peripheral Artery Disease. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2018; 49: 2953-2960.
 17. DeCarlo C, Scher L, Shariff S, Phair J, Lipsitz E, Garg K. Statin use and other factors associated with mortality after major lower extremity amputation. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66: 216-225.
 18. Berger A, Simpson A, Bhagnani T, et al. Incidence and Cost of Major Adverse Cardiovascular Events and Major Adverse Limb Events in Patients With Chronic Coronary Artery Disease or Peripheral Artery Disease. *The American journal of cardiology*. 2019; 123: 1893-1899.
 19. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017.
 20. Pastori D, Eikelboom JW, Anand SS, et al. Management of Patients with Asymptomatic and Symptomatic Carotid Artery Disease: Update on Anti-Thrombotic Therapy. *Thrombosis and haemostasis*. 2019; 119: 576-585.
 21. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018; 137: 338-350.
 22. Bonaca MP, Gutierrez JA, Creager MA, et al. Acute Limb Ischemia and Outcomes With Vorapaxar in Patients With Peripheral Artery Disease: Results From the Trial to Assess the

- Effects of Vorapaxar in Preventing Heart Attack and Stroke in Patients With Atherosclerosis-Thrombolysis in Myocardial Infarction 50 (TRA2 degrees P-TIMI 50). *Circulation*. 2016; 133: 997-1005.
23. Aronow WS, Ahn C. Frequency of new coronary events in older persons with peripheral arterial disease and serum low-density lipoprotein cholesterol \geq 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. *The American journal of cardiology*. 2002; 90: 789-791.
 24. Mohler ER, 3rd, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation*. 2003; 108: 1481-1486.
 25. Abbruzzese TA, Havens J, Belkin M, et al. Statin therapy is associated with improved patency of autogenous infrainguinal bypass grafts. *Journal of vascular surgery*. 2004; 39: 1178-1185.
 26. Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Statin therapy improves cardiovascular outcome of patients with peripheral artery disease. *European heart journal*. 2004; 25: 742-748.
 27. Heart Protection Study Collaborative G. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *Journal of vascular surgery*. 2007; 45: 645-654; discussion 53-54.
 28. Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *European heart journal*. 2014; 35: 2864-2872.
 29. Westin GG, Armstrong EJ, Bang H, et al. Association between statin medications and mortality, major adverse cardiovascular event, and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63: 682-690.
 30. Dosluoglu HH, Davari-Farid S, Pourafkari L, Harris LM, Nader ND. Statin use is associated with improved overall survival without affecting patency and limb salvage rates following open or endovascular revascularization. *Vasc Med*. 2014; 19: 86-93.
 31. Ward RP, Leeper NJ, Kirkpatrick JN, Lang RM, Sorrentino MJ, Williams KA. The effect of preoperative statin therapy on cardiovascular outcomes in patients undergoing infrainguinal vascular surgery. *International journal of cardiology*. 2005; 104: 264-268.
 32. de L, II, Hoeks SE, van Gestel YR, et al. Usefulness of hypertensive blood pressure response during a single-stage exercise test to predict long-term outcome in patients with peripheral arterial disease. *The American journal of cardiology*. 2008; 102: 921-926.
 33. Jones WS, Patel MR, Tsai TT, et al. Anatomic runoff score predicts cardiovascular outcomes in patients with lower extremity peripheral artery disease undergoing revascularization. *American heart journal*. 2015; 170: 400-408.
 34. Vrsalovic M, Vucur K, Car B, Krcmar T, Vrsalovic Presecki A. C-reactive protein, renal function, and cardiovascular outcome in patients with symptomatic peripheral artery disease and preserved left ventricular systolic function. *Croat Med J*. 2015; 56: 351-356.
 35. Lee JH, Ko YG, Shin DH, et al. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goal after endovascular treatment is associated with reduced cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2016; 63: 756-763.
 36. Matsubara Y, Matsumoto T, Inoue K, et al. Sarcopenia is a risk factor for cardiovascular events experienced by patients with critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery* 2017; 65: 1390-1397.
 37. Siracuse JJ, Van Orden K, Kalish JA, et al. Endovascular treatment of the common femoral artery in the Vascular Quality Initiative. *Journal of vascular surgery* 2017; 65: 1039-1046.
 38. Kumakura H, Kanai H, Matsuo Y, Iwasaki T, Ichikawa S. Asymptomatic cerebral infarction is a predictor of long-term survival and vascular or limb events in peripheral arterial disease. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019; 5: 43-50.
 39. Khan SZ, Rivero M, Nader ND, et al. Metformin Is Associated with Improved Survival and Decreased Cardiac Events with No Impact on Patency and Limb Salvage after Revascularization for Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Surg*. 2019; 55: 63-77.
 40. Feringa HH, Karagiannis SE, van Wanng VH, et al. The effect of intensified lipid-lowering therapy on long-term prognosis in patients with peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2007; 45: 936-943.
 41. Feringa HH, Karagiannis SE, Vidakovic R, et al. Glycemic control, lipid-lowering treatment, and prognosis in diabetic patients with peripheral atherosclerotic disease. *Ann Vasc Surg*. 2007; 21: 780-789.
 42. Vidula H, Tian L, Liu K, et al. Comparison of effects of statin use on mortality in patients with peripheral arterial disease with versus without elevated C-reactive protein and d-dimer levels. *The American journal of cardiology*. 2010; 105: 1348-1352.

43. Tomoi Y, Soga Y, Iida O, et al. Efficacy of statin treatment after endovascular therapy for isolated below-the-knee disease in patients with critical limb ischemia. *Cardiovasc Interv Ther*. 2013; 28: 374-382.
44. Hsu CY, Chen YT, Su YW, Chang CC, Huang PH, Lin SJ. Statin Therapy Reduces Future Risk of Lower-Limb Amputation in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017; 102: 2373-2381.
45. Pasqualini L, Schillaci G, Pirro M, et al. Renal dysfunction predicts long-term mortality in patients with lower extremity arterial disease. *Journal of internal medicine*. 2007; 262: 668-677.
46. Suckow BD, Kraiss LW, Schanzer A, et al. Statin therapy after infrainguinal bypass surgery for critical limb ischemia is associated with improved 5-year survival. *Journal of vascular surgery*. 2015; 61: 126-133.
47. Tern PJW, Kujawiak I, Saha P, Berrett TB, Chowdhury MM, Coughlin PA. Site and Burden of Lower Limb Atherosclerosis Predicts Long-term Mortality in a Cohort of Patients With Peripheral Arterial Disease. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. 2018 56: 849-856.
48. O'Donnell TFX, Deery SE, Darling JD, et al. Adherence to lipid management guidelines is associated with lower mortality and major adverse limb events in patients undergoing revascularization for chronic limb-threatening ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66: 572-578.
49. Iida O, Nakamura M, Yamauchi Y, et al. 3-Year Outcomes of the OLIVE Registry, a Prospective Multicenter Study of Patients With Critical Limb Ischemia: A Prospective, Multi-Center, Three-Year Follow-Up Study on Endovascular Treatment for Infra-Inguinal Vessel in Patients With Critical Limb Ischemia. *JACC Cardiovascular interventions*. 2015; 8: 1493-1502.
50. Isma N, Barani J, Mattiasson I, Lindblad B, Gottsater A. Lipid-lowering therapy is related to inflammatory markers and 3-year mortality in patients with critical limb ischemia. *Angiology*. 2008; 59: 542-548.
51. Schanzer A, Hevelone N, Owens CD, Beckman JA, Belkin M, Conte MS. Statins are independently associated with reduced mortality in patients undergoing infrainguinal bypass graft surgery for critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2008; 47: 774-781.
52. Aiello FA, Khan AA, Meltzer AJ, Gallagher KA, McKinsey JF, Schneider DB. Statin therapy is associated with superior clinical outcomes after endovascular treatment of critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2012; 55: 371-379; discussion 80.
53. Faglia E, Clerici G, Scatena A, et al. Effectiveness of combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins in reducing mortality in diabetic patients with critical limb ischemia: an observational study. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 103: 292-297.
54. Parmar GM, Novak Z, Spangler E, et al. Statin use improves limb salvage after intervention for peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2019.
55. Henke PK, Blackburn S, Proctor MC, et al. Patients undergoing infrainguinal bypass to treat atherosclerotic vascular disease are underprescribed cardioprotective medications: effect on graft patency, limb salvage, and mortality. *Journal of vascular surgery*. 2004; 39: 357-365.
56. Carter A, Murphy MO, Halka AT, et al. The natural history of stenoses within lower limb arterial bypass grafts using a graft surveillance program. *Ann Vasc Surg*. 2007; 21: 695-703.
57. Stavroulakis K, Borowski M, Torsello G, Bisdas T, collaborators C. Association between statin therapy and amputation-free survival in patients with critical limb ischemia in the CRITISCH registry. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66: 1534-1542.
58. Thatipelli MR, Pellikka PA, McBane RD, et al. Prognostic value of ankle-brachial index and dobutamine stress echocardiography for cardiovascular morbidity and all-cause mortality in patients with peripheral arterial disease. *Journal of vascular surgery*. 2007; 46: 62-70; discussion
59. van Gestel YR, Hoeks SE, Sin DD, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with peripheral arterial disease and comparison of those with versus without associated chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of cardiology*. 2008; 102: 192-196.
60. Randon C, Jacobs B, De Ryck F, Beele H, Vermassen F. Fifteen years of infrapopliteal arterial reconstructions with cryopreserved venous allografts for limb salvage. *Journal of vascular surgery*. 2010; 51: 869-877.
61. Scali ST, Beck AW, Nolan BW, et al. Completion duplex ultrasound predicts early graft thrombosis after crural bypass in patients with critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2011; 54: 1006-1010.
62. Iida O, Soga Y, Kawasaki D, et al. Angiographic restenosis and its clinical impact after infrapopliteal angioplasty. *European journal of vascular*

- and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery. 2012; 44: 425-431.
63. Siracuse JJ, Giles KA, Pomposelli FB, et al. Results for primary bypass versus primary angioplasty/stent for intermittent claudication due to superficial femoral artery occlusive disease. *Journal of vascular surgery*. 2012; 55: 1001-1007.
 64. Baril DT, Patel VI, Judelson DR, et al. Outcomes of lower extremity bypass performed for acute limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2013; 58: 949-956.
 65. Saqib NU, Domenick N, Cho JS, et al. Predictors and outcomes of restenosis following tibial artery endovascular interventions for critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*. 2013; 57: 692-699.
 66. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Galinanes EL, Kruse RL. Preoperative statins and limb salvage after lower extremity revascularization in the Medicare population. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2013; 6: 694-700.
 67. Todoran TM, Connors G, Engelson BA, Sobieszcyk PS, Eisenhauer AC, Kinlay S. Femoral artery percutaneous revascularization for patients with critical limb ischemia: outcomes compared to patients with claudication over 2.5 years. *Vasc Med*. 2012; 17: 138-144.
 68. Siracuse JJ, Gill HL, Cassidy SP, et al. Endovascular treatment of lesions in the below-knee popliteal artery. *Journal of vascular surgery*. 2014; 60: 356-361.
 69. Spiliopoulos S, Theodosiadou V, Katsanos K, et al. Long-Term Clinical Outcomes of Infrapopliteal Drug-Eluting Stent Placement for Critical Limb Ischemia in Diabetic Patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2015; 26: 1423-1430.
 70. Kim W, Gandhi RT, Pena CS, et al. The Influence of Statin Therapy on Restenosis in Patients Who Underwent Nitinol Stent Implantation for de Novo Femoropopliteal Artery Disease: Two-Year Follow-up at a Single Center. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27: 1494-1501.
 71. Klingelhofer E, Bergert H, Kersting S, et al. Predictive factors for better bypass patency and limb salvage after prosthetic above-knee bypass reconstruction. *Journal of vascular surgery*. 2016; 64: 380-8 e1.
 72. Mehaffey JH, Hawkins RB, Fashandi A, et al. Lower extremity bypass for critical limb ischemia decreases major adverse limb events with equivalent cardiac risk compared with endovascular intervention. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66: 1109-16 e1.
 73. de Grijs D, Teixeira P, Katz S. The association of statin therapy with the primary patency of femoral and popliteal artery stents. *Journal of vascular surgery*. 2018; 67: 1472-1479.