

La sostituzione della rosuvastatina con un altro trattamento ipolipemizzante può aumentare il rischio di infarto miocardico acuto

I risultati di un'analisi sul database Health Search – IMS HEALTH LPD (*Longitudinal Patient Database*)

Rosuvastatina: indicazioni, efficacia e sicurezza

La rosuvastatina è un farmaco ipocolesterolemizzante, appartenente alla classe degli inibitori della HMG CoA reduttasi, meglio noti come statine. Si tratta, in effetti, della molecola più efficace nel ridurre la colesterolemia tra le statine attualmente disponibili (Tab. I) ¹. La dose giornaliera varia da 5 a 40 mg.

Dopo somministrazione per via orale la rosuvastatina viene ben assorbita dal tratto gastroenterico e la concentrazione

plasmatica di picco viene raggiunta entro circa 5 ore dalla assunzione. La molecola è idrosolubile e presenta una biodisponibilità assoluta pari a circa il 20%. Il farmaco si lega alle proteine plasmatiche nella misura del 90% circa, mentre viene metabolizzata in maniera limitata dal citocromo P450 (isoenzima CYP2C9). L'eliminazione avviene in forma immodificata nelle feci (90% circa), mentre la parte rimanente viene escreta nelle urine. L'emivita del farmaco è di circa 19 ore.

La rosuvastatina trova indicazione nel trattamento dell'ipercolesterolemia primaria e

della dislipidemia mista. Il farmaco è stato, inoltre, autorizzato per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari maggiori in soggetti che presentino una condizione di elevato rischio cardiovascolare.

Il favorevole profilo di tollerabilità e sicurezza della rosuvastatina, già documentato negli studi registrativi, è stato confermato in ampi studi di farmaco-epidemiologia e dalla valutazione, da parte degli enti sanitari indipendenti, delle segnalazioni spontanee di eventi avversi ². In particolare, l'incidenza di un incremento dei valori relativi alle transaminasi epatiche (ALT

TABELLA I.

Farmacocinetica ed effetti clinici delle statine.

	Rosuvastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina
Dose (mg)	5-40	10-80	40-80	20-40	20-40	10-40
Riduzione Colesterolo LDL (%)	35-60	30-50	25-35	25-35	25-35	25-40
Somministrazione	Qualsiasi ora	Qualsiasi ora	Serale	Con i pasti	Serale	Serale
Assorbimento	50%	30%	98%	30%	40%	70%
Solubilità	Idrofila	Lipofila	Lipofila	Lipofila	Idrofila	Lipofila
Via metabolica primaria - citocromi	CYP 2C9 Minima	CYP 3A4	CYP 2C9	CYP 3A4	CYP 3A4 Minima	CYP 3A4
Metaboliti	Assenti	Attivi	Inattivi	Attivi	Minimi inattivi	Attivi
Escrezione renale	10%	2%	6%	30%	60%	15%
Escrezione epatica	90%	90%	90%	70%	40%	85%

superiore a 3 volte i valori normali) risulta pari a circa lo 0,2% dei casi trattati. Eventi muscolari avversi maggiori (rabdomiolisi) sono risultati invece estremamente rari (1 caso su 20.000-30.000 pazienti trattati). Nessuna significativa alterazione della funzionalità renale è emersa dall'analisi degli studi di sviluppo clinico. In particolare, una valutazione condotta su 36 studi clinici, che hanno incluso oltre 40.000 pazienti trattati con dosi di rosuvastatina fino a 40 mg, dimostra come l'uso del farmaco non si associ a un aumento del rischio di una significativa disfunzione renale³. Come per le altre statine, sono stati osservati rari casi di proteinuria.

Cosa accade quando si sostituisce una statina con un'altra meno efficace?

La riduzione dei valori del colesterolo plasmatico e della sua frazione LDL, determinata dalla terapia con statine, produce una significativa riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari avversi⁴. L'entità del beneficio clinico è direttamente correlata a due fattori: il grado di riduzione della colesterolemia e il livello di rischio individuale del paziente. In pratica, quanto maggiori sono la riduzione del colesterolo e il livello di rischio, tanto maggiore sarà la riduzione degli eventi cardiovascolari. Tuttavia, affinché l'abbassamento del colesterolo produca gli effetti clinici attesi, il trattamento con statine deve proseguire stabilmente nel tempo. L'interruzione della terapia con statine, come noto, determina invece l'immediato rialzo dei valori della colesterolemia, con un conseguente rapido aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolari⁵. Questo fenomeno è stato dimostrato anche in caso di una riduzione della terapia. In effetti, quando si passa da una determinata statina a un'altra, caratterizzata da una minore efficacia ipolipemizzante, si assiste a un incremento dei valori del colesterolo plasmatico. Questo effetto biologico si traduce, inevitabilmente, in un immediato aumento del rischio cardiovascolare⁶. Numerosi studi, condotti negli ultimi 10 anni, hanno infatti dimostrato che la sostituzione di una statina di maggiore efficacia con una molecola

a minore impatto sulla colesterolemia ha conseguenze negative per la salute dei pazienti, aumentando gli eventi cardiovascolari avversi⁷.

Come detto in precedenza, la rosuvastatina è il farmaco più efficace della sua categoria nel ridurre i valori del colesterolo plasmatico totale e della sua frazione LDL (Fig. 1). Pertanto, il trattamento con rosuvastatina garantisce, rispetto ad altre statine, una maggiore riduzione della colesterolemia e una maggiore probabilità di raggiungere i target lipidici raccomandati dalle linee guida nazionali e internazionali (Fig. 2)⁸. In generale, comunque, il trattamento con rosuvastatina viene abitualmente riservato ai pazienti con più elevati livelli di colesterolo e con maggiore rischio cardiovascolare. Questo comportamento clinico è conforme alle indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), contenute nella nota 13⁹.

Tenuto conto di quanto sopra riportato, risulta dunque evidente che il passaggio da una terapia con rosuvastatina a un

trattamento che preveda l'impiego di una diversa molecola della stessa categoria non potrà che produrre un contestuale rapido incremento dei valori del colesterolo plasmatico. Nessuna altra statina, infatti, può conseguire una analoga riduzione della colesterolemia plasmatica. Questo effetto, inevitabile e atteso, è potenzialmente rilevante dal punto di vista clinico nello scenario nel nostro Sistema Sanitario Nazionale?

Una nuova analisi sul database Health Search - IMS LPD

Il 26 settembre scorso la rivista internazionale *Advances in Therapy* ha pubblicato i risultati di una nuova e interessante ricerca in merito ai rischi della sostituzione di rosuvastatina con un altro farmaco ipolipemizzante. L'indagine è stata condotta sul database Health Search - IMS LPD¹⁰. Questo straordinario strumento

FIGURA 1. Efficacia comparata delle diverse statine (Jones et al., 2003, adattata)¹¹.

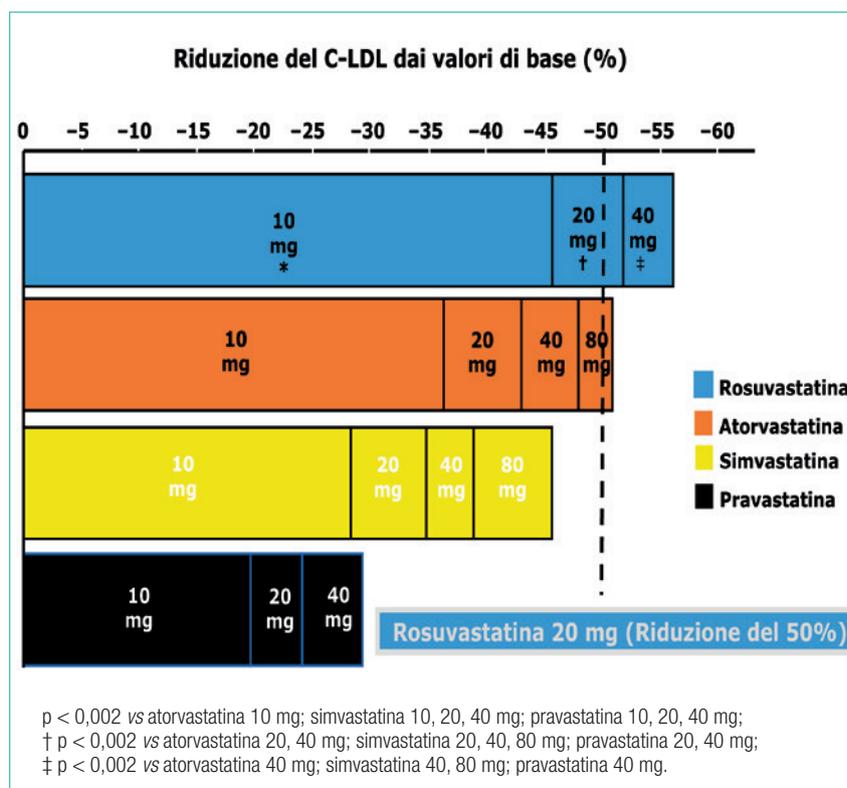
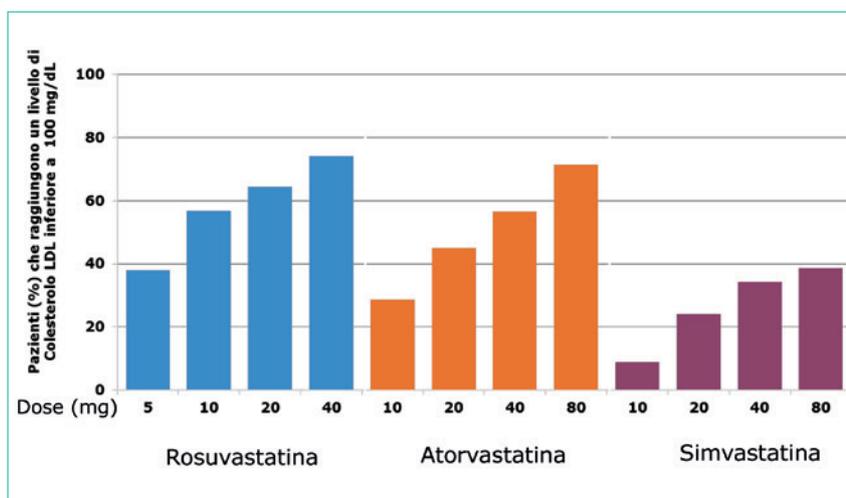


FIGURA 2.

Pazienti ad alto rischio cardiovascolare con livelli iniziali di colesterolo LDL superiori a 160 mg/dl che raggiungono l'obiettivo di ridurre il valore al di sotto di 100 mg/dl (da Nicholls et al., 2010, mod.)¹².



elettronico nasce nel 1998 come unità di ricerca della Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG). Uno dei suoi principali obiettivi è tracciare i percorsi assistenziali dei medici di medicina generale (MMG) italiani attraverso la raccolta sistematica di tutte le informazioni cliniche relative ai loro pazienti. In quest'ottica, una rete di circa 900 medici distribuiti omogeneamente sul territorio nazionale fa confluire nel database le informazioni relative a: caratteri demografici, diagnosi di patologia, prescrizione farmaceutica, prestazioni specialistiche ambulatoriali e parametri di laboratorio. Queste informazioni consentono l'analisi dinamica dello stato di salute di una popolazione rappresentativa della realtà italiana e di verificare l'andamento di fenomeni clinici di particolare interesse. In pratica, i ricercatori clinici di Roma e Catania che hanno partecipato allo studio, in collaborazione con gli epidemiologi dell'IMS Health Information Solutions Italy, hanno voluto verificare se la sostituzione della rosuvastatina con un'altra terapia ipolipemizzante potesse causare un incremento del rischio cardiovascolare. Lo studio è stato realizzato grazie a un supporto incondizionato di AstraZeneca. Dal database sono state estratte le informazioni relative a 10.368 pazienti che

avevano iniziato un trattamento con rosuvastatina (10-40 mg) tra gennaio 2011 e dicembre 2013. Si trattava di soggetti con un evidente profilo di elevato rischio cardiovascolare (età media 65 anni, ipertesi nel 60% circa dei casi, obesi nel 20%, diabetici nel 30%), che in precedenza non avevano mai avuto eventi cardiovascolari avversi. Il periodo di osservazione del campione si è protratto dalla data di avvio della terapia con rosuvastatina fino al settembre 2015.

Nel corso del periodo di osservazione la terapia con rosuvastatina è stata sostituita con un diverso trattamento ipolipemizzante in 2452 pazienti (24%). La maggioranza di questi pazienti (56%) ha ricevuto atorvastatina in sostituzione di rosuvastatina. Nei restanti casi la terapia iniziale è stata sostituita con simvastatina (25%), simvastatina/ezetimibe (10%) o altre statine (9%). Nel complesso, il 72% dei pazienti è stato indirizzato a un trattamento ipolipemizzante certamente meno efficace rispetto a quello inizialmente prescritto con rosuvastatina, in assenza di evidenti motivazioni cliniche. Il cambiamento della terapia era più probabile nelle donne e nei pazienti affetti da malattia renale cronica i quali, tuttavia, rappresentavano solo il 2% del campione studiato.

Durante il periodo di osservazione sono

stati rilevati 113 casi di infarto miocardico acuto, con un incidenza di 6,3 casi/1000 pazienti/anno nei pazienti che rimanevano in terapia con rosuvastatina e di 8,3/1000 pazienti/anno nei pazienti che avevano cambiato trattamento. Inoltre, l'analisi multivariata ha dimostrato che la sostituzione della rosuvastatina ha raddoppiato il rischio di infarto miocardico acuto (RR 2,2, intervallo di confidenza al 95% 1,4-3,5, $p = 0,001$).

Pertanto, in linea con le evidenze scientifiche derivanti da numerosi studi, anche questa ricerca conferma che la sostituzione di una terapia ipolipemizzante con un'altra, potenzialmente meno efficace, comporta un aumento del rischio di eventi cardiovascolari avversi. In particolare, la sostituzione della rosuvastatina con altri agenti ipocolesterolemizzanti si associa a un raddoppio del rischio di infarto miocardico acuto.

Conclusioni

Le statine sono farmaci sicuri ed efficaci, che riducono il rischio di eventi cardiovascolari avversi. La scelta del farmaco e del dosaggio deve tenere conto dei valori della colesterolemia e del profilo di rischio cardiovascolare del singolo paziente. La rosuvastatina è un farmaco sicuro ed efficace nel controllo dei valori del colesterolo e nella riduzione del rischio cardiovascolare. La sostituzione di questo farmaco con altri agenti ipolipemizzanti in pazienti a elevato rischio cardiovascolare comporta un consistente incremento del rischio di infarto miocardico.

Bibliografia

- Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. *Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin*. Cochrane Database Syst Rev 2014;11:CD010254.
- Toth PP, Dayspring TD. *Drug safety evaluation of rosuvastatin*. Expert Opin Drug Saf 2011;10:969-86.
- Stein EA, Vidt DG, Shepherd J, et al. *Renal safety of intensive cholesterol-lowering treatment with rosuvastatin: a retrospective analysis of renal adverse events among 40,600 participants in the rosuvastatin clinical development program*. Atherosclerosis 2012;221:471-7.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *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.
- ⁵ Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. *Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke.* Stroke 2007;38:2652-7.
- ⁶ Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. *Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes.* Int J Cardiol 2011;152:56-60.
- ⁷ Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, et al. *To switch (statins) or not to switch? That is the question.* Expert Opin Pharmacother 2010;11:2943-6.
- ⁸ Palmer MK, Nicholls SJ, Lundman P, et al. *Achievement of LDL-C goals depends on baseline LDL-C and choice and dose of statin: an analysis from the VOYAGER database.* Eur J Prev Cardiol 2013;20:1080-7.
- ⁹ Agenzia Italiana del Farmaco. *Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013.* Gazzetta Ufficiale – Serie Generale, n. 156 del 08/07/2014.
- ¹⁰ Colivicchi F, Gulizia MM, Franzini L, et al. *Clinical implications of switching lipid lowering treatment from rosuvastatin to other agents in primary care.* Adv Ther 2016;33:2049-58.
- ¹¹ Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al.; STELLAR Study Group. *Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial).* Am J Cardiol 2003;92:152-60.
- ¹² Nicholls SJ, Brandrup-Wogensen G, Palmer M, et al. *Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER).* Am J Cardiol 2010;105:69-76.