



68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023  
PALAZZO DEI CONGRESSI



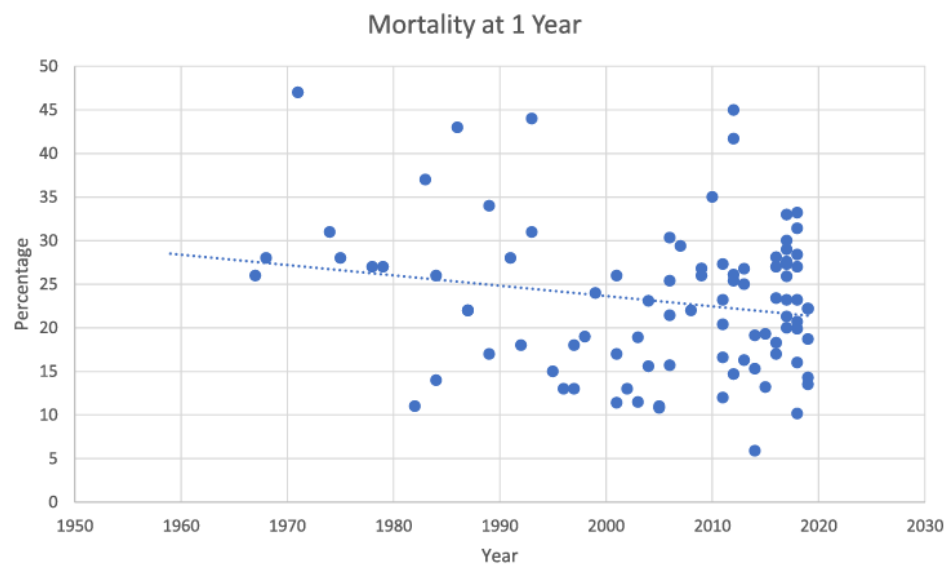
*USO DI STATINE E MORTALITA'*  
*NEI PAZIENTI ANZIANI CON FRATTURA DI FEMORE*

Agnese Dorizzi, Fabio Villeggia, Pompeo Catania, Giacomo Rizzello,  
Rocco Papalia, Claudio Pedone, Alice Laudisio



*La frattura di femore è la più importante tra le fratture da fragilità e la sua incidenza è in costante aumento in tutto il mondo.*

L'incidenza di questa condizione è in costante aumento in tutto il mondo e, nonostante un trend in riduzione, il tasso di mortalità associato alla frattura di femore rimane ad oggi elevato.



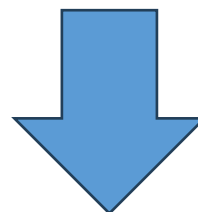
*(Haleem et al., 2023)*

*Predittori di mortalità ad oggi identificati:*

- fattori medici (comorbidità, deterioramento cognitivo, ridotto stato funzionale prima della frattura, fragilità, delirium e malnutrizione)
- fattori chirurgici
- fattori socioeconomici
- fattori locali



Diversi lavori in letteratura hanno indicato un possibile ruolo terapeutico delle statine nel ridurre il rischio di mortalità in svariate condizioni critiche come la sepsi e gli interventi di chirurgia maggiore. Tuttavia gli studi disponibili al momento sull'argomento sono lacunosi e mancano dati rilevanti riguardo all'intervento di frattura di femore.

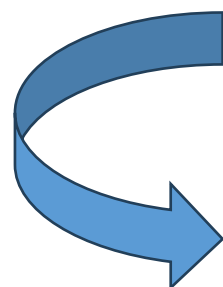


Obiettivo dello studio è valutare la possibile associazione *tra utilizzo di statine e sopravvivenza* in una popolazione anziana operata per frattura prossimale di femore ed individuare i potenziali fattori in grado di influenzare tale associazione.



### Statine

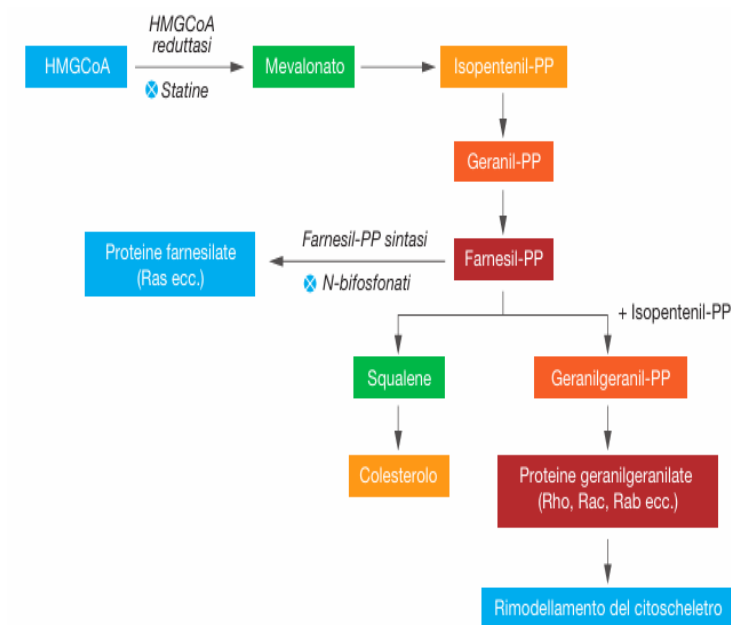
- Farmaci utilizzati nel trattamento delle iperlipidemie
- Inibitori competitivi della *Idrossi-Metilglutaril-Coenzima A Reduttasi*, enzima di regolazione della tappa limitante della biosintesi del colesterolo
- Presentano effetti farmacodinamici aggiuntivi, comunemente definiti effetti "pleiotropici", che possono derivare dall'attività diretta dei farmaci o risultare dall'inibizione della biosintesi del colesterolo o dalla riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo



Miglioramento della funzione endoteliale

↑ Meccanismi immunomodulatori

Riduzione dei processi infiammatori, sia con beneficio clinico in alcune patologie croniche che con una ridotta mortalità per tutte le cause.

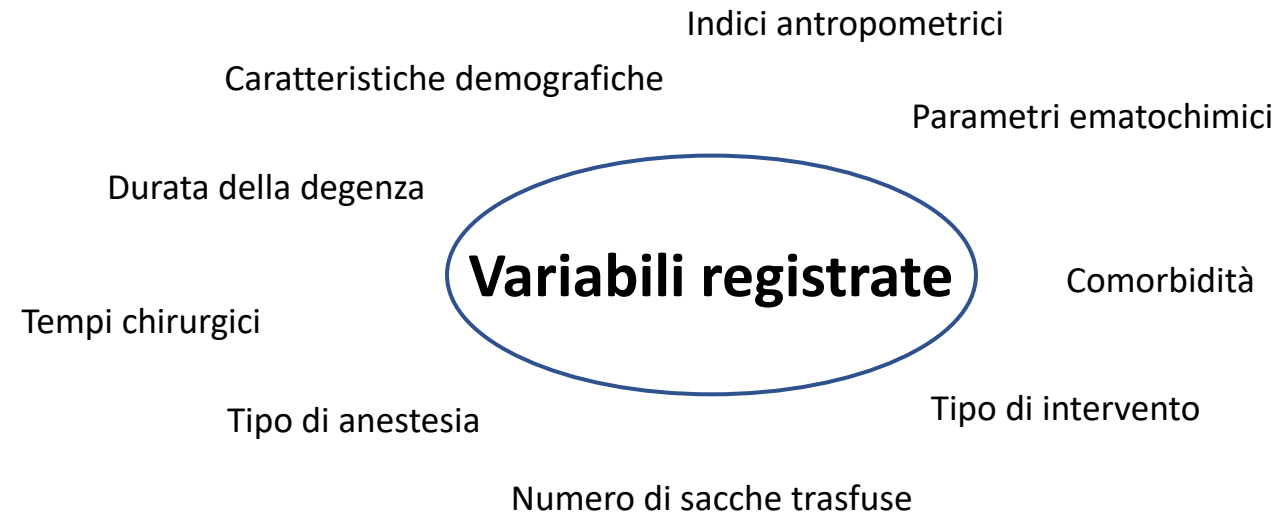


(Maiorino and Esposito, 2010)



## *Materiali e metodi*

- Studio monocentrico osservazionale retrospettivo.
- Sono stati inclusi 566 pazienti affetti da frattura prossimale del femore, ricoverati ed operati presso il Reparto di Ortopedia e Traumatologia della Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio Medico dal Novembre 2020 ad Agosto 2022.
- L'outcome è stata la **sopravvivenza dei pazienti ad un anno**. La mortalità è stata accertata mediante interviste telefoniche e ulteriormente confermata mediante consultazione dei registri ASL.
- I farmaci sono stati codificati secondo i codici Anatomical Therapeutic and Chemical (ATC). In particolare, è stata registrata la terapia farmacologica assunta dal paziente al momento dell'ingresso in Pronto Soccorso.







### Le "patologie traccianti" di Charlson.

EtÀ	COLESTEROLO-LDL
1	Infarto del miocardio
1	Insufficienza cardiaca congestizia
1	Malattia vascolare periferica
1	Demenza
1	Malattia cerebrovascolare
1	Malattia polmonare cronica
1	Malattia del tessuto connettivo
1	Ulcera
1	Diabete
1	Epatopatie lievi
2	Emiplegia
2	Malattia renale moderata o grave
2	Diabete con danno d'organo
2	Tumore
2	Leucemia
2	Linfoma
3	Epatopatia moderata o grave
6	Metastasi
6	Sindrome dell'immunodeficienza acquisita

Basic	Instrumental
Basic physiological and self-maintenance needs like eating, toileting and getting dressed.	Necessary to maintain independent and community life living like managing finances, shopping and using public transport.



## *Analisi statistica*

- Le variabili continue sono state descritte come media  $\pm$  deviazione standard (DS) o mediana e range interquartile in caso di variabili con distribuzione non normale; il confronto, in rapporto alla sopravvivenza, delle variabili continue con distribuzione normale della varianza (accertata mediante test di Levene) è stato effettuato mediante T-Test; in caso di distribuzione anormale è stato utilizzato il test non parametrico Mann-Whitney U test. La distribuzione delle variabili dicotomiche in rapporto alla sopravvivenza è stata analizzata mediante test  $\chi^2$ ; la significatività statistica è stata calcolata mediante test esatto a due code di Fisher. Per la significatività statistica è stato assunto un livello di  $P < .050$ .
- E' stato utilizzato un modello di regressione logistica multivariabile per valutare l'eventuale associazione tra sopravvivenza ed età, sesso e tutte quelle variabili che sono risultate significativamente associate nei modelli univariati, incluso l'uso di statine.
- Al fine di valutare l'eventuale influenza delle comorbidità nell'associazione tra sopravvivenza e uso di statine, nel modello di regressione logistica è stata utilizzata l'analisi del fattore di interazione "charlson\*statine"; inoltre, per verificare l'eventuale influenza di fattori nutrizionali in grado di condizionare l'associazione tra uso di statine e sopravvivenza, è stata utilizzata l'analisi del fattore di interazione "BMI\*statine", "emoglobina\*statine".





## Risultati

	Pazienti sopravvissuti (n = 478) n (%) o media ± SD o mediana (IQR)	Pazienti deceduti (n = 88) n (%) o media ± SD o mediana (IQR)	P
Età (anni)	82 (10)	85 (10)	<b>.005</b>
Sesso (femminile)	374 (78)	60 (68)	<b>.040</b>
Indice di massa corporea (Kg/m <sup>2</sup> )	25.1 (4.7)	24.4 (4.1)	.691
Scadenza cardiaca	78 (16)	26 (29)	<b>.006</b>
Diabete	91 (19)	12 (14)	.292
Cardiopatia ischemica	39 (8)	17 (19)	.003
Demenza	134 (28)	45 (51)	<b>&lt;.0001</b>
Malattia polmonare cronica ostruttiva	66 (14)	11 (12)	.866
Morbo di Parkinson	26 (5)	5 (6)	.999
Sarcopenia	35 (7)	11 (12)	.134
Disidratazione	246 (52)	63 (72)	<b>.001</b>
Delirium postoperatorio	74 (16)	20 (23)	.119
Score di comorbidità di Charlson	2 (2 - 4)	3 (2 - 6)	<b>&lt;.0001</b>
Disabilità nelle ADL	40 (8)	13 (15)	.072
Disabilità nelle IADL	98 (20)	26 (29)	.068
Anestesia (generale)	26 (6)	6 (7)	.623
Livelli di creatinina pre- operatoria (mg/dL)	0.93 (0.38)	1.09 (0.54)	<b>&lt;.0001</b>
Livelli di creatinina post- operatoria (mg/dL)	0.99 (0.44)	1.10 (0.54)	.068
Livelli pre-operatori di sodiemia (mEq/L)	139 (5)	135 (7)	.768
Livelli post-operatori di sodiemia (mEq/L)	136 (7)	137 (5)	.173

Livelli pre-operatori di potassio (mEq/L)	4.0 (0.5)	3.9 (0.7)	.552
Livelli post-operatori di potassio (mEq/L)	3.9 (0.6)	3.9 (0.5)	.333
Numero di globuli bianchi pre-operatori (cellule)	9845 (8080 - 12240)	10140 (8490 - 12570)	.346
Numero di globuli bianchi post-operatori (cellule)	9565 (7750 - 12040)	10250 (8360 - 13210)	.060
Emoglobina pre- operatoria (g/dL)	12.0 (3.2)	11.0 (2.1)	.148
Emoglobina post- operatoria (g/dL)	9.6 (1.8)	9.3 (1.6)	.109
International Normalized Ratio pre-operatorio	1.16 (0.34)	1.22 (0.22)	.097
Numero di piastrine pre- operatorie (cellule x 10 <sup>3</sup> )	215 (180 - 267)	202 (162 - 262)	.129
Numero di piastrine post- operatorie (cellule x 10 <sup>3</sup> )	200 (160 - 245)	211 (159 - 263)	.555
Trasfusione di emazie concentrate	128 (27)	30 (34)	.197
Durata dell'ospedalizzazione (giorni)	6 (5 - 8)	6 (5 - 10)	<b>.023</b>
Durata dell'intervento chirurgico (min)	65 (49 - 96)	68 (50 - 87)	.572
Tempo di attesa prima dell'intervento (giorni)	1 (0 - 1)	1 (0 - 2)	<b>.026</b>
Numero di farmaci	4 (2 - 6)	5 (3 - 7)	.097
Forza della presa della mano (Kg)	17.3 (7.7)	13.8 (3.8)	.062



	Pazienti sopravvissuti (n = 478) n (%) o media ± SD o mediana (IQR)	Pazienti deceduti (n = 88) n (%) o media ± SD o mediana (IQR)	P
Numero di farmaci	4 (2 - 6)	5 (3 - 7)	.097
ACE-inibitori	80 (17)	13 (15)	.755
Sartani	56 (12)	11 (13)	.858
Diuretici dell'ansa	98 (20)	26 (29)	.068
Calcio-antagonisti	58 (12)	10 (11)	.999
Beta-bloccanti	161 (34)	39 (44)	.068
Alfa-bloccanti	8 (2)	2 (2)	.659
Diuretici risparmiatori di potassio	25 (5)	15 (17)	<b>&lt;.0001</b>
Neurolettici	32 (7)	13 (15)	.017
Inibitori di pompa protonica	168 (35)	31 (35)	.999
Benzodiazepine	80 (17)	13 (15)	.755
Anticoagulanti orali diretti	48 (10)	11 (12)	.453
Statine	126 (26)	13 (15)	<b>.022</b>
Allopurinolo	25 (5)	9 (10)	.085
Antiaggreganti	150 (31)	19 (22)	.076
SSRI	40 (8)	13 (15)	.072
Antidiabetici orali	58 (12)	5 (6)	.096

E' stata registrata una minor frequenza di uso di diuretici risparmiatori di potassio e una *maggior frequenza di uso di statine* nei pazienti sopravvissuti rispetto ai deceduti.



	OR	95% CI	P
Età (ciascun anno)	.97	.94 - 1.01	.122
Sesso (femminile)	1.34	.76 - 2.37	.306
Scompenso cardiaco	1.28	.65 - 2.49	.473
Cardiopatia ischemica	.69	.31 - 1.53	.363
Demenza	.63	.35 - 1.13	.121
Score di comorbidità di Charlson	.83	.72 - .95	.006
Disidratazione	.83	.46 - 1.50	.543
Durata dell'ospedalizzazione (giorni)	.98	.94 - 1.03	.465
Tempo di attesa prima dell'intervento (giorni)	.81	.63 - 1.05	.108
Livelli di creatinina pre-operatoria (mg/dL)	.72	.41 - 1.28	.264
Neurolettici	.60	.26 - 1.36	.221
Diuretici risparmiatori di potassio	.33	.15 - .74	.007
<b>Statine</b>	<b>2.68</b>	<b>1.29 - 5.55</b>	<b>.008</b>

- Nel modello multivariabile corretto l'uso di statine era significativamente associato ad un'aumentata probabilità di sopravvivenza (OR= 2.68, IC 95% = 1.29 – 5.55).
- *Fattore di interazione:* l'associazione tra sopravvivenza ed uso di statine NON è influenzata dalla presenza di comorbidità (scompenso cardiaco P=.782; demenza P=.363; disidratazione P=.660), dal peso delle comorbidità (Charlson Comorbidity score index P=.663) o da parametri nutrizionali (BMI P=.768, emoglobina P=.604).





# 68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

## Ritorno al futuro FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023 PALAZZO DEI CONGRESSI



### Discussione

Si è visto che le statine sembrano avere un ruolo significativo sull'outcome di pazienti che subiscono interventi di chirurgia maggiore.

- ↑ sopravvivenza a lungo termine in interventi di riparazione di aneurisma dell'aorta addominale
- ↑ sopravvivenza in riparazione endovascolare dell'aorta toracica
- ↓ insorgenza di FA post-operatoria, di infarto del miocardio e stroke, così come la durata della degenza ospedaliera, sia in paziente cardiocirurgici sia in pazienti sottoposti ad altro tipo di intervento
- ↓ numero di complicanze infettive postoperatori, in particolare in particolare meno polmoniti e infezioni del tratto urinario

#### Statin Reduce Abdominal Aortic Aneurysm Growth, Rupture, and Perioperative Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis

**Background:** There are no randomized pharmacological treatments for abdominal aortic aneurysms (AAA), although there are suggestions to be beneficial. We sought to summarize the literature regarding the effects of statins on AAA growth, rupture, and perioperative mortality.

**Methods:** We conducted a systematic review of randomized and observational studies using the Cochrane Collaboration, Medline, and Embase. We included studies that reported AAA growth rate, rupture rate, or perioperative mortality in patients with AAA. We used random-effects meta-analysis to pool data from all included studies. We used the GRADE approach to assess the quality of evidence.

**Results:** We included 10 studies involving 10,145 patients. Statin use was associated with a lower AAA growth rate (mean difference [MD], -0.15 mm/year; 95% CI, -0.25 to -0.05; P = .002), a lower risk of AAA rupture (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001), and a lower perioperative mortality (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001).

#### Effect of Perioperative Statins on Death, Myocardial Infarction, Atrial Fibrillation, and Length of Stay: A Systematic Review and Meta-analysis

**Background:** The use of statins in the perioperative period has been suggested to reduce the risk of death, myocardial infarction, atrial fibrillation, and length of stay. We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of perioperative statins on these outcomes.

**Methods:** We conducted a systematic review of randomized and observational studies using the Cochrane Collaboration, Medline, and Embase. We included studies that reported the risk of death, myocardial infarction, atrial fibrillation, or length of stay in patients receiving perioperative statins.

**Results:** We included 10 studies involving 10,145 patients. Perioperative statin use was associated with a lower risk of death (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001), a lower risk of myocardial infarction (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001), a lower risk of atrial fibrillation (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001), and a shorter length of stay (MD, -0.5 days; 95% CI, -0.8 to -0.2; P = .001).

#### Effects of Adding Statins Before Surgery on Mortality and Major Morbidity: A Meta-Analysis

**Background:** The use of statins before surgery has been suggested to reduce the risk of mortality and major morbidity. We conducted a meta-analysis to evaluate the effects of adding statins before surgery on these outcomes.

**Methods:** We conducted a meta-analysis of randomized and observational studies. We included studies that reported the risk of mortality or major morbidity in patients receiving statins before surgery.

**Results:** We included 10 studies involving 10,145 patients. Adding statins before surgery was associated with a lower risk of mortality (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001) and a lower risk of major morbidity (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001).

#### Preoperative statin therapy and infectious complications in cardiac surgery: Systematic review and meta-analysis

**Background:** Preoperative statin therapy has been suggested to reduce the risk of infectious complications in cardiac surgery. We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the effects of preoperative statin therapy on these outcomes.

**Methods:** We conducted a systematic review of randomized and observational studies. We included studies that reported the risk of infectious complications in patients receiving preoperative statin therapy.

**Results:** We included 10 studies involving 10,145 patients. Preoperative statin therapy was associated with a lower risk of infectious complications (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001).

#### Statins Reduce Abdominal Aortic Aneurysm Growth, Rupture, and Perioperative Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis

**Background:** There are no randomized pharmacological treatments for abdominal aortic aneurysms (AAA), although there are suggestions to be beneficial. We sought to summarize the literature regarding the effects of statins on AAA growth, rupture, and perioperative mortality.

**Methods:** We conducted a systematic review of randomized and observational studies using the Cochrane Collaboration, Medline, and Embase. We included studies that reported AAA growth rate, rupture rate, or perioperative mortality in patients with AAA. We used random-effects meta-analysis to pool data from all included studies. We used the GRADE approach to assess the quality of evidence.

**Results:** We included 10 studies involving 10,145 patients. Statin use was associated with a lower AAA growth rate (mean difference [MD], -0.15 mm/year; 95% CI, -0.25 to -0.05; P = .002), a lower risk of AAA rupture (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001), and a lower perioperative mortality (OR, 0.45; 95% CI, 0.25 to 0.80; P = .001).



- I risultati del nostro studio indicano che l'uso di statine è significativamente associato ad una maggiore probabilità di sopravvivenza ad un anno in una popolazione anziana operata per frattura del femore prossimale.
- I meccanismi causali sono riconducibili all'effetto pleiotropico delle statine



- Aumentata sintesi di ossido nitrico e riduzione dello stress ossidativo → miglioramento della funzione endoteliale
- Aumentata espressione di citochine osteoinduttive → neoformazione ossea
- Azione antiinfiammatoria sistemica:  
↓ IL-1 , ↓ IL-6 , ↓ TNFalfa , ↓ C-reactive protein, ↓ MHCII, ↓ TH1

Tutto ciò favorisce il processo di guarigione della frattura e mitiga la risposta infiammatoria sistemica innescata dalla frattura stessa, riducendo così il rischio di complicanze.





Questi dati confermano alcuni lavori già presenti in letteratura:

- “ *Treatment predicts mortality after hip fracture*”, Juliebø V. et al. Studio prospettico osservazionale.
- “Pre-fracture medication use as a predictor of 30-day mortality in hip fracture patients: an analysis of 141,201 patients”, Jantzen C. et al. Studio osservazionale retrospettivo.
- “ Use of Statins and Hip Fracture Risk: a Case-Control Study”, Del Chiaro A et al. Studio caso-controllo.

	Adjusted HR <sup>†</sup>	95% CI	p Value	Adjusted HR <sup>†</sup>	95% CI	p Value
Use of diuretics	3.35	2.06–5.47	<.001	4.03	2.13–7.64	<.001
History of coronary heart disease (previous myocardial infarction, angina pectoris, or other ischemic heart disease)	2.41	1.36–4.24	.002	2.61	1.37–4.98	.004
Barthel Index ≤ 18/20 before fracture	2.65	1.37–5.12	.004	2.48	1.23–5.01	.011
Use of statins	0.22	0.08–0.64	.006	0.23	0.08–0.68	.008
Male sex	1.98	1.15–3.42	.014	1.53	1.27–4.24	.006
IQCODE <sup>‡</sup> score	1.53	1.04–2.24	.029	1.44	0.95–2.20	.086
Heart rate > 100 beats per min at admittance	2.13	1.05–4.31	.035	2.47	1.18–5.14	.016
Body mass index ≤ 20	1.68	1.01–2.81	.048	1.94	1.13–3.34	.017

Medication	n dead medicated	n dead unmedicated	Univariate analysis		Multivariate analysis*		Multivariate analysis**		Multivariate analysis***	
			HR [CI 95%]	p	HR [CI 95%]	p	HR [CI 95%]	p	HR [CI 95%]	p
ACE inhibitors, n = 19117	2306	12669	1.18 (1.13–1.23)	<0.0001	1.19 (1.14–1.25)	<0.0001	1.02 (0.97–1.07)	0.42	1.01 (0.99–1.03)	0.32
Antiarrhythmics, n = 12662	2269	12706	1.90 (1.82–1.99)	<0.0001	1.64 (1.57–1.72)	<0.0001	1.50 (1.44–1.57)	<0.0001	1.21 (1.18–1.23)	<0.0001
Beta blockers, n = 20601	2540	12435	1.21 (1.16–1.27)	<0.0001	1.25 (1.20–1.31)	<0.0001	1.09 (1.04–1.13)	<0.0001	1.04 (1.02–1.07)	<0.0001
Calcium channel blockers, n = 22629	2435	12540	1.02 (0.98–1.07)	0.35	1.05 (1.01–1.10)	0.02	0.95 (0.91–1.00)	0.03	0.99 (0.97–1.01)	0.36
Statins, n = 13538	1177	13798	0.80 (0.75–0.85)	<0.0001	0.95 (0.89–1.00)	0.05	0.73 (0.68–0.77)	<0.0001	0.87 (0.84–0.89)	<0.001
NSAID, n = 25489	2429	12546	0.87 (0.83–0.91)	<0.0001	0.94 (0.90–0.98)	0.006	0.93 (0.89–0.97)	0.0007	0.97 (0.95–0.99)	0.01
Proton pump inhibitors, n = 20435	2726	12249	1.34 (1.29–1.40)	<0.0001	1.34 (1.28–1.39)	<0.0001	1.12 (1.07–1.17)	<0.0001	1.05 (1.03–1.07)	<0.0001
Opioids, n = 12178	1539	13436	1.22 (1.16–1.29)	<0.0001	1.36 (1.29–1.44)	<0.0001	1.18 (1.10–1.22)	<0.0001	1.06 (1.04–1.09)	<0.0001
Acetaminophen, n = 43628	5895	9080	1.48 (1.43–1.53)	<0.0001	1.43 (1.38–1.47)	<0.0001	1.30 (1.26–1.34)	<0.0001	1.13 (1.11–1.15)	<0.0001
Loop diuretics, n = 33003	6057	8918	2.37 (2.29–2.44)	<0.0001	2.01 (1.95–2.08)	<0.0001	1.79 (1.73–1.85)	<0.0001	1.31 (1.29–1.33)	<0.0001
Psycholeptics, n = 54420	6601	8374	1.27 (1.23–1.31)	<0.0001	1.36 (1.32–1.40)	<0.0001	1.32 (1.28–1.37)	<0.0001	1.14 (1.13–1.16)	<0.0001
Thiazid diuretics, n = 22479	2315	12660	0.96 (0.92–1.01)	0.1	0.95 (0.91–0.99)	0.01	0.93 (0.89–0.97)	0.002	0.97 (0.94–0.99)	0.003





### *Limiti dello studio*

- Studio monocentrico, osservazionale, retrospettivo.
- Non conosciamo la diagnosi di morte dei pazienti.
- Mancano dati circa il dosaggio e la durata della terapia con statine.



### *Punti di forza dello studio*

- Popolazione descritta dettagliatamente sotto il profilo dei dati anamnestici, delle patologie concomitanti, e della terapia farmacologica in atto
- Popolazione ampia e non selezionata



## *Conclusioni*

- Il nostro studio indica che l'uso di statine è significativamente associato ad una maggiore probabilità di sopravvivenza ad un anno in una popolazione anziana operata per frattura del femore prossimale.
- Alcune evidenze in letteratura documentano che la terapia con statine riduce i valori di PCR con un effetto dose dipendente.



68° CONGRESSO NAZIONALE SIGG

Ritorno al futuro

FIRENZE, 13-16 DICEMBRE 2023  
PALAZZO DEI CONGRESSI



Le statine potrebbero dunque rappresentare un valido trattamento aggiuntivo per i pazienti anziani con frattura del femore prossimale, riducendo potenzialmente i tassi di mortalità.

Sono tuttavia necessari studi multicentrici e prospettici per approfondire l'associazione tra terapia con statine e sopravvivenza in questa classe di pazienti, cercando di comprendere soprattutto se tale associazione possa essere influenzata dai **diversi dosaggi e dal tipo di statina somministrata**.