

## **Il ritiro della cerivastatina**

**Alessandro Filippi, *Responsabile Area Cardiovascolare, SIMG***

**Saffi Ettore Giustini, *Responsabile Area del Farmaco, SIMG***

### **Analisi del problema**

Il ritiro da parte di Bayer della cerivastatina a seguito di alcune decine di morti verosimilmente correlate all'uso del farmaco è stato ampiamente trattato dai media e sta avendo ripercussioni anche legali. Purtroppo dobbiamo rilevare ancora una volta come l'argomento non sia stato affrontato in termini razionali, favorendo allarmismo, confusione e, in generale, sfiducia nei confronti della medicina e dei medici. Pare dunque utile analizzare qui i punti maggiormente rilevanti per poi tentare una valutazione di quanto accaduto e delle sue implicazioni per quanto riguarda l'uso delle altre statine.

### **Antefatto**

La FDA annunciava l'8 agosto 2001 il ritiro volontario da parte di Bayer della cerivastatina. Al momento la FDA era a conoscenza di 31 casi di morte dovuti a grave rabdomiolisi associata all'uso di cerivastatina, di cui 12 con uso concomitante di gemfibrozil.

Non ci sono noti i motivi della prescrizione o della coprescrizione né i dosaggi usati.

Lo stesso giorno la Bayer ha inviato una lettera ai medici americani nella quale si affermava che (libera traduzione dell'autore) "l'esame, tuttora in corso, delle segnalazioni "post marketing" dei casi di rabdomiolisi, compresi quelli fatali, mostra un tasso di comparsa in aumento relativamente a quello di altre statine, specialmente quando venga co-prescritto il gemfibrozil. Questi dati suggeriscono anche un aumento nelle segnalazioni di rabdomiolisi al dosaggio di 0,8 mg di cerivastatina non associata ad altri farmaci". Il ritiro è stato poi esteso all'Europa e all'Italia con le vicende a tutti ben note.

### **Valutazione della sicurezza pre e post-marketing**

Gli studi di fase terza sono condotti generalmente su alcune migliaia di pazienti e, come tali, non sono in grado di garantire l'individuazione di effetti collaterali rari. Non è pensabile, per motivi economici e organizzativi, di risolvere il problema in questa fase della ricerca. Per le considerazioni sulle valutazioni della sicurezza "post marketing" si rimanda all'articolo di Giustini in questo stesso fascicolo.

### **Uso del farmaco negli USA**

La scheda tecnica USA della cerivastatina indicava come dosaggio iniziale 0,4 mg e all'inizio del maggio 2001 venne modificata aggiungendo che "iniziare la terapia con dosaggio iniziale superiore ai 0,4 mg aumenta il rischio di miopatia e di rabdomiolisi", effetti collaterali peraltro segnalati da sempre.

La potenziale pericolosità della co-somministrazione di statine e fibrati è ben nota e segnalata da anni.

Negli USA vi sono più di 200 casi di ipercolesterolemia familiare omozigote, con comparsa di coronaropatia già dall'infanzia o dalla prima giovinezza. I casi di ipercolesterolemia familiare eterozigote (colesterolo totale 275-500 mg/dl) sono più di 400.000 e di essi l'85% è destinato ad avere un infarto miocardio (prima dei 60 anni se uomini e prima dei 70 anni se donne). Per questi pazienti è spesso necessario ricorrere a dosaggi di farmaci elevati e, a volte, ad associazioni con altri farmaci, anche se non necessariamente con fibrati.

Le linee guida sui pazienti con cardiopatia nota (non solo con infarto) indicano come obiettivo da raggiungere un Colesterolo-LDL <100mg/dl, il che richiede spesso un dosaggio elevato di statine. Se consideriamo poi le recenti linee guida NCEP ATP III che equiparano l'alto rischio e il diabete alla presenza di cardiopatia, i pazienti che devono raggiungere un C-LDL <100 aumentano notevolmente.

In totale il numero dei pazienti ad altissimo rischio o, comunque, con indicazione all'uso di alte dosi è quindi elevato e tale da rendere inevitabile la comparsa degli effetti collaterali comunque previsti per le statine.

L'uso scorretto del farmaco è stato la causa di morte nei 31 casi? Al momento di scrivere queste note non è dato sapere ma è auspicabile che i particolari vengano resi pubblici in tempi brevi. È possibile che evitando l'associazione con i fibrati i 12 casi non si sarebbero verificati, ma, in generale, appare improbabile che l'uso di alti dosaggi fosse in contrasto con le linee guida e con la scheda tecnica USA.

### **Uso del farmaco in Italia**

La scheda tecnica autorizzata dal Ministero della Salute italiano riporta come dosaggio consigliato iniziale 0,1 mg e 0,4 mg come dosaggio massimo consigliato (precedente scheda tecnica: dosaggio massimo consigliato 0,3 mg); vi è l'indicazione a controlli periodici degli enzimi epatici; vi è l'indicazione a domandare al paziente se avverte disturbi muscolari; si riporta inoltre che l'uso contemporaneo di fibrati è da evitarsi. La scheda riporta la comparsa di aumento CPK >3 volte la norma nel 2,1% dei pazienti trattati con dosi da 0,1 a 0,3 mg per due anni; rialzi >10 volte si sono riscontrati nello 0,26%.

Non sono riferiti casi mortali nel nostro paese. Non ci è noto al momento il numero di effetti collaterali gravi e invalidanti.

In Italia i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote dovrebbero essere oltre 100.000. Le linee guida adottate dalla CUF sono più conservative per i pazienti con infarto e indicano un target di C-LDL <100mg/dl solo per le persone a maggior rischio; non è stato adottato il concetto di equivalenza tra diabete e alto rischio e cardiopatia ischemica in atto; non è stata riconosciuta l'equivalenza tra infarto e angina e/o rivascolarizzazione miocardica. Queste limitazioni, anche se a nostro personale giudizio non pienamente giustificate dall'evidenza scientifica, hanno reso più difficile e meno "aggressiva" la terapia con statine.

Pur in assenza di dati precisi sugli effetti indesiderati, si può affermare che la normativa adottata dal nostro paese sia stata una garanzia per un utilizzo sicuro del farmaco, con un rapporto rischio/beneficio rispettoso del criterio di sicurezza. A meno di improbabili clamorose sorprese, l'incidenza di effetti negativi non dovrebbe discostarsi da quella attesa in base ai dati riportati in scheda tecnica.

### **La cerivastatina doveva essere ritirata?**

Alcune decine di morti su milioni di casi trattati per evitare migliaia di decessi possono essere un prezzo accettabile. Questo accade in moltissimi settori della medicina: chirurgia, diagnosi (angiografie, ed esempio), terapia farmacologica (reazioni idiosincrasiche, ecc.) e non farmacologica (morti o invalidi durante attività sportiva). La risposta viene fornita dalla stessa Bayer: il farmaco va ritirato perché meno sicuro di altri analoghi. Il punto non è quindi il numero di decessi per rabdomiolisi, controbilanciati più che abbondantemente dalle vite salvate dal farmaco e, probabilmente, evitabili in parte con un diverso utilizzo dello stesso, ma il fatto che esistono farmaci non solo altrettanto efficaci, ma anche più sicuri. La sicurezza delle altre statine non è infatti assoluta (la rabdomiolisi è possibile con tutte), ma solo probabile.

### **Cosa cambia nella prevenzione cardiovascolare?**

La prima reazione è stata sotto gli occhi di tutti: “basta farmaci facili, viva la dieta e lo sport e pastiglia solo quando è estremamente necessario...”.

Stranamente questa posizione è stata condivisa e, direi, sbandierata, da autorevoli rappresentanti della professione medica, dimenticando di colpo molte delle cose affermate fino a ieri e che ci permettiamo di ricordare ora, anche se vanno contro corrente (corrente mutevole, peraltro). La dieta è sicuramente efficace nel ridurre colesterolo e pressione arteriosa; su base individuale può avere risultati notevolissimi, ma come strategia generale è fallimentare, se non nei casi in cui vi siano provvedimenti legislativi che influiscano sull'industria alimentare. Pensare, attualmente, di ottenere risultati paragonabili a quelli farmacologici con un counselling alimentare intensivo nei confronti dei nostri pazienti è irrealistico. Cosa dire poi della libertà di scelta consapevole da parte dei pazienti? Se non neghiamo le cure a chi fuma o a chi beve eccessivamente, dobbiamo negarle a chi, essendo veramente ad alto rischio, continua a rimanere grasso e sedentario? Non vogliamo qui affrontare superficialmente un argomento impegnativo e serio come quello della responsabilità individuale e collettiva, ma non credo sia etico, dopo il fallimento di tentativi seri di dieta, non prescrivere il farmaco se effettivamente è indicato. Con questo non si vuole assolutamente sostenere che il medico non debba impegnarsi incentivando provvedimenti non farmacologici, né che il paziente debba essere deresponsabilizzato. Da questi elementi si dovrebbero però trarre conclusioni adeguate e, tra queste, il fatto che chi è alla guida delle istituzioni non assume la sua parte di responsabilità: a quando la proibizione della pubblicità per le “patatine”? A quando una vera educazione alimentare nella scuola? A quando interventi per limitare l'apporto di sodio alimentare? Un altro problema scomparso dalla mente di molti, anche se ribadito fino a pochi giorni fa, è che l'uso delle statine in Italia è inferiore a quanto stimabile in base alle indicazioni delle linee guida. Allora delle due l'una: o le linee guida sono sbagliate e debbono essere rapidamente modificate (è cioè errata la valutazione del rapporto rischio/beneficio di questi farmaci) o si sta parlando superficialmente di uso eccessivo di farmaci. Non vi sono quindi, almeno allo stato attuale

delle conoscenze, motivi per modificare l'uso delle statine in commercio, rispettando naturalmente le indicazioni, le controindicazioni e le norme di monitoraggio ed educazione del paziente. In questo senso l'incentivo reale all'uso di strumenti informatici di supporto all'informazione e alla professione (Millenet, ad esempio) potrebbe essere di notevole aiuto. L'interazione con "esperti farmacologi", proposta da qualcuno, non sembra né realmente applicabile nella pratica ambulatoriale quotidiana (mentre può esserlo per progetti di farmacovigilanza), né necessaria, dato che il rispetto delle norme e delle indicazioni rappresenta, almeno in Italia, una garanzia sufficiente.

## ***Table***

**Tab. 1 - Statine: confronto dose/costo/riduzione C-LDL**

Molecola

DDD (mg)

Costo/DDD

Dose

Equivalente (mg) #\*

Costo giornaliero #

Costo annuo in lire #

% Riduzione

colesterolo LDL\*

ATORVA

10

2500

10

2500 912.500

39

SIMVA

15

2145

20

2950 1.076750

34

PRAVA

20

2740  
20  
2770 1.011000  
25

FLUVA  
40  
1942  
40  
1942 708.850  
23

# riferito alla confezione rimborsata a dosaggio minore (costo espresso in lire a febbraio 2001)

- in Blumenthal RS. Statins: effective antiatherosclerotic therapy. Am Heart J, vol 139 (4), pp 557-83, 2000 e in Medical Letter edizione Italiana 1998

**Tab. 2 - Riduzione relativa di colesterolemia totale, C-LDL e trigliceridemia con statine – confronto**

Molecola  
Dose  
Col. Tot.

LDL  
TRIGL.

ATORVA  
10  
-28%  
-38%  
-13%

PRAVA  
40  
-24%  
-34%  
-10%

SIMVA

20

-26%

-28%

-17%

La riduzione della colesterolemia totale e delle LDL non è lineare e il vantaggio assoluto maggiore si ottiene con dosi basse; la relazione dose-risposta si trova nello studio CURVES. È possibile stabilire una approssimativa equivalenza di dosaggi nella riduzione delle LDL: Atorva 10 mg = Prava 40 mg = Simva 20 mg = Fluva 80 mg

## Bibliografia essenziale

- 1) Decreto ministero della sanità n° 7 del 22-12-2000 (GU 10-1-2001)
- 2) Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA 2001; 285
- 3) FDA: lettera a Bayer in risposta alla richiesta di modifica scheda tecnica Baycol del 30-4-2001
- 4) FDA: comunicato stampa del 8 agosto 2001
- 5) FDA: copia della lettera inviata da Bayer in data 8 agosto 2001 ai medici USA in merito a Baycol
- 6) FDA: domande e risposte su Baycol- sito FDA
- 7) Second joint task force of European Society of Cardiology and other Societies on Coronary Heart Disease Eur Heart J 1998;19:1434-1503
- 8) Ventriglia G, Bernini F, Poli A Dislipidemie 2001 Pacini Editore
- 9) Walton RT, Harvey E, Dovey S, Freemantle N Computerised advice on drug dosage to improve prescribing practice (Cochrane Review) The Cochrane Library Issue 3 2001

