



S.C. ASSISTENZA FARMACEUTICA

NUMERO 11, MARZO/SETTEMBRE 2008



“COSI' E' SE VI PARE”

NOTA INFORMATIVA SUI FARMACI A CURA DELL'A.S.S. N. 1 “TRIESTINA”

RAZIONALE DELLA TERAPIA CON STATINE

La colesterolemia pur rappresentando uno dei principali fattori di rischio della malattia cardiovascolare, va considerata in un quadro d'insieme in cui rientrano altri, sia modificabili (abitudine al fumo di sigaretta, pressione arteriosa, diabete mellito) che non modificabili (età sesso, familiarità, fattori genetici e ambientali).

La riduzione del rischio, quando applicata ai soggetti che partono con un rischio assoluto globale più elevato (cioè nei soggetti già affetti da malattie cardiovascolari aterosclerotiche, nei soggetti diabetici, nei soggetti con più fattori di rischio o con dislipidemie familiari, nei soggetti più anziani), produce in essi una diminuzione maggiore del numero assoluto di eventi rispetto a quei soggetti che in partenza hanno un rischio assoluto globale più basso (cioè soggetti senza malattie cardiovascolari, diabete, con pochi fattori di rischio o più giovani).

Pertanto, per ogni 39 mg/dl di riduzione del colesterolo LDL, la mortalità cardiovascolare viene ridotta dell'1,4% in prevenzione secondaria e solo dello 0,4% in prevenzione primaria. Di conseguenza, in prevenzione secondaria il numero di soggetti da trattare con statine (NNT o “number needed to treat” = 1/riduzione del rischio assoluto) utile ad evitare un evento cardiovascolare è minore che in prevenzione primaria: da ciò deriva il migliore rapporto costo-beneficio delle statine quando usate in prevenzione secondaria o nei soggetti ad alto rischio anziché in prevenzione primaria e nei soggetti a basso rischio.

In base a tale razionale l'AIFA, limita le indicazioni di rimborsabilità espresse nella nota 13 a quelle riguardanti i soggetti nei quali tale terapia presenta un rapporto costo-beneficio più vantaggioso. Lo stesso atteggiamento viene proposto dalle Linee-Guida Europee 2007 per la prevenzione delle malattie cardiovascolari.

L'ultima revisione della nota 13 è stata caratterizzata dall'introduzione delle carte di rischio prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità, all'interno del Progetto Cuore: in esse si fa riferimento al RCGA stimato a 10 anni, sia per gli uomini sia per le donne per eventi fatali e non fatali riferibili a malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro e possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione).

NUMERO DI SOGGETTI DA TRATTARE (NNT) PER PREVENIRE UNA MORTE PER QUALSIASI MOTIVO, O UN INFARTO O ICTUS NON FATALE IN BASE AL RISCHIO ASSOLUTO CARDIOVASCOLARE DI PARTENZA

Rischio assoluto di eventi vascolari a 10 anni (%)	NNT usando l'efficacia delle statine a 5 anni	NNT usando l'efficacia delle statine a 5 anni estrapolata a 10 anni
5	91	45
10	45	23
15	30	15
20	23	11
25	18	9
30	15	8
35	13	6
40	11	6
45	10	5
50	9	4

NUMERO DI SOGGETTI DA TRATTARE (NNT) PER PREVENIRE UNA INFARTO O UN ICTUS FATALE O NON FATALE IN BASE AL RISCHIO ASSOLUTO CARDIOVASCOLARE DI PARTENZA

Rischio assoluto a 10 anni di infarto (%)	NNT usando l'efficacia delle statine a 5 anni	NNT usando l'efficacia delle statine a 5 anni estrapolata a 10 anni
5	77	38
10	38	19
15	26	13
20	19	10
25	15	8
30	13	6
35	11	5
40	10	5
45	9	5
50	8	4

I soggetti con rischio di eventi cardiovascolari del 20% o più a 10 anni traggono beneficio dal trattamento con le statine a prescindere dai livelli plasmatici di colesterolo e l'utilizzo di statine dovrebbe essere associato a cambiamenti dello stile di vita e ad altre misure che riducano il rischio di eventi cardiovascolari. Diminuire la concentrazione del colesterolo LDL e aumentare il colesterolo HDL rallenta la progressione dell'aterosclerosi coronarica e può, in parte, indurne una regressione.

Non sono da trascurare le impegnative modificazioni dello stile di vita e della dieta che, da soli, hanno un grande impatto sul rischio cardiovascolare.

Nelle donne l'ipertensione arteriosa e l'abitudine al fumo hanno però maggior peso sul rischio CV rispetto alla colesterolemia, mentre per gli ultrasettantenni non ci sono dati conclusivi sull'efficacia delle statine nella prevenzione primaria di eventi CV.

ESISTE UNA STATINA DAL MIGLIORE RAPPORTO COSTO/EFFICACIA/SICUREZZA?

Esiste un effetto di classe per tutte le statine, le quali, a dosaggi equivalenti, riducono la colesterolemia totale, la frazione LDL, l'apolipoproteina B e i trigliceridi e, in misura non rilevante, aumentano la frazione HDL. Se le statine vengono assunte a dosi approssimativamente equivalenti, producono una riduzione percentuale del colesterolo LDL assai simile, fino ad un effetto massimo di plateau diverso per ogni statina.

In generale, anche raddoppiando la dose delle statine, la riduzione del colesterolo LDL non è proporzionale, diminuendo questo solo del 4-7%. Ciò significa che la diminuzione dei valori assoluti di colesterolo LDL diventa via via minore raddoppiando le dosi di statine e di conseguenza diventa minore la riduzione ulteriore del rischio relativo e peggiore il rapporto costo/beneficio della terapia.

Le statine però presentano tra loro una differente efficacia dose-correlata nel diminuire il colesterolo LDL e differiscono nell'assorbimento, legame alle proteine plasmatiche, metabolismo e solubilità. Esse differiscono anche per quantità e qualità di studi clinici sulla mortalità e morbilità nei quali sono state sperimentate in prevenzione primaria e secondaria e per l'ampiezza e la durata dei soggetti già trattati, nonché per il rapporto costo/beneficio.

Caratteristiche	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
DDD (Defined Daily Dose) mg*	10 mg	40 mg	30 mg	20 mg	10 mg	15 mg
Dose iniziale/die	10 mg	20-40 mg	20 mg	40 mg	10 mg	20-40 mg
Dose iniziale negli anziani	10 mg	20-40 mg	Non stabilita	40 mg	5 mg	20 mg
Tempo di assunzione	Qualsiasi momento	Prima di coricarsi	Cena	Qualsiasi momento	Qualsiasi momento	Sera
Dose massima/die	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	40 mg	80 mg
Riduzione colesterolo LDL % (min-max)	39-60	25-36	24-40	34-37	52-63	38-47
Aumento HDL-C(min-max) (%)	5-13%	3-11%	2-10%	2-12%	8-14%	8-16%
Riduzione dei trigliceridi (%)	25-45%	16-27%	16-34%	16-25%	33-46%	19-36%
Metabolismo	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare
Escrezione renale della dose assorbita	< 2%	< 6%	10%	20%	28%	13%
Dose in I.R.C. avanzata	Invariata	Invariata	20 mg	10 mg	5 mg	5 mg
Dose con ciclosporina	Ridotta?	Invariata	10 mg	10 mg	5 mg	5 mg
Effetto sulla digossinemia	Aumento 20%	Piccolo aumento	Nessun effetto	Nessun effetto	Nessun effetto	Piccolo aumento
Tipo di metabolismo epatico	P-450 3A4	P-450 2 C9	P-450 3A4	Non P-450 sulfurazione ossidazione isomerizzazione	P450 2C9	P-450 3A4

Se le statine vengono assunte a dosi equipotenti, producono un simile (modesto) aumento percentuale del colesterolo HDL. Non sono ancora disponibili dati per concludere che la differente potenza delle statine di aumentare il colesterolo HDL abbia qualche effetto sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari.

Riduzioni assolute (mg/dl: intervalli di confidenza al 95%) del colesterolo LDL in base al tipo di statina e alla dose quotidiana, con l'effetto previsto sulla riduzione del rischio relativo (RR) di eventi vascolari dopo 5 anni di terapia.; in neretto le dosi più usate nell'ASS1 nel 2007.

STATINA	Effetti	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina	↓LDL-C mg/dl ↓ % RR Costo/anno	49-67 mg/dl ↓ 28-40% RR	62-76 mg/dl ↓ 37-45% RR € 361	73-87 mg/dl ↓43-51% RR € 568	81-100 mg/dl 48-59% € 568	89-114 mg/dl 53-67% € 568
Fluvastatina	↓LDL-C mg/dl ↓ % RR Costo/anno	Dosaggio disponibile non	Dosaggio disponibile non	35-43 mg/dl ↓21-25% RR 288 €	46-54 mg/dl ↓27-32% RR 301 €	54-68 mg/dl ↓32-40% RR 371 €
Lovastatina	↓LDL-C mg/dl ↓ % RR Costo/anno	Dosaggio disponibile non	27-52 mg/dl ↓16-31% RR 147 €	47-61 mg/dl ↓28-36% RR 295 €	62-74 mg/dl ↓37-44% RR 288 €	71-94 mg/dl ↓42-55% RR 576 €
Pravastatina	↓LDL-C mg/dl ↓ % RR Costo/anno	Dosaggio disponibile non	32-41 mg/dl ↓19-24% RR 120 €	42-47 mg/dl ↓25-28% RR 109 €	50-56 mg/dl ↓30-33% RR 286 €	Dosaggio non approvato
Rosuvastatina	↓LDL-C mg/dl ↓ % RR Costo/anno	67-75 mg/dl ↓40-44% RR 325 €	76-84 mg/dl ↓45-50% RR 376 €	84-94 mg/dl ↓50-55% RR 561 €	93-104 mg/dl ↓55-61% RR 561 €	Dosaggio non approvato
Simvastatina	↓LDL-C mg/dl ↓ % RR Costo/anno	36-47 mg/dl ↓21-28% RR	47-54 mg/dl ↓28-32% RR 66 €	56-63 mg/dl ↓33-37% RR 136 €	64-73 mg/dl ↓38-43% RR 217 €	70-84 mg/dl ↓41-50% RR

- Per raggiungere l'obiettivo minimale di ridurre il colesterolo LDL di meno di 70-75 mg/dl allo scopo di raggiungere gli obiettivi lipidici proposti dalle linee-guida è possibile utilizzare tutte le sei statine in dosi equipotenti. In tale caso il farmaco con il migliore profilo costo/efficacia/sicurezza è sicuramente la simvastatina, la quale presenta anche il vantaggio di essere supportata da ampi studi controllati sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, nonché dalla sicurezza di un periodo ventennale di vasto impiego nella pratica clinica. L'intervento farmacologico con statine deve comunque aggiungersi e non sostituirsi all'impegno prioritario di modificare lo stile di vita, che ha un grande effetto potenziale sul rischio CCV; la simvastatina è una delle meglio studiate, con solide prove di riduzione CCV in soggetti a rischio.

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati conferma che tre fra le statine più prescritte che possiedono dati su end-point importanti (pravastatina, simvastatina e atorvastatina), sono equivalenti nel ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolari oltre che la mortalità totale.

- Se è necessaria una riduzione del colesterolo LDL pari a 70-90 mg/dl, l'obiettivo viene raggiunto impiegando l'atorvastatina alla dose di 20-40 mg/die (costo annuo 568 €, ad entrambi i dosaggi), la rosuvastatina alla dose di 10 mg/die (costo annuo 376 €), la simvastatina alla dose massima di 80 mg/die (costo annuo 521 €) e la lovastatina alla dose massima di 80 mg/die (costo annuo 576).

I farmaci con buone prove d'efficacia su end-point clinici sono l'atorvastatina e soprattutto la simvastatina, ma quello con il migliore profilo costo-efficacia risulta oggi la rosuvastatina, con il limite, allo stato, dell'assenza di studi clinici controllati sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, nonché di dati sul profilo di sicurezza a lungo termine.

- Se si deve infine abbassare il colesterolo LDL di più di 90 mg/dl (soggetto con cardiopatia ischemica e/o diabete di tipo 2 con colesterolo LDL di 190 mg/dl o più), si deve impiegare l'atorvastatina a dosi di 40-80 mg (costo annuo 568€) oppure la rosuvastatina a dosi di 20-40 mg (costo annuo 561 € con entrambi i dosaggi), oppure l'associazione simvastatina + ezetimibe (dosi 20 o 40 + 10 mg: costo annuo 915-1057 €). Quest'ultimo farmaco - inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo di origine alimentare e biliare - è in grado di ridurre il colesterolo LDL di un ulteriore 14-18% circa rispetto a quanto già prodotto dalla statina. L'unico farmaco con prove d'efficacia su end-points clinici e dimostrazione di sicurezza a questi dosaggi elevati è l'atorvastatina*. (*studi TNT, REVERSAL, PROVE-IT, TIMI-22, IDEAL, MIRACL, AVERT, ecc.: atorvastatina 80 mg),

Il beneficio delle statine nella riduzione del rischio cardiovascolare è fondamentalmente un effetto di classe, ed è mediato dalla riduzione del colesterolo LDL, come sono di classe gli effetti collaterali, il maggiore costo di altre statine (fino a centinaia di euro all'anno in più per ogni paziente trattato rispetto ad esempio alla simvastatina) non appare giustificabile solo perché alcune di esse sono già blasonate da risultati clinici su obiettivi primari, o sono caratterizzate da proprietà farmacocinetiche veramente utili solo in pochi casi, o sono dotate di "effetti pleiotropici" di dubbio impatto clinico. L'uso di statine più costose può essere giustificato in situazioni particolari (intolleranza del singolo paziente ad altre statine, insufficienza renale cronica per l'atorvastatina, uso di ciclosporina per atorvastatina, fluvastatina e pravastatina, ecc.).

La prescrizione appropriata di statine si fonda su 6 parametri che sono: la determinazione del rischio cardiovascolare assoluto, gli obiettivi lipidici da raggiungere, il fabbisogno di statina (tipo e dose) in relazione all'obiettivo da raggiungere, valori lipidici effettivamente raggiunti, tempo di mantenimento dei valori lipidici raggiunti e costo rapportato alla riduzione effettuata del rischio cardiovascolare assoluto; l'appropriatezza di comportamento dei medici prescrittori va dunque valutata sulla base della conoscenza di questi 6 parametri, nell'ambito di un processo di clinical governance che includa una sintesi tra l'eccellenza della cura, la verificabilità e la pesatura dell'attività professionale e la coerenza con il finanziamento del SSN.

Il Nuovo Codice di Deontologia Medica, recentemente aggiornato nel 2006, al capo IV, art. 13, recita testualmente: "Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità. (...) Il medico deve adeguare, nell'interesse dei pazienti, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati e alle evidenze metodologicamente fondate."

Il Codice Deontologico, cioè, obbliga il medico a valutare in maniera adeguata l'impiego delle risorse nel momento della prescrizione diagnostica o terapeutica, conformandosi sempre sia alle evidenze scientifiche che alla congruità delle risorse impegnate.

Il processo è a maggior ragione inderogabile proprio considerando che la popolazione a rischio potrebbe risultare oggi non trattata in modo rilevante, quella trattata in alcuni casi lo è in modo insufficiente o incostante, raramente raggiungendo/mantenendo gli obiettivi lipidici e viceversa sono trattati non pochi soggetti a basso rischio, con cattivo rapporto costo-beneficio e spreco di risorse.

Ezetimibe più simvastatina: produce reali vantaggi?

L'associazione ezetimibe-simvastatina ha dimostrato di produrre sull'end point "surrogato" della riduzione del colesterolo una riduzione lievemente maggiore nei confronti della rosuvastatina quando usata a dosi di 5-10-20 mg/die: ciò non si verifica nel caso della rosuvastatina 40 mg/die e inoltre induce costi decisamente superiori. Entrambi i prodotti hanno però il limite dell'assenza di studi clinici controllati (comparativi e vs placebo) sul vero obiettivo del trattamento farmacologico e cioè la riduzione della mortalità generale e la riduzione degli eventi cardiovascolari, nonché del breve periodo d'uso nella pratica clinica.

A tal proposito la Commissione Energia e Commercio della Camera dei Rappresentanti statunitense sta indagando sui rapporti tra due primarie società scientifiche (l'American College of Cardiology e l'American Heart Association) e le aziende farmaceutiche. La Commissione intende fugare ogni dubbio su possibili conflitti di interesse fra i colossi americani e degli scienziati ritenuti da tutti obiettivi e imparziali. Secondo i risultati dello studio 'Enhance', diffusi dalle stesse società produttrici, simvastatina più ezetimibe non sarebbe più efficace rispetto alla sola simvastatina nel ridurre l'aterosclerosi coronarica in pazienti ipercolesterolemici. L'FDA annuncia un processo di revisione del farmaco, che riguarderà i risultati conclusivi dello studio 'Enhance' con un pronunciamento finale. A causa del notevole costo aggiuntivo e della mancanza di studi clinici, è giustificato prescrivere l'associazione preconstituita ezetimibe-simvastatina nei soggetti ad alto rischio che non raggiungono l'obiettivo lipidico poiché non tollerano dosi elevate di altre statine.

E' disponibile anche l'ezetimibe come singolo principio attivo cpr da 10 mg, prescrivibile per ora soltanto in classe C come monoterapia o in associazione alle statine o ad altri farmaci ipolipemizzanti: produce una riduzione del colesterolo LDL del 14-18%. Il costo annuo della terapia alla dose fissa di 10 mg/die è elevato: è quindi giustificato nei soggetti con ipercolesterolemia e intolleranza o controindicazioni all'uso delle statine, oppure nei soggetti ipercolesterolemici ad alto rischio che possono raggiungere l'obiettivo lipidico soltanto associando l'ezetimibe alle dosi massime di rosuvastatina. Oltre al costo, il limite del farmaco è costituito dall'assenza (provvisoria) di studi clinici controllati (comparativi e vs placebo) sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, nonché dall'assenza di dati sul profilo di sicurezza nel lungo periodo.

Confronto tra le riduzioni del colesterolo LDL prodotte dall'associazione ezetimibe+simvastatina vs rosuvastatina a vari dosaggi, con i relativi costi

EZETIMIBE + SIMVASTATINA	Riduzione LDL-C (%)	Costo annuo (€)	ROSUVASTATINA	Riduzione LDL-C (%)	Costo annuo (€)
10 + 10 mg	46,2%	777	5 mg	41,8%	326
10 + 20 mg	50,6%	915	10 mg	47,4%	372
10 + 40 mg	55,9%	1057	20 mg 40 mg	52,1% 58,5%	562

IL PROBLEMA DELLA SICUREZZA: IL CASO DELLA CERIVASTATINA E QUELLO CHE SAPPIAMO OGGI

Tutte le statine - senza significative differenze tra una statina e l'altra, lipofilica o idrofilica, con l'eccezione storica della cerivastatina, ritirata dal commercio nel 2001 - possono produrre danno muscolare, in una vasta gamma di quadri che va dai crampi muscolari, all'astenia, fino alla miopatia con aumento della creatin-chinasi e alla rhabdomiolisi con mioglobinuria e severa insufficienza renale. L'incidenza riportata di mialgie senza elevazione degli enzimi nell'arco di 5 anni di terapia con statine è del 3-9%, quella di miopatia con elevazione degli enzimi è di 0,11% e la rhabdomiolisi si è verificata nello 0,05% dei pazienti trattati. I casi fatali sono estremamente rari: 0-0,15 per milione di prescrizioni. E' ignota l'incidenza di piccoli aumenti di CK senza sintomi, poiché tale parametro non viene riportato negli studi controllati. Le statine amplificano l'aumento del CK che avviene dopo esercizio fisico intenso ed è controverso se il monitoraggio dei livelli di CK sia utile nel predire l'incipiente tossicità muscolare nei soggetti asintomatici.

Il fattore predisponente principale la miopatia è la terapia associata a farmaci e sostanze che interferiscono con il metabolismo delle statine inibendo il citocromo P450 3A4 e P450 2C9 e o sistemi di trasporto transmembrana: fibrati (soprattutto il gemfibrozil, meno il fenofibrato), ciclosporina, inibitori della proteasi virale dell'HIV, macrolidi e antimicotici di tipo azoico, warfarina, diossina, amiodarone, verapamil e diltiazem, succo di pompelmo. Tuttavia l'incidenza di miopatia nell'associazione tra statina e fibrato è intorno allo 0,12% circa (con la cerivastatina era di 1/10 pazienti trattati all'anno).

Dovendo impiegare una statina con farmaci che ne riducono il metabolismo, o in persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con altre statine (es. simvastatina) o in pazienti che necessitano di farmaci che interagiscono con altre statine, una valida alternativa è impiegare la pravastatina.

Gli effetti indesiderati delle statine aumentano man mano che ci si avvicina alla dose massima per ciascuna statina: è quindi opportuno usare la dose minima in grado di raggiungere l'obiettivo lipidico. Le statine vanno interrotte prima di interventi chirurgici sui muscoli o prima di esercizio fisico strenuo.

Recentemente è stato segnalato un possibile aumento, probabilmente attribuibile ad effetto di classe e che deve ancora trovare conferma, del rischio relativo di stroke emorragico nei pazienti trattati con alte dosi di atorvastatina (80 mg/die) per la prevenzione secondaria di stroke o TIA (studio SPARCL), e con bassi livelli di colesterolo di partenza, pressione arteriosa elevata (o storia di ipertensione), storia di pregresso infarto cerebrale emorragico o lacunare.

La tossicità epatica da statine, evidenziata da aumento della bilirubina diretta e indiretta e da aumento degli enzimi epatici, si verifica entro 3 mesi dall'inizio della terapia in < 1% dei soggetti trattati con dosi iniziali o intermedie di qualsiasi statina, ed è dose-dipendente: alla dose di 80 mg/die di qualsiasi statina l'incidenza è del 2-3%.

Le alterazioni delle transaminasi e della bilirubinemia regrediscono con la sospensione della statina. Non ci sono differenze significative tra le varie statine. L'incidenza di insufficienza epatica è molto rara, valutabile in 1 caso per ogni milione di soggetti trattati. Le statine non vanno prescritte a pazienti con epatite acuta (virale o alcolica) fino a guarigione, ma possono essere prescritte nei pazienti con malattia cronica di fegato o con fegato grasso non alcolico (soprattutto nel quadro di una sindrome metabolica a basse dosi e monitorando la funzionalità epatica, purché le transaminasi non siano aumentate già > 3 volte prima del trattamento. Vanno sospese se le transaminasi aumentano 2 volte o più rispetto ai limiti superiori della norma.

GLI EFFETTI PLEIOTROPICI SONO RILEVANTI E UGUALI PER TUTTE LE STATINE?

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria. E' stato rilevato che le statine possiedono effetti indipendenti dall'inibizione dell'HMG CoA reduttasi e quindi indipendenti dalla riduzione dei livelli di colesterolo LDL (effetti non lipidici o "pleiotropici"). In effetti le statine diminuiscono la componente infiammatoria delle placche, stabilizzandole attraverso la modulazione dei macrofagi, riducono la proteina C-reattiva, inducono l'apoptosi nelle cellule muscolari lisce, alterano il contenuto di collagene delle placche aterosclerotiche, migliorano la funzione endoteliale attraverso la maggiore disponibilità di ossido nitrico e forse stabilizzano le piastrine.

Questi benefici "non lipidici" vengono spesso enfatizzati come un ulteriore vantaggio terapeutico delle statine rispetto alla sola riduzione del colesterolo LDL, tuttavia la loro rilevanza clinica è molto difficile da confermare e sia un effetto indipendente dalla riduzione dei lipidi sulla mortalità e morbilità cardiovascolare e generale (non solo un effetto su end-points surrogati di laboratorio o strumentali). Dei comuni markers sierici non lipidici impiegati in clinica, soltanto la proteina C-reattiva ultrasensibile viene ridotta significativamente dalle statine, con effetto non dose-dipendente.

La revisione sistematica degli studi sulle statine dimostra che non ci sono dati sufficienti per raccomandare il dosaggio di markers non lipidici al fine di decidere terapie con statine nei singoli pazienti.

Non si può sostenere l'uso di una statina rispetto ad un'altra in base agli effetti non lipidici

La visione oggi dominante è quindi che la maggior parte dell'effetto clinicamente rilevabile delle statine sulla mortalità e morbilità cardiovascolare e generale è correlato alla riduzione del colesterolo LDL, e che tale effetto è indipendente dal tipo di statina usato.

- a. La corretta alimentazione rappresenta, assieme all'aumento dell'attività fisica e alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare. Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto e dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie si può valutare il rischio cardiovascolare globale assoluto e se superiore al 20% a 10 anni iniziare una terapia ipolipemizzante.
- b. La statina va prescritta ai soggetti con rischio cardiovascolare sufficientemente alto, vedi nota 13 dell'AIFA, nei quali il numero di soggetti da trattare per evitare un evento cardiovascolare non è troppo elevato e che presentano perciò un rapporto costo/beneficio sostenibile della terapia. I diabetici con rischio CV elevato e i pazienti con malattie aterosclerotiche già in atto sono quindi i privilegiati e vanno trattati. Le donne senza malattie aterosclerotiche, senza diabete, senza dislipidemie familiari, con pochi altri fattori di rischio sono le meno idonee, anche se il loro colesterolo LDL è "alto".
- c. Va calcolato sempre il colesterolo LDL prima del trattamento (formula di Friedewald: colesterolo LDL = colesterolo totale - colesterolo HDL - trigliceridi/5, valida per trigliceridemie < 400 mg/dl).
- d. Va determinato l'obiettivo lipidico: il livello di colesterolo LDL al quale si vuole portare il paziente in base al suo profilo di rischio.
- e. Va calcolata la riduzione di colesterolo LDL da effettuare per raggiungere l'obiettivo lipidico: colesterolo LDL reale - colesterolo LDL
- f. Dopo e insieme ad adeguata dieta, va ricercata la statina (tipo e dose) più appropriata per ottenere tale riduzione di colesterolo LDL: in base al costo minore e alla presenza/assenza di malattie o altre terapie concomitanti che possano interferire con la sua farmacocinetica.
- g. Prescritta la statina, va controllato il raggiungimento/mantenimento nel tempo dell'obiettivo lipidico. In caso contrario, verificata l'aderenza alla dieta e l'assenza di fattori iperlipemizzanti (ipotiroidismo, farmaci, ecc.), passare ad un'altra statina in grado di ottenere la maggiore riduzione lipidica tra quelle che presentano il costo meno elevato.
- h. La terapia va proseguita a tempo indeterminato, senza interruzioni/riduzioni che non siano motivate da effetti indesiderati, gravidanza o gravi malattie intercorrenti.

In sintesi quali evidenze?

- Simvastatina: è il farmaco “meglio studiato” e di scelta per molti pazienti. Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati (RCT) di grandi dimensioni e di lunga durata. E' disponibile come equivalente dall'aprile 2007 e possiede un favorevole rapporto costo/efficacia/sicurezza.
- Atorvastatina è più potente della simvastatina nel ridurre i livelli LDL. Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata. Attualmente è suggerita quale farmaco di seconda scelta per la terapia iniziale oppure di scelta per i casi in cui sia necessaria un'importante riduzione dei valori di LDL
 - non ci sono evidenze da RCT di grandi dimensioni che l'atorvastatina sia superiore a dosaggi equivalenti di simvastatina nel ridurre gli eventi cardiovascolari;
 - l'atorvastatina è ancora coperta da brevetto e il costo mensile di 10 mg è superiore ad una dose (equivalente) di 40 mg di simvastatina.
- Pravastatina: è un'alternativa ed è indicata per persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con simvastatina (es. pazienti che necessitano di farmaci che interagiscono con la simvastatina). Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata. È meno efficace della simvastatina. Dal 2008 è disponibile come equivalente.
- Fluvastatina: è un'altra alternativa per persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con simvastatina. È meno efficace della simvastatina e non è ancora disponibile come equivalente. Il brevetto scadrà ad agosto 2008.
- Lovastatina: è un'altra alternativa per persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con simvastatina. La lovastatina è l'ultima statina arrivata in Italia, ma si tratta della prima commercializzata a livello internazionale. I risultati sono comparabili a quelli della pravastatina.
- Rosuvastatina: è la statina più potente nel ridurre i valori di LDL.
 - non ci sono attualmente evidenze da RCT di grandi dimensioni e di lunga durata che ne provino l'efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari. E' farmaco di seconda scelta per la terapia iniziale oppure di scelta per i casi in cui sia necessaria un'importante riduzione dei valori di LDL.

- In Europa la statina più utilizzata è la Simvastatina; nel quadriennio 2003-2006 sono state consumate oltre 8 Mld di compresse pari al 43% della classe (inibitori HMGCoA - Reduttasi).
- La simvastatina è diventata in Europa la molecola di prima scelta tra le statine nel trattamento delle dislipidemie

PRESCRIZIONI CONVENZIONALI STATINE-ASS1 2007						
PRINCIPIO ATTIVO	DDD	N. Confezioni	N. ASSISTITI	% sul totale		
- Atorvastatina	2.262.930	49.464	6.038	33,9%		
- Simvastatina	2.134.835	53.860	6.858	32,0%		
- Rosuvastatina	1.195.488	40.638	5.396	17,9%		
- Pravastatina	540.518	31.730	2.013	8,1%		
- Fluvastatina	356.748	7.203	928	5,4%		
- Simvastatina ed ezetimibe	123.060	4.102	621	1,8%		
- Lovastatina	54.226	3.926	478	0,8%		

Bibliografia utilizzata per testi e tabelle

- Gotto AM, Opie LH. Lipid lowering and antiatherosclerotic Drugs, in Opie LH, Gersh BJ. Drugs for the Heart.. 6th edition. 2005
- Genest J et al. Drugs that affect lipid metabolism, in Zipes DP et al. Braunwald's Heart Disease, 8th edition, 2008
- Thompson et al. Statin-associated myopathy. JAMA 2003; 289:1681-1690
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Lancet 2005; 366:1267-78
- Cohen DE et al. Am J Cardiol 2006;97 suppl: 88C-94C
- Catapano A et al. : metanalisi di dati raccolti da 14 trials. Curr Med Res Opin 2005; 21(7):1123-1130
- Law MR et al, BMJ 2003; 326:1423-1427)
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Lancet 2005; 366:1267-78).
- Costi sono calcolati in base ai dati Federfarma aggiornati al 18.01.2008.
- Regione FVG, ASS2 Pacchetto informativo n.1 giugno 2007.
- Zhou Z et al.CMAJ 2005;172(9):1187-94
- Vaughan CJ et al. Update on statins 2003; Circulation 2004; 100: 886-892.
- European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardio Prev Rehab 2007; 14 (suppl 2): S1-S113.
- Grundy SM et al., Circulation 2004; 110: 227-239
- Smith SC et al. Circulation 2006; 113:2363-2372
- Mantel-Teeuwisse AK, et al. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. Heart 2004; 90: 1065-6.
- Ballantyne CM Archiving greater reductions in cardiovascular risk: lessons from statin therapy on risk measures and risk reduction Am Heart 2004 148 3-8.
- Wilt TJ, Bloomfield HE et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. Arch Intern. Med 2004 164 (13)1427-36.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 4th Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur J Cardio Prev Rehab 2007; 14 (suppl 2): S1-S113.

Siti internet utilizzati:

www.emea.eu.int www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/cardiac/statcalc.html www.fda.gov
www.agenziafarmaco.it www.ministerosalute.it www.guidausofarmaci.it www.opiedrugs.com www.theheart.org
www.farmacovigilanza.org www.braunwalds.com www.whooc.no/atcddd/publications.html

Referente per il "Così è se vi pare":

dott. Stefano Palcic

S.C. Assistenza Farmaceutica

Direzione Sanitaria – ASS1

Per segnalazioni, suggerimenti, collaborazioni:

Tel. 0403995975 stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

Al presente numero ha collaborato il dott. Dorian Battigelli, Medico di Medicina Generale dell'ASS1

Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti.

Appendice: Linee-guida europee 2007

- In prevenzione primaria, nei soggetti con rischio totale di eventi mortali cardiovascolari < 5% a 10 anni secondo la carta di rischio SCORE:
Modificazioni dello stile di vita al fine di raggiungere:
 - o Colesterolo totale < 190 mg/dl
 - o Colesterolo LDL < 115 mg/dl

- In prevenzione primaria, nei soggetti con rischio totale di eventi mortali cardiovascolari ≥ 5% a 10 anni secondo la carta SCORE:
Modificazioni dello stile di vita per 3 mesi; se il rischio rimane ≥ 5% terapia con statine al fine di raggiungere:
 - o Colesterolo totale < 175 mg/dl e, se possibile < 155 mg/dl
 - o Colesterolo LDL < 100 mg/dl e, se possibile, < 80 mg/dl

- Nei soggetti ad alto rischio (malattia cardiovascolare aterosclerotica clinicamente documentata, diabete mellito di tipo 2 o diabete di tipo 1 con microalbuminuria, severa ipercolesterolemia o aumento marcato di singoli fattori di rischio): terapia con statine al fine di raggiungere:
 - o Colesterolo totale < 175 mg/dl e, se possibile, < 155 mg/dl
 - o Colesterolo LDL < 100 mg/dl e, se possibile, < 80 mg/dl

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Malattia cardiovascolare nota <input type="checkbox"/> Diabete mellito <input type="checkbox"/> Criteri per dislipidemia familiare 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Consigli dietetici ed esercizio fisico + correzione degli altri fattori di rischio <input type="checkbox"/> Ridurre il colesterolo totale <175 mg/dl e, se possibile, <155 mg/dl <input type="checkbox"/> Ridurre il colesterolo LDL <100 mg/dl o, se possibile, <80 mg/dl <input type="checkbox"/> Statine nella maggior parte dei soggetti <input type="checkbox"/> se questi obiettivi lipidici non sono raggiungibili, ridurre il rischio totale intervenendo di più sugli altri fattori 	
<u>Soggetti in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare globale alto</u> [Rischio di eventi cardiovascolari ≥ 20% secondo le carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità (o rischio di morte per eventi cardiovascolari totali ≥ 5% secondo le carte di rischio della SCORE della Società Europea di Cardiologia)]	Consigli per lo stile di vita per 3 mesi, poi rivalutazione del rischio e dell'assetto lipidico a digiuno:	
	- rischio rimasto alto	Stessi interventi e obiettivi che nei soggetti con malattia cardiovascolare nota, diabete mellito o dislipidemia familiare
	- rischio divenuto medio o basso	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Stessi interventi e obiettivi che nei soggetti con rischio medio o basso <input type="checkbox"/> Controllo e rivalutazione annuale del rischio
<u>Soggetti in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare medio o basso</u> [Rischio di eventi cardiovascolari ≤ 20% secondo le carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità (o rischio di morte per eventi cardiovascolari totali ≤ 5% secondo le carte di rischio della SCORE della Società Europea di Cardiologia)]	Consigli per lo stile di vita al fine di: <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> ridurre il colesterolo totale <190 mg/dl <input type="checkbox"/> ridurre il colesterolo LDL <115 mg/dl <input type="checkbox"/> smettere il fumo <input type="checkbox"/> fare esercizio fisico regolare Controllo e rivalutazione del rischio totale ogni 5 anni	