

# STATINE, LUCI E OMBRE

## Commento alla Dear Doctor Letter

Prescrivere

ALESSANDRO FILIPPI

Medico Generale,  
Responsabile nazionale Area cardiovascolare,  
SIMG

*Dopo la montatura del "caso Lipobay" da parte della stampa, la Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e la Farmacovigilanza si era già espressa sulle modalità d'impiego e sui rischi delle statine. Con una sua Dear Doctor Letter essa ha inteso ribadire, molto opportunamente, il concetto che, per i pazienti selezionati secondo i criteri della nota 13 CUF, il rapporto rischio/beneficio è largamente favorevole all'uso delle statine. La necessità di inviare un messaggio chiaro e preciso a migliaia di medici ha probabilmente condizionato la scelta di non scendere eccessivamente nei dettagli.*

*Nel documento vengono però appena accennati quattro problemi che meritano un approfondimento: 1) gravità degli effetti indesiderati; 2) associazione statine-fibrati; 3) obiettivo della terapia in termini di riduzione dei livelli lipidici; 4) utilizzo del valore di colesterolo totale o di colesterolo LDL.*

### GRAVITÀ DEGLI EFFETTI INDESIDERATI

L'incidenza di patologia muscolare (CPK > 10 volte la norma) legata a somministrazione di statine (0,7-5,4/1000) è nota, ma può però essere utile sottolineare che l'incidenza di rhabdmiolisi è inferiore (0,4-2/1000) (Ann Pharmacother 2001;35:1096-107) e che una percentuale ancora minore avrà conseguenze irreversibili (dialisi) o morte (3-30%) (Ann Pharmacother 2001;35:1096-107).

Questi elementi sono utili per valutare il rapporto rischio/beneficio, perché è evidente che a fronte di benefici "rilevanti" (evitare un infarto o una morte cardiaca) bisogna considerare effetti negativi altrettanto "rilevanti" (dialisi o morte). Oltre a ciò, una rapida diagnosi di danno muscolare e conseguente sospensione della terapia può evitare la comparsa di rhabdmiolisi.

In altre parole, con una corretta e sistematica informazione al paziente e con una sorveglianza clinico-laboratoristica è possibile evitare la grande maggioranza di effetti indesiderati gravi. L'importante è ricordare sempre e per tutti i pazienti le scadenze dei controlli necessari per le innumerevoli terapie croniche, non solo cardiologiche: indispensabile dunque disporre di strumenti informatici che agevolino questo compito, sia con avvisi automatici, sia con disponibilità di materiale informativo per il paziente.

Per completare l'informazione sul problema degli effetti indesiderati, sarebbe stato utile fornire indicazioni circa la frequenza degli esami ematochimici di controllo e sul da farsi in caso di innalzamento di transaminasi e CPK.

Non è questa la sede per entrare in dettagli e, comunque, si rimanda alla scheda tecnica delle singole molecole. In generale, però, si può ritenere adeguato un controllo delle transaminasi all'inizio della terapia, a 6 e 12 settimane e, successivamente, ogni sei mesi o al cambiamento di dosaggio. Per le CPK, con l'eccezione dei soggetti con fattori di rischio per rhabdmiolisi (Tab. I), non sarebbero indicati controlli periodici, in quanto l'innalzamento dell'enzima compare rapidamente all'improvvisa comparsa di rhabdmiolisi (Ann Pharmacol 2001;35:1096-107). In considerazione delle trascorse vicende giudiziarie, però, non sembra insensato abbandonare questo atteggiamento.

#### TABELLA I

#### Caratteristiche correlate con aumentato rischio di rhabdmiolisi

- Età avanzata.
- Insufficienza renale cronica.
- Cachessia.
- Epilessia mal controllata.
- Recenti interventi chirurgici maggiori.
- Episodi infettivi "importanti".
- Rilevanti disturbi metabolici, elettrolitici, endocrini.
- Fibrati, eritromicina, azolici e ciclosporina\*.

\* = Interazione probabilmente non rilevante per fluvastatina.

to scientificamente sostenibile a favore di un controllo con la stessa periodicità di quello effettuato per le transaminasi.

Un aumento di transaminasi e CPK fino a 3 volte la norma è relativamente frequente (3-5%), ma solitamente transitorio e non accompagnato da sintomi; la riduzione o sospensione della terapia è necessaria solo eccezionalmente, anche se è necessario un attento monitoraggio. A volte il problema non si ripresenta utilizzando una differente statina; per questo motivo, qualora la terapia sia di estrema importanza, è possibile sostituire una molecola con un'altra, iniziando con bassi dosaggi, monitorando attentamente il paziente. In ogni caso di possibile effetto indesiderato è necessario indagare sull'utilizzo contemporaneo di altri farmaci, anche da banco e anche appartenente alla "medicina alternativa".

### ASSOCIAZIONE STATINE-FIBRATI

Molto opportunamente il Ministero ricorda che l'associazione statine-fibrati non è da evitarsi in modo assoluto, ma che può essere presa in considerazione in casi ad altissimo rischio, dove comunque il rapporto rischio/beneficio è ancora largamente favorevole.

Può essere utile riportare integralmente la conclusione dello stesso lavoro (Ann Pharmacother 2001;35:906-17) citato nella lettera: "la terapia combinata con statine e fibrati offre risultati terapeuticamente significativi per il trattamento delle dislipidemie miste severe o refrattarie. Sebbene questa associazione aumenti il rischio di miopatia, con un'incidenza di circa 0,12%, questo piccolo rischio di miopatia raramente eccede i benefici ottenibili: riduzione della morbilità e mortalità".

Naturalmente, in questi casi, è indispensabile una precisa sorveglianza e, soprattutto, un'informazione puntuale a paziente e familiari in modo da identificare immediatamente eventuali problemi.

### OBIETTIVO DELLA TERAPIA IN TERMINE DI RIDUZIONE DEI LIVELLI LIPIDICI

È questo il punto di maggior rilievo. Nella lettera ministeriale si afferma che "in generale, una riduzione della colesterolemia del 20-30% si può ottenere con dosi tra 10 e 40 mg/die per le varie statine attualmente in commercio. A fronte di un possibile aumento delle reazioni avverse, non è certo quale possa essere il vantaggio aggiuntivo di dosi più elevate. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, solo nelle ipercolesterolemie familiari sembra ragionevole aumentare ulteriormente la posologia di questi farmaci".

Il primo elemento di grande rilevanza, soprattutto per il Medico Generale, è che viene considerato utile solo l'intervento che raggiunge una riduzione del colesterolo del 20-30%.

Questa affermazione chiarisce ulteriormente le modalità applicative della nota 13 CUF che, per la prevenzione primaria, potrebbero essere sintetizzate in questo modo: il rapporto costo/beneficio e rischio/beneficio è favorevole nei soggetti con rischio  $\geq 20\%$  a dieci anni e con colesterolo totale  $\geq 190$  mg/dl o colesterolo LDL  $\geq 115$  mg/dl, utilizzando dosi di statine che riducano del 25-30% i valori di colesterolo. La conseguenza diretta è che, con le possibili eccezioni del caso, è necessario raggiungere la dose che consente questa riduzione e che, come precisato nella lettera, varia da 10 a 40 mg a seconda del tipo di statina. A titolo orientativo (le percentuali variano lievemente da studio a studio) si riporta in Tabella II il confronto tra le varie molecole tratto da Jones et al. (Am J Cardiol 1998;81:582-7. Studio CURVES).

Questo tipo di approccio sembra, in pratica, eliminare il concetto di obiettivo terapeutico, sostituendolo con quello, più semplice, di soglia d'intervento. Se consideriamo la situazione italiana, caratterizzata da un sottodosaggio delle statine (oltre che da una bassa continuità di terapia), questa potrebbe essere una proposta estremamente

**TABELLA II**  
Indicazioni derivate da NCEP ATPIII e dalla nota 13 CUF

#### NCEP ATPIII

- Cardiopatia ischemica o patologia equivalente o diabete: inizio farmaci per LDL > 130 mg/dl; obiettivo LDL < 100 mg/dl.
- Alto rischio\*: inizio farmaci se dieta inefficace per LDL > 130 mg/dl; obiettivo LDL < 130 mg/dl.

#### NOTA CUF:

- pazienti con infarto: basso rischio inizio terapia se dieta inefficace per LDL > 130 mg/dl; obiettivo (dedotto) almeno LDL < 130 mg/dl;
- pazienti con infarto: alto rischio inizio terapia se dieta inefficace per LDL > 100 mg/dl; obiettivo (dedotto) almeno LDL < 100 mg/dl;
- alto rischio: inizio terapia se dieta inefficace per LDL > 115 mg/dl; obiettivo (dedotto) LDL < 115 mg/dl.

\* = Approssimazione per rendere possibile il paragone con nota CUF (il calcolo del rischio è effettuato con metodo lievemente diverso per NCEP e CUF).

**TABELLA III**  
**Riduzione di colesterolo**  
**in rapporto alla dose per le statine in**  
**commercio in Italia**

FARMACO	DOSE	COLESTEROLO TOTALE	LDL
Atorvastatina	10 mg	-28%	-38%
	20 mg	-35%	-46%
	40 mg	-40%	-51%
	80 mg	-42%	-54%
Pravastatina	10 mg	-13%	-19%
	20 mg	-18%	-24%
	40 mg	-24%	-34%
Fluvastatina	20 mg	-13%	-17%
	40 mg	-19%	-23%
	80 mg*	-24%	-36%
Simvastatina	10 mg	-21%	-28%
	20 mg	-26%	-35%
	40 mg	-30%	-41%

\* = Formulazione "extended release" da Ballantyne et al. *Clin Ther* 2001;23:177-92.

efficace nell'ambito di una strategia di popolazione (ad alto rischio). La diretta conseguenza dovrebbe essere un aumento dei dosaggi attualmente utilizzati per alcune statine e un aumento del numero di prescrizioni per assicurare una continuità nella terapia.

Ma cosa fare allora del concetto di obiettivo terapeutico, presente in tutte le linee guida internazionali e implicite nella nota 13 CUF (Tab. II).

Dal punto di vista del numero dei pazienti interessati la questione non è sicuramente di scarso rilievo: se consideriamo i dati statunitensi sui pazienti che utilizzano statine, 32% dei soggetti senza CHD e < 2 FR, 63% senza CHD e con > 2 FR, 82% con CHD non raggiungono gli obiettivi consigliati. Se valutiamo gli obiettivi, sia pur dedotti, indicati dalla nota CUF è molto probabile che larga parte dei pazienti trattati non li raggiunga. Solo una parte di questi pazienti sarà affetta da ipercolesterolemia familiare (molto rara nella forma omozigote, e relativamente rara, nella comune pratica clinica - 1/500 - nella forma eterozigote).

Alcune considerazioni pratiche possono aiutarci nella pratica quotidiana.

Il vantaggio di un aumento delle dosi di statine, in termini di riduzione del colesterolo, è desumibile dalla Tabella III: a patto di non superare le dosi massime consigliate, l'incremento del rischio è di scarsa rilevanza. A questo punto possiamo valutare, nel singolo paziente il vantaggio che potremmo ottenere in termini di riduzione del rischio. Pur con i limiti del modello di calcolo disponibile (Framingham), è possibile calcolare la quota di eventi

teoricamente evitabili in 10 anni (Tab. IV). Si è supposto che i pazienti iniziassero con una dose di statina che riduce il colesterolo del 25% (approssimativamente: simvastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 80 mg, atorvastatina 10 mg) e successivamente raddoppiassero la dose (in base alla scheda tecnica il raddoppio di dosaggio è possibile solo per simvastatina e atorvastatina).

Calcoli analoghi possono essere fatti volta per volta in caso di soggetti ad alto rischio, considerando le singole molecole, qui accomunate per semplicità, e calcolando il probabile vantaggio ottenibile con il raddoppio della dose (o con dosaggi ancora maggiori, possibili però, attualmente, solo con atorvastatina). È opportuno ricordare che il vantaggio è stimato su dieci anni e, quindi, in termini assoluti sarà tanto maggiore quanto maggiore è l'aspettativa di vita del paziente. Per questo motivo il beneficio è maggiore nei soggetti più giovani: approssimativamente il 3% di eventi evitati del settantenne (aspettativa di vita massima 10 anni) supera il 12% per il quarantenne (prospettiva di vita 40 anni). Per fornire un termine di paragone, tratto dalla pratica quotidiana, il vantaggio del raddoppio della dose nei pazienti della Tabella II è paragonabile a quello che, nel caso fossero stati ipertesi, avremmo ottenuto passando da PA 160/90 mmHg a PA 140/80 mmHg. La necessità di valutare il beneficio dell'incremento del dosaggio può essere ancor più rilevante per pazienti con cardiopatia ischemica.

Nella "dear doctor letter" il mancato incremento di dosaggio, necessario per raggiungere il target terapeutico ed il vantaggio che ne conseguono viene motivato dal rischio di un aumento di effetti negativi. Come appena ricordato, il problema si pone sostanzialmente solo per atorvastatina e per simvastatina, dato che per le altre molecole si dovrebbe usare mediamente il massimo dosaggio previsto dalla scheda tecnica. Naturalmente a fronte di vantaggi quali evitare un infarto miocardico o la morte vanno considerati effetti negativi altrettanto rilevanti: grave insufficienza renale, dialisi o morte. Anche se è probabile che gli effetti collaterali minori vengano sottoriportati, questo è improbabile per quelli maggiori. Se consideriamo la peggiore delle ipotesi sulla rhabdmiolisi (valutata prima del ritiro della cerivastatina: incidenza 2/1000/anno di rhabdmiolisi con circa il 30% di morte o dialisi; con rischio limitato, generalmente, ai periodi relativamente brevi dell'inizio della terapia e dell'aumento di dosaggio) possiamo valutare, caso per caso il rapporto rischio/beneficio.

Il contrasto tra la Dear Doctor Letter e le linee guida può causare confusione, provocare atteggiamenti terapeutici differenti e possibili incomprensioni tra specialisti (portati a valorizzare maggiormente le linee guida) e Medici Generali (portati a valorizzare maggiormente le indicazioni del Ministero della Salute).

**TABELLA IV****Riduzione del rischio CV teorico raddoppiando il dosaggio di statina supponendo invariato HDL**

Maschio, 59 anni fumatore, non diabetico, PA 130/80, colesterolo totale 290, HDL 30; rischio a 10 anni: 36%.

- Con dose "minima consigliata": colesterolemia -25% e rischio a 10 anni 29%.
- Raddoppiando la dose: colesterolemia -33% e rischio a 10 anni 26%.

Maschio, 70 anni, fumatore, non diabetico, PA 130/80, colesterolo totale 290, HDL 30; rischio a 10 anni: 43%.

- Dose "minima consigliata": colesterolemia -25% e rischio a 10 anni 37%.
- Raddoppiando la dose: colesterolemia -33% e rischio a 10 anni 34%.

*Le percentuali sono esclusivamente orientative, dato che il modello di calcolo ha comunque limiti di precisione. È inoltre possibile che dati in corso di pubblicazione forniscano informazioni aggiuntive, soprattutto per i soggetti anziani.*

## COLESTEROLO TOTALE O COLESTEROLO LDL?

Molto spesso vengono proposti come equivalenti, per valutare gli esiti della terapia, il colesterolo totale ed il colesterolo LDL. Ciò può generare confusione e incomprensioni tra specialisti (che privilegiano le LDL) ed i Medici Generali (che usano più frequentemente il colesterolo totale). Anche se l'uso del solo colesterolo totale può avere il vantaggio della semplicità e della familiarità, vi sono alcuni importanti aspetti negativi in questa scelta: minore correlazione con il rischio CV e, soprattutto, si tende a non valutare il colesterolo HDL. Quest'ultimo problema è estremamente rilevante, in quanto influisce in modo notevolissimo sul calcolo del rischio.

## CONCLUSIONI

1. Il rapporto rischio/beneficio utilizzando le statine secondo le attuali indicazioni è estremamente favorevole, e questo è vero anche per l'associazione statine-fibrati in casi di grave ipercolesterolemia, fatta salva la necessità di un'accurata sorveglianza clinico-laboratoristica, per la quale può essere di estrema utilità il supporto di un idoneo software.
2. La terapia con statine deve consentire una riduzione del 20-30% della colesterolemia, il che implica un uso continuativo dei dosaggi minimi efficaci. Il raggiungimento di questo obiettivo comporta un generalizzato

aumento nel dosaggio di numerose statine ed il miglioramento della compliance terapeutica.

3. La proposta di non utilizzare dosaggi elevati di statine se non in caso di ipercolesterolemia familiare contrasta con le indicazioni delle linee guida e con alcuni aspetti della nota 13 CUF circa l'utilità di raggiungere valori target di colesterolo. Il dilemma va chiarito in tempi brevi, in quanto può causare atteggiamenti terapeutici differenti e potenziali contrasti tra specialisti e Medici Generali. Non è accettabile che l'invito venga motivato con un generale aumentato rischio di effetti collaterali, dato che è possibile, caso per caso, stimare il rapporto rischio/beneficio. Più rilevanti potrebbero essere considerazioni di ordine economico, che esulano però dall'aspetto scientifico della lettera.
4. Il ricorso alla valutazione del colesterolo totale in alternativa al colesterolo LDL ai fini delle decisioni terapeutiche può generare confusione e, ancora, incomprensioni tra specialisti e Medici Generali. Gli indubbi vantaggi dell'uso del colesterolo LDL, non ultimo quello di richiedere anche e sempre la valutazione del colesterolo HDL, dovrebbe far orientare decisamente verso l'utilizzo di questo parametro al posto del colesterolo totale.

*Nel prossimo numero:*

**Omega 3 e ipertriglicerimemie**