

**Furio Colivicchi<sup>1</sup>, Alessandro Filippi<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> UOC di Cardiologia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera San Filippo Neri, Roma;

<sup>2</sup> Area Cardiovascolare SIMG

## Osservazioni sulla terapia con statine dopo la pubblicazione delle linee guida delle associazioni cardiologiche americane

La riduzione degli eventi cardiovascolari (CV) rimane sempre al primo posto tra le attività dei medici di famiglia. La riduzione farmacologica di livelli lipidici elevati rispetto al rischio CV del singolo paziente è uno strumento preventivo fondamentale. L'uso dei farmaci per le dislipidemie interessa milioni di soggetti nel nostro Paese ed è stato più volte oggetto di attività regolatoria da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). La Nota 13<sup>1</sup> rimane sempre il riferimento invalicabile per le modalità prescrittive nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), ma non dà risposta a tutte le necessità dell'attività clinica, non solo perché i costi attuali consentono la prescrizione anche al di fuori del SSN, ma soprattutto perché non affronta in modo esaustivo (non è peraltro un obiettivo di una nota AIFA) tutte le problematiche cliniche. La recente pubblicazione delle linee guida (LG) USA ACC/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*)<sup>2</sup> offre spunti pratici per integrare le indicazioni AIFA, che, si ribadisce, rimangono comunque vincolanti per la rimborsabilità dei farmaci. Le domande cui ogni medico deve rispondere sono:

- Chi merita la terapia farmacologica?
- Con quale farmaco e a quale dosaggio?
- Per quanto tempo?

Ci limitiamo qui ad affrontare il problema nell'ambito della rimborsabilità SSN e, quindi, per grandi categorie di pazienti, senza entrare nel merito di scelte particolari basate sulla più accurata valutazione individua-

le del rischio (per altro affrontate nelle LG esistenti, europee e americane, oltre che, in parte, anche dalla nota AIFA nella sezione esplicativa). È peraltro doveroso osservare come i costi sempre più ridotti del farmaco (concorrenziali anche nei confronti di prodotti pubblicizzati per la riduzione del colesterolo in vendita nei supermercati) pongano il problema delle scelte da farsi nei confronti dei pazienti che richiedono la prescrizione su "ricetta bianca" non rientrando nei criteri AIFA di rimborsabilità.

Per facilitare il confronto tra l'attuale normativa italiana e le LG USA riportiamo in modo schematico gli elementi più importanti (Tab. I).

### I pazienti con patologia coronarica: il punto di vista del cardiologo

I pazienti affetti da patologia coronarica presentano un elevato rischio di eventi CV avversi a breve e medio termine. Secondo i dati raccolti dall'AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), infatti, solo nel primo anno dopo la dimissione ospedaliera, i pazienti che hanno sofferto una sindrome coronarica acuta (SCA) presentano una mortalità che si avvicina all'11%<sup>3</sup>. Anche in pazienti con malattia coronarica cronica stabile, con storia clinica di angina pectoris o pregressa rivascolarizzazione miocardica (angioplastica o by-pass aorto-coronarico), tuttavia, l'incidenza di

nuovi eventi ischemici CV supera il 2% per anno<sup>4</sup>. Pertanto, stante la chiara evidenza di una condizione di rischio CV "molto elevato", la Nota 13 AIFA, in accordo con le LG della Società Europea di Cardiologia<sup>5</sup>, prevede un trattamento ipolipemizzante incisivo nei pazienti con cardiopatia ischemica. In particolare, l'AIFA raccomanda, soprattutto in caso di recente SCA o procedura di rivascolarizzazione percutanea, l'impiego di dosi elevate di atorvastatina ( $\geq 40$  mg/die). Inoltre, il target terapeutico, chiaramente indicato nella Nota 13, è portare il colesterolo-LDL (C-LDL) al di sotto di 70 mg/dL. Nel caso tale obiettivo terapeutico non possa essere raggiunto, viene sottolineata la necessità di ridurre il C-LDL almeno in misura pari al 50% rispetto ai valori presenti prima dell'avvio del trattamento. Di fatto, una tale riduzione può essere ottenuta solo con dosaggi più elevati di atorvastatina (40-80 mg/die) o di rosuvastatina (20-40 mg/die), ma, per ovvi motivi di contenimento della spesa farmaceutica, l'AIFA sostiene l'impiego dell'atorvastatina, ormai priva di copertura brevettuale.

A una prima lettura si deve rilevare come, tra la Nota 13 AIFA e le nuove LG americane di AHA e ACC, non esistano sostanziali divergenze in merito al trattamento dei pazienti con patologia coronarica. Secondo gli estensori del documento nordamericano, infatti, il paziente con evidenza clinica o strumentale di "malattia CV di origine aterosclerotica" necessita di una terapia con

TABELLA 1.

Paragone tra LG ACC/AHA 2013 e attuale nota 13 AIFA: sintesi schematica degli elementi principali (adattata dai documenti originali).

USA	ACC/AHA 2013	NOTA 13	AIFA	
Statine con riduzione LDL 50%:  Atorva (40)-80 mg Rosuva 20-(40) mg	SE $\leq$ 75 anni • Malattia CV • LDL > 190 mg/dl e > 21 anni • Diabete e rischio-PCE $\geq$ 7,5%  SE $\leq$ 75 anni e LDL 70-189 mg/dL • Non diabetici con rischio-PCE $\geq$ 7,5% e ulteriori elementi clinici per rischio elevato	SE LDL > 70 mg/dl (target < 70) • Malattia CV • Diabete con più fattori rischio/danno d'organo • SCORE $\geq$ 10% • Insufficienza renale con GFR 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	<b>Statine</b>  Atorva Simva Prava Fluva Lova Rosuva <i>se altre statine non tollerate</i>	<i>In alternativa in casi particolari</i>  Eze in associazione in caso di mancato raggiungimento target Eze in monoterapia in caso d'intolleranza a tutte le statine
Statine con riduzione LDL 30-50%  Atorva 10 (20) mg Rosuva (5) 10 mg Simva 20-40 mg Prava 40 (80) mg Lova 40 mg Fluva XL 80 mg Fluva 40 mg bid	SE > 75 anni • CVD  SE $\leq$ 75 anni e LDL 70-189 mg/dL Diabete e rischio-PCE < 7,5% • Non diabetici e rischio-PCE $\geq$ 7,5% e senza elementi clinici per rischio elevato	SE LDL > 100 mg/dl (target < 100) • Diabete senza altri fattori di rischio/danno d'organo • SCORE $\geq$ 5-10% • Dislipidemia familiare • Insufficienza renale con GFR 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> • Ipertensione severa	<b>Statine</b>  Atorva preferita se necessaria riduzione LDL 50%  Simva Prava Fluva Lova	<i>In alternativa in casi particolari</i>  Rosuva o Eze in associazione se target non raggiunto Eze in monoterapia se intolleranza a tutte le statine
	<i>Possibile come sopra anche per non diabetici con rischio-PCE 5% &lt; 7,5%</i>	SE LDL < 115 mg/dL (target < 115) SCORE 4-5%	Atorva Simva Prava Fluva Lova	
Note: Farmaci diversi da statine solo se risposta clinicamente ritenuta inadeguata	Note: Possibile uso di farmaci anche in casi diversi da quelli sopra riportati se validi motivi clinici	SE LDL < 130 mg/dL (target < 130) SCORE 2-3%	Solo dopo 6 mesi stile vita  Atorva Simva Prava Fluva Lova	

Atorva: atorvastatina; Rosuva: rosuvastatina; Simva: simvastatina; Prava: pravastatina; Lova: lovastatina; Fluva: fluvastatina; Eze: ezetimibe. Calcolo rischio-PCE (*The Pooled Cohort Equations*): rischio di infarto miocardico e ictus, fatali e non fatali in 10 anni. Calcolo rischio SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation Project*): rischio di eventi CV fatali in 10 anni.

statine “ad alta intensità”, ossia con statine in grado di ridurre il C-LDL di almeno il 50% rispetto ai valori iniziali. Non viene, invece, indicata la necessità di raggiungere alcun specifico target lipidico.

Le LG americane distinguono, inoltre, l'intensità dell'intervento con statine in base all'età dei pazienti. Per i soggetti con malattia CV aterosclerotica ed età > 75 anni, infatti, AHA e ACC non prevedono necessariamente l'uso di dosi più elevate dei farmaci di maggiore efficacia. Vista la modesta rappresentazione di pazienti anziani nei grandi studi di intervento, gli autori americani ritengono che non si debba sem-

pre procedere con un trattamento ad “alta intensità” nei soggetti con età più avanzata. Tale terapia, più impegnativa per pazienti e medici, può essere considerata in pazienti anziani selezionati, in cui la possibilità di effetti collaterali e reazioni avverse sia accettabile in rapporto all'atteso beneficio di riduzione di un rischio CV particolarmente elevato.

Nel complesso, in ambito di prevenzione secondaria, in pazienti che hanno già avuto un evento coronarico, quale SCA o rivascolarizzazione miocardica, Nota 13 e nuove LG americane non sembrano presentare sostanziali differenze. In entrambi i casi si

raccomanda, infatti, al medico la prescrizione di farmaci più efficaci in dosaggi più elevati, con la finalità di ridurre il C-LDL almeno del 50%. Tale riduzione si accompagna, infatti, a un sostanziale beneficio clinico.

La Nota 13, tuttavia, indica anche un preciso obiettivo lipidico (C-LDL < 70 mg/dL). Questo aspetto, in realtà, non appare irrilevante. Il target lipidico può risultare utile nel seguire i pazienti, bilanciando l'intervento terapeutico in rapporto al rischio combinato di eventi ischemici e reazioni avverse al trattamento. Basti pensare a quei soggetti, non infrequenti nella pratica clinica, in cui dosaggi elevati di statine determinano

valori di C-LDL particolarmente ridotti e largamente inferiori al target raccomandato. In tali pazienti l'informazione sui valori di C-LDL può consentire un'efficace modulazione dell'intervento, evitando dosaggi di statine potenzialmente responsabili di reazioni avverse. D'altro canto, nei pazienti con ipercolesterolemia più severa, che non raggiungono il target lipidico con la sola atorvastatina, può essere necessario il ricorso ad agenti più efficaci, come la rosuvastatina, oppure l'associazione con ezetimibe, come previsto dalla stessa Nota 13.

Si deve sottolineare che le LG americane pongono l'accento sull'età dei pazienti come elemento dirimente per l'intensità dell'intervento con statine. Questo aspetto, trascurato dalla Nota 13 e dalle LG europee, appare meritevole di attenzione e rappresenta un utile suggerimento per la pratica clinica. Nel paziente di età più avanzata l'assunzione continuativa di statine a elevato dosaggio può accompagnarsi, infatti, a effetti collaterali e reazioni avverse non trascurabili, anche per l'eventuale concomitante presenza di una riduzione della funzionalità renale od epatica.

Volendo operare una sintesi dei diversi indirizzi contenuti nelle LG e nella Nota 13 potremmo proporre le seguenti conclusioni:

1. i pazienti con malattia coronarica presentano un elevato rischio di eventi a breve e medio termine e necessitano di una terapia con statine di maggiore intensità, volta a ridurre di almeno il 50% i valori del C-LDL. La molecola di scelta è attualmente rappresentata dall'atorvastatina, con una dosaggio iniziale di almeno 40 mg/die, in assenza di specifiche controindicazioni o di valori iniziali di C-LDL tali da far prevedere valori finali < 70 mg/dL;
2. il trattamento con statine deve essere proseguito indefinitamente nei pazienti con malattia coronarica. Nel corso del follow-up il dosaggio della statina può essere adeguato in base alla risposta individuale del paziente e alle eventuali variazioni del profilo di rischio individuale. Un paziente con eventi ischemici ripetuti richiede, infatti, un trattamento più attento e incisivo, con il mantenimento di valori di C-LDL < 70 mg/dL a lungo termine. In questi casi, con rischio

particolarmente elevato, si deve prevedere l'uso di una statina più efficace, come la rosuvastatina, oppure associare l'ezetimibe. Al contrario, nel caso di pazienti più anziani, con lunghi periodi di stabilità clinica, è possibile prevedere l'uso di dosaggi più contenuti di statine;

3. nel paziente di età avanzata (> 75 anni) il dosaggio della statina deve essere definito in base al rapporto rischio/beneficio individuale. Pazienti con comorbidity multiple (renali, epatiche, tiroidee, neurologiche) richiedono particolare attenzione e l'uso di dosi più contenute di statine.

### Gli spunti per la pratica quotidiana: il punto di vista del medico di medicina generale

La prima osservazione generale riguarda la scelta della classe farmacologica: le LG USA ribadiscono che, attualmente, l'unica categoria di farmaci con prove di efficacia in merito a eventi CV da considerarsi a scopo preventivo (primario o secondario) è rappresentato dalle statine. Tutti gli altri farmaci hanno un ruolo ancillare da valutarsi caso per caso. Questa posizione è nella sostanza sovrapponibile a quella indicata da AIFA.

Una seconda osservazione riguarda le categorie di pazienti meritevoli di terapia; tutti i soggetti considerati dalla nota AIFA sono presenti anche nelle LG USA; queste ultime escludono (con possibili eccezioni) i pazienti a rischio CV più basso, che, sostanzialmente, corrispondono a quelli per i quali il rapporto costo/efficacia non è particolarmente favorevole, come già osservato in precedenti documenti SIMG<sup>6</sup>.

### Scelta della molecola e del dosaggio

Una volta stabilito che si utilizzano le statine, bisogna decidere quale molecola e a quale dosaggio.

#### Rischio molto elevato

La Nota 13 non entra nei dettagli, ma se consideriamo l'unica segnalazione di dosaggio presente (atorvastatina 40-80 mg) per i pazienti a rischio molto elevato, possiamo

supporre che AIFA e LG USA concordino sull'opportunità di assicurare una riduzione  $\geq 50\%$  del C-LDL nei pazienti a rischio molto elevato, indipendentemente dai livelli di C-LDL.

#### Rischio elevato

In caso di rischio elevato le LG USA consigliano molecole e dosaggi che assicurino una riduzione del C-LDL tra il 30 e il 50%. Sia pur partendo da differenti considerazioni teoriche che comportano criteri di scelta diversi tra loro, LG USA e Nota 13 propongono quindi un'intensità di trattamento proporzionale al livello di rischio stimato del paziente con ricadute pratiche sostanzialmente identiche. La sostanziale identità delle scelte nella pratica clinica deriva anche dalla raccomandazione delle LG USA di utilizzare la massima dose tollerata della molecola ritenuta appropriata per la tipologia di paziente.

#### Statine nei pazienti anziani

L'età del paziente è un importante elemento clinico, sempre considerato in modo esplicito o implicito nella scelta del medico. Le LG USA, che propongono di utilizzare clinicamente il limite di 75 anni per alcune scelte preventive, non contrastano con la nota AIFA (che semplicemente non contempla questo aspetto), dato che l'introduzione dell'elemento età non comporta l'uso di statine al di fuori dai criteri presenti nella nota stessa.

#### Soggetti privi di patologia CV

La raccomandazione di non iniziare la terapia con statine a scopo di prevenzione primaria nei soggetti anziani non solo è in linea con le valutazioni della letteratura<sup>7</sup>, ma rispecchia sostanzialmente la realtà della pratica quotidiana: i pazienti dislipidici ad alto rischio vengono sempre individuati prima dei 75 anni, basti pensare alle caratteristiche degli strumenti di calcolo del rischio o alle strategie per la diagnosi precoce delle dislipidemie familiari.

Rimane però il problema dell'eventuale interruzione di una terapia già in atto da anni e ben tollerata. In questi casi, in assenza di evidenze di letteratura che indichino rischi

nella prosecuzione della terapia, è probabilmente indicato continuarla, con l'eccezione dei soggetti con limitata previsione di vita e/o elementi clinici che aumentino notevolmente il rischio di reazioni avverse.

### Soggetti con patologia CV

La scelta di molecole/dosaggi che comportino riduzione < 50% di C-LDL in presenza di nuovi eventi CV se l'età è < 75 anni.

Si tratta di una raccomandazione basata sull'opinione degli esperti, più che su dati di letteratura.

Anche per questo motivo, se un paziente già utilizza senza problemi da anni statine che assicurano la riduzione ≥ 50% del C-LDL il solo superare i 75 anni di età sicuramente non giustifica un cambio di molecola, dato che questo esporrebbe il paziente al potenziale rischio di effetti collaterali (non è detto che la "nuova" molecola sia tollerata come la "vecchia") e può generare confusione e problemi di aderenza. Può essere però ipotizzabile in alcuni casi la riduzione di dosaggio, soprattutto in presenza di ridotta funzionalità renale (ed epatica), situazione per altro "parafisiologica" col passare degli anni; in questo caso il limite dei 75 anni può essere ritenuto indicativo, prevalendo le

considerazioni di carattere clinico a livello individuale.

### Farmaci ipolipemizzanti differenti dalle statine

Nelle LG USA hanno un ruolo molto limitato, venendo indicate sulla sola base dell'opinione degli esperti nel caso di adulti con LDL > 190 mg/dL che, dopo trattamento con statine che assicurano riduzione ≥ 50%, presentino ancora livelli di LDL clinicamente valutati troppo elevati.

### Indicazioni LG e Nota 13 e realtà della pratica clinica attuale

I punti sopra esaminati sono sicuramente rilevanti per ottimizzare l'utilizzo di farmaci così importanti e diffusi quali le statine. Se però esaminiamo, sia pur in modo "grosolano", l'attuale pratica clinica ci rendiamo conto come il problema maggiore per assicurare ai pazienti livelli adeguati di prevenzione sia rappresentato dall'insufficiente prescrizione e, soprattutto, dalla scarsa aderenza alla terapia. A puro titolo di esempio riportiamo i dati del rapporto OSMED

2012<sup>8</sup>. La Tabella II evidenzia, sia pur in termini generali, la sottoprescrizione delle statine come classe farmacologica; i dati di Health Search<sup>9</sup> evidenziano inoltre una specifica sottoprescrizione delle statine ad "alta potenza" nei pazienti a rischio molto elevato.

Sempre il rapporto OSMED<sup>8</sup> riporta che la percentuale di soggetti aderenti al trattamento con statine risulta del 39,5%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+3,2% nel 2011 rispetto al 2010 e +5,0% nel 2010 rispetto al 2009). L'aderenza al trattamento con statine varia in relazione alle caratteristiche cliniche dei soggetti trattati (45,2% nei soggetti con pregresso evento CV o diabete e 37,9% nei soggetti senza pregresso evento CV o diabete). La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con statine è risultata del 10,6%, in calo rispetto agli anni precedenti (-1,3% nel 2011 rispetto al 2010 e -5,3% nel 2010 rispetto al 2009). L'occasionalità è più elevata nelle fasce di età più giovani (27,1% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 11,8% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni, 8,3% nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni e 9,6% nella fascia di età superiore a 75 anni), nei sog-

## TABELLA II.

Prescrizione e aderenza terapeutica dei farmaci antidislipidemici in Italia.

	Ipercolesterolemia poligenica (rischio medio-alto)	Dislipidemia familiare	Altre dislipidemie	Malattia renale cronica	Malattie CV/diabete
<b>Analisi geografica</b>					
Nord	27,4%	30,3%	23,4%	38,7%	35,4%
Centro	26,4%	25,9%	32,2%	37,0%	34,9%
Sud e Isole	28,6%	24,0%	21,1%	36,5%	35,7%
<b>Analisi per genere</b>					
Maschi	28,8%	29,6%	24,4%	40,7%	38,9%
Femmine	20,1%	22,2%	25,7%	34,7%	31,0%
<b>Analisi per età</b>					
≤ 45	-	24,2%	6,9%	27,8%	32,9%
46-65	27,9%	26,0%	27,6%	39,4%	37,4%
66-75	26,4%	31,1%	22,6%	41,6%	36,6%
> 75	-	28,3%	27,3%	33,2%	32,6%

getti nuovi al trattamento (32,6% rispetto al 4,6% dei pazienti già in trattamento) e nei soggetti senza pregresso evento CV o diabete (11,6% rispetto al 7,1% dei soggetti con pregresso evento CV o diabete). Esclusi i soggetti occasionali al trattamento, la percentuale di pazienti aderenti al trattamento con statine è risultata del 44,2%.

## Conclusioni

Le indicazioni delle nuove LG ACC/AHA non comportano sostanziali variazioni della pratica clinica rispetto a quanto previsto dall'attuale Nota 13, che si ribadisce, rimane l'unico riferimento per la prescrizione in regime di rimborsabilità SSN. Rispetto alla Nota 13 (rimanendo all'interno della normativa AIFA) LG USA forniscono alcuni elementi utili per la scelta della molecola e del dosaggio da utilizzarsi nei singoli pazienti. Peraltro problemi non secondari

nella pratica clinica quotidiana presentano evidenze scientifiche molto limitate e vengono ancora affrontati in base all'opinione degli esperti. Bisogna poi ancora una volta osservare come anche la scelta più razionale ed "evidence based" rimane poco efficace se il medico non la prescrive e se, soprattutto, paziente non assume con regolarità il farmaco.

## Bibliografia

- 1 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/nota-13>.
- 2 Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation* 2013 Nov (Epub ahead of print).
- 3 [www.agenas.it](http://www.agenas.it)
- 4 Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. *Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis*. *JAMA* 2010;304:1350-7.
- 5 *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)*. *The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*. *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
- 6 Vedi documento SIMG "La (nuova) Nota 13 AIFA e i suoi effetti professionali, clinici ed economici". [http://www.progettoasco.it/riviste/rivista\\_diseasemanagement/nota13\\_dm.pdf](http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_diseasemanagement/nota13_dm.pdf).
- 7 Battaglia A, Donzelli A, Mascitelli L. *Statine nell'anziano*. [http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma\\_6.pdf](http://www.ulss20.verona.it/data/29/Informazioni/InfoFarma_6.pdf).
- 8 *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2012*. [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it).
- 9 *La Nota 13 AIFA: il punto di vista del lipidologo e le ripercussioni sulla pratica del medico di medicina generale*. *Rivista SIMG* 2013;(5):29-34.