

**ALLEGATO 9****Sintesi delle virtù terapeutiche delle statine e di associazioni fisse contenenti statine
in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN****STATINE DI PRIMA SCELTA**

in assenza di specifiche controindicazioni

Sei statine sono autorizzate alla commercializzazione in Italia: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina. L'ezetimibe da luglio 2011 è disponibile in fascia A sia da solo che in associazione fissa con simvastatina. Per simvastatina, pravastatina, fluvastatina e atorvastatina la copertura brevettuale è scaduta rispettivamente ad aprile 2007, dicembre 2007, agosto 2008 e marzo 2012 e sono disponibili come farmaco equivalente: generico o genericato (cioè con ritenzione del *brand*).

Le statine e l'associazione fissa simvastatina-ezetimibe differiscono tra loro riguardo ad efficacia clinica (riduzione di mortalità globale, mortalità cardiovascolare, di rischio di IMA non fatale, di angina, di ictus cerebri o di necessità di rivascolarizzazione: bypass, angioplastica o stenting), ad efficacia biologica (riduzione di colesterolo LDL, C-LDL, aumento di colesterolo HDL, C-HDL) e a costo.

Riguardo all'efficacia clinica, la seguente tabella sintetizza le conoscenze disponibili negli studi clinici che hanno confrontato due statine tra loro in modo diretto (senza considerare cioè le comparazioni indirette desumibili dagli studi in cui il controllo è il placebo)^{i,ii}.

Efficacia clinica delle statine negli studi comparativi diretti (una statina vs un'altra statina)

Le statine:	Sono equipotenti sulla riduzione di eventi CV	↓ mortalità totale	↓ mortalità CV	↓ eventi CV	↓ ictus	Sono efficaci nei diabetici
In prevenzione primaria	Non esistono studi comparativi tra dosi equipotenti di due o più statine riguardo al rischio di eventi coronarici, di ictus o di morte	Prava, Simva , Rosuva	Prava, Simva	Atorva , Lova, Prava, Simva , Rosuva	Atorva , Prava, Simva , Rosuva	Sovrapponibile all'efficacia clinica nei non diabetici
In prevenzione secondaria		Atorva , Prava, Simva	Atorva , Simva	Atorva , Prava, Simva		

Riguardo alla efficacia biologica, le statine differiscono tra loro in termini di potenza ipolipemizzante. Le diverse molecole determinano, infatti, diversi effetti su i valori di C-LDL:

1. "Statine di 1° livello" (nel linguaggio della Nota 13) ovvero quelle determinano una riduzione del C-LDL fino a un massimo del 40% circa; rientrano in questo gruppo la simvastatina (10,20, 40 mg), la pravastatina, la fluvastatina e la lovastatina.
2. "Statine di 2° livello" ovvero quelle possono determinare una riduzione del C-LDL superiore al 40% circa (indicate anche come statine ad alta intensità di azione); rientrano in questo gruppo la simvastatina (80 mg), l'atorvastatina, la rosuvastatina e l'associazione fissa simvastatina/ezetimibe.

Le dosi di statine (a bassa o ad alta intensità di azione) cui conseguono riduzioni percentuali di C-LDL di comparabile entità sono riportate nella tabella seguente, ed i valori medi oltre che minimo e massimo (che consentono di apprezzare l'intervallo di credibilità dell'effetto biologico ricercato) delle statine sono riportati nel successivo grafico. Ogni riga riporta le dosi sostanzialmente equipotenti di statine¹.

Equipotenza: dosi di statine cui conseguono riduzioni % di C-LDL di comparabile entità (efficacia biologica)*

% riduzione attesa LDL	Atorva statina	Fluva statina	Lova statina	Prava statina	Rosuva statina	Simva statina	Simva statina-Ezetimibe
<=30%	--	40 mg	20 mg	20 mg	--	10 mg	
30-40%	10 mg	80 mg	40 o 80 mg	40 mg	--	20 mg	10-10 mg
40-45%	20 mg	--	(80 mg n.c.)	80 mg	<i>5 o 10 mg</i>	40 mg	20-10 mg
45-50%	40 mg	--	--	--	--	80 mg (2x40)	40-10 mg
50-60%	80 mg	--	--	--	<i>20 mg</i>	--	
> 60%	--	--	--	--	<i>40 mg</i>	--	

*Stime basate sui risultati degli studi comparativi esistenti. In *italico* le dosi considerate "di 2° livello" nella Nota 13 AIFA 2012. In *grassetto* le statine disponibili come equivalenti. N.C.: non commercializzata in Italia.

Riguardo al costo, nella tabella seguente è riportato il costo medio annuale in base al prezzo al pubblico per unità posologica (calcolato per i farmaci coperti o meno da brevetto) per un trattamento continuativo, che è l'obiettivo teorico per ciascun paziente. I farmaci sono ordinati in funzione della riduzione attesa di colesterolo LDL desunta dall'analisi della linea guida ATP III statunitense, degli studi pubblicati ed infine, in carenza di dati nelle analisi citate, nella documentazione fornita dai produttori¹.

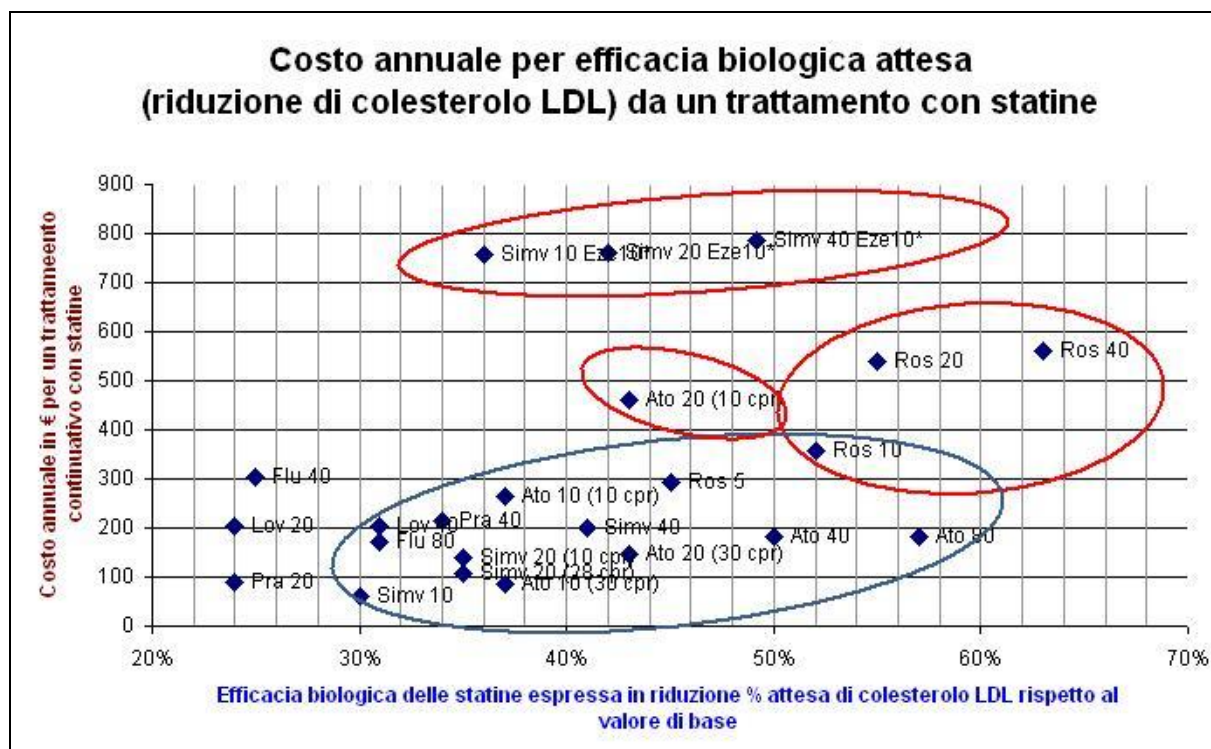
Efficacia biologica delle statine e dell'associazione fissa simvastatina-ezetimibe (aggiornato a gennaio 2013)

Statina e dose (n° compresse)	Classe di riduzione attesa di colesterolo LDL	Riduzione % media attesa di colesterolo LDL
Pravastatina 20 mg	< 30%	24,0%
Lovastatina 20 mg		24,0%
Fluvastatina 40 mg		25,0%
Simvastatina 10 mg	30-35%	30,0%
Fluvastatina 80 mg		31,0%
Lovastatina 40 mg		31,0%
Pravastatina 40 mg		34,0%
Simvastatina 20mg (28 cpr)		35,0%
Simvastatina 20mg (10 cpr)		35,0%
Sivastatina 10+ ezetimibe 10 mg *	35-40%	36,0%
Atorvastatina 10 mg (30 cpr)		37,0%
Atorvastatina 10 mg (10 cpr)		37,0%
Simvastatina 40 mg	40-45%	41,0%
Simvastatina 20 +ezetimibe 10 mg *		42,0%
Atorvastatina 20 mg (30 cpr)		43,0%
Atorvastatina 20 mg (10 cpr)		43,0%
Rosuvastatina 5 mg	45-50%	45,0%
Simvastatina 80 mg (NB: 2 cpr da 40)		46,0%
Simvastatina 40 + ezetimibe 10 mg *		49,2%
Atorvastatina 40 mg		50,0%
Rosuvastatina 10 mg		52,0%
Rosuvastatina 20 mg		55,0%
Atorvastatina 80 mg	> 50%	57,0%
Rosuvastatina 40 mg		63,0%

¹ Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5. Drug Class Reviews. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov. e Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12(21).

In grassetto le statine disponibili come equivalenti (genericate, cioè di marca, o generiche pure). Evidenziate in giallo le statine equivalenti ormai disponibili per ciascuna classe di riduzione attesa di colesterolo LDL.

L'efficacia biologica delle statine è stata indagata anche per la capacità di ridurre lo spessore dell'intima-media carotidea, la rigidità vascolare ed altri marcatori di aterosclerosi subclinica, ma le documentazioni a riguardo non sono sufficienti per una applicazione diffusa nella pratica clinica.



(*) Dalla Nota 13:

- l'ezetimibe in associazione ad una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C indipendentemente dalla statina utilizzata; questa ulteriore riduzione è stata stimata non superiore al 15%-22% (ed è praticamente la stessa qualunque sia la dose della statina associata)
- l'ezetimibe è utile e rimborsata dal SSN in due casi: in associazione (precostruita o estemporanea) con statine quando queste da sole, a dosi ottimali, non consentono di raggiungere gli obiettivi (target) terapeutici; in monoterapia nei pazienti intolleranti alle statine.

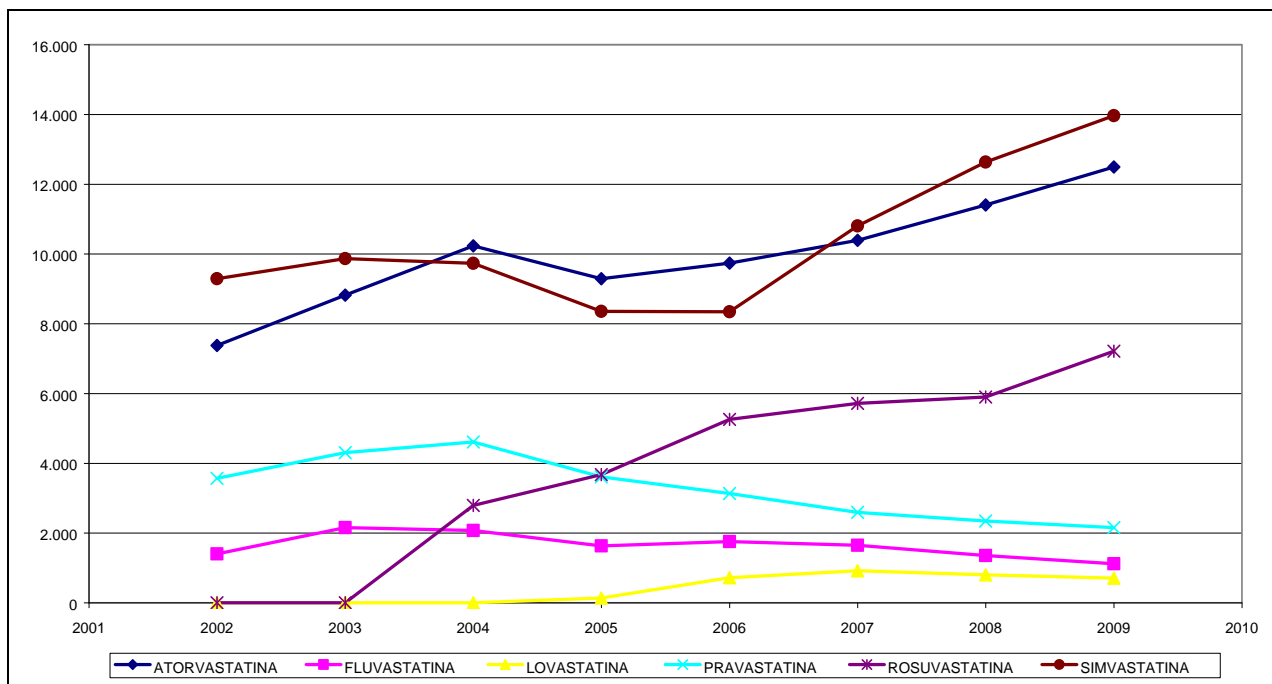
Per stimare la efficacia biologica della ezetimibe quando usata in associazione ad una statina è stata quindi considerata una riduzione ulteriore pari al 20% (stima conservativa) della riduzione attesa di colesterolo LDL ottenibile dalla sola statina associata (di corrispondente dosaggio).

Grafico aggiornato al marzo 2012.

Aggiornamento NOTA 13- G.U. n 156 del 8/07/2014: *"Pazienti di età > 65 anni. In accordo alle raccomandazioni delle linee guida, in considerazione dei risultati dello studio PROSPER, nonché delle metanalisi in cui è stata valutata l'efficacia delle statine nei pazienti anziani, il trattamento con farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con età >65 anni con aumentato rischio cardiovascolare è da considerarsi rimborsabile dal SSN. La rimborsabilità si intende estesa, in prevenzione primaria, fino agli 80 anni. Oltre tale età, invece, non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del trattamento. Nei pazienti con età > 65 anni ma con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è a carico del SSN per definizione, dovendosi considerare questi pazienti in prevenzione secondaria"*.

ASL PAVIA – Otto anni di utilizzo di statine 2000-2009

In figura è riportato la tendenza del numero di assistiti in terapia con statine, per principio attivo, osservata nella Provincia di Pavia.



I due principi attivi con numero maggiore di terapie sono sempre Simvastatina ed Atorvastatina, anche se negli ultimi anni è in forte ascesa la Rosuvastatina. Marginale infine il dato relativo ai rimanenti principi attivi.

Utilizzo di simvastatina-ezetimibe (ATC C10BA02) in provincia di Pavia Anno 2011

tipo_soggetto	ATC	statina	soggetti	% su totale soggetti
Prima prescrizione	C10BA02	SIMVASTATINA E EZETIMIBE	443	26,1%
Continuità terapeutica	C10BA02	SIMVASTATINA E EZETIMIBE	1.010	59,5%
Switch da altre statine			244	14,4%
di cui	C10AA01	SIMVASTATINA	71	29,1%
	C10AA02	LOVASTATINA	1	0,4%
	C10AA03	PRAVASTATINA	11	4,5%
	C10AA04	FLUVASTATINA	6	2,5%
	C10AA05	ATORVASTATINA	73	29,9%
	C10AA07	ROSUVASTATINA	82	33,6%
			1.697	

E' stata presa in considerazione, per tutti i casi, la prima prescrizione di simva-ezetimibe del 2011:

- per prima prescrizione si intende la prescrizione di simva-ezetimibe senza che, in un periodo finestra di 3 mesi precedentemente, ci siano state prescrizioni di altre statine (C10AA)
- per continuità terapeutica si intende la continuità di terapia con simva-ezetimibe dal 2010
- per switch da altre statine, nel corso del 2011, nella tabella seguente è indicata la statina di partenza.

CATEGORIA BDA DI SOGGETTI IN TERAPIA CON SIMVASTATINA-EZETIMIBE

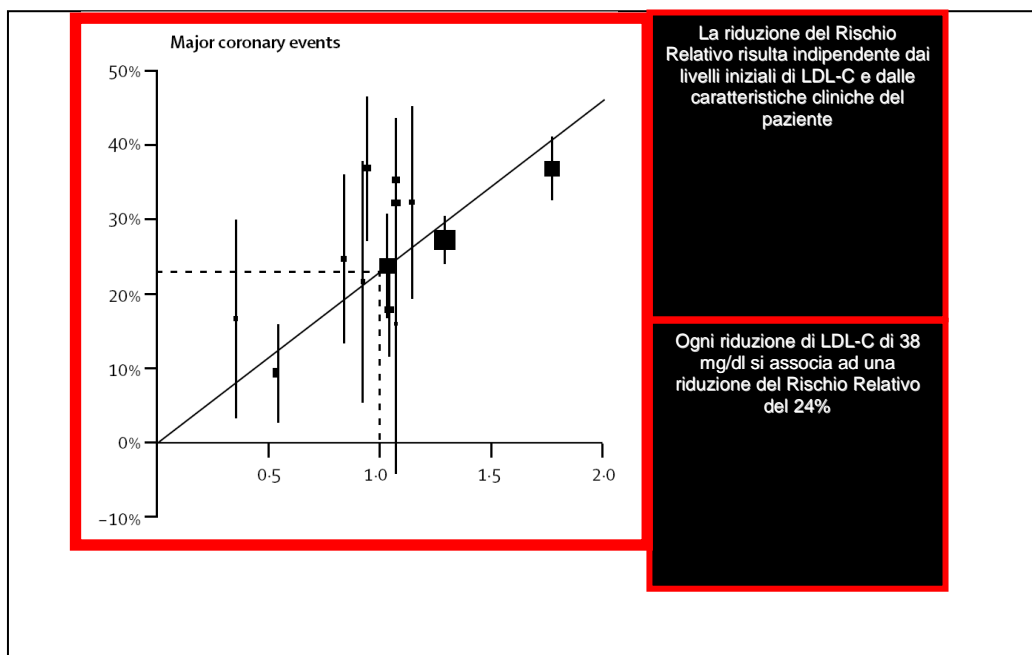
Numero soggetti	tipo_soggetto			Totale complessivo
	Continuità terapeutica	prima prescrizione	switch	
Cardiovascolopatia	831	289	208	1.328
Ipercolesterolemia	174	146	34	354
Altro	3	7	1	11
Diabete	2	1	1	4
Totale complessivo	1.010	443	244	1.697

SCelta DEL PRINCIPIO ATTIVO PER L'INIZIO DEL TRATTAMENTO

Le conoscenze disponibili riguardo ad efficacia clinica, efficacia biologica e al costo delle diverse statine facilitano la scelta del trattamento farmacologico più appropriato, che andrà sempre personalizzato in funzione delle caratteristiche cliniche e delle preferenze dei singoli pazienti:

- a) **EFFICACIA CLINICA: Le statine per cui è stata dimostrata efficacia clinica** (riduzione di mortalità globale e CV, riduzione di eventi CV) **dovrebbero essere preferite** rispetto alle statine per cui è stata dimostrata solo l'efficacia biologica (la riduzione del C-LDL)
- b) **SICUREZZA:** A parità di efficacia biologica, **dovrebbero essere preferite le statine con più favorevole rapporto tra efficacia e probabilità di eventi avversi indesiderati**
- c) **COSTO:** A parità di efficacia biologica, infine, **dovrebbe essere preferita la prescrizione di statine a minor costo di acquisto per il servizio sanitario e per il paziente.**

In studi su terapia con statina a maggiore intensità vs statine a minore intensità di riduzione del colesterolo LDL (C-LDL), l'ulteriore riduzione media del C-LDL a 1 anno è stata di 0,51 mmol/L. Regimi più intensivi hanno prodotto una ulteriore riduzione del 15% (IC 95% 11-18; $p < 0.001$) degli eventi vascolari maggiori, ovvero riduzioni delle morti coronariche o degli infarti miocardici non fatali del 13% (IC 95% 7-19; $p < 0.0001$), delle rivascolarizzazioni coronariche del 19% (IC 95% 15-24; $p < 0.0001$), e dell'ictus ischemico del 16% (IC 95% 5-26; $p = 0.005$). Per una riduzione del C-LDL di 1.0 mmol/L queste ulteriori riduzioni del rischio sono risultate simili alle riduzioni proporzionali negli studi su statine vs controlli.



Più rilevante della riduzione del rischio relativa è la misura della riduzione del rischio assoluto, che, a differenza della prima, dipende dalle condizioni effettive del singolo paziente, tra cui il livello di rischio basale, determinato da numerosi altri fattori modificabili oltre al livello di C-LDL.

ALGORITMO PER LA PRESCRIZIONE NEI PAZIENTI IPERCOLESTEROLEMICI (nelle note le specifiche prescrittive)

1) Il paziente assume immunosoppressori, antiretrovirali o inibitori delle aromatasi?ⁱⁱⁱ

→ **Qualsiasi statina** in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci.

Se il paziente non assume immunosoppressori, antiretrovirali o inibitori delle aromatasi:

2) Il paziente ha una insufficienza renale cronica (IRC)?^{iv}

→ Se trigliceridi > 500 mg/dl: **omega-3 sostituti**

→ Se C-LDL è > 130: I scelta Simvastatina+Ezetimibe, II scelta altre statine a minima escrezione renale **atorvastatina**

Se il paziente non assume immunosoppressori, antiretrovirali o inibitori delle aromatasi e non ha una IRC:

3) Il paziente ha una dislipidemie familiare?^v

IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI: Statine 2° livello a dose massima*

IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE: Statine 2° livello a dose massima*

DISBETALIPOPROTEINEMIA: Statine 2° livello a dose massima*

IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA: Statine 2° livello + omega 3

IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE: Omega 3 + fibrati

(* preferenzialmente **Atorvastatina equivalente**; in casi selezionati associate ad ezetimibe)

Se il paziente non assume immunosoppressori, antiretrovirali o inibitori delle aromatasi, non ha una IRC e non ha alcuna dislipidemia familiare né ha altre cause di ipercolesterolemia II (ipotiroidismo, ecc.):

4) Il paziente ha una ipercolesterolemia (poligenica)?

Prescrivere una terapia di prima scelta adatta al rischio cardiovascolare del paziente:

→ Se rischio basso: modifiche del comportamento alimentare e della attività fisica (non occorrono farmaci)

→ Se rischio moderato: tendere a C-LDL < 130 usando statine di 1° livello

→ Se rischio alto: tendere a C-LDL < 100 usando statine di 1° livello

→ Se rischio molto alto: tendere a C-LDL < 70 usando **Atorvastatina equivalente** o altra statina di 2° livello

Nei pazienti intolleranti alla dose considerata ottimale di statina, e nei pazienti non rispondenti (cioè tolleranti alla dose considerata ottimale, ma che non lo raggiungono comunque l'obiettivo) usare **Atorvastatina equivalente** o, se Atorvastatina verifica inefficace, altra statina di 2° livello.

Nei pazienti non sufficientemente rispondenti ad una statina di 2° livello aggiungere ezetimibe.

In tutti i casi precedenti:

❖ laddove possibile preferire statine (di 1° o 2° livello) a brevetto scaduto

❖ se necessaria ezetimibe, evitare l'associazione fissa preconstituita, più costosa e non più efficace.

La determinazione del rischio necessita di particolare attenzione. Nella annotazione a margine della tabella 1 nella stessa Nota 13 AIFA vengono elencati "I maggiori fattori individuali di rischio considerati nella linea guida AHA/ACCe dell'ESC/EASD sono (secondo le indicazioni Adult Treatment Panel III) per il trattamento della dislipidemia: età > 50 anni nei maschi e 60 nelle femmine, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica > 135 e diastolica > 85, o trattamento antipertensivo in atto, bassi valori di colesterolo HDL (< di 40 mg/dl nei maschi e < di 50 mg/dl nelle femmine), storia familiare di cardiopatia ischemica prematura in un familiare di 1° grado (prima di 55 anni nei maschi e prima di 65 anni nelle femmine).".

Preso alla lettera, questo elenco potrebbe indurre a considerazioni discutibili. Infatti, c'è fattore di rischio e fattore di rischio, e i metodi per determinare il livello individuale di rischio variano a seconda degli autori e dei contesti clinici da cui vengono ricavati i dati. **La sommatoria dei singoli fattori non equivale alla verifica dell'impatto di fattori multipli su dati sperimentali. E'**

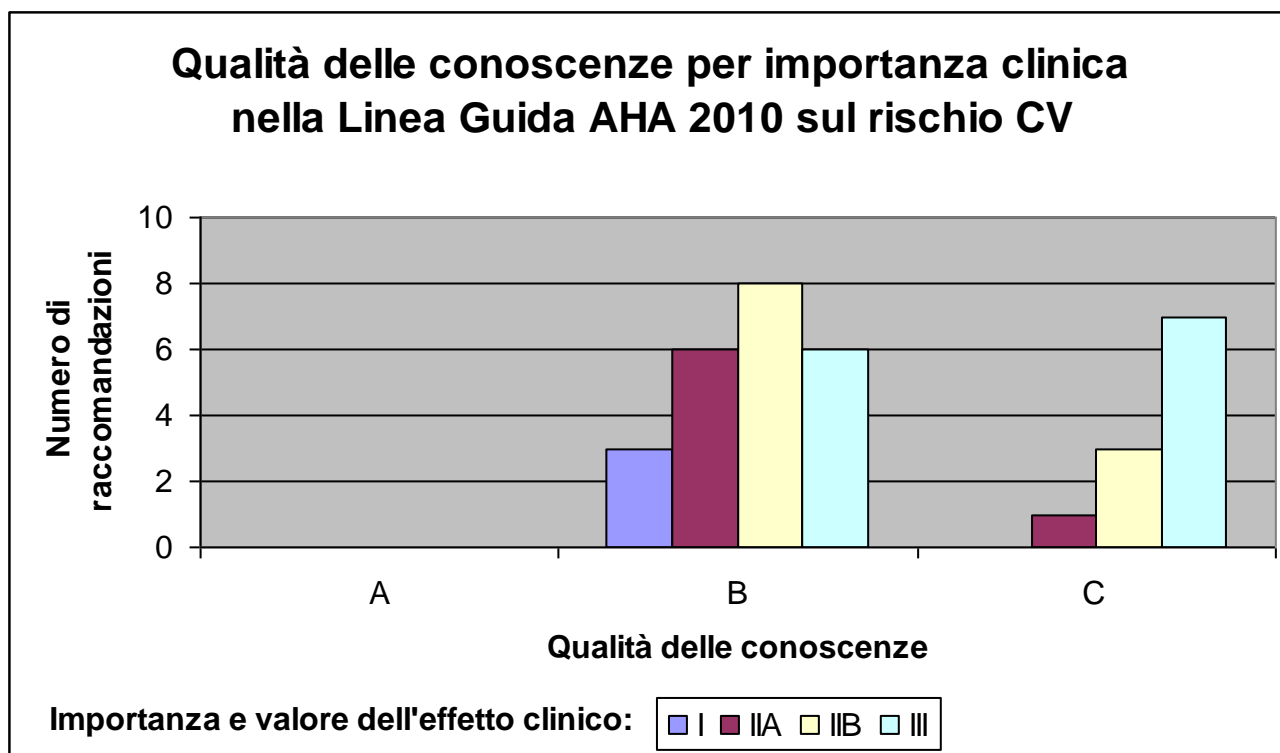
importante quindi tenere conto di conoscenze di alta qualità e per esiti clinici davvero importanti per i pazienti e non limitarsi a “fare la conta” dei fattori.

Cosa dicono le fonti citate nell'elenco di fattori di rischio riportati nella Nota 13? Quella più recente, della associazione statunitense di cardiologia: 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults (Circulation 2010, 122:2748-2764 e disponibili sul sito web della AHA), classifica le raccomandazioni cliniche in diverse aree, che vanno dalla anamnesi familiare al calcolo del punteggio globale di rischio, a misurazioni dello spessore intimale carotideo o della proteina C reattiva o del peptide natriuretico, al riscontro di diabete o di emoglobina glicosilata HbA1c, all'ECG, alla microalbuminuria, a tecniche radiologiche avanzate, a tecniche genetiche.

L'importanza dell'effetto clinico che si può ottenere applicando ciascuna di queste tecniche è classificata, in questa linea guida, da I (benefici molto maggiori dei danni) a III (nessun beneficio o danni maggiori dei benefici), mentre la qualità di queste conoscenze (cioè la stima di quanto attendibili possano essere questi effetti clinici) è classificata da A (molti studi su popolazioni diverse) a C (pochissimi studi su poche popolazioni e/o soltanto pareri di esperti).

In pratica, le raccomandazioni IA sarebbero di alta qualità per effetti clinici importanti, mentre quelle IIIC sarebbero di molto bassa qualità e per effetti negativi o nulli.

Se si esamina il numero di raccomandazioni riportate da questa aggiornata linea guida, si ottiene il grafico seguente.



In sostanza: sul totale di 35 raccomandazioni, nessuna è di qualità A, mentre tra quelle di qualità B solo tre raccomandazioni hanno un valore I di importanza e validità. E quali sono queste tre? Si tratta di:

- fare l'anamnesi familiare specifica in tutti gli adulti asintomatici;
- calcolare un punteggio di rischio CV globale, con qualsiasi metodo, in tutti gli adulti asintomatici che non siano già stati colpiti da un evento CV (in tal caso, sono già ad alto rischio)
- fare le due cose precedenti anche nelle femmine, non solo nei maschi.

La raccomandazione di considerare l'anamnesi familiare è desunta da due studi di un decennio fa su coorti variabili da 5.000 a 25.000 pazienti. La raccomandazione del calcolo del rischio CV è basata su circa 5.000 pazienti USA (Framingham), fino a oltre 200.000 pazienti europei (SCORE). L'algoritmo italiano CUORE, inspiegabilmente scomparso nella nuova versione della Nota 13, è stato costruito sulla osservazione di oltre 20.000 italiani fino al decesso o all'accertamento in vita.

CUORE dovrebbe essere lo strumento più sensibile e specifico per determinare il rischio CV in pazienti italiani. L'alternativa potrebbe essere l'algoritmo europeo SCORE nella versione per paesi a basso rischio CV, come l'Italia. In entrambi i casi si tratta di evitare di "fare la conta" dei fattori ma di esaminare, dati alla mano, il probabile rischio futuro del paziente: un modo semplice ed efficace per fare medicina personalizzata.

Prevenzione primaria nel paziente ad alto rischio cardiovascolare (secondo la Carta del RCV > 20% a 10 anni)^{vi}. Se dopo 90 giorni sono insufficienti le norme igieniche ben condotte:

- l'obiettivo cui tendere per il C-LDL è di 100 mg/dl
- se il paziente presenta C-LDL < 160 mg/dl è sufficiente **Simvastatina fino a 40 mg** o statina equipotente. Se non si è raggiunto l'obiettivo passare a una **statina ad elevata potenza a brevetto scaduto**² o, se questa verificata inefficace, altra statina di 2° livello.
- se il paziente presenta C-LDL >160 mg/dl^{vii} iniziare con **Atorvastatina equivalente**.

Prevenzione secondaria nel paziente con malattia coronarica cronica stabile o nel paziente diabetico senza malattia cardiovascolare

- l'obiettivo cui tendere per il C-LDL è di 100 mg/dl
- se il paziente presenta C-LDL < 160 mg/dl è sufficiente **Simvastatina fino a 40 mg** o statina equipotente. Se non si è raggiunto l'obiettivo passare a una **statina ad elevata potenza a brevetto scaduto** o, se questa verificata inefficace, altra statina di 2° livello
- se il paziente presenta C-LDL >160 mg/dl^{viii} iniziare con una **statina ad elevata potenza a brevetto scaduto**.

Tuttavia nei pazienti con diabete senza malattia cardiovascolare le documentazioni di efficacia clinica sono meno evidenti e più discutibili.

Prevenzione secondaria nel paziente con malattia cronica stabile e affetto da diabete oppure da insufficienza renale cronica

- l'obiettivo cui tendere per il C-LDL è di 80 mg/dl
- se il paziente presenta C-LDL < 130 mg/dl è sufficiente **Simvastatina fino a 40 mg** o statina equipotente. Se non si è raggiunto l'obiettivo passare a una **statina ad elevata potenza a brevetto scaduto** o, se questa verificata inefficace, altra statina di 2° livello.
- se il paziente presenta C-LDL >130 mg/dl^{ix} iniziare con una **statina ad elevata potenza a brevetto scaduto**.

L'obiettivo per il C-LDL va temperato con la necessità di garantire il miglior grado possibile di aderenza e persistenza al trattamento. Qualora il trattamento con statina a maggiore intensità non venga tollerato o mantenuto dal paziente (registrazione nel follow up) è raccomandata la prosecuzione con statina a minore intensità con l'obiettivo di mantenere il paziente il più vicino possibile all'obiettivo lipidico di 100 mg/dl.

Prevenzione secondaria nel paziente con Sindrome Coronarica Acuta

- l'obiettivo cui tendere per il C-LDL è di 80 mg/dl (*peraltro questo livello è sostenuto dall'opinione di esperti e non da sicuri riscontri nella ricerca clinica*)
- Iniziare con una **statina ad elevata potenza a brevetto scaduto** a dosaggio adeguato^{x,xi} (previa titolazione) indipendentemente dai valori basali di C-LDL
- La sostituzione nel tempo di una **statina ad elevata potenza a brevetto scaduto** con statina equipotente non a brevetto scaduto (**es. Rosuvastatina**) è giustificata solo in pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare ovvero in pazienti con documentata intolleranza o inefficacia della prima.

² Ad oggi solo Atorvastatina equivalente.

Le documentazioni di efficacia clinica sono al momento più robuste per Atorvastatina che per Rosuvastatina o altre forme (comprese le associazioni fisse contenenti una statina).

Ezetimibe (associazione preconstituita: simvastatina + ezetimibe)

In attesa di nuovi trial che comprendano dei controlli veri (ad esempio IMPROVE IT, confronto tra simvastatina 20 mg da sola e simvastatina 20 mg più ezetimibe 10 mg), l'utilizzo di simvastatina + ezetimibe non può essere considerato alternativo all'utilizzo di statine di maggiore potenza tra quelle indicate nella nuova Nota 13 come statine di "1° livello" (ad esempio simvastatina 40 mg) o di "2° livello" (ad esempio atorvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg), perché **non è stato dimostrato che l'uso di una bassa di simvastatina assieme ad ezetimibe sia clinicamente più efficace né più tollerato rispetto a queste altre statine da sole**: abbassa di più il colesterolo, cioè è più efficace dal punto di vista biologico (dell'11% nei pazienti naive e del 22% nei pazienti in precedenza trattati con statine), ma non riguardo agli esiti che contano per il paziente ad esempio riduzione di eventi cardiovascolari.

Riguardo alla **efficacia biologica**, ovvero alla capacità di ridurre il colesterolo LDL, l'ezetimibe ha una efficacia aggiuntiva, seppure relativamente minore rispetto alle statine. Riguardo alla **efficacia clinica**, ovvero alla capacità di ridurre mortalità o eventi CV (IMA, ictus, ricoveri), l'ezetimibe è invece assai controversa. Negli studi clinici infatti l'associazione simvastatina + ezetimibe è stata riscontrata essere^{xii,xiii,xiv}:

- efficace quanto la simvastatina da sola in soggetti con ipercolesterolemia familiare (ENHANCE)^{xv} perché i pazienti non avevano un IMT patologico al baseline (0,70 mm);
- efficace quanto il placebo (e con 105 morti con l'associazione vs 100 col placebo, differenza statisticamente non significativa ma che fa pensare) in soggetti con stenosi aortica (SEAS)^{xvi}, tranne che per la necessità di ricorrere al by-pass Ao-Co, evento che si è ridotto in modo statisticamente significativo nei pazienti trattati con eze-simva ($p < 0,02$);
- meno efficace di niacina + statina in obesi cardiopatici o con equivalenti di RCV (7 morti con 1 simvastatina + ezetimibe vs 1 con niacina + simvastatina) studiati su un end point surrogato (ARBITER 6-HALTS)^{xvii}, studio in cui la mortalità non era un end point e che è stato sospeso prematuramente dopo 14 mesi perché la niacina si è dimostrata più efficace di ezetimibe nel ridurre l'IMT in obesi cardiopatici: l'associazione con la statina era, per il 50% circa con simvastatina e per il 50% circa con atorvastatina).
- biologicamente meno efficace della simvastatina da sola (ma a dosaggio differente) in soggetti ad alto rischio coronarico: nello studio VYCTOR^{xviii}, pubblicato benchè effettuato con solo 90 pazienti, gli Autori concludono per un "beneficio della combinazione statine ed ezetimibe su un end point surrogato" che vedono solo loro. Trattasi di uno studio molto piccolo, che ha dimostrato per la prima volta che l'associazione ezetimibe-simvastatina, così come la simvastatina da sola e la pravastatina da sola, riduce in modo statisticamente significativo l'IMT ... non di più di queste statine da sole ... anche perché tutte e 3 le terapie portavano l'LDL a 48 mg/dl!
- clinicamente contraddittoria, per una tendenza a maggiore mortalità rispetto al placebo che, benchè non sia statisticamente differente né fosse un esito primario, solleva perplessità in nefropatici cronici non coronaropatici (SHARP)^{xix}
- infine, la pubblicazione completa di questo studio SHARP ha chiarito^{xx}:
 - che il beneficio osservato (17% di riduzione di eventi aterosclerotici maggiori) potrebbe tranquillamente essere ascrivito alla simvastatina, più che all'aggiunta di ezetimibe;
 - che una simile riduzione di colesterolo LDL può essere raggiunta con altri farmaci, ad esempio atorvastatina 20 mg, che nello studio 4D è stata usata, seppur senza raggiungere esiti clinici di interesse, in pazienti cinque volte più a rischio dei pazienti esaminati in SHARP;
 - che gli investigatori hanno cambiato gli end point dello studio durante la raccolta dati, arrivando a mescolare esiti irrevocabili, come la morte o l'infarto cardiaco, con esiti, quali le rivascolarizzazioni, che possono essere facilmente distorti dagli stessi ricercatori (i quali si rendono conto dei farmaci assunti, benchè in cieco, dai loro pazienti);
 - che se anche si volesse ritenere credibile tale miscela di end point, il risultato sarebbe assai deludente in termini clinici: per prevenire un "evento aterosclerotico maggiore" (per 3/4 valorizzato come 1 rivascolarizzazione in meno) occorrerebbe trattare ben 48 pazienti per quasi 5 anni (1 evento prevenuto ogni 235 anni-paziente di trattamento; NNT attorno a 30 per la prevenzione secondaria e attorno a 70 per la prevenzione primaria);

- che nei pazienti in trattamento con ezetimibe si è osservato un numero maggiore di morti per cause totali e per cancro, rispetto a coloro che erano trattati solo con simvastatina. Benchè questa differenza non sia statisticamente significativa e la mortalità non fosse un esito primario, è disturbante che il trattamento “nuovo” dia più morti del “vecchio” ed è opportuno che ai pazienti ciò venga riferito.

L'uso di simvastatina + ezetimibe dovrebbe quindi essere limitato a quei pochi casi in cui l'obiettivo terapeutico non può essere raggiunto con le statine, ad esempio per una ipercolesterolemia effettivamente resistente o per una intolleranza vera ad alte dosi di statine di adeguata potenza, purchè tali casi siano stati adeguatamente presi in carico e ben documentati in cartella clinica

ⁱ Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5. *Drug Class Reviews*. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov.

ⁱⁱ Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ de Craen AGM, Knop RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW: The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376 doi:10.1136/bmj.b2376.

ⁱⁱⁱ Dalla Nota 13 AIFA: Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLDL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60%. Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare l'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GVC (graft coronary vasculopathy), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%. Alla luce di questi dati nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido si è reso indispensabile laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolare modificabili non sia stata sufficiente per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati e laddove non sia proponibile l'utilizzo di uno schema alternativo di terapia antirigetto.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppabili anche in giovane età.

Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia (indotta in particolare dall'interferone).

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare “modificabili” non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti presenti nel box e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto. In questi casi si possono utilizzare statine di 2° livello in eventuale associazione con gli omega 3.

^{iv} Dalla Nota 13 AIFA: Il danno aterosclerotico nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), a parità di livello dei fattori di rischio, è superiore a quello che si osserva nella popolazione generale; le malattie cardiovascolari sono infatti la principale causa di morte dei pazienti con IRC. Per tale motivo è necessario, in questi pazienti, un controllo particolarmente accurato dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tra cui la dislipidemia.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici con IRC e sono in grado di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale. Per pazienti adulti con IRC in stadio 3-4 (GFR < 60ml/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo della funzione renale), così come per coloro che pur con una GFR > 60 ml/min presentino segni di malattia renale in atto (proteinuria dosabile), va considerato un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante, nel caso di insuccesso della correzione dello stile di vita, con l'obiettivo di raggiungere un TT per LDL-col almeno <

Agenzia di Tutela della Salute (ATS) di Pavia - V.le Indipendenza, 3 - 27100 PAVIA - www.ats-pavia.it ☎ +39 (0382) 431524

Materiale di proprietà della ATS di Pavia e della Regione Lombardia, utilizzabile nel rispetto della licenza Creative Commons "Attribuisci e Condividi allo Stesso Modo 3.0" cioè con esplicita esclusione di modifica, commercializzazione o distribuzione non autorizzata e previa comunicazione alla ATS (email: mirosa_dellagiovanna@ats-pavia.it) delle modalità di utilizzo.

100 mg/dL; secondo alcuni autorevoli enti internazionali, il TT può essere fissato a < 70-80 mg/dL (specie in presenza di condizioni che aumentano ulteriormente il rischio, come una storia clinica di eventi cardiovascolari accertati o diabete mellito).

Se i livelli della trigliceridemia sono ≥ 500 mg/dL, va considerato un trattamento con fibrati, tenendo conto dell'esigenza di adeguare il dosaggio di questi farmaci, escreti per via renale, alla funzione renale residua.

Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recentissimo risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-C, il trattamento con statina non era associato ad una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

^v Dalla Nota 13 AIFA: Dislipidemie familiari. Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV.

Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata: il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. E' essenziale per la diagnosi di dislipidemia familiare escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci le principali delle quali sono elencate nelle già ricordate tabelle III e IV.

Tra le dislipidemie familiari che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemica prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti (ADH1, ADH2, ADH3; geni affetti rispettivamente LDLR, APOBPCSK9), l'iperlipidemia familiare combinata (FCH; gene affetto non conosciuto), la disbetalipoproteinemia (gene affetto APOE) e le gravi iperchilomicronemie / ipertrigliceridemie (Geni affetti LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1, l'ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH (gene affetto LDLRAP1) e la sitosterolemia (gene affetto ABCG5/ABCG8) come indicate nel box. In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia a valori più bassi possibile.

Criteri clinici per la diagnosi clinica dell'ipercolesterolemia familiare ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 13 sono i seguenti:

- Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH

Malattia genetica (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:500) frequentemente dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare, questa dislipidemia, nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL più

- trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure

- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Dati recenti suggeriscono che un appropriato trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare conduce ad un sostanziale abbattimento del loro eccesso di rischio cardiovascolare.

- Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati ad un'iperproduzione di apo B-100, e quindi delle VLDL.

I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più

- documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

- Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:10.000) che si manifesta in soggetti omozigoti per l'isoforma E2 dell'apolipoproteina E. La patologia si manifesta in realtà solamente in una piccola percentuale dei pazienti E2/E2, per motivi non ancora ben noti.

I criteri diagnostici includono:

- valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl più

- presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- xantomi tuberosi,

- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

^{vi} Istituto Superiore di Sanità: Progetto CUORE - Carta del rischio cardiovascolare. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>

^{vii} Documentazione in cartella: colesterolo basale (prima dell'applicazione di stili di vita salubri), descrizione degli interventi sugli stili di vita (con privilegio per la attività fisica), colesterolo a tre mesi.

^{viii} Documentazione in cartella: colesterolo prima della prescrizione alla dimissione, descrizione degli interventi sugli stili di vita (con privilegio per la attività fisica) raccomandati oltre alla terapia farmacologica.

^{ix} Documentazione in cartella: C-LDL prima della prescrizione alla dimissione, descrizione degli interventi sugli stili di vita (con privilegio per la attività fisica) raccomandati oltre alla terapia farmacologica.

^x Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. Apr 8 2004;350(15):1495-1504. Finanziato da Bristol-Meyers Squibb e Sanyko.

^{xi} LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. The New England journal of medicine. 2005;352(14):1425-1435.

^{xii} Sharma M, et al: Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Combinations of Lipid-Modifying Agents and High-Dose Statin Monotherapy. Ann Intern Med. 2009 Aug 31.

^{xiii} Ara R, et al: Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008 May;12(21):iii, xi-xiii, 1-212.

^{xiv} A. Donzelli, Pillola di Buona Pratica Clinica 2011 (in press).

^{xv} Kastelein JJ, et al: ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358:1431-43. [PMID: 18376000].

^{xvi} Rossebø AB, et al: SEAS Investigators: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1343-56. Epub 2008 Sep 2.

^{xvii} Villines TC, et. al: The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 15;55(24):2721-6.

^{xviii} Meaney A, et al: The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. J Clin Pharmacol. 2009 Jul;49(7):838-47. Epub 2009 May 14.

^{xix} Sharp Collaborative Group: Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J. 2010 Nov;160(5):785-794.e10. Epub 2010 Sep 18.

^{xx} [Baigent C et al. \(SHARP Investigators\): The effects of lowering LDLc 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.](#)

SDE - Sintesi di Documentazione di Efficacia

2014 luglio	NOTA 13: QUALI REALI BENEFICI DA STATINE E ALTRI IPOLIPEMIZZANTI NELL'ANZIANO SENZA MALATTIE CARDIOVASCOLARI?
2013 settembre	FINO A QUALE LIVELLO E' DAVVERO IMPORTANTE ABBASSARE IL COLESTEROLO CON STATINE?
2013 luglio	MAGGIOR RISCHIO DI DANNI RENALI DALLA TERAPIA INTENSIVA CON STATINE
2013 giugno	STATINE: GLI EFFETTI PLEIOTROPICI MIGLIORANO LA GESTIONE DELL'ICTUS ACUTO
2012 maggio	ATORVASTATINA EQUIVALENTE NELLA SINDROME CORONARICA ACUTA (SCA)
2012 maggio	EZETIMIBE-SIMVASTATINA: SOLO IN POCHI E DOCUMENTATI CASI
2009 marzo	IMPATTO A LUNGO TERMINE DELLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE SULLA SALUTE E SUL SISTEMA SANITARIO
2009 dicembre	PREVENZIONE PRIMARIA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI CON ROSUVASTATINA IN SOGGETTI SANI CON ALTI LIVELLI DI HS-PCR (JUPITER)