

## Usare le statine in Medicina Generale: possiamo fare molto meglio

### Una riflessione a freddo dopo la nuova nota 13

#### Premessa

A distanza di alcuni mesi dalla pubblicazione della nuova nota 13<sup>1</sup> si è scelto di tornare su questo argomento per effettuare una riflessione sull'uso delle statine nella pratica clinica, andando oltre ai soliti problemi interpretativi e medico-legali collegati al testo della norma. È sembrato opportuno focalizzare l'attenzione su alcuni aspetti particolarmente importanti, sia per il livello di rischio dei pazienti sia per l'interazione con gli specialisti che sono molto spesso coinvolti nella gestione del problema.

Il primo punto è quello relativo al trattamento dei pazienti con danno renale. Si tratta di un aspetto che presenta una certa complessità nella pratica clinica quotidiana, è relativamente "nuovo" per il medico di medicina generale (MMG) e presenta aspetti non immediatamente chiari soprattutto in relazione alle scelte preventive in pazienti anziani. Questo argomento è trattato da uno specialista nefrologo.

Anche se la principale novità dell'ultima versione della nota 13 AIFA è rappresentata dalla rimborsabilità di alcune statine per i pazienti a rischio cardiovascolare (CV) intermedio, l'aspetto più importante nell'uso delle statine rimane ancora quello della prevenzione nei soggetti a rischio alto e altissimo. I pazienti ad alto (e altissimo) rischio CV sono circa il 15% dei nostri assistiti e rappresentano non solo la priorità assoluta nell'ambito della prevenzione, ma anche una gran parte dell'attività clinica quotidiana di un MMG. In questi pazienti la terapia farmacologica è necessaria nella quasi totalità dei casi e, tra questa, uno dei presidi più importanti è rappresentato dalle statine. I pazienti per i quali le evidenze di efficacia sono maggiori sono quelli con patologia coronarica che rappresentano, tra l'altro, quelli per i quali la collaborazione con lo specialista è più rilevante. Si è voluto quindi affrontare il problema sia dal punto di vista del cardiologo sia dal punto di vista del MMG.

## Statine, insufficienza renale cronica e nota 13: una lunga storia con un lieto fine?

**Stefano Bianchi**

SC Nefrologia e Dialisi, Area Funzionale Nefro-Cardio-Diabetologica, ASL 6 di Livorno

La modifica alla nota AIFA 13 del 2007, pubblicata nel luglio dello scorso anno <sup>1</sup>, contiene, nella parte dedicata all'utilizzo dei farmaci a carico del SSN per il trattamento della dislipidemia nei pazienti che presentano un'insufficienza renale cronica (IRC), alcuni elementi di chiarezza e, nello stesso tempo, qualche ombra non ancora dissipata, specialmente per coloro che nella pratica clinica devono attuare queste disposizioni. Vediamo di definire in breve queste luci e ombre.

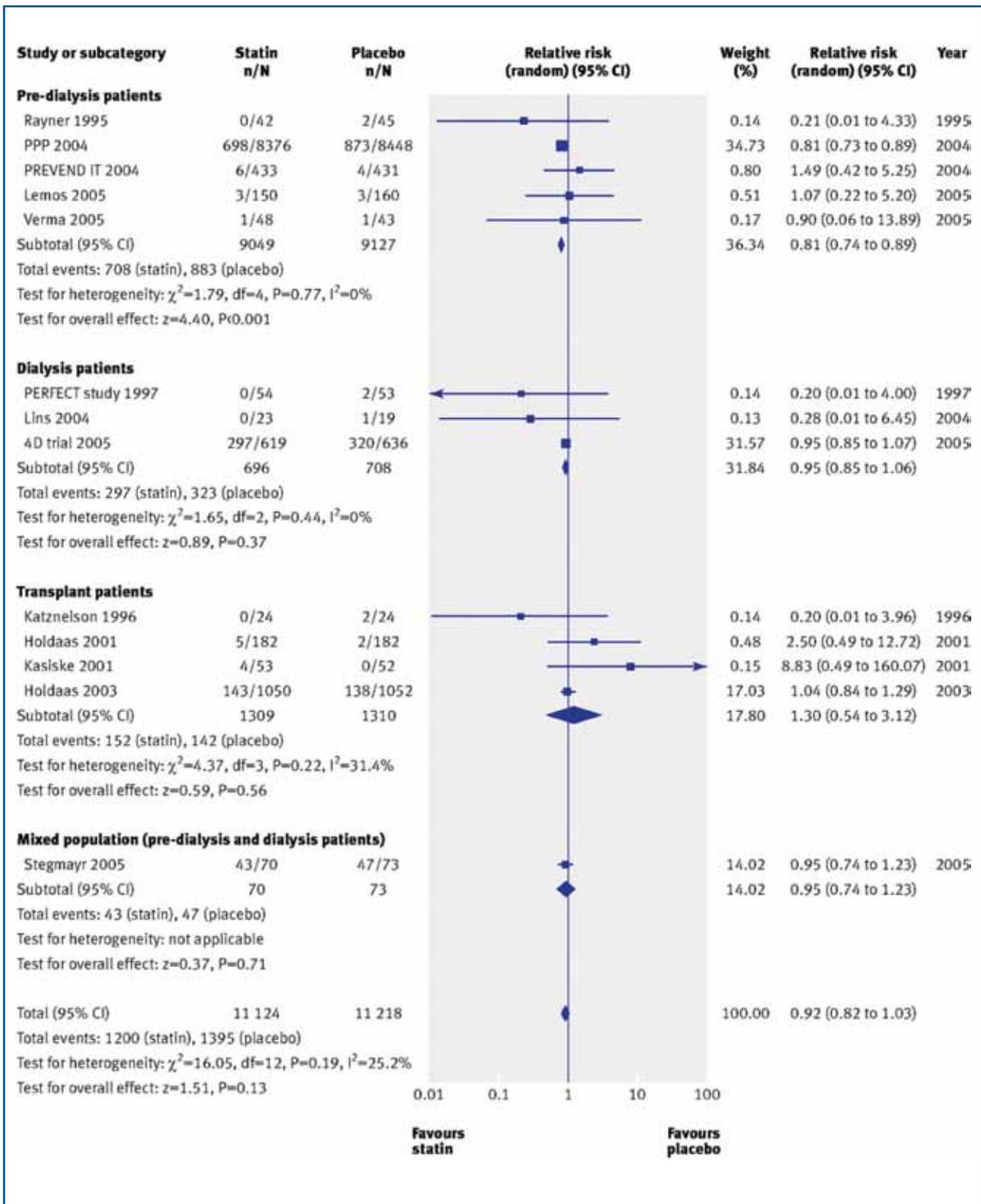
Sono sicuramente elementi di chiarezza alcune affermazioni contenute nella nota 13 che stabiliscono quanto segue: 1) il danno aterosclerotico nei pazienti con IRC è superiore, a parità di fattori di rischio, a quanto si osserva nella popolazione generale. Inoltre in questi pazienti la mortalità cardiovascolare (CV) rappresenta la principale causa di morte <sup>2</sup>; 2) un controllo particolarmente accurato della dislipidemia in questi pazienti è necessario e l'utilizzo di statine è in grado di prevenire la comparsa di eventi vascolari, ridurre la proteinuria e rallentare la progressione della malattia renale <sup>3,4</sup>; 3) nei pazienti con IRC in stadio III-IV (GFR < 60 > 15 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e in quelli con GFR > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> che manifestano segni di attività di malattia renale (proteinuria dosabile), quando una dieta adeguata e modifiche degli stili di vita non siano stati sufficienti, vi è indicazione al trattamento ipolipemizzante con l'obiettivo di raggiungere un target terapeutico (TT) del LDL colesterolo <100 mg/dl (o < 70-80 mg/dL, in presenza di altre condizioni che aumentano ulteriormente il rischio, quali il diabete mellito di tipo 2 o una storia clinica di pregressi eventi CV) <sup>5</sup>.

Quanto sopra riportato è, a mio parere, assolutamente condivisibile e contribuisce a fare chiarezza definitiva sui rapporti fra dislipidemia e malattia renale cronica, a lungo in passato oggetto di controversie e opinioni contrastanti. Mi viene da ricordare, come nefrologo sensibile da tempi non sospetti a questo problema, quante volte ho dovuto controbattere l'opinione di colleghi (i nefrologi non fanno eccezione!) che sostenevano l'innocenza della dislipidemia del nefropatico (dislipidemia "essenziale"), negando un suo possibile rapporto con gli eventi CV osservabili con tanta frequenza in questi pazienti. Superfluo sottolineare che da queste convinzioni derivava (e purtroppo ancora deriva) un atteggiamento "nichilista" nei confronti dell'utilizzo di questi farmaci nella malattia renale cronica, segnatamente nelle fasi più evolute, dove a una presunta incertezza sulla efficacia terapeutica, si associa

il timore di una maggiore incidenza di effetti collaterali. Tanta evidenza scientifica di adeguata qualità accumulata negli ultimi anni ha permesso di superare questi preconcetti, e in tal senso la revisione della nota 13 contribuisce al raggiungimento di un lieto fine in questa lunga e dibattuta storia (Fig. 1).

Purtroppo la stessa revisione della nota 13 non ha fornito solo luci ma anche qualche ombra e incertezza. Alcune di queste meritano le seguenti brevi considerazioni: 1) i pazienti in trattamento emodialitico rimangono esclusi dai potenziali benefici del trattamento ipolipemizzante, in base ai risultati sostanzialmente negativi osservati con atorvastatina e rosuvastatina degli studi 4D <sup>7</sup> e Aurora <sup>8</sup>. La nota 13 non prende però in considerazione tre recenti evidenze: i risultati dello studio SHARP <sup>9</sup> dove si è dimostrato che la associazione fra una statina ed ezetimibe riduce gli eventi cardiovascolari secondari ad aterosclerosi e non in una popolazione di pazienti con malattia renale cronica, inclusi oltre 3000 pazienti in terapia dialitica, e due analisi post hoc degli studi 4D <sup>10</sup> e Aurora <sup>11</sup> dove si dimostra che atorvastatina riduce gli eventi vascolari nei pazienti in emodialisi che presentavano valori basali di LDL colesterolo > 140 mg/dL e rosuvastatina gli stessi eventi nei pazienti diabetici in dialisi. È mia opinione personale che se è vero che non esiste un'indicazione assoluta alla terapia con statine nei pazienti in dialisi, questa non dovrebbe essere sospesa quando iniziata durante la fase conservativa della malattia e forse potrebbe essere anche indicata dopo l'inizio della terapia dialitica nei diabetici e in quei pazienti che presentano basalmente un valore di colesterolo elevato; 2) il valore di trigliceridemia al di sopra del quale è indicato l'inizio della terapia (perché 500 mg/dl come cut-off per l'inizio del trattamento? I farmaci da utilizzare sono solo gli omega 3 o anche i fibrati, con le opportune precauzioni?) non sembra derivare da alcuna solida evidenza scientifica. Al contrario studi compiuti in ampie popolazioni hanno dimostrato che i valori della trigliceridemia nella malattia renale cronica correlano positivamente con gli eventi coronarici maggiori, in tutti gli stadi della malattia e per tutti i valori della trigliceridemia <sup>12</sup>; 3) gli strumenti comunemente utilizzati nella pratica clinica per definire la presenza e lo stadio di malattia renale (filtrato glomerulare stimato, eGFR mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, e rapporto proteine/creatinina su campione urinario spot del mattino), sebbene fondamentali per stratificare il rischio CV e la progressione del danno renale e l'utilizzo dei quali deve essere fortemente implementato nella pratica medica, offre elementi di incerta interpretazione, quando si debbano utilizzare per decidere l'utilizzo di statine (Tab. I).

L'esperienza quotidiana insegna a ognuno di noi quanto frequente sia il riscontro, specie negli anziani, di valori di eGFR fortemente ridotti, spesso al di sotto dei criteri necessari per la diagnosi di malattia renale cronica in stadio III, in assenza di qualsivoglia storia clinica di malattia renale e/o di segni obiettivabili di questa. Questi pazienti debbono essere considerati nefropatici (e trattati di conseguenza) oppure semplicemente presentano una riduzione della funzione renale come conseguenza di un "invecchiamento" del rene? Ancora, la presenza di una proteinuria clinicamente rilevante (3-4 g/die) associata alle alterazioni



**Figura 1.**

Effetto della terapia con statine, confrontata con placebo o non trattamento con statine, in pazienti con IRC in terapia conservativa, dialisi o portatori di trapianto renale. Solo studi con almeno un evento CV sono inclusi nella metanalisi (da Strippoli et al., 2008, © 2008 by British Medical Journal Publishing Group) <sup>3</sup>.

**Tabella I.**Stadiazione della malattia renale cronica <sup>6</sup>.

Stadio	Descrizione	VFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Danno renale con VFG normale	≥ 90
2	Danno renale con lieve riduzione VFG	89-60
3	Moderata riduzione del VFG	59-30
4	Severa riduzione del VFG	29-15
5	Insufficienza renale terminale	< 15

VFG: velocità di filtrazione glomerulare, ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; danno renale: diagnosticato da una biopsia renale, da un'indagine di diagnostica per immagini o dalla presenza di proteinuria/albuminuria/sedimento urinario.

lipidiche tipiche della sindrome nefrosica (elevati valori di LDL colesterolo con prevalente espressione di LDL particolarmente aterogene quali le LDL "piccole e dense" e LDL "ossidate") è paragonabile in termini di predizione di rischio CV al riscontro di una microalbuminuria o proteinuria minima? Le due condizioni debbono ricevere lo stesso trattamento della dislipidemia? Gli stessi target terapeutici?

La stessa indicazione della statina rimborsabile nei pazienti con IRC si presta ad alcune riflessioni. Personalmente non ho alcun dubbio che atorvastatina, in una valutazione che metta assieme efficacia, tollerabilità e, in una breve prospettiva temporale, anche costo, rappresenta la statina di prima scelta nel paziente con IRC, come peraltro conferma l'attuale nota 13 che pone atorvastatina come molecola di prima scelta per tale paziente. È però ragionevole escludere tutte le altre statine nel trattamento dei pazienti con IRC? Per quale motivo un paziente in trattamento da anni e che ha raggiunto il TT con una statina di 1° livello, o con rosuvastatina o con l'associazione ezetimibe/simvastatina e non mostra alcun effetto collaterale, non può proseguire questo trattamento e deve cambiare terapia? Non sarebbe forse più corretto indicare il TT e lasciare libertà nell'utilizzo del farmaco per raggiungerlo? Sono convinto che atorvastatina rimarrebbe la statina di riferimento e la prima scelta terapeutica nella maggior parte dei casi, lasciando però una maggiore libertà prescrittiva in una condizione clinica, quella del paziente con IRC, particolarmente impegnativa e poco inquadrabile in rigidi schemi di trattamento.

A queste domande non esistono risposte semplici e applicabili con facilità nella pratica quotidiana dove, io credo, solo l'approccio globale al paziente, la conoscenza della sua storia clinica, delle

sue comorbidità ... in definitiva solo la buona pratica medica e non un semplice algoritmo, può suggerirci la migliore strategia terapeutica per il trattamento di questo importante fattore di rischio CV e di progressione della malattia renale.

### Bibliografia (citare la nota 2 nel testo)

- <sup>1</sup> Modifiche alla nota AIFA 13 di cui alla Determinazione del 23 febbraio 2007. Determinazione 6 giugno 2011. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 15-7-2011 n. 163. www.aifa.it
- <sup>2</sup> Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al.; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention*. Hypertension 2003;42:1050-65.
- <sup>3</sup> Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. *Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials*. BMJ 2008;336:645-51.
- <sup>4</sup> Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, et al. *Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis*. J Am Soc Nephrol 2006;17:2006-16.
- <sup>5</sup> Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al.; Treating to New Targets Investigators. *Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study*. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:1131-9.
- <sup>6</sup> National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification*. Am J Kidney Dis 2002;39(Suppl 1):S1-266.
- <sup>7</sup> Wanner C, Krane V, März W, et al. *Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis*. N Engl J Med 2005;353:238-48.
- <sup>8</sup> Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al.; for the AURORA Study Group. *Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis*. N Engl J Med 2009;360:1395-407.
- <sup>9</sup> Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; on behalf of the SHARP Investigators. *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2011;377:2181-92.
- <sup>10</sup> März W, Genser B, Drechsler C, et al. *Atorvastatin and low-density lipoprotein cholesterol in type 2 diabetes mellitus patients on hemodialysis*. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1316-25.
- <sup>11</sup> Holdaas H, Holme I, Schmieder RE, et al. *Rosuvastatin in diabetic hemodialysis patients*. J Am Soc Nephrol 2011;22:1335-41.
- <sup>12</sup> Muntner P, He J, Astor BC, et al. *Traditional and non-traditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from atherosclerosis risk in communities study*. J Am Soc Nephrol 2005;16:529-38.

## Utilizzo delle statine nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari o interventi di rivascularizzazione

**Furio Colivicchi**

Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera "S. Filippo Neri", Roma

### Premessa

Negli ultimi trenta anni abbiamo assistito a una progressiva riduzione delle morti causate dalle principali malattie cardiovascolari nel nostro paese. L'infarto miocardico e l'ictus cerebrale rimangono, tuttavia, patologie molto frequenti e sono fra le principali cause di invalidità permanente nella popolazione italiana. Secondo i dati dell'*European Heart Network* per l'anno 2008, infatti, oltre il 47% dei decessi nel nostro paese è causato da una malattia cardiovascolare e circa 5 persone adulte ogni 1000 abitanti presentano una grave disabilità permanente a causa di una patologia cardiocircolatoria<sup>1</sup>. Numerosi fattori giocano un ruolo determinante nel produrre un situazione di tale rilievo. I risultati di grandi studi epidemiologici condotti in tutto il mondo hanno indotto la comunità scientifica internazionale a ritenere che il fumo, l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il diabete mellito, l'eccesso di peso corporeo e la vita sedentaria rappresentino tuttora le principali cause responsabili dello sviluppo delle malattie cardiovascolari<sup>2</sup>.

L'introduzione nella pratica clinica, circa 23 anni or sono, dei farmaci inibitori dell'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima-A (HMG-CoA) reduttasi, universalmente noti come statine, ha determinato un radicale cambiamento nell'approccio terapeutico volto a prevenire l'insorgenza e le recidive delle malattie cardiovascolari di natura aterosclerotica. Le statine sono infatti efficaci nel ridurre in modo consistente i livelli plasmatici del colesterolo. Tale riduzione comporta un significativo miglioramento della prognosi clinica in varie categorie di pazienti a elevato rischio cardiovascolare. Di fatto, l'impatto clinico delle statine appare molto rilevante soprattutto in pazienti con storia clinica di cardiopatia ischemica, con pregresso infarto miocardico o rivascularizzazione miocardica<sup>2</sup>. In effetti, l'ipercolesterolemia rappresenta un fattore di rischio determinante per l'insorgenza di manifestazioni cliniche della malattia cardiovascolare aterosclerotica, come pure per la comparsa di recidive ischemiche in pazienti con storia di pregressi eventi cardiovascolari<sup>3</sup>. L'insieme delle evidenze derivanti da grandi studi clinici dimostra che la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo mediante statine determina un significativo beneficio clinico in soggetti a elevato rischio cardiovascolare<sup>4,5</sup>. Nel dettaglio, per ogni riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) di circa

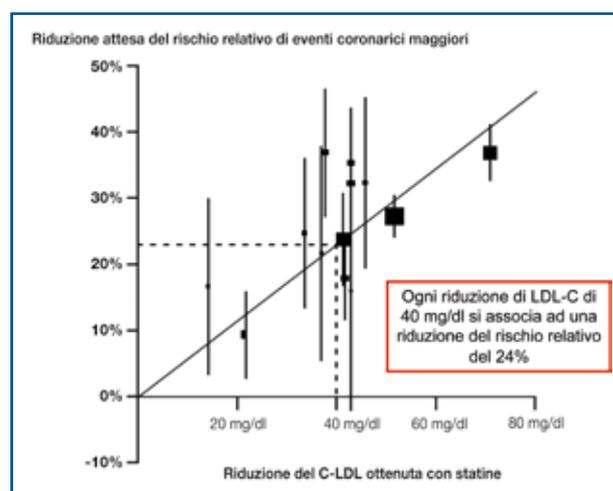
40 mg/dl, pari a 1 mmol/l, si assiste a una riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori del 24% circa, indipendentemente dai livelli lipidici iniziali (Fig. 1)<sup>5</sup>.

### Linee guida e obiettivi terapeutici

I soggetti con rischio cardiovascolare più elevato traggono maggior beneficio dagli interventi di prevenzione cardiovascolare individuale. Pertanto, le recenti linee guida europee sulla gestione clinica delle dislipidemie individuano chiaramente i soggetti con rischio cardiovascolare molto elevato a cui dovrebbero essere indirizzati interventi di prevenzione particolarmente incisivi<sup>6</sup>. Tra le altre spiccano tre categorie di grande rilievo nella pratica clinica:

- pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata (pregresso infarto miocardico, storia clinica di angina pectoris, pregresso ictus ischemico, evidenza clinico-strumentale di malattia vascolare aterosclerotica carotidea e periferica, pregressa rivascularizzazione miocardica o periferica, percutanea o chirurgica);
- pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 o di tipo 1 con microalbuminuria;
- pazienti con insufficienza renale cronica di grado moderato-severo.

Per questi soggetti, caratterizzati da una inequivocabile condizione di rischio cardiovascolare molto elevato, le linee guida europee raccomandano il raggiungimento di valori di C-LDL inferiori a 70 mg/dl (raccomandazione di classe I, con livello di evidenza A). Qualora questo non sia possibile, le linee guida raccomandano una riduzione dei valori iniziali di C-LDL di almeno il 50%. In genere, questi obiettivi possono essere raggiunti mediante una monoterapia con statine, scegliendo la molecola di efficacia adeguata al raggiungimento degli obiettivi prefissati.



**Figura 1.**

Rapporto tra riduzione della colesterolemia LDL ottenuta mediante terapia con statine e riduzione del rischio relativo di eventi coronarici maggiori (da Baigent et al., 2005, mod.)<sup>4</sup>.

**Tabella I.**

Tabella per il calcolo della riduzione percentuale di C-LDL necessaria al raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati.

Valore iniziale C-LDL		Riduzione percentuale del C-LDL necessario per raggiungere l'obiettivo raccomandato		
mmol/L	~mg/dL	< 1,8 mmol/L (~70 mg/dL)	< 2,5 mmol (~100 mg/dL)	< 3 mmol (~115 mg/dL)
> 6,2	> 240	> 70	> 60	> 55
5,2-6,2	200-214	65-70	50-60	40-55
4,4-5,2	170-200	60-65	40-50	30-45
3,9-4,4	150-170	55-60	35-40	25-30
3,4-3,9	130-150	45-55	25-35	10-25
2,9-3,4	110-130	35-45	10-25	< 10
2,3-2,9	90-100	22-35	< 10	-
1,8-2,3	70-90	< 22	-	-

Nelle linee guida è inoltre presente una tabella che consente di calcolare la riduzione percentuale di C-LDL necessaria al raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati (Tab. I). Ad esempio, un paziente con pregresso infarto miocardico e valori iniziali di C-LDL pari a 160 mg/dl dovrà ridurre di almeno il 55-60% il proprio C-LDL per raggiungere l'obiettivo raccomandato di 70 mg/dl. Le linee guida ricordano anche che i valori di C-LDL devono rimanere costantemente sotto controllo nel tempo e che pertanto la terapia con statine deve essere continuativa, senza alcuna interruzione.

### La scelta del principio attivo per l'inizio del trattamento

Le statine differiscono tra loro in termini di efficacia clinica ipolipemizzante. Le diverse molecole determinano, infatti, diversi effetti sui valori di C-LDL, come indicato nella Figura 2. Tale figura, ancora una volta tratta dalle linee guida europee<sup>6</sup>, tiene conto dell'insieme dei dati derivanti da circa 90 studi clinici.

In particolare, si possono distinguere due grandi gruppi:

- statine che determinano una riduzione del C-LDL fino a un massimo del 40% circa; rientrano in questo gruppo la simvastatina e la pravastatina;
- statine che possono determinare una riduzione del C-LDL superiore al 40% (indicate come statine ad alta potenza/efficacia); rientrano in questo gruppo l'atorvastatina e la rosuvastatina.

Il raddoppio della dose di statina nel singolo paziente produce una ulteriore riduzione del C-LDL di circa il 6%. In generale, una riduzione del C-LDL di circa il 50%, obiettivo minimo nei pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato, può essere ottenuta solo ricorrendo ad atorvastatina 40-80 mg/die o rosuvastatina 20-40 mg/die.

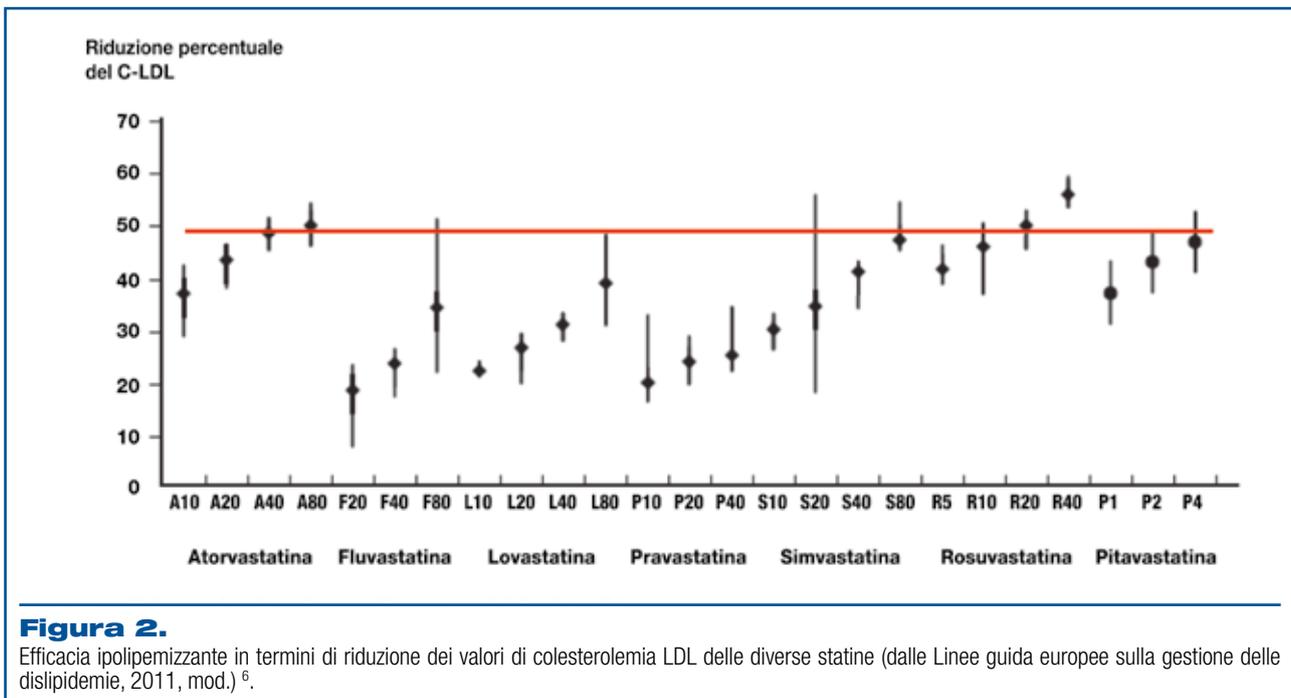
### La scelta della statina nel paziente con progressi eventi cardiovascolari o interventi di rivascularizzazione

Nel paziente con storia clinica di pregressi eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico o ictus ischemico), oppure sottoposti a interventi di rivascularizzazione coronarica o periferica (angioplastica o by-pass aorto-coronarico e chirurgia vascolare), si dovrà considerare come obiettivo ottimale un C-LDL inferiore 70 mg/dl. Pertanto, se i valori iniziali di C-LDL sono inferiori a 120 mg/dl potrà essere sufficiente ricorrere a statine che consentono una riduzione massima del 40% (pravastatina 20-40 mg/die, simvastatina 20-40 mg/die). Nell'eventualità di valori di C-LDL superiori a 120 mg/dl si dovrà ricorrere invece a statine di elevata potenza/efficacia (atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg).

La scelta del principio attivo dovrà tenere conto anche delle eventuali patologie concomitanti. In particolare, la presenza di alterazioni della funzionalità dovrà necessariamente indurre a preferire l'atorvastatina. A ogni buon conto, nel caso di pazienti clinicamente stabili, qualora siano necessarie dosi elevate dei singoli principi attivi per il raggiungimento degli obiettivi raccomandati, si potrà procedere a una titolazione graduale del farmaco. È infatti consigliabile iniziare il trattamento con dosi più contenute. Questo approccio consente di verificare l'eventuale comparsa di effetti collaterali e la risposta individuale al trattamento.

### Aderenza e persistenza del trattamento con statine

Nonostante le solide evidenze scientifiche, numerose rilevazioni hanno dimostrato una diffusa sottoutilizzazione delle statine nella pratica clinica del nostro paese<sup>7-9</sup>. Questo deficit di intervento comporta, inevitabilmente, il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle Linee Guida e sembra derivare



da un complesso intreccio di fattori correlati alle convinzioni e agli atteggiamenti dei pazienti, come pure ai limiti del sistema sanitario nel suo insieme (accessibilità dei servizi, autorevolezza dei professionisti e qualità della comunicazione).

Nella pratica clinica corrente si assiste, inoltre, con elevata frequenza, a un'interruzione incongrua del trattamento con statine. Studi condotti in diverse realtà del nostro paese documentano, infatti, che circa il 40-50% dei pazienti interrompe il trattamento con statine entro il primo anno dalla prescrizione iniziale<sup>10 11</sup>. Nelle diverse casistiche l'interruzione della terapia con statine, ossia la mancata persistenza del trattamento, non sembra essere dovuta a particolari ragioni cliniche, quali effetti collaterali o reazioni avverse. Di fatto, la terapia con statine viene interrotta nella gran parte dei casi per una decisione unilaterale del paziente, più o meno consapevole, spesso assecondata dall'inerzia del medico curante. In generale, nei casi di interruzione il paziente non "concorda" con la prescrizione e reputa il farmaco prescritto inutile, inefficace o potenzialmente tossico. Inoltre, come nel caso degli antiipertensivi, anche i pazienti che non interrompono la terapia con statine possono però seguire il trattamento in modo irregolare e discontinuo, non aderendo pienamente alle prescrizioni. Si ritiene, infatti, che circa il 50% dei pazienti in trattamento con statine assuma dosi insufficienti a garantire una adeguata copertura terapeutica<sup>7</sup>.

Nell'insieme, questo aspetto meriterebbe maggiore attenzione, soprattutto da parte degli enti regolatori. Un trattamento prematuramente interrotto, ovvero seguito in modo irregolare e discontinuo risulta, infatti, del tutto inappropriato, comporta un aumentato rischio di eventi cardiovascolari sfavorevoli e costituisce un consistente speco di risorse<sup>12</sup>.

## Conclusioni

Il paziente con storia di patologia CV aterosclerotica richiede un intervento preventivo particolarmente incisivo al fine di ridurre il rischio di ulteriori complicanze ischemiche. Il trattamento con statine riduce in modo significativo la probabilità di nuovi eventi clinici sfavorevoli. È tuttavia necessario raggiungere valori di C-LDL inferiori a 70 mg/dl. In caso questo non sia possibile si deve ottenere una riduzione del C-LDL di almeno il 50%.

Nella gran parte dei casi per raggiungere gli obiettivi terapeutici indicati nelle linee guida è necessario ricorrere a statine a elevata potenza/efficacia. L'atorvastatina presenta un profilo clinico di impiego particolarmente favorevole in questo contesto ed è ben tollerata anche nelle dosi più elevate. Inoltre, l'atorvastatina deve sempre essere preferita in caso di alterazioni della funzionalità renale.

Particolare attenzione deve essere prestata al fine di garantire la migliore continuità e persistenza del trattamento ipolipemizzante nel tempo, evitando incongrue e pericolose interruzioni.

## Bibliografia

- 1 Allender S, Scarborough P, Peto V, et al. *European cardiovascular disease statistics 2008*. Brussels: European Heart Network 2008, pp. 1-112.
- 2 *Quarta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre società sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica (traduzione italiana)*. G Ital Cardiol 2008;9:11-59.
- 3 Neaton JD, Wentworth D. *Serum cholesterol, blood pressure,*

- cigarette smoking, and death from coronary heart disease overall findings and differences by age for 316099 white men. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
- <sup>4</sup> Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- <sup>5</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. *Lancet* 2010; 376:1670-81.
- <sup>6</sup> Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*. *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
- <sup>7</sup> Gruppo di lavoro OsMed. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 2011.
- <sup>8</sup> Colivicchi F, Uguccioni M, Ragonese M, et al. *Cardiovascular risk factor control among diabetic patients attending community-based diabetics care clinics in Italy*. *Diab Res Clin Prac* 2007;75:176-183.
- <sup>9</sup> Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, et al. *Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care*. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009;10:714-8.
- <sup>10</sup> Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. *Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke*. *Stroke* 2007;38:2652-7.
- <sup>11</sup> De Ambrosio P, Saramin C, Terrazzani G, et al. *Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994-2003*. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:197-203.
- <sup>11</sup> Simpson RJ, Mendys P. *The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: a systematic review*. *J Clin Lipidol* 2010;4:462-71.

## L'uso delle statine nei pazienti con patologia coronarica: i dati della Medicina Generale

**Alessandro Filippi**

Area Cardiovascolare SIMG

Dato che l'utilizzo delle statine dipende nella quasi totalità dei casi dalla nota 13, utilizzeremo quanto indicato dall'attuale normativa (sintetizzata nella Tabella I) per analizzare alcuni aspetti particolarmente importanti della nostra pratica clinica.

Come già detto, sicuramente prioritario è l'intervento nei confronti dei pazienti a rischio alto e molto alto (erano già tutti compresi nella rimborsabilità anche con la precedente nota); tra questi di particolare importanza sono i pazienti con evento coronarico acuto, sicuramente tutti ben noti al medico, seguiti spesso anche dal cardiologo e certamente consci dell'evento e, quindi, verosimilmente più motivati dei soggetti asintomatici.

I punti che vogliamo affrontare sono:

- come stiamo "sfruttando" le possibilità di prevenzione offerte dalle statine?
- come possiamo migliorare?

Le prove di efficacia delle statine in questa popolazione, affetta da malattia coronarica, sono molto forti e il rapporto costo-rischio/beneficio è estremamente favorevole (e lo sarà ancora di più nel breve futuro con la "genericazione" dell'atorvastatina); oltre a ciò disponiamo di dati a supporto del vantaggio di raggiungere obiettivi di LDL orientativamente inferiori a 100 mg/dl e 70-80 mg/dl a

seconda del livello di rischio stimato (alto o altissimo). Come già accennato, la rimborsabilità delle statine è garantita già da molti anni, per cui ritroviamo tutte le condizioni più favorevoli per una prescrizione "ottimale" di questi farmaci. Per verificare le modalità prescrittive nell'usuale pratica clinica si è utilizzato il Database Health Search (dati on file). Si sono analizzati tutti i 6.730 pazienti che hanno presentato un primo infarto miocardico e/o una prima rivascolarizzazione coronarica negli anni 2007-2008-2009-2010. Il primo elemento da valutare è la conoscenza, o, meglio, la disponibilità di registrazione dei valori lipidici. La Figura 1 riporta il numero di pazienti con registrazione dei valori di colesterolo totale e di colesterolo LDL e quello dei soggetti con LDL registrato o comunque calcolabile in base alla formula di Friedwald con i dati disponibili in computer. Il dato colesterolo totale è tutt'altro che completo e se consideriamo la registrazione del colesterolo LDL, elemento indispensabile in quanto indicato come "target" terapeutico, questa è presente solo nel 60% circa di questi pazienti; i dati necessari per determinare il colesterolo LDL erano registrati anche in un ulteriore 18% circa di questa popolazione, ma il calcolo non è stato effettuato o, comunque il valore non è stato registrato. È come sempre necessario ricordare che la mancata registrazione di un dato non corrisponde automaticamente alla sua assenza: il paziente può aver eseguito l'esame, ma il medico potrebbe non averlo registrato, il dato potrebbe essere disponibile allo specialista e non al MMG, ecc. In ogni caso non avere "sott'occhio" il valore di colesterolo LDL di un paziente coronaropatico non è indice di buona pratica clinica e può rendere più difficile l'uso corretto delle statine.

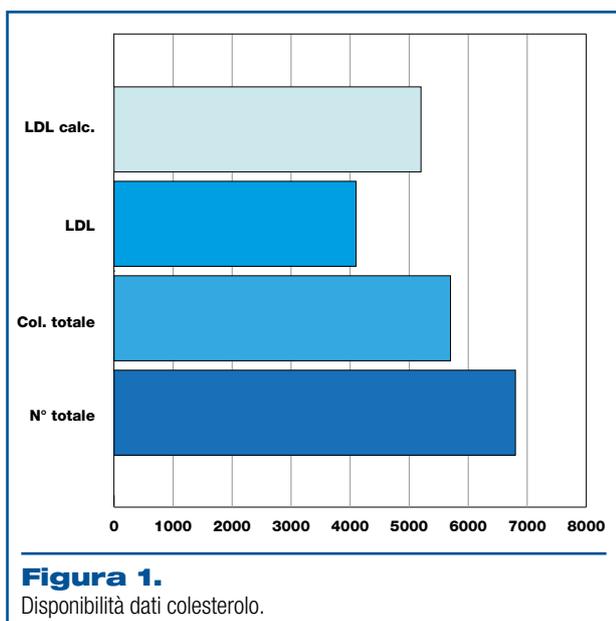
Per definizione tutti i pazienti con infarto e/o rivascolarizzazione coronarica sono ad alto rischio, ma può essere utile verificare quanti sono ad "altissimo rischio" in base alla definizione della nota 13. Oltre a ciò, in relazione alla rilevanza del danno renale ai fini della gestione del paziente e, ancora, della stima del rischio individuale, può essere utile identificare i soggetti ad alto rischio

**Tabella I.**

Sintesi della nota 13 AIFA.

Livello di rischio	Moderato ≥ 2 fattori di rischio a. > 50 anni M; > 60 anni F b. fumo c. pressione arteriosa > 135/85 o antipertensivi d. HDL < 40 M; < 50 F e. fam. coronarop.* (< 50 anni M; < 60 anni F)	Alto Malattia coronarica* o rischio equivalente a. arteriopatia periferica b. aneurisma aorta add. c. disturbo cerebrovasc. compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica d. diabete mellito	Molto alto Malattia coronarica più altri fattori a. fattori di rischio multipli b. fattori di rischio scarsamente controllati c. sindrome metabolica d. diabete mellito e. sindrome coronarica acuta
Target terapeutico	C-LDL ≤ 130 mg/dl	C-LDL ≤ 100 mg/dl	C-LDL ≤ 70 mg/dl
Rimborsabile SSN	Statine 1° livello <sup>§</sup> → se LDL ancora ≥ 130 Statine 2° livello <sup>#</sup>	Statine 1° livello <sup>§</sup> → se LDL ancora ≥ 100 Statine 2° livello <sup>#</sup> → se LDL ancora ≥ 100 + Ezetimibe	Statine 2° livello <sup>#</sup> → se LDL ancora ≥ 70 + Ezetimibe

\* Malattia coronarica: infarto miocardico, angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA), ischemia miocardica. <sup>§</sup> Statine 1° livello: pravastatina, lovastatina, fluvastatina, simvastatina 10-20-40 mg. <sup>#</sup> Statine 2° livello: atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina 80 mg.

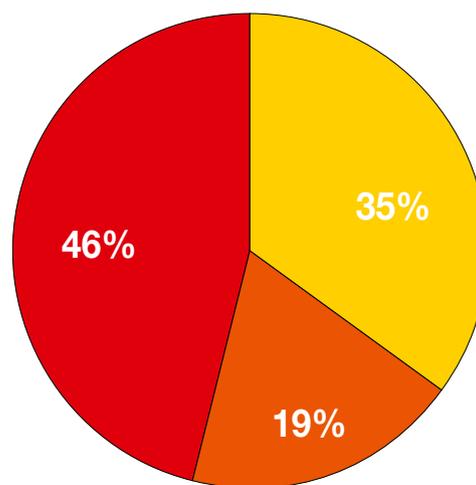


con GFR < 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> in base alla formula MDRD. La caratterizzazione in base alla nota 13 è riportata nella Figura 2. Per quanto riguarda la presenza di GFR < 60 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> (riportato solo per i pazienti ad alto rischio, non per quelli già ad altissimo rischio) bisogna ricordare che il calcolo è stato possibile solo per chi aveva un dato creatinina registrato e che il significato di questo dato nella pratica clinica è affrontato altrove in questo articolo. È evidente come i soggetti che meritano un intervento particolarmente "aggressivo" (colesterolo LDL < 70 mg/dl secondo la nota 13) rappresentano una percentuale molto rilevante. La Figura 3 mostra chiaramente come sono stati gestiti i pazienti

**Livello di rischio secondo la nota 13**

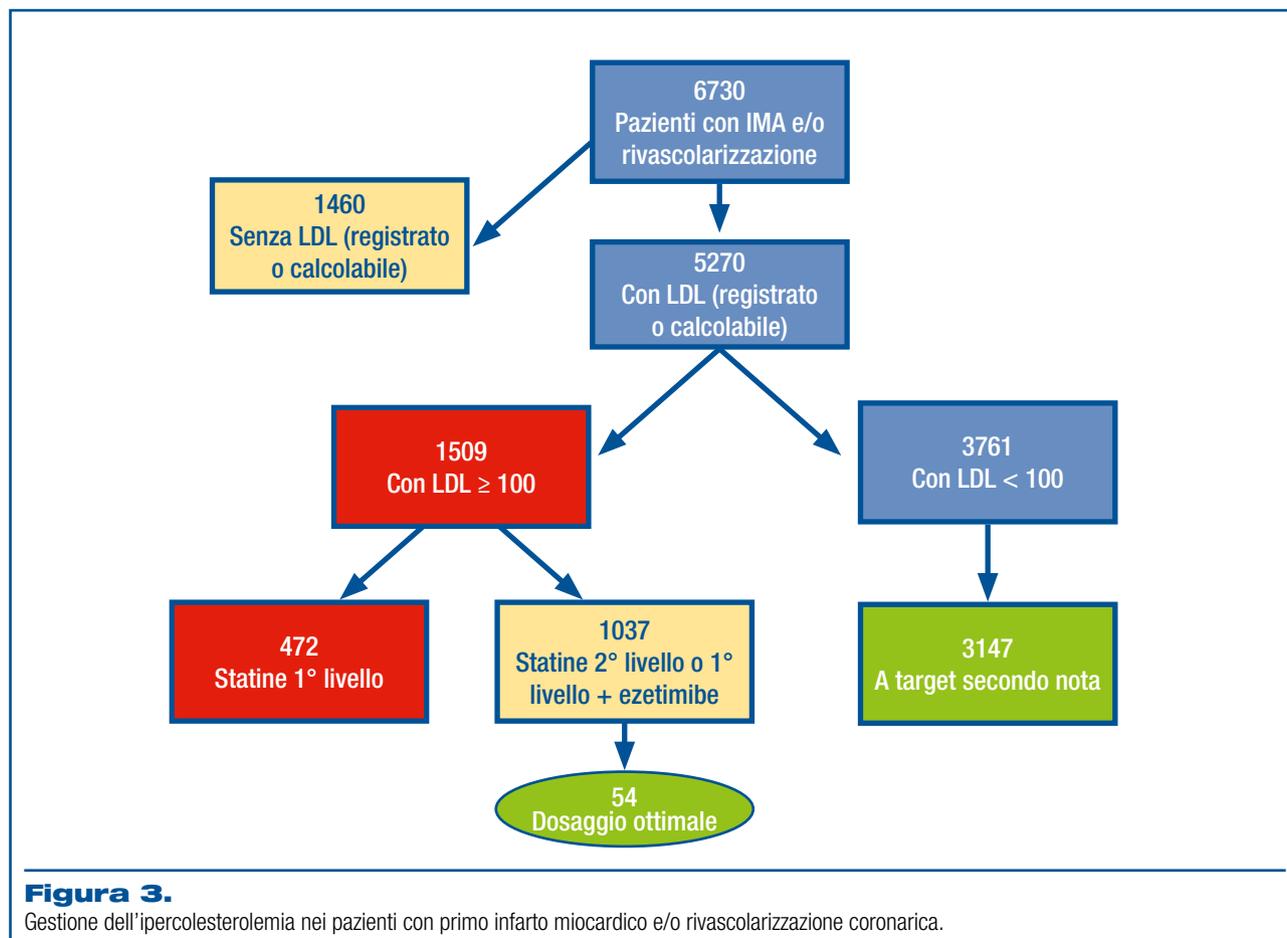
6730 primi eventi (infarto miocardico e/o rivascolarizzazione 2006-2010)

■ Alto rischio ■ Alto rischio + GFR < 60 ■ Altissimo rischio

**Figura 2.**

Pazienti con primo infarto miocardico e/o rivascolarizzazione suddivisi in base alla presenza di altissimo rischio e alto rischio (con e senza GFR < 60 ml/min /1,72 m<sup>2</sup>) secondo la nota 13.

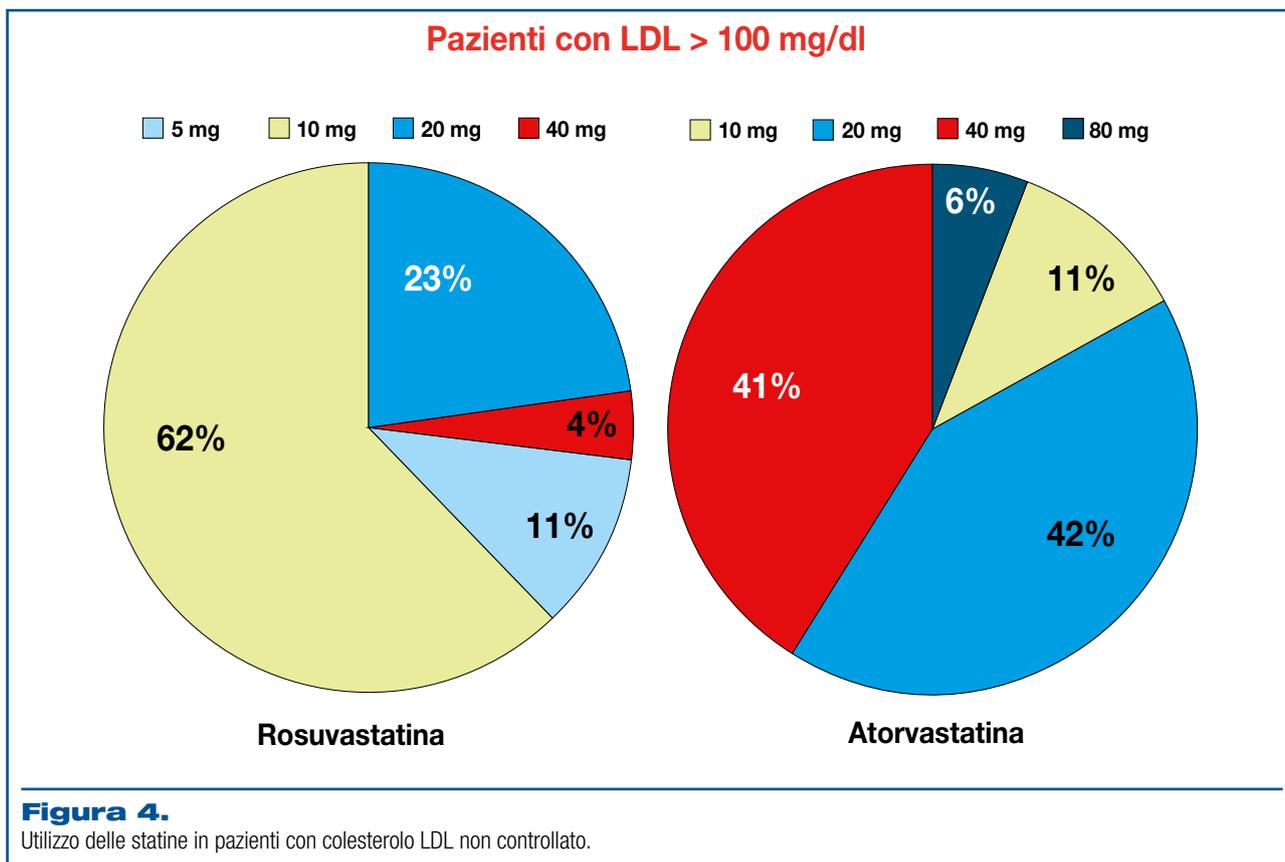
dopo il primo infarto e/o prima rivascolarizzazione coronarica. È evidente come solo il 47% dei casi ottiene un trattamento ottimale in relazione alle linee guida. Ulteriori dettagli sull'uso dei farmaci nei pazienti con colesterolo LDL ≥ 100 mg/dl sono riportati nella Figura 4. È chiaro che i medici scelgono dosaggi inferiori a quelli ipotizzabili



in base al mancato raggiungimento del target e questo dato è ulteriormente evidente se consideriamo anche che tutti i pazienti con prescrizione dell'associazione simvastatina-ezetimibe utilizzavano un dosaggio di 10 mg di simvastatina. Sicuramente non sempre le raccomandazioni delle linee guida rappresentano la scelta migliore per i singoli pazienti, per cui raggiungere il 100% di applicazione non solo non è possibile, ma non è probabilmente neppure auspicabile. Nonostante ciò la distanza tra teoria e pratica è troppo elevata per pensare che non sia necessario un rilevante miglioramento; ridurre ulteriormente i livelli di colesterolo LDL in decine di migliaia di pazienti ad alto/altissimo rischio consentirebbe infatti di evitare migliaia di eventi CV ogni anno.

Come si è già detto, questi soggetti presentano le condizioni per l'uso ottimale dei farmaci che, tra l'altro, dovrebbero rappresentare agli occhi dei pazienti (e dei medici) un presidio "salvavita". Per quali motivi il loro utilizzo è così lontano da quello ideale? I nostri dati prendono in considerazione solo la prescrizione, che dipende sostanzialmente dal medico, e non l'aderenza alla terapia, per la quale la responsabilità è condivisa con il paziente. Limitiamoci quindi alla scelta prescrittiva; i principali motivi per la mancata prescrizione e/o del mancato utilizzo della molecola/del dosaggio teoricamente adeguato sono sintetizzati nella Tabella II. Analizziamole brevemente. Se la mancata conoscenza delle linee

guida è possibile, è altamente improbabile che non si conosca la nota 13, che indica chiaramente i livelli di LDL colesterolo da raggiungere. È evidente che si può non avere fiducia nei confronti delle raccomandazioni "ufficiali", ma in questo caso è necessario disporre di solide evidenze che giustifichino questa posizione; in altre parole ci devono essere prove non solo che il raggiungimento del target non sia utile, ma anche che questo possa essere dannoso. Gli effetti collaterali rappresentano un grave ostacolo all'uso dei farmaci? L'unico effetto collaterale paragonabile per gravità all'evento che si vuole evitare (infarto e, meno, ictus) è la rabdomiolisi. Un recente studio americano<sup>2</sup> ha esaminato le ospedalizzazioni per rabdomiolisi in un popolazione assicurata con un periodo di osservazione dei soggetti che iniziavano il trattamento di 2,4 milioni persona/anno; il NNH (*number needed to harm* = numero di soggetti da trattare per ottenere un evento avverso, in questo caso un ricovero per rabdomiolisi) è risultato 454,545. Il rischio può però essere maggiore in sottogruppi di soggetti: anziani, con importante danno renale, con co-terapie interferenti con le statine, ecc. Oltre a ciò il rilievo di importanti alterazioni laboratoristiche (aumento delle transaminasi) o la comparsa di sintomi minori correlabili all'uso di statine può limitarne la prescrizione. Si tratta di fenomeni più frequenti rispetto al ricovero per rabdomiolisi. Negli studi clinici la percentuale di sintomi riferibili a miopatia,



### Tabella II.

Motivi per non prescrivere molecole e dosaggi teoricamente corretti in relazione ai livelli di LDL colesterolo e di rischio CV.

Mancata conoscenza delle linee guida/evidenze scientifiche
Dubbi sulla validità delle linee guida/evidenze scientifiche
Scelta in base alle necessità di salute "globali" del singolo paziente
Timore di effetti collaterali rilevanti
Limitazione della rimborsabilità
Scelta del paziente
Motivi economici

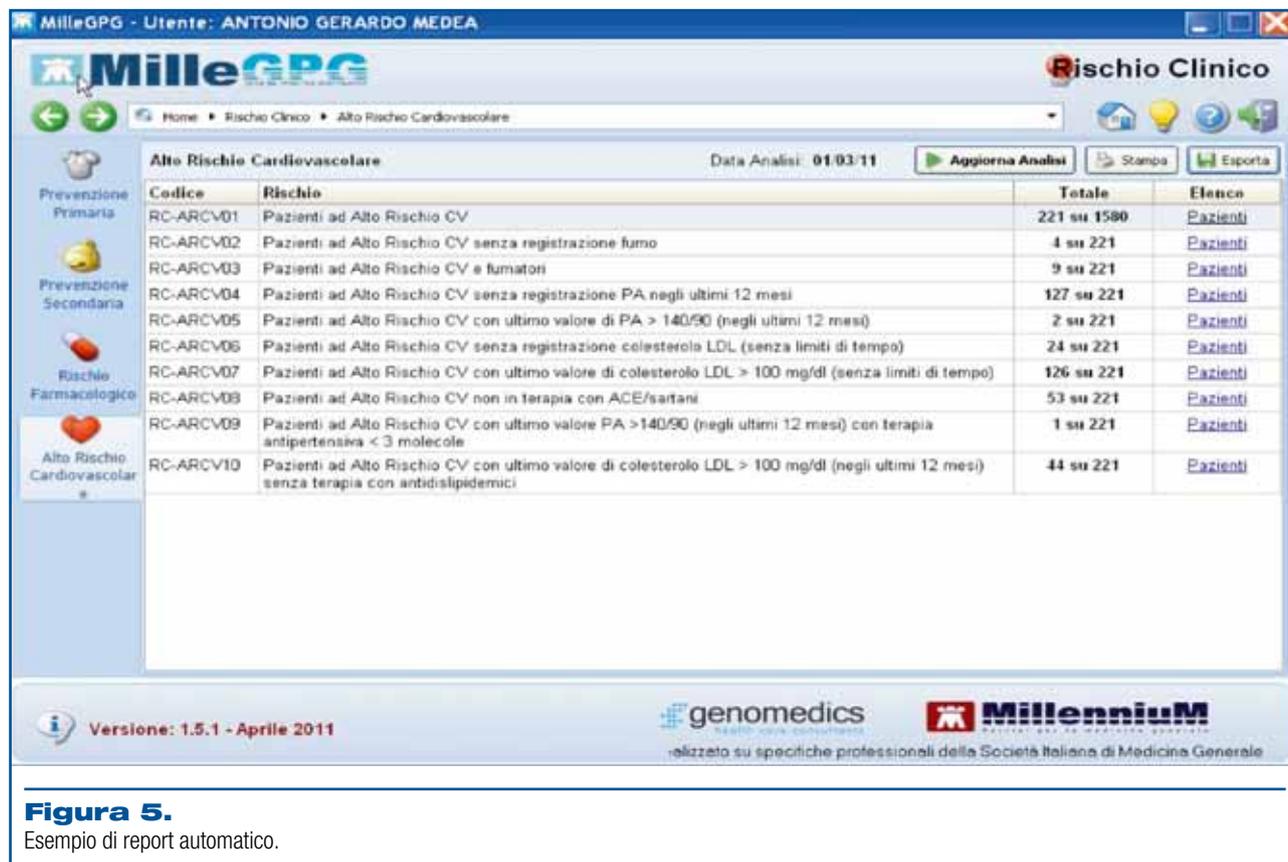
corretta per l'effetto nocebo, è di circa 2%<sup>3</sup>, mentre negli studi osservazionali i sintomi riferibili alla miopatia sono riportati anche nel 10-15% dei casi<sup>4</sup>. È pertanto possibile che una minoranza dei pazienti non a target abbia problemi nell'utilizzo dei farmaci o nell'aumento del loro dosaggio.

È anche possibile che il paziente rifiuti la prescrizione del farmaco, ma è altrettanto improbabile che, dopo un infarto miocardico o una rivascolarizzazione coronarica, un gran numero di pazienti ben informati non accettino l'uso di un farmaco con importanti evidenze di efficacia. Più probabile è la possibilità che per un certo numero di pazienti il medico giudichi non utile (o solo marginalmente utile) un'ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo LDL. Questo può ave-

nire sulla base della valutazione del rapporto rischio/beneficio individuale, in caso di piccola distanza dal target nonostante l'uso "quasi massimale" dei farmaci, qualora sia complesso gestire una pesante politerapia in soggetti con polipatologia, ecc. In tutti questi casi è però opportuno che il medico riveda periodicamente la sua valutazione e la annoti (anche per motivi medico-legali) nella documentazione clinica. Il costo dei farmaci non dovrebbe rappresentare un problema (rilevante) in quanto l'utilizzo nell'ambito della nota 13 consente l'acquisto gratuito (o quasi) e rappresenta comunque una spesa accettabile secondo AIFA. Nella realtà vi sono però spesso pressioni da parte di ASL e Regioni per ottenere una riduzione/contenimento della spesa farmacologica legata alle statine, questo anche quando è evidente il sotto-utilizzo di queste terapie. In questi casi il rigoroso rispetto della nota AIFA e la completa registrazione in cartelle dei dati necessari rappresenta una tutela efficace per il medico in caso di contestazioni. Anche se fino a ora abbiamo esaminato i pazienti con patologia coronarica, i dati riportati e le considerazioni fatte valgono sostanzialmente anche per le altre tipologie di pazienti ad alto rischio.

### Come migliorare

Come sempre il punto di partenza è rappresentato dalla conoscenza di ciò che si sta facendo. Sfortunatamente l'idea che ognuno ha delle proprie performance professionali tende a sovrastimare in risultati ottenuti; è quindi indispensabile avere un quadro oggettivo



**Figura 5.**  
Esempio di report automatico.

della situazione. Questa possibilità è offerta da software appositamente sviluppati, come ad esempio MilleGPG® (Fig. 5), che permettono con un solo click di identificare i soggetti ad alto rischio e verificare se e come stanno utilizzando la terapia preventiva, comprese le statine. Chi non disponesse di tali software potrà sfruttare le caratteristiche del proprio programma di studio. In ogni caso, disporre del quadro esatto è indispensabile per motivarsi al cambiamento, pianificare gli interventi e monitorare i miglioramenti.

Un altro aspetto fondamentale è concordare in modo esplicito con i pazienti gli obiettivi da raggiungere. Anche se apparentemente scontato, non in tutti i casi medico e paziente stabiliscono chiaramente fino a che punto vogliono contenere un fattore di rischio (colesterolo LDL in questo caso, ma pressione arteriosa, peso corporeo, inattività fisica, ecc. in altri). Un accordo in tal senso motiva paziente e medico e facilita la gestione della terapia. Se il paziente è seguito anche da specialisti o se viene dimesso dall'ospedale è necessario il coordinamento tra specialista e MMG, per comunicare lo stesso messaggio (possibilmente con gli stessi termini) e per avere un obiettivo comune. È altrettanto importante, poi, controllare periodicamente i risultati ottenuti, discutendo con il paziente eventuali difficoltà nella gestione della terapia. Si tratta di una procedura necessaria per tutte le terapie croniche che può essere facilitata dalle numerose occasioni di contatto (diretto e indiretto) che caratterizzano il lavoro del MMG, ma che richiede un approccio sistematico da parte del medico (o del personale di studio).

## Conclusioni

Sebbene l'argomento "statine" sia perennemente all'ordine del giorno (forse al punto da creare una certa "insofferenza") questi farmaci sono ancora mal prescritti dai medici (tutti), e questo indipendentemente dal grande problema aderenza/continuità terapeutica. Il miglioramento è possibile e doveroso e può partire solo dalla conoscenza di ciò che si sta facendo e dalla convinzione che il cambiamento produrrà un vantaggio importante non solo al singolo paziente, ma all'intera comunità. Per ottenere questo cambiamento nell'ambito della normale pratica clinica è sufficiente una semplice domanda ogni volta che prescriviamo/riprescriviamo una statina: il farmaco che sto per prescrivere assicura al paziente il "meglio" in termini di prevenzione possibile? Se la risposta è sì, prescriviamo ciò che abbiamo in mente, ma se la risposta è no, facciamo una scelta diversa e razionale.

## Bibliografia

- 1 www.aifa.it
- 2 Amend KL, Landon J, Thyagarajan V, et al. *Incidence of hospitalized rhabdomyolysis with statin and fibrate use in an insured US population.* Ann Pharmacother 2011;45:1230-9.
- 3 Harper CR, Jacobson TA. *The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis.* Curr Opin Lipidol 2007;18:401-8.
- 4 Abd TT, Jacobson TA. *Statin-induced myopathy: a review and update.* Expert Opin Drug Saf 2011;10:373-87.