



REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

NOTA IN TEMA DI TERAPIA DELL'IPERCOLESTEROLEMIA

Documento approvato nella seduta della Commissione PTR del 23.06.07

La Commissione per il Prontuario Terapeutico Regionale intende porre all'attenzione della classe medica regionale alcune osservazioni relative alla terapia ipocolesterolemizzante nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi cardiovascolari.

Come è noto, l'ipercolesterolemia rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare. Secondo le Linee Guida ATPIII del *National Cholesterol Education Program (NCEP)* (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf), i valori di colesterolo LDL dovrebbero essere mantenuti < 160 mg/dl nei soggetti con 0-1 fattori di rischio, < 130 mg/dl nei soggetti con 2 o più fattori di rischio (Tabella I), e <100 mg/dl nei soggetti con malattia coronarica accertata o fattori di rischio equivalenti alla malattia coronarica (identificati nel diabete mellito, nella malattia aterosclerotica carotidea sintomatica, nell'arteriopatia obliterata periferica e nell'aneurisma dell'aorta addominale).

Tabella I.

Fattori di rischio maggiori (diversi dal colesterolo LDL) che determinano l'obiettivo dei valori di LDL

Fumo di sigaretta
Pressione arteriosa \geq 140/90 o terapia antiipertensiva in atto
Valori di colesterolo HDL < 40 mg/dl *
Storia familiare di malattia coronarica prematura (in parenti maschi di I grado <55 anni., in parenti femmine di I grado <65 anno)
Età (maschi \geq 45 anni, femmine \geq 55 anni)

* un valore di HDL \geq 60 mg/dl rappresenta un fattore protettivo e rimuove un fattore di rischio dal bilancio totale.

(www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf, modificata)

L'Istituto Superiore di Sanità ha recentemente messo a punto, nell'ambito del Progetto Cuore, le Carte del Rischio alle quali si rimanda per una valutazione più appropriata del rischio cardiovascolare nel singolo individuo (<http://www.cuore.iss.it>). Nelle informazioni contenute nel Progetto Cuore si rileva come il valore raccomandabile di colesterolo totale sia < 200 mg/dl. La nota 13 dell'AIFA e le successive modifiche indicano le modalità prescrittive per la rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti in campo nazionale.

La Commissione per il PTR raccomanda un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare globale nei soggetti con elevati valori di colesterolo totale e LDL ed un uso appropriato dei farmaci ipocolesterolemizzanti quando sia indicato un trattamento farmacologico, sia nella prevenzione primaria che secondaria degli eventi cardiovascolari. Una particolare attenzione deve essere posta nel raggiungimento dei valori desiderabili di colesterolemia nei soggetti con rischio a 10 anni > 20%.

Relativamente ai trattamenti farmacologici ipocolesterolemizzanti noti, la Commissione per il PTR evidenzia come:

1. esista una solida dimostrazione sull'efficacia della simvastatina nel ridurre il rischio di mortalità totale in prevenzione secondaria [1] ed il rischio di mortalità totale e di mortalità cardiovascolare in pazienti ad alto rischio cardiovascolare [2];
2. studi di ampie dimensioni hanno dimostrato l'efficacia della pravastatina in prevenzione primaria ed in prevenzione secondaria [3,4,5,6], limitatamente alla riduzione del rischio di mortalità coronarica o di eventi cardiovascolari non fatali;
3. studi di ampie dimensioni, eseguiti in pazienti con caratteristiche cliniche eterogenee, hanno dimostrato l'efficacia dell'atorvastatina nel ridurre la mortalità coronarica e gli eventi cardiovascolari

non fatali, in prevenzione primaria e secondaria [7,8,9,]. A tale proposito si rileva come in due studi di prevenzione secondaria, condotti sia in pazienti con malattia coronaria stabile che in fase acuta [9, 19], i risultati sono stati ottenuti con dosaggi particolarmente elevati del farmaco (80 mg);

4. uno studio di prevenzione secondaria ha dimostrato l'efficacia della fluvastatina nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari non fatali [10];
5. uno studio di prevenzione primaria ha dimostrato l'efficacia della lovastatina nel ridurre gli eventi coronarici fatali e non fatali [11].

Tabella II.

Principali studi di prevenzione primaria e secondaria

STUDIO	FARMACO	PREVENZIONE	END-POINT PRIMARIO	RIDUZIONE RISCHIO RELATIVO	P
4S	simvastatina	secondaria	Mortalità totale	- 30 %	0,0003
HPS	simvastatina	primaria/secondaria	Mortalità totale Eventi vascolari	-13% -17%	0,0003 <0,0001
WOSCOPS	pravastatina	primaria	Infarto non fatale/mortalità coronarica	-31%	<0,001
LIPID	pravastatina	secondaria	Mortalità coronarica	-24%	<0,001
CARE	pravastatina	secondaria	Infarto non fatale/mortalità coronarica	-24%	0,003
PROSPER	pravastatina	primaria/secondaria	Mortalità coronarica/infarto non fatale/ictus	-15%	0,014
ASCOT-LLA	atorvastatina	primaria	Infarto non fatale/morte coronarica	-36%	0,0005
CARDS	atorvastatina	primaria	Eventi coronarici/rivascolarizzazione miocardica/ictus	-37%	0,001
TNT	atorvastatina (alta dose)	secondaria	Mortalità coronarica/infarto non fatale/arresto cardiaco/ictus	-22%	<0,001
LIPS	fluvastatina	secondaria	Mortalità cardiaca/infarto non fatale/rivascolarizzazione miocardica	-22%	0,01
AFCAPS/ TexCAPS	lovastatina	primaria	Evento coronarico acuto fatale/non fatale	-37%	<0,001

In definitiva:

- 1) **la simvastatina è l'unico farmaco che attualmente dispone di dati favorevoli sulla riduzione della mortalità totale, intesa come end-point primario, insieme ad una provata efficacia su end-point diversi dalla mortalità totale, sia nella prevenzione secondaria che in una popolazione di soggetti con precedenti coronarici o fattori di rischio cardiovascolare;**
- 2) non sono al momento pubblicati studi sull'efficacia della pravastatina e dell'atorvastatina nel ridurre la mortalità totale, intesa come end-point primario. Tuttavia, la pravastatina e l'atorvastatina mostrano un adeguato profilo di efficacia nel ridurre la mortalità coronarica e gli eventi non fatali, sia in prevenzione primaria che in quella secondaria;

- 3) fluvastatina e lovastatina dispongono entrambe di un solo trial randomizzato di larghe dimensioni (rispettivamente in prevenzione primaria e secondaria), con dimostrazione di efficacia su eventi cardiovascolari non fatali, ma non sulla mortalità totale.

Si sottolinea inoltre come:

1. sia stata segnalata un' aumentata incidenza di eventi indesiderati o di movimenti enzimatici con dosi particolarmente elevate di statine [9,12,17, 18], sebbene una recente metanalisi riporti una sostanziale sicurezza d'impiego anche con dosi particolarmente elevate (80 mg) di atorvastatina [18];
2. esistano dati che provano la maggiore efficacia in termini di riduzione della colesterolemia totale e LDL della rosuvastatina e dell'associazione simvastatina/ezetimibe, rispetto alle altre statine [13,14,15,16]. Tuttavia, l'efficacia di tali farmaci nel ridurre il rischio di mortalità totale, il rischio di mortalità cardiovascolare e del rischio di eventi cardiovascolari non fatali non è al momento provata da studi randomizzati e controllati.

Aspetti di farmacoepidemiologia e farmacoecconomia.

Si stima che in Sardegna il 41% degli uomini e il 35% delle donne presentino un valore tendenzialmente elevato di colesterolemia totale (tra 200 e 239 mg/dl). Inoltre, il 21% degli uomini e il 28% delle donne manifestano un valore di colesterolo totale decisamente elevato (uguale o superiore a 240 mg/dl). Tuttavia, la percentuale di pazienti correttamente trattati è stimata nell'ordine del 13-14%. Esiste quindi un ampio sottoutilizzo dei trattamenti raccomandati nei pazienti con elevati valori di colesterolo totale (www.cuore.iss.it/distribuzione/img/regioni/sardegna/sardegna.asp#Colesterolemia).

Nonostante questo, la classe delle statine rappresenta già oggi un'importante voce di spesa per il Sistema Sanitario Regionale (tabella III), destinata a crescere in modo significativo nel prossimo futuro.

Tabella III – Dati di spesa in Sardegna per l'anno 2006 (Fonte dati IMS – Progetto SFERA del Ministero della Salute – aggiornamento febbraio 2007)

	UNITA	VALORE PREZZO PUBBLICO
C10AA INIBITORI DELLA HGM COA REDUTT	1.169.199	36.962.084,57
ATORVASTATINA CALCIO TRIIDRATO	325.861	12.940.706,94
SIMVASTATINA	324.486	11.052.082,17
PRAVASTATINA SODICA	278.150	6.022.015,81
ROSUVASTATINA SALE DI CALCIO	168.090	5.195.533,06
FLUVASTATINA SODICA	51.650	1.417.687,51
LOVASTATINA	20.962	334.059,09

In una prospettiva di contenimento della spesa si deve rilevare come, alla luce della recente revisione del prezzo, la simvastatina presenti attualmente il profilo più favorevole di farmacoecconomia (tab. IV).

Tabella IV.

Costo giornaliero della terapia con i diversi farmaci ipocolesterolemizzanti ai dosaggi di più comune utilizzo clinico. (Fonte CTF 2000 – Farmadati aggiornamento n. 11 del 9.05.07)

Farmaco	Dosaggio	Costo (Euro)
Simvastatina	20 mg (28 cpr)	0.65*
Atorvastatina	10 mg (30 cpr)	0.99
Pravastatina	40 mg (14 cpr)	2.33
Fluvastatina	40 mg (14 cpr)	0.87
Lovastatina	20 mg (20 cpr)	0.81
Rosuvastatina	10 mg (28 cpr)	1.03
Simvastatina/Ezetimibe	20/10 mg (30 cpr)	2.51
Simvastatina/Ezetimibe	10/10 mg (30 cpr)	2,13

* prezzo di rimborso

Per quanto sopra, la CTR raccomanda che:

- 1. il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia sia sempre preceduto dalla modifica di stili di vita inadeguati o di incongrue abitudini alimentari e si accompagni ad una concomitante correzione di eventuali altri fattori di rischio (fumo, ipertensione arteriosa, controllo della glicemia) ;**
- 2. la prescrizione dei farmaci ipocolesterolemizzanti sia basata su una valutazione attenta e personalizzata del rischio cardiovascolare globale, sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria;**
- 3. la scelta del farmaco ipocolesterolemizzante e del dosaggio avvenga sulla base dell'inquadramento clinico, dei dati derivanti dai maggiori studi di letteratura e dell'obbiettivo in termini di riduzione del colesterolo totale e LDL;**
- 4. nella scelta del farmaco debbano essere tenuti nella debita considerazione, in aggiunta alle indicazioni cliniche, gli aspetti di farmacoeconomia;**
- 5. in attesa di ulteriori dati di letteratura, i farmaci di più recente introduzione in commercio (rosuvastatina, associazione simvastatina/ezetimibe) vengano strettamente riservati ai soggetti nei quali non sia possibile ottenere un'adeguata correzione dei valori di colesterolo con dosi ottimali di statine con efficacia clinica maggiormente provata.**

BIBLIOGRAFIA

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360: 7–22.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301–1307.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349 –1357.
5. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, et al, on behalf of the PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001–1009.
7. ASCOT-LLA *Lancet* 2003, 361;1149-1158
8. CARDS *Lancet* 2004;364:685-696
9. LaRosa JC, Grundy MS, Waters DD, Shear C, Carter Ph, Fruchart JC, Pharm.D., Gotto AM, Greten H, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK, M.D., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
10. LIPS *Int J Cardiovasc Interv.* 2001;4:165-172
11. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Krueyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615–1622..
12. PROVE-IT TIMI 22 *N Engl J Med* 2004;350:1495-504
13. Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JJ, Watkins C, Kallend D, Raza A, g for the MERCURY I Study Group. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004;147:705–12
14. Stalenhoef1 AHF, . Ballantyne CM, Sarti C, Murin J, Tonstad S, Rose H, Wilpshaar W. A COmparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrome: results of the COMETS study. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehi482
15. Constance C, Westphal S, Chung N, Lund M, McCrary Sisk C, Johnson-Levonas AO, Massaad R, Allen C Efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 and 10/40 mg compared with atorvastatin 20 mg in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2007 Apr 19; [Epub ahead of print]

16. Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe/simvastatin vs atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc.* 2006 Dec;81(12):1579-88
17. Agarwal R Effects of Statins on Renal Function .*Am J Cardiol* 2006;97:748 –755
18. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative Safety of *Atorvastatin* 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14,236 Patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61–67.
19. La Rosa JC, Scott M, Grundy SM, Waters DD, ShearC, Carter P, Fruchart JC, Gotto AM, Green H, Kastelein JJP, Shepherd J, Wenger NK, For the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N. Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.