

**“Linee di indirizzo relative all’uso degli
inibitori della HMG Coa reduttasi (statine)
per la prevenzione secondaria e primaria
delle malattie cardiovascolari nella Regione
Lazio”**

INDICE ANALITICO

PREMESSA	3
OBIETTIVI.....	3
SINTESI DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI	3
I principali studi clinici e le meta-analisi disponibili	3
Linee Guida: aspetti controversi	6
LINEE DI INDIRIZZO PER L'USO DELLE STATINE	6
Raccomandazioni	7
Prevenzione primaria:	8
Premesse.....	8
Raccomandazioni	8
BIBLIOGRAFIA	9

PREMESSA

Il presente documento è stato elaborato a fronte delle seguenti criticità:

1. eterogeneità di utilizzo delle statine (in relazione a diversi fattori, ad esempio al livello socioeconomico del paziente, il genere, l'età, ecc.);
2. utilizzo discontinuo delle statine (“spot”);
3. elevato utilizzo di statine per le quali non esistono ancora studi primari che ne dimostrino l'efficacia su esiti clinicamente rilevanti (eventi e mortalità cardiovascolari), ma solo su endpoint o marker surrogati (livelli di colesterolo LDL, livelli di proteina C reattiva, etc...);
4. maggiore utilizzo di statine “coperte da brevetto” rispetto alle statine per le quali è scaduto il brevetto e che, di conseguenza, sono disponibili come “medicinali equivalenti”;
5. non uniformità delle raccomandazioni per l'utilizzo delle statine in prevenzione sia primaria che secondaria nelle principali Linee Guida (LG) internazionali (NICE, SIGN, AHA, ESC, AU-NZ, HAS, ATPIII¹⁻⁹)

OBIETTIVI

Il documento contiene linee di indirizzo sull'uso dei farmaci inibitori della HMG CoA reduttasi (statine) sulla base delle conoscenze scientifiche disponibili riguardo l'efficacia degli interventi per la prevenzione secondaria e/o primaria delle malattie cardiovascolari.

E' importante ricordare che non si tratta di un documento di linee guida, la cui produzione richiede una metodologia ben definita, bensì di indicazioni sull'uso delle statine sulla base delle evidenze scientifiche e tratte da linee guida già prodotte.

Come è noto le linee guida non intendono tuttavia sostituirsi alla responsabilità individuale del clinico nel prendere decisioni appropriate in relazione alle circostanze del singolo paziente e in accordo col paziente stesso sulla base di tutti gli elementi informativi disponibili.

Le scelte strategiche che il medico deve effettuare devono, infatti, essere sempre individualizzate al singolo paziente e devono tenere in considerazione la sua storia clinica (età, comorbidità, concomitanti terapie farmacologiche, etc..), lo stato clinico, gli elementi clinici emersi durante il periodo di osservazione e le opzioni terapeutiche disponibili.

SINTESI DELLE CONOSCENZE DISPONIBILI

I principali studi clinici e le meta-analisi disponibili

E' stata recentemente pubblicata una analisi delle migliori evidenze disponibili basata su una revisione della letteratura scientifica che analizza le raccomandazioni delle principali Linee Guida nonché i risultati dei trial controllati randomizzati sulle diverse statine¹⁰. A questa si aggiunge una ulteriore valutazione critica dei più rilevanti trial clinici pubblicati recentemente sull'uso delle statine ad alte dosi e a dosi standard¹¹.

Non esistono attualmente studi randomizzati controllati che dimostrino l'efficacia in prevenzione secondaria su esiti clinici rilevanti, ossia basata su indicatori clinici di morbilità e mortalità cardiovascolari, della rosuvastatina, della lovastatina e della associazione ezetimibe+simvastatina.

In prevenzione primaria, su una popolazione selezionata, è stato recentemente documentato un effetto positivo della rosuvastatina su end point clinici¹² associato ad un rallentamento della crescita

della placca aterosclerotica coronarica¹³, mentre gli studi sullo scompenso hanno dato risultati negativi. Per quanto concerne l'associazione ezetimibe+simvastatina, gli studi disponibili hanno rilevanza clinica incerta e scarsa trasferibilità.

Il numero di statine oggi a disposizione del clinico è pari a sei. La maggior parte degli studi disponibili in prevenzione secondaria con caratteristiche adeguate per quanto riguarda numerosità e durata hanno tuttavia valutato l'efficacia e la sicurezza delle sole simvastatina, pravastatina e fluvastatina¹⁴⁻¹⁸ (vedi tabella 1 relativa agli studi condotti in prevenzione secondaria, fonte Formoso et al 2008¹⁰). **Simvastatina e pravastatina**, sono le due molecole con costo per DDD^a più contenuto e sono disponibili anche come **medicinali equivalenti**.

Tabella 1. Caratteristiche dei principali RCT che hanno dimostrato l'efficacia di statine rispetto al placebo.

*I valori si riferiscono a morte coronarica + infarto del miocardio.

RCT (anno)	Pazienti	Intervento vs Controllo	Outcome principale	Tempo	Riduzione di LDL (mg/dL)	Eventi coronarici maggiori* (%)
 4S ²⁸ (1994)	4.444 pz Età: 59 anni Progresso IMA: 79% Maschi: 81% LDL media: 194 mg/dL	simva 20-40mg (37% con 40mg) vs placebo	8% vs 12% mortalità totale	5,4 anni	126 vs 194 -35%	15,9% vs 22,6% -6,7%
 HPS ²⁹ (2002)	20.536 pz Età > 65 anni: 46% Progresso IMA: 65% Maschi: 75% LDL media: 130 mg/dL	simva 40mg vs placebo	12,9% vs 14,7% mortalità totale	5,3 anni	87 vs 130 -33%	8,7% vs 11,8% -3,1%
 PROSPER ³⁰ (2002)	5.804 pz Età: 75,3 anni Prec. evento CV: 44% Maschi: 48% LDL media: 150 mg/dL	prava 40mg vs placebo	14,2% vs 16,2% eventi CV	3,2 anni	99 vs 150 -34%	12,7% vs 16,7% -4,0%
 CARE ³¹ (1996)	4.159 pz Età media: 59 anni Progresso IMA: 100% Maschi: 86% LDL media: 139 mg/dL	prava 40mg vs placebo	10,2% vs 13,2% IMA/mortalità CV	5,0 anni	95 vs 139 -32%	10,2% vs 13,2% -3,0%
 LIPID ³² (2002)	9.014 pz Età media: 62 anni Prec. IMA/SCA: 100% Maschi: 83% LDL media: 150 mg/dL	prava 40mg vs placebo	6,4% vs 8,3% mortalità CV	6,1 anni	113 vs 150 -25%	12,3% vs 15,9% -3,6%
 LIPS ³³ (2002)	1.677 pz Età media: 60 anni Rivasc. coronar.: 100% Maschi: 84% LDL media: 132 mg/dL	fluva 40mg x 2 vs placebo	21,4% vs 26,7% eventi CV	3,9 anni	96 vs 132 -27%	5,0% vs 7,2% -2,2%

La riduzione del colesterolo LDL ottenuta nei trial clinici (a dosi standard) si è attestata quasi sempre intorno al 30-40%. Pertanto una **riduzione del colesterolo LDL di circa il 40%** rappresenta

^a La DDD (*Defined Daily Dose*: dose giornaliera definita) è considerata unità di misura ottimale negli studi di farmacoutilizzazione.

Essa viene definita come l'ipotetica dose media giornaliera di un farmaco impiegato nel trattamento di un adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del principio attivo.

un obiettivo accettabile per la maggior parte dei pazienti, in particolare per coloro che a causa di valori basali molto elevati e/o della scarsa tollerabilità verso dosi elevate o massimali di statine, non raggiungono goal lipidici più bassi.

Una riduzione del colesterolo LDL del 40% può essere ottenuta utilizzando la simvastatina 40 mg¹⁹ (tabella 2), che a parità di efficacia ha un costo inferiore.

Tabella 2. Dosi in mg di statina per raggiungere varie riduzioni del C-LDL rispetto al basale.
Fonte: Mahley RW, Bersot TP 2006¹⁹

<i>Riduzione percentuale del C-LDL</i>					
	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Rosuvastatina	-	-	5	10	20-40
Atorvastatina	-	10	20	40	80
Simvastatina	10	20	40	80	-
Pravastatina	20	40	-	-	-
Fluvastatina	40	80	-	-	-
Lovastatina	20	40	80	-	-

Le due molecole che presentano un più lungo tempo di dimezzamento (atorvastatina e rosuvastatina) sono quelle che incidono con maggiore potenza sul profilo lipidico sierico.

Trial recenti condotti in pazienti con **Sindrome Coronarica Acuta** hanno evidenziato una maggiore efficacia delle statine ad alte dosi o ad alta potenza di azione^b nella riduzione degli eventi cardiovascolari (atorvastatina) e nella riduzione della progressione aterosclerosi coronarica (rosuvastatina), sebbene l'impatto sulla mortalità totale rimanga ancora da chiarire²⁰⁻²².

Lo studio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) ha valutato se le statine fossero in grado di ridurre il rischio di ictus dopo un recente **ictus ischemico o emorragico o attacco ischemico transitorio (TIA)**, dimostrando che nei pazienti senza malattia coronarica, il trattamento con 80mg/die di Atorvastatina è in grado di ridurre l'incidenza totale di ictus e di eventi cardiovascolari²³. Le recenti linee guida dell'American Stroke Association²⁴ raccomandano fortemente l'uso di statine in pazienti con ictus ischemico o TIA e ipercolesterolemia o cardiopatia ischemica.

La combinazione **ezetimibe (10 mg) + simvastatina (20-40-80 mg)** si è dimostrata particolarmente attiva nella riduzione della colesterolemia. In particolare, ai massimi dosaggi impiegati (10/80 mg) è stata dimostrata una riduzione delle LDL superiore al 60%.²⁵ Tuttavia, per definire il ruolo di un farmaco in terapia è necessario che la sua efficacia venga dimostrata, oltre che su esiti surrogati (nel caso specifico, colesterolo LDL), anche su esiti clinicamente rilevanti (morbilità e mortalità cardiovascolare).

^b Le statine ad alta potenza d'azione sono le statine utilizzate in dosaggi che determinano un maggior abbassamento del livello di colesterolo rispetto alla simvastatina 40 mg, per esempio la simvastatina 80 mg

Linee Guida: aspetti controversi

Le Linee Guida (LG) più aggiornate (pubblicate dopo il 2005) e che corrispondono ai criteri scientifici di evidence based medicine (EBM) (composizione multidisciplinare del panel, revisione sistematica della letteratura) sono 6¹⁻⁷:

- NICE (2007/2008),
- SIGN (2007),
- ESC (2007),
- AHA/ACC (2006),
- HAS (2007),
- AU/NZ (2006).

Nessuna LG afferma che la scelta della statina deve essere fatta sulla base del valore di colesterolo LDL di partenza.

In *prevenzione secondaria* le Linee Guida identificano i seguenti valori-obiettivo di colesterolo LDL:

- < 100 mg/dl (LG AHA⁵ e ESC⁴)
- < 80 mg/dl (LG NICE^{1,2} e AU/NZ⁷ e quando fattibile nelle LG ESC⁴)
- < 70 mg/dl (LG AHA⁵ come opzione ragionevole o se prima di iniziare il trattamento il livello è tra 70 e 100);

In *prevenzione primaria*, la LG ESC⁴ fornisce target di trattamento di LDL<100 mg/dl per le persone ad alto rischio. Allo stesso modo la LG AHA⁵ ha come target di trattamento valori di LDL< 100 mg/dl (< 70 mg/dl come ragionevole opzione negli individui a più alto rischio cardiovascolare).

Differentemente dalla LG NICE^{1,2}, le LG ESC⁴ e AHA⁵ non forniscono raccomandazioni sull'uso preferenziale delle diverse statine.

.

LINEE DI INDIRIZZO PER L'uso delle statine

Poiché la LG NICE è la più recente, la più esaustiva ed è stata redatta da un organismo istituzionale indipendente, le raccomandazioni formulate nell'ambito del presente documento sono state elaborate utilizzando quest'ultima come punto di riferimento principale.

Quando si considera di utilizzare la terapia ipolipemizzante in prevenzione secondaria o primaria, **sono da preferire i farmaci per i quali ci sono prove di efficacia in trial clinici relativamente alla riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare, ossia end point clinici rilevanti**

PREVENZIONE SECONDARIA:

Premesse

La prevenzione secondaria è una delle indicazioni di uso delle statine con maggiori evidenze di efficacia e presenta importanti implicazioni per il SSN (riduzione costi legati alla riduzione delle recidive di eventi cardiovascolari)

Per la prevenzione secondaria cardiovascolare, le uniche statine che si sono dimostrate efficaci nella riduzione degli eventi cardiovascolari sono: pravastatina, simvastatina, fluvastatina e atorvastatina. Non esistono ad oggi studi che dimostrino la superiorità di una rispetto all'altra a dosaggi equivalenti.

Raccomandazioni

- Per la prevenzione secondaria, **la terapia ipolipemizzante non dovrebbe essere ritardata** in attesa del concomitante e necessario intervento sui fattori di rischio modificabili (stile di vita, ecc).
- Il trattamento per la **prevenzione secondaria** delle malattie cardiovascolari dovrebbe essere iniziato con **simvastatina 40 mg**. In presenza di potenziali interazioni con altri farmaci o in caso di intolleranza all'uso della simvastatina 40 mg, può essere scelta una dose inferiore o un medicinale contenente **pravastatina**.
- Nei pazienti in terapia con statine per la prevenzione secondaria e che non abbiano raggiunto un valore di colesterolo LDL inferiore a 100 mg/dl, considerare la possibilità di incrementare il dosaggio di simvastatina fino ad 80 mg/dl. La decisione di offrire una statina ad alta intensità di azione deve tenere in considerazione la preferenza del paziente, le comorbidità, la concomitante somministrazione di altri farmaci e i benefici e i rischi di tale trattamento
- Non si raccomanda l'uso della combinazione ezetimibe + simvastatina in prevenzione secondaria; l'eventuale uso deve essere limitato ai casi in cui sia *clanicamente indicato* raggiungere livelli target di colesterolo LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza.
- I pazienti con **sindrome coronarica acuta** dovrebbero essere trattati con statine ad alta potenza di azione. Ogni decisione di offrire una statina ad alta intensità di azione deve tenere in considerazione la preferenza del paziente, le comorbidità, la concomitante somministrazione di altri farmaci e i benefici e i rischi di tale trattamento.

- I pazienti con **ictus ischemico o TIA e ipercolesterolemia o cardiopatia ischemica**, al fine di ridurre il rischio di ictus o di eventi cardiovascolari, dovrebbero essere trattati con statine ad alti dosaggi o ad alta potenza di azione.

PREVENZIONE PRIMARIA:

Premessa

In prevenzione primaria non vi sono ad oggi trial randomizzati di confronto tra le statine ad alta potenza rispetto a quelle a più bassa potenza di azione.

Non vi è accordo tra le diverse LG in prevenzione primaria relativamente alla necessità, per gli individui ad alto rischio cardiovascolare, di raggiungere target di colesterolo LDL (es < 100 mg come raccomandato dalle LG ESC⁴ e dalle indicazioni dell'ATP III^{8,9}).

Raccomandazioni

Prima di ricorrere alla terapia ipolipemizzante per la **prevenzione primaria**, dovrebbero essere presi in considerazione tutti gli altri fattori di rischio modificabili ed ottimizzarne il controllo (fumo, alcool, ipertensione, obesità). Dovrebbe essere condotta una valutazione clinica ed esami ematochimici al fine di trattare le comorbidità e le cause secondarie di dislipidemia.

La **terapia con statine** è raccomandata come parte della strategia complessiva di trattamento per la popolazione adulta con **rischio cardiovascolare globale assoluto (calcolato secondo le funzioni del progetto cuore dell'ISS) del 20% o superiore** di sviluppare malattie cardiovascolari entro 10 anni.

Quando è stata presa la decisione di prescrivere una statina, si raccomanda di iniziare la terapia con una statina con prove di efficacia e sicurezza su esiti clinicamente rilevanti; è opportuno iniziare con dosi standard valutandone la tollerabilità e l'efficacia.

Il trattamento di prevenzione primaria cardiovascolare dovrebbe essere iniziato con simvastatina fino a 40 mg; in presenza di intolleranza all'uso di simvastatina può essere scelta una dose inferiore di simvastatina o un prodotto alternativo come la pravastatina.

Le statine ad alta potenza d'azione non dovrebbero essere usate di routine nella prevenzione primaria cardiovascolare, ma il loro uso va riservato ai casi con rischio cardiovascolare particolarmente elevato, o dopo un iniziale trattamento con le statine a minore potenza di azione e a più basso costo, qualora si ravvisi la necessità di ridurre il colesterolo LDL a livelli < 100 mg/dl.

Non si raccomanda l'uso della combinazione ezetimibe + simvastatina in prevenzione primaria; l'eventuale uso deve essere limitato ai casi in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli target di colesterolo LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza.

BIBLIOGRAFIA

1. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Secondary prevention in primary and secondary care for patients following a myocardial infarction. NICE clinical guidelines 48. Disponibile al sito: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG48NICEGuidance.pdf> (Ultimo accesso 16/03/2009)
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guidelines 67. Disponibile al sito: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG67NICEGuidance.pdf> (Ultimo accesso 16/03/2009)
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. SIGN 976. Disponibile sul sito: <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext97/index.html> (ultimo accesso 20/11/2008)
4. Società Europea di Cardiologia (ESC). Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica: riassunto esecutivo. *G Ital Cardiol.* 2008; 9:11-59
5. Smith SC et al. American Heart Association (AHA)/American College of Cardiology (ACC). Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2006; 113:2363-2372
6. Haute Autorité de Santé (HAS). Maladie Coronarienne. Guides ALD n.13. Disponibile al sito : http://has.sante.fr/portail/jcms/c_534304/ald-n13-maladie-coronarienne (ultimo accesso 20/11/2008)
7. National Heart Foundation of Australia (NHFA)/Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *MJA* 2006;184:S1-S29.
8. Treatment Panel III) Final Report on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel *Circulation* 2002;106:3143-3421.
9. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines *Circulation.* 2004; 110: 227-239.
10. Formoso G, Capelli O, Maestri E, Magrini N, Marata AM. Prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Focus su stile di vita, statine e inibitori del sistema renina-angiotensina. *Pacchetti informativi sui farmaci* 2008; 4:1-16.
11. Formoso G, Capelli O, Maestri E, Magrini N, Marata AM. Terapie ipolipemizzanti in prevenzione CV. La trasferibilità dei nuovi studi. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2009;1:1-8.
12. Ridker PM et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
13. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152–60.

14. Law, MR, Wald, NJ, Rudnicka, AR. Quantifying effect of statins on low-density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2003; 326: 1423.
15. (No Authors listed) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
16. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
17. Heart Protection Study Collaborative Group. Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22.
18. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009.
19. Mahley R W & Bersot TP Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Eleventh edition. McGraw-Hill 2006, pagg. 933-966.
20. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–16.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504.
22. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006;295:1556–65.
23. P. Amarenco, J Bogousslavsky, Callahan AS et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-559.
24. AHA/ASA Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for health care professionals from the American Heart Association and the American Stroke Association Council on stroke. *Stroke* 2006;37:577-617.
25. FDA information on Vytorin (ezetimibe/simvastatin). Disponibile al sito: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021687s0221bl.pdf> (ultimo accesso 09/03/2009).