

STATINE IN PREVENZIONE PRIMARIA

A chi sono utili?

La colesterolemia è uno dei principali fattori di rischio della Malattia CardioVascolare ma è da considerare in un quadro d'insieme in cui ne rientrano altri, **modificabili** (abitudine al fumo di sigaretta, pressione arteriosa, diabete mellito e la stessa colesterolemia) e **non modificabili** (età, sesso, familiarità, fattori genetici e ambientali).

Il Rischio CardioVascolare Globale Assoluto (RCVGA), che tiene conto dell'origine multifattoriale della malattia cardiovascolare consente una migliore valutazione della probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari in una data popolazione.

Per il calcolo del RCVGA specifico per la popolazione italiana, l'Istituto Superiore di Sanità ha realizzato le Carte Italiane del Rischio Cardiovascolare e il Calcolatore di rischio individuale.

Le Carte italiane del rischio cardiovascolare sono state adottate nell'ultima versione della nota AIFA n.13 che è stata oggetto di interpretazioni più o meno estensive nelle diverse Regioni italiane.



In questo contesto, il **Pacchetto Informativo** approfondisce:

- i risultati degli studi sull'efficacia delle statine nella prevenzione primaria della malattia cardiovascolare;
- la rilevanza clinica della terapia ipocolesterolemizzante negli anziani, nelle donne e nei pazienti con diabete mellito.

Il Pacchetto, inoltre, si completa di un **Inserito** dedicato alle Carte del rischio e al calcolatore del rischio individuale e al loro impiego nella pratica clinica.

Nelle pagine successive...

Colesterolemia e rischio cardiovascolare	2
Statine in prevenzione primaria. Le caratteristiche dei principali studi	3
Studio ASCOT (parte statine):	
• efficacia delle statine in soggetti a rischio elevato	4
• i risultati e la loro trasferibilità	
Statine e anziani: quale efficacia in prevenzione primaria	6
Statine nelle donne: pochi i dati disponibili	7
Rosuvastatina, ezetimibe/simvastatina	8
Diabete e statine:	
• è sempre una prevenzione secondaria?	9
• statine nei diabetici senza malattia cardiovascolare	
• le evidenze dallo studio CARDS	
Conclusioni e dati di prescrizione	12

Inserito. Calcolo del rischio cardiovascolare globale assoluto (RCVGA)

Colesterolemia e Rischio CardioVascolare

Negli anni '50, lo studio di Framingham aveva mostrato una correlazione tra i livelli di colesterolemia e il rischio di malattia coronarica.¹

Attualmente si considerano valori desiderabili di colesterolemia quelli proposti dal National Cholesterol Education Program statunitense per soggetti sani² ovvero:

- colesterolemia totale ≤ 200 mg/dL,
- colesterolo LDL ≤ 130 mg/dL.

Questi valori sono quelli riportati nei referti ematochimici della maggior parte dei laboratori di analisi.

Studi successivi a quello di Framingham, fra cui il Seven Countries Study (che riporta un'osservazione di 25 anni),³ hanno evidenziato che (figura 1):

1. non esiste un valore soglia di colesterolemia al di sotto del quale il rischio si annulla;
2. in una popolazione il rischio varia al variare della colesterolemia e aumenta fortemente per alti livelli di colesterolo;
3. nelle diverse popolazioni a parità di colesterolemia il rischio può essere molto differente.

Come si può osservare (figura 1), **nelle popolazioni mediterranee la probabilità di mortalità coronarica, a parità di colesterolemia, è nettamente inferiore** rispetto a quella delle popolazioni nordamericane o nordeuropee.

I dati di Framingham e di altri studi osservazionali avevano inoltre permesso di stimare l'impatto dei singoli fattori di rischio (colesterolo, ipertensione, fumo, età, sesso) e della loro interazione sulla probabilità del veri-

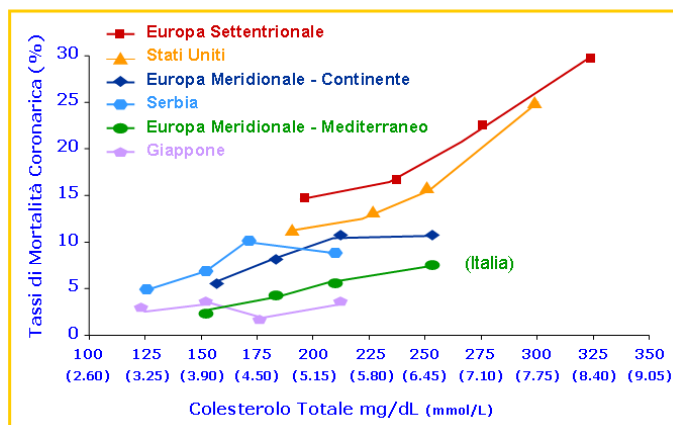
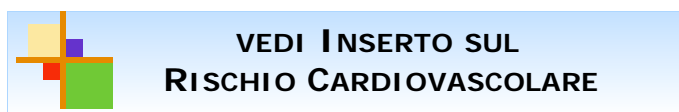


Figura 1. A parità di colesterolemia (asse orizzontale), l'entità del rischio coronarico (asse verticale—mortalità coronarica a 25 anni) varia nelle diverse aree geografiche. Dati aggiustati per età, sesso, fumo, pressione sistolica.

ficarsi di eventi cardiovascolari.⁴

Dai dati dello studio di Framingham è stata elaborata la prima carta del rischio alla quale ne sono seguite altre, specifiche per ciascuna popolazione studiata, inclusa quella italiana⁵ (vedi inserto).

In tutte le carte è evidente che, **in assenza di altri fattori di rischio, il solo aumento della colesterolemia potrebbe incidere relativamente poco sul rischio complessivo.**



CARTE ITALIANE: IL PESO DEI PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Applicando la funzione del rischio delle carte italiane ad alcuni scenari clinici (figura 2) si osserva che:

- i soggetti più **anziani** e quelli trattati per **ipertensione** hanno un rischio cardiovascolare più elevato, a parità di valori pressori e colesterolemia;
- le **donne** hanno, rispetto agli uomini, un rischio cardiovascolare nettamente minore, a parità di fattori di rischio;
- negli **uomini**, la sospensione del fumo o l'abbassamento della colesterolemia totale del 30% hanno un impatto simile sulla riduzione del rischio cardiovascolare;
- nelle **donne** smettere di fumare riduce di più il rischio rispetto ad abbassare il colesterolo di 30 mg/dL.

È importante ricordare che le carte non considerano tutti i fattori di rischio cardiovascolare clinicamente rilevanti, come i fattori genetici, gli stili di vita e il sovrappeso.

Le carte sono quindi strumenti utili al medico per valutare il rischio del paziente, ma non si sostituiscono al suo giudizio clinico complessivo.

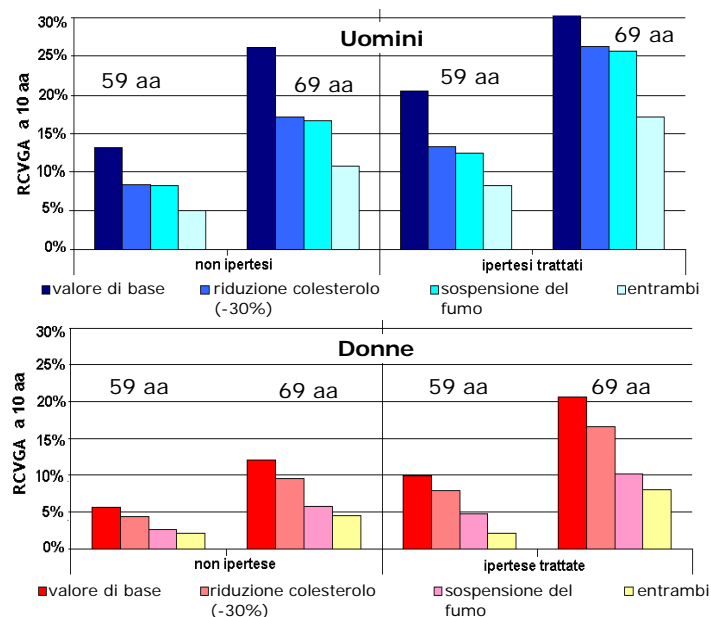


Figura 2. Come cambia il rischio cardiovascolare di base modificando fumo e colesterolemia, in uomini e donne di diverse fasce di età (59 e 69 anni) con PAS di 140 mmHg (normotesi o ipertesi trattate) e colesterolemia di 250 mg/dL.

Statine in prevenzione primaria

Le caratteristiche dei principali studi

MESSAGGI CHIAVE

- Gli RCT sull'efficacia delle statine in prevenzione primaria sono stati condotti in soggetti con un rischio cardiovascolare basale elevato.
- Nelle popolazioni in studio le donne sono per lo più sottorappresentate.
- Non esistono RCT su popolazioni mediterranee.



Tabella 1. Caratteristiche dei 6 studi randomizzati in doppio cieco - con almeno 1500 pazienti e con durata superiore a 3 anni - che forniscono dati sull'efficacia delle statine in PREVENZIONE PRIMARIA.⁶⁻¹¹

Studio, anno di pubblicazione e popolazione	Molecola e dose	N. pazienti Età media Sesso (M)	Durata (anni)	Colest. totale media mg/dL	Stima del RCVGA a 10 anni
WOSCOPS, 1995⁶ colesterolemia > 252 Ipertesi 15%	Pravastatina 40 mg	6565 55 anni M=100%	4,9	272	> 24%
AFCAPS/TEX, 1998⁷ ipertesi 22% diabetici 6%	Lovastatina 20-40 mg	6605 58 anni M=85%	5,2	221	> 20%
PROSPER, 2002⁸ popolazione anziana prev. primaria 56%	Pravastatina 40 mg	5804 75,3 anni M=48%	3,2	218	> 37,8%
ASCOT-LLA, 2003⁹ ipertesi 100% + 3,7 fattori di rischio per CHD	Atorvastatina 10 mg	10.305 63 anni M=81%	3,3	213	> 30,6%
Prevenzione primaria nel diabete					
HPS diabete, 2003¹⁰ diabetici 100% ipertesi in terapia 40%	Simvastatina 40 mg	2912 62 anni M=70%	5,0	221	> 27%
CARDS, 2004¹¹ diabetici 100% ipertesi in terapia 67%	Atorvastatina 10 mg	2838 62 anni M= 68%	3,9	210	> 24,6%

È una **stima grezza**, ottenuta considerando la frequenza di eventi nel gruppo placebo di ciascuno studio e proiettando questo numero a 10 anni (con una semplice proporzione).

Laddove era possibile, sono stati considerati gli eventi usati nella carta del rischio italiana.

Si tratta di una **sottostima** perché considera un aumento costante del rischio nel tempo (in realtà gli eventi sono più frequenti man mano che trascorrono gli anni).

TRASFERIBILITÀ DEI RISULTATI: ALCUNE CONSIDERAZIONI

- Tutti questi studi sono stati condotti nel Nord Europa o negli Stati Uniti, in popolazioni con un rischio di base maggiore che in Italia.
- Gli studi hanno arruolato popolazioni prevalentemente maschili.
- Il rischio cardiovascolare di queste popolazioni è stimato superiore al 20% a 10 anni.
- Mancano dati di efficacia per popolazioni con un rischio cardiovascolare inferiore al 20%.

Non sono disponibili RCT che valutino la **ROSUVASTATINA** su eventi clinici cardiovascolari

HPS E ALLHAT-LLT: PERCHÉ NON SONO STATI CONSIDERATI IN QUESTO PACCHETTO INFORMATIVO

HPS: è lo studio randomizzato di maggiore numerosità (20.536 pazienti) e ha un follow-up prolungato (5 anni).¹²

Ha incluso pazienti con almeno un precedente evento cardiovascolare e/o diabetici. In queste popolazioni lo studio ha chiaramente dimostrato l'efficacia della simvastatina, giustificando il suo utilizzo in prevenzione secondaria come una "nuova aspirina".¹³

Secondo i dati dell'HPS, bisogna trattare mediamente 19 di questi pazienti per 5 anni per avere un caso in meno di infarto, ictus o rivascolarizzazione e 56 pa-

zienti per evitare una morte.

Tenendo conto degli obiettivi di questo **Pacchetto Informativo (che non considera la prevenzione secondaria)** è stata valutata solo la parte dello studio relativa ai pazienti diabetici senza malattia CV (pag. 10).¹⁰

ALLHAT-LLT: è una parte dello studio ALLHAT che valuta l'efficacia della pravastatina in 10.355 pazienti. Poiché questo sottostudio non era "in doppio cieco", circa il 30% dei pazienti che erano stati randomizzati al placebo hanno in realtà assunto spontaneamente anche una statina, indebolendo così i risultati dello studio.¹⁴

Studio ASCOT (parte statine)

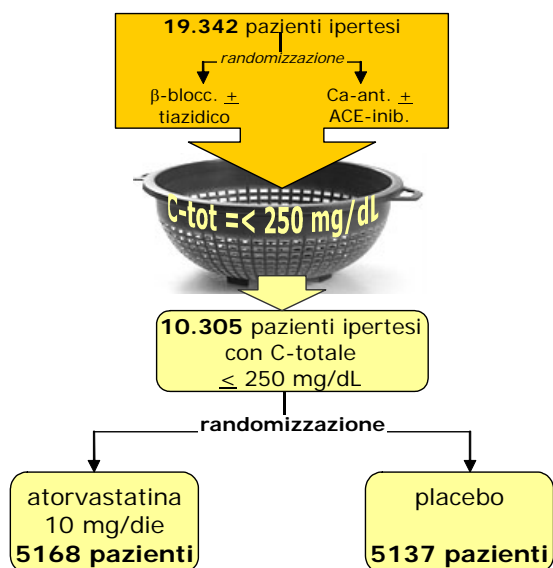
Efficacia delle statine in soggetti a rischio elevato

MESSAGGI CHIAVE

- In una popolazione maschile a rischio molto elevato, l'atorvastatina riduce la probabilità di un primo evento cardiovascolare.
- L'impatto assoluto del trattamento è moderato: bisogna trattare mediamente 94 pazienti per 3 anni per evitare che uno di questi abbia un infarto non fatale o un evento cardiovascolare fatale.

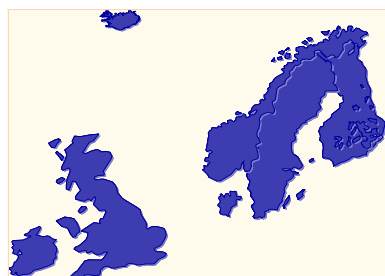
Lo studio ASCOT ha reclutato complessivamente 19.342 pazienti ipertesi senza precedenti eventi coronarici, con due obiettivi:

1. valutare l'efficacia di due diversi schemi terapeutici anti-ipertensivi;¹⁵ i risultati di questa valutazione saranno oggetto di un successivo pacchetto informativo.
2. valutare l'efficacia dell'atorvastatina nella riduzione di eventi cardiovascolari in una popolazione di ipertesi trattati, con colesterolemia inferiore alla media.⁹ Sono pertanto stati randomizzati ad atorvastatina o placebo solo i 10.305 pazienti con colesterolemia totale ≤ 250 mg/dL, il cui medico curante giudicava non strettamente necessario un trattamento ipolipemizzante.



In questo pacchetto ci occupiamo solo della parte dello studio ASCOT relativo al trattamento ipolipemizzante (ASCOT-LLA)⁹

Lo studio sull'atorvastatina, inizialmente programmato con una durata di 5 anni, è stato interrotto dopo 3,3 anni, dopo che un'analisi statistica intermedia aveva evidenziato una differenza significativa fra farmaco e placebo nella riduzione dell'indicatore principale.



- UNA POPOLAZIONE A RISCHIO ELEVATO**
- Si tratta di una popolazione nord-europea con un rischio cardiovascolare di base più elevato di quella italiana, a parità di colesterolemia e dei principali fattori di rischio.
 - In questa popolazione, con un colesterolo medio di 213 mg/dL, la frequenza di eventi cardiovascolari, del 3% all'anno nel gruppo placebo, è almeno del 30% se proiettata a 10 anni (con una semplice proporzione)
 - Tutte le carte del rischio (sia quella italiana che le altre) considerano **molto elevato un rischio** di questa entità.

POPOLAZIONE E METODI													
AREA GEOGRAFICA	Regno Unito e Scandinavia												
POPOLAZIONE (10.305 pazienti)	Pazienti senza precedenti eventi coronarici con: <ul style="list-style-type: none"> • colesterolo tot. ≤ 250 mg/dL; media: 213 mg/dL • PA sistolica > 160 mm Hg (>140 mm Hg se trattata); media: 164 mm Hg oppure PA diastolica > 100 mm Hg (>90 mm Hg se trattata); media: 95 mm Hg e con almeno altri tre dei seguenti fattori di rischio:												
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Frequenza osservata</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>sexo maschile</td> <td>81% maschi (8363 pazienti)</td> </tr> <tr> <td>età > 55 anni</td> <td>media: 63 anni (64% > 60 anni)</td> </tr> <tr> <td>abitudine al fumo</td> <td>33% (3374 pazienti)</td> </tr> <tr> <td>Diabete</td> <td>~ 25% (2532 pazienti)</td> </tr> <tr> <td>precedente ictus o TIA</td> <td>~ 10% (1001 pazienti)</td> </tr> </tbody> </table> Altri: anomalie ECG, ipertrofia ventricolare sx, vasculopatia periferica, familiarità eventi cv precoci, microalbuminuria/proteinuria, rapporto colesterolo tot/HDL ≥ 6	Frequenza osservata		sexo maschile	81% maschi (8363 pazienti)	età > 55 anni	media: 63 anni (64% > 60 anni)	abitudine al fumo	33% (3374 pazienti)	Diabete	~ 25% (2532 pazienti)	precedente ictus o TIA	~ 10% (1001 pazienti)
Frequenza osservata													
sexo maschile	81% maschi (8363 pazienti)												
età > 55 anni	media: 63 anni (64% > 60 anni)												
abitudine al fumo	33% (3374 pazienti)												
Diabete	~ 25% (2532 pazienti)												
precedente ictus o TIA	~ 10% (1001 pazienti)												
TRATTAMENTO	atorvastatina 10 mg												
CONFRONTO	placebo												
INDICATORI DI ESITO	<ul style="list-style-type: none"> • infarto non fatale e/o silente + mortalità coronarica (esito principale) • infarto fatale e non fatale (escluso il silente) • ictus fatale e non fatale • mortalità cardiovascolare • mortalità complessiva 												
DURATA	3,3 anni (interrotto prima dei 5 anni previsti)												

Studio ASCOT (parte statine)

I risultati e la loro trasferibilità

Il trattamento con atorvastatina si è dimostrato più efficace del placebo nella riduzione dell'infarto del miocardio non fatale - silente e non - e della mortalità coronarica (esito principale), dell'ictus fatale e non fatale e di tutti gli eventi cardiovascolari comprese le procedure di rivascularizzazione.

Non è risultato più efficace del placebo nel ridurre la mortalità cardiovascolare e totale.

Tabella 2. principali Risultati dello studio ASCOT-LLA.

	Atorvastatina 10 mg (5168 pazienti)	Placebo (5137 pazienti)	Riduzione assoluta del rischio	NNT*
IMA non fatale (silente e non) + mortalità coronarica (esito principale)	1,9 %	3,0%	1,1%	91
IMA fatale e non fatale (escluso IMA silente)	1,7 %	2,7%	1,0%	100
ICTUS (fatale e non)	1,7 %	2,4 %	0,7%	143
Mortalità cardiovascolare	1,4 %	1,6 %	NS	--
Tutti gli eventi cardiovascolari + procedure di rivascularizzazione [^]	7,5%	9,5%	2,0%	50
Mortalità totale	3,6%	4,1%	NS	--

NS = statisticamente non significativo
*NNT = numero di persone da trattare per 3,3 anni con atorvastatina anziché con placebo per evitare un evento; non è riportato se la riduzione assoluta del rischio è non significativa

TRATTAMENTO PER MOLTI, BENEFICI PER POCCHI

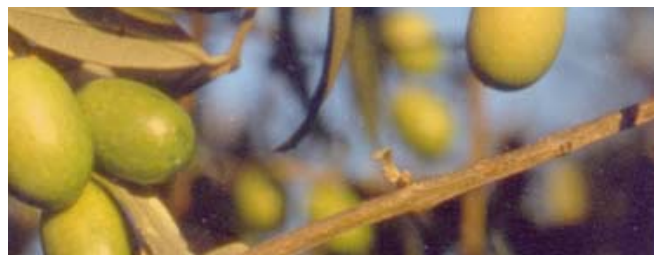
Per evitare un infarto è necessario trattare mediamente 94 soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato per 3,3 anni.

La statina riduce anche il rischio di ictus.

Per evitare un evento cardiovascolare maggiore (comprese le procedure di rivascularizzazione) è necessario trattare mediamente 53 soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato per 3,3 anni.

RIFFLESSIONI SULLA TRASFERIBILITÀ DEI RISULTATI

- Lo studio è stato realizzato nel Regno Unito e in Scandinavia; i risultati potrebbero quindi sovrastimare l'impatto della statina nella popolazione italiana (figura 1 a pag. 2).
- I risultati di questo studio sono trasferibili a una popolazione che le carte considerano "a rischio molto elevato" (tabella 1 a pag. 3).
- Le principali linee-guida concordano nel trattare questi casi con ipolipemizzanti.



ANALISI PER SOTTOGRUPPI: POTENZIALMENTE UTILI, DA USARE CON CAUTELA

- Oltre a valutare gli esiti in tutta la popolazione arruolata, gli autori hanno previsto anche delle analisi su alcuni sottogruppi.
- Le analisi per sottogruppi dello studio ASCOT-LLA non sono conclusive sull'efficacia delle statine nelle donne, nei soggetti con meno di 60 anni e nei diabetici.
- Non è stata prevista un'analisi per valutare se esistono benefici nei soggetti con colesterolemia tra 180 e 240 mg/dL.
- Bisogna fare attenzione a non assegnare un valore definitivo ai risultati dei sottogruppi, perché ottenuti su campioni numericamente ridotti (rispetto alla popolazione di partenza) e spesso insufficienti per rilevare differenze che siano reali e non dovute al caso.^{16,17}
- Queste analisi possono tuttavia fornire informazioni utili e/o suggerire la necessità di approfondimenti con studi ad hoc e per questo vengono anche definite 'generatrici di ipotesi'.



POCHI DATI SUGLI EFFETTI COLLATERALI

Lo studio riferisce che i più frequenti effetti collaterali del trattamento con statine (mialgie, variazioni degli enzimi muscolari ed epatici, ecc) sono sovrapponibili nei gruppi di trattamento con atorvastatina o placebo, senza tuttavia mostrare dati numerici.

Viene riferito un solo caso di rhabdomiolisi con atorvastatina, attribuito al concomitante abuso di alcool.

Statine nelle donne

Pochi i dati disponibili

MESSAGGI CHIAVE

- Il rischio cardiovascolare nelle donne è minore che negli uomini.
- Nelle donne l'ipertensione arteriosa e l'abitudine al fumo hanno maggior peso rispetto alla colesterolemia elevata.
- Il numero di donne arruolate negli studi è insufficiente per valutare se le statine sono efficaci in questo gruppo nel ridurre gli eventi CV.

E' noto che il **rischio cardiovascolare** è **minore nelle donne che negli uomini**, a parità di fattori di rischio.¹⁻⁴
 Se si attribuisce al rischio di partenza il valore convenzionale di 1 (rischio di base: RB) per ciascuno dei sessi, si può osservare che con l'aumento della **colesterolemia** il rischio aumenta maggiormente nell'uomo che nella donna. Ad esempio, passando da valori di colesterolo totale inferiori a 200 mg/dL a valori superiori a 240 mg/dL, per gli uomini il rischio aumenta di quasi il doppio - rispetto al loro rischio basale - mentre per le donne aumenta di meno della metà (figura 3).
 Nelle donne, altri fattori modificabili come l'**ipertensione** e l'abitudine al **fumo** hanno un impatto maggiore della colesterolemia nel determinare il RCVGA (figura 3).

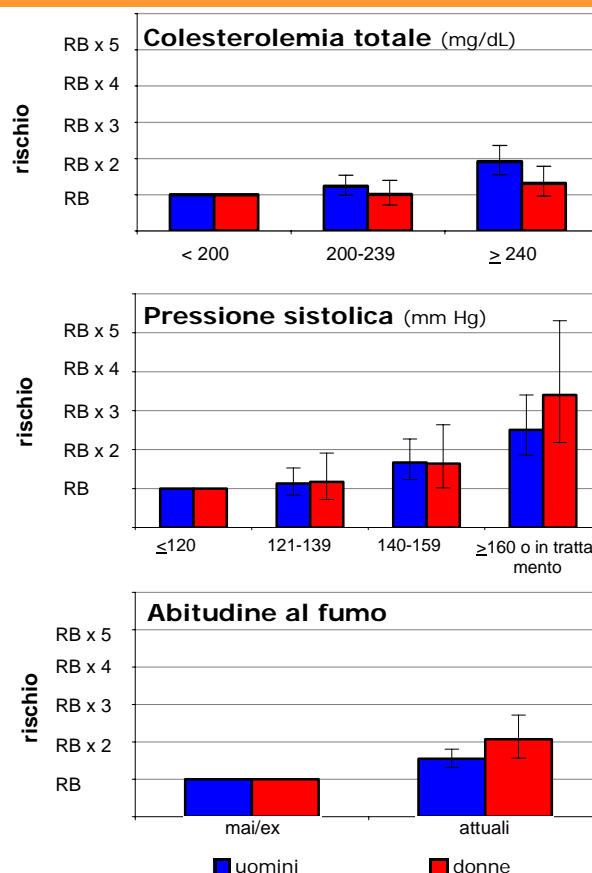


Figura 3. Come varia il RCVGA nelle donne e negli uomini a seconda di alcuni fattori di rischio (RB = rischio basale).
 Modificata da Panico et al.²¹

DONNE E STATINE: I LIMITI DEGLI STUDI

- A parità di fattori di rischio, le donne hanno una minore incidenza di eventi CV rispetto agli uomini. Ciò significa che negli studi occorre includere un numero di donne molto ampio (circa doppio rispetto agli uomini) per avere informazioni conclusive sull'efficacia delle statine.
- Le donne, invece, sono poco rappresentate negli RCT sulle statine (alcuni RCT hanno incluso solo uomini).²²

I DATI DISPONIBILI

Tra gli studi con più di 1000 persone, solo 3 RCT forniscono dati sull'efficacia delle statine in prevenzione primaria CV nelle donne.

- Lo studio **ASCOT-LLA**⁹ (pagg. 4-5) ha incluso circa 2000 donne su un totale di 10.305 pazienti ipertesi, pari al 19% del campione. L'efficacia del trattamento con atorvastatina non è stata dimostrata per le donne (rischio assoluto di infarti del 1,9% vs 1,8% del gruppo placebo in 3,3 anni), mentre è stata dimostrata negli uomini (rispettivamente 1,9% vs 3%).
- Lo studio **PROSPER**⁸ (pag. 6) ha incluso 3000 donne ultrasettantenni, su un totale di 5804 pazienti anziani. Nelle donne, l'efficacia della pravastatina non è stata dimostrata (rischio assoluto di eventi CV del 12,4% con pravastatina vs 12,9% con placebo) no-

nostante la presenza di pazienti con eventi pregressi (circa la metà).

- Lo studio **AFCAPS**⁷ ha incluso circa 1000 donne su un totale di 6605 pazienti. In questo sottogruppo risulta difficile valutare l'efficacia delle statine perché nei 5 anni dello studio si sono verificati pochi eventi (20 nelle donne, contro 279 negli uomini).

Non esistono al momento metanalisi che valutino l'efficacia delle statine esclusivamente in prevenzione primaria nelle donne.^{22,23}

SERVIREBBERO STUDI AD HOC SULLE DONNE

Studi ad hoc su popolazioni femminili potrebbero permettere di valutare quali livelli di rischio possono trarre beneficio da una terapia preventiva con statine.

Per la scelta della strategia terapeutica nella donna è importante tener presente che:

- abbassare la pressione arteriosa e smettere di fumare hanno un peso maggiore che abbassare la colesterolemia;
- nel caso che dal calcolo del RCVGA risulti un valore < 20%, è importante nella decisione finale considerare la presenza di fattori di rischio non inclusi nelle carte, quali familiarità precoce CV, obesità, ecc.

Rosuvastatina ed ezetimibe/simvastatina

Mancano i dati sugli esiti cardiovascolari

MESSAGGI CHIAVE

Per quanto riguarda la prevenzione di eventi cardiovascolari, al momento non sono disponibili studi che abbiano dimostrato:

- l'efficacia della rosuvastatina;
- la maggiore efficacia dell'associazione ezetimibe/simvastatina rispetto alla simvastatina da sola.



STATINE E COLESTEROLO LDL: L'EFFETTO DEI DIVERSI DOSAGGI

Per la rosuvastatina la riduzione del colesterolo LDL è maggiore del 30% anche ai dosaggi più bassi (5-10 mg), come si vede dalla tab. 3. Uno studio di piccole dimensioni mostra che la rosuvastatina riduce il colesterolo LDL di circa il 30% anche a 1 mg.²⁵

Gli effetti collaterali sono invece dose-dipendente.²⁶

ROSUVASTATINA: INFORMAZIONI SULLA SICUREZZA

- Studi pre-registrativi avevano evidenziato, con la dose di 80 mg, un aumento di miopatie (compresa la rhabdomiolisi) e di esiti avversi renali (proteinuria, ematuria, aumento della creatinemia). Tale dosaggio non è stato registrato.²⁶⁻²⁷
- Come indicato sulla scheda tecnica, la dose di 40 mg è controindicata nei pazienti con fattori predisponenti a miopatia/rhabdomiolisi quali razza asiatica e insufficien-

ROSUVASTATINA: RIDUCE LA COLESTEROLEMIA MA MANCANO I DATI SUGLI EVENTI CV

- La rosuvastatina è disponibile in Italia dal 2004 ai dosaggi di 10, 20 e 40 mg.
- Gli studi registrativi hanno evidenziato l'efficacia di questo farmaco nella riduzione della colesterolemia totale e LDL. A parità di dosaggi, l'efficacia **ipolipemizzante** della rosuvastatina è maggiore di quella delle altre statine (tab. 3).²⁴
- **Non sono disponibili (sono attualmente in corso) studi che dimostrino la riduzione di esiti clinici cardiovascolari con questo farmaco.**

Tabella 3: abbassamento del colesterolo LDL con le diverse statine a dosi progressive [modificata da Law et al²⁴]

Statina	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
rosuvastatina	-38%	-43%	-48%	-53%
atorvastatina	-31%	-37%	-43%	-49%
pravastatina	-15%	-20%	-24%	-29%
simvastatina	-23%	-27%	-32%	-37%
fluvastatina	-10%	-15%	-21%	-27%

za renale moderata (clearance della creatinina < 60 ml/min). La scheda tecnica raccomanda inoltre che la dose da 40 mg/die venga utilizzata sotto il controllo di uno specialista.

- Negli Stati Uniti sono stati segnalati rari casi (meno di uno su 10.000 prescrizioni) di eventi avversi muscolari (miopatie, rhabdomiolisi), renali (insufficienza renale, proteinuria) ed epatici.²⁸ È tuttavia difficile un confronto con le altre statine, perché i dati disponibili si basano su segnalazioni spontanee.



EZETIMIBE + SIMVASTATINA

INDICAZIONI

L'ezetimibe è un inibitore dell'assorbimento intestinale di colesterolo, disponibile alla dose di 10 mg sia come singolo prodotto (ma solo negli USA) che in associazione con 10, 20, 40 mg di simvastatina.

L'associazione ezetimibe/simvastatina è stata autorizzata in Italia nell'agosto 2005 per le seguenti indicazioni:

- ipercolesterolemia: come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non familiare) o con iperlipidemia mista **ove sia indicato l'uso di un prodotto di associazione;**
- ipercolesterolemia familiare omozigote: indicato come terapia aggiuntiva alla dieta.

COSA SI SA SULL'EFFICACIA

- Il trattamento con ezetimibe è in grado di ridurre i livelli di LDL sieriche del 20% rispetto al placebo. L'associazione con simvastatina riduce le LDL di un ulteriore 20% rispetto al gruppo trattato con statina + placebo.²⁹
- Come evidenziato nelle indicazioni registrate, **non sono stati completati gli studi** per dimostrare l'efficacia dell'associazione ezetimibe + simvastatina **nella prevenzione di esiti clinici CV.**

Diabete

È un 'equivalente ischemico'?

MESSAGGI CHIAVE

- Dal 2001 le più accreditate Linee-Guida considerano il diabete come un "equivalente ischemico" e raccomandano, come nel post-infarto, una terapia aggressiva con statine per ridurre il colesterolo LDL sotto a 100 mg/dL.
- Studi più recenti sembrano indebolire questa ipotesi.
- Nei pazienti diabetici, a parità di altri fattori di rischio, la riduzione della pressione arteriosa ha un impatto maggiore della riduzione della colesterolemia sulla diminuzione del rischio CV.



Negli anni '90, studi osservazionali hanno mostrato che:

- i diabetici hanno un rischio maggiore di un primo evento cardiovascolare rispetto ai non diabetici (da 2 a 4 volte in più);
- tale rischio nei diabetici è sovrapponibile a quello di pazienti non diabetici ma con malattia coronarica.³⁰

Queste osservazioni hanno portato già dal 2001 le più accreditate Linee-Guida a considerare il diabete come un "equivalente ischemico" e a raccomandare l'utilizzo della terapia aggressiva con statine per ridurre il colesterolo LDL al di sotto dei 100 mg/dL.^{3, 31}

Dal 2004 questo concetto è stato recepito nella Nota 13 AIFA.

Studi più recenti sembrano indebolire l'ipotesi che il diabete sia un "equivalente ischemico".

Uno studio pubblicato nel 2004 ha osservato per 25 anni gli eventi cardiovascolari in due gruppi di uomini di età compresa fra 35 e 57 anni³²: rispetto a pazienti non diabetici con precedente episodi infartuali (4625 pazienti), i diabetici senza infarto del miocardio (4809 pazienti) hanno avuto una minore frequenza di eventi coronarici e una maggiore frequenza di ictus (tabella 4).

Nello studio HPS (vedi pag.3 e 10)¹⁰, il rischio dei pazienti diabetici senza malattia CV è la metà rispetto a quello dei non diabetici con malattia CV (13% vs 25% a 5 anni).

E' necessaria cautela nell'interpretazione di tutti i dati citati: non è certo infatti che i due gruppi siano confrontabili per tutti i possibili fattori di rischio.

Tabella 4: mortalità CV e non-CV in pazienti con diabete o precedente infarto.

Tutte le differenze sono statisticamente significative.³²

Mortalità per	Non diabetici con infarto pregresso (n° eventi x 10.000/anno)	Diabetici senza precedenti eventi CV (n° eventi x 10.000/anno)
Malattia coronarica	159,4	104,0
Ictus	8,1	14,2
Malattie CV in toto	193,7	144,2
Malattie non CV	81,6	131,5

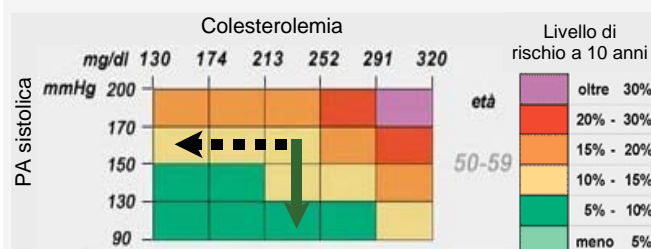
NEL DIABETICO IL RISCHIO CV SI RIDUCE DI PIÙ ABBASSANDO LA PRESSIONE ARTERIOSA

Come emerge anche dalle Carte del rischio cardiovascolare **nei pazienti diabetici**, a parità di altri fattori di rischio, **la riduzione della pressione arteriosa ha un impatto maggiore della riduzione della colesterolemia sulla diminuzione del RCVGA.**

Ad esempio, un diabetico di 55 anni, non fumatore, con un valore di colesterolemia di 232 mg/dL e di pressione sistolica 160 mmHg, avrà un RCVGA a 10 anni del 10-15%.

Come si vede dalla carta del rischio sotto riportata, la sola diminuzione della colesterolemia (freccia nera tratteggiata) non ne modificherà il RCVGA, mentre la diminuzione della pressione arteriosa ridurrà il RCVGA ad un valore del 5-10% (freccia verde).

(questo argomento sarà approfondito in un prossimo pacchetto informativo sulla terapia dell'ipertensione)



DIABETE: COLESTEROLO TOTALE O LDL

L'iperglicemia non controllata è responsabile di una modificazione della composizione delle frazioni lipoproteiche. In particolare, nel diabetico sono presenti LDL di minori dimensioni, maggiore densità ed effetto aterogeno.

Anche se è possibile un dosaggio diretto del colesterolo LDL, nella maggior parte dei laboratori viene ancora calcolato con la formula di Friedwald:

$$C\text{-LDL} = C\text{-totale} - C\text{-HDL} - (TG/5)$$

E' quindi un obiettivo importante nel paziente diabetico monitorare non solo la colesterolemia totale ma anche la concentrazione delle LDL.

Statine nei diabetici senza malattia CV

Lo studio CARDS



Lo studio **CARDS**¹¹ è un RCT che valuta specificamente l'efficacia dell'atorvastatina in pazienti diabetici senza malattia CV clinicamente evidente, ma con rischio CV elevato (vedi tabella).

Lo studio era stato inizialmente programmato per durare 5 anni, ma è stato interrotto precocemente dopo 3,9 anni perché una analisi statistica intermedia aveva evidenziato l'efficacia dell'atorvastatina nella riduzione dell'indicatore principale.

È UNA POPOLAZIONE A RISCHIO ELEVATO

Come per gli altri studi citati, anche questo ha valutato pazienti nord-europei con rischio CV elevato.

In questa popolazione, con una colesterolemia LDL media di 117 mg/dL, la frequenza di eventi cardiovascolari (del 2,5% all'anno nel gruppo placebo) è di circa il 25% se proiettata a 10 anni (con una semplice proporzione).

Tutte le carte del rischio (sia quella italiana che le altre) considerano **elevato** un rischio di questa entità.



POPOLAZIONE E METODI	
AREA GEOGRAFICA	Regno Unito + Irlanda
POPOLAZIONE (2838 pazienti)	<ul style="list-style-type: none"> diabetici tipo 2 diagnosticati da almeno 6 mesi (durata media: 7,8 anni; 85% in terapia) senza precedenti eventi CV età: 40—75 anni (50% tra 60 e 70 anni) 68% uomini colesterolemia LDL < 160 mg/dL (media 117 mg/dL) trigliceridi < 600 mg/dL <p>Con almeno uno dei seguenti fattori di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> storia di ipertensione (84%) retinopatia o albuminuria (47%) abitudine tabagica (23%)
TRATTAMENTO	atorvastatina 10 mg (1428 pazienti)
CONFRONTO	placebo (1410 pazienti)
INDICATORI DI ESITO	<ul style="list-style-type: none"> esito principale: infarto non fatale e silente + angina instabile + mortalità coronarica + Ictus fatale e non + procedure di rivascolarizzazione esito secondario: mortalità complessiva
DURATA	3,9 anni (interrotto prima dei 5 anni previsti)

ESITI dopo 3,9 anni	Atorvastatina 10 mg (1428 paz.)	Placebo (1410 paz)	Riduzione assoluta del rischio	NNT
Infarto non fatale e/o silente + mortalità coronarica + angina instabile + ictus + rivascolarizzazioni	5,8%	9,0%	-3,2%	31
Mortalità complessiva	4,3	5,8	-1,5 % (NS)	-

NS = statisticamente non significativo

L'atorvastatina riduce il rischio di eventi CV del 3,2% in circa 4 anni.

In questa popolazione bisogna trattare 31 pazienti per 4 anni per evitare che uno di loro abbia un primo evento CV (NNT=31).



E IN UNA POPOLAZIONE A RISCHIO PIÙ BASSO?

- Non sono disponibili studi che abbiano valutato l'efficacia delle statine nei diabetici senza precedenti eventi CV con un rischio < 20% a 10 anni.
- In questi pazienti, non è ancora del tutto chiaro se l'abbassamento della colesterolemia determini dei benefici aggiuntivi.
- Il calcolo del rischio globale con le Carte / Calcolatore può fornire un utile supporto nella decisione di trattare o meno questi pazienti.**⁵



Statine in prevenzione primaria

Considerazioni conclusive

IN GENERALE ...

- Gli RCT sull'efficacia delle statine nella prevenzione di un primo evento CV maggiore sono stati condotti in popolazioni dove il colesterolo è un fattore di rischio particolarmente rilevante: uomini, anglosassoni, con RCV basale > 20-30%.
- In queste popolazioni le statine si sono dimostrate efficaci.
- Non sono disponibili RCT sulle popolazioni mediterranee.

... PER GLI ANZIANI E LE DONNE ...

- Per gli **ultrasettantenni** non ci sono dati conclusivi sull'efficacia delle statine nella prevenzione *primaria* di eventi CV.
- Il numero di **donne** incluse negli RCT disponibili non consente valutazioni conclusive sull'efficacia preventiva delle statine in questo gruppo. Inoltre, nelle donne

l'ipertensione arteriosa e l'abitudine al fumo hanno maggior peso (sul rischio CV) rispetto alla colesterolemia elevata.

... PER I DIABETICI

- Le statine hanno dimostrato di essere efficaci nei pazienti diabetici senza pregressi eventi cardiovascolari, ma con rischio CV elevato (> 20% a 10 anni). Non esistono studi sull'efficacia delle statine nei diabetici con un rischio inferiore.
- A parità di altri fattori di rischio, la riduzione della pressione arteriosa ha un impatto maggiore della riduzione della colesterolemia sulla diminuzione del RCV.
- Nei diabetici senza eventi CV pregressi, le carte possono aiutare il clinico a decidere per un trattamento ipocolesterolemizzante, nell'ambito di una strategia terapeutica complessiva.

Uno sguardo ai dati di prescrizione locale: Modena

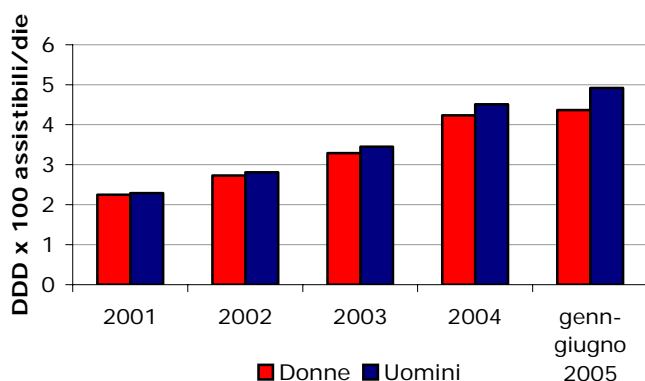


Figura 4: Andamento della prescrizione di statine (DDD per 100 assistibili/die) in donne e uomini, dal gennaio 2001 al giugno 2005, presso l'Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena.

Donne e uomini a confronto

La percentuale di dose medie giornaliere (DDD, figura 4) prescritte per assistibili è

- simile per uomini e donne
- in costante aumento negli anni.



Prescrizione per fasce di età

A parità di assistibili, le statine sono **maggiormente prescritte** nelle fasce di età 60-69 e (ancor di più) 70-79 anni (figura 5).

La prescrizione di statine nella fascia di età 50-59 anni è simile a quella nella fascia > 80 anni.

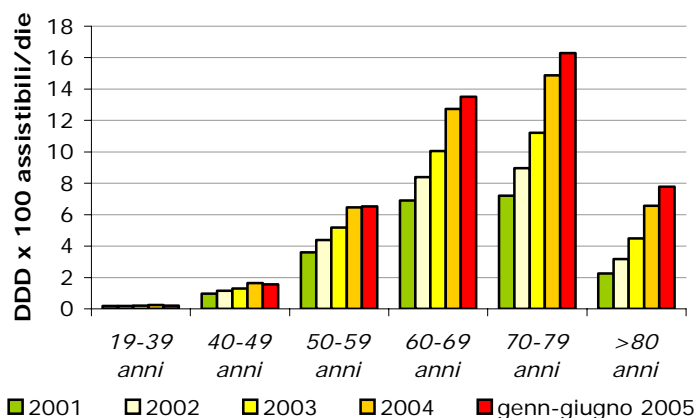


Figura 5: Andamento della prescrizione di statine (DDD per 100 assistibili/die) per ogni fascia di età, dal gennaio 2001 al giugno 2005, presso l'Azienda Unità Sanitaria Locale di Modena.

Pacchetto Informativo n.13 - Ottobre 2005

Ideazione, contenuti scientifici e metodologia:

Oreste Capelli
Giulio Formoso
Anna Maria Marata
Nicola Magrini

Si ringraziano Susanna Maltoni e Barbara Paltrinieri (editing e grafica) e Angelo Menna (analisi dati).

Stampa:

Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia di Romagna (Fo)

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kannel WB et al. Factors of risk in the development of coronary heart disease - six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50
- 2 Detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel - ATP III). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm
- 3 Verschuren M. et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the Seven Countries Study *JAMA* 1995;274:131-6
- 4 Wilson PWF et al Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories *Circulation* 1998;97:1837-1847
- 5 <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>
- 6 Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-07
- 7 Downs JR et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22
- 8 Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30
- 9 Sever PS et al Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58
- 10 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16
- 11 Colhoun HM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96
- 12 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
- 13 Kmietowicz Z. Statins are the new aspirin, Oxford researchers say. *BMJ* 2001;323:1145
- 14 The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002; 288: 2998-3007
- 15 Dalhof B et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906
- 16 Assmann SF, et al. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet* 2000; 355: 1064-69
- 17 Rothwell PM. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005; 365: 176-86
- 18 Shipley MJ et al. Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people? 18-year follow-up of the Whitehall Study. *BMJ* 1991; 303:89-92
- 19 Weverling-Rijnsburger AW, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350: 1119-23
- 20 Schatz IJ et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:351-55
- 21 Panico S. et al. Il rischio di primo evento cardiovascolare maggiore nella donna italiana: risultati del Progetto CUORE *Ital Heart J* 2004;5: 59s-63s
- 22 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78
- 23 Walsh JME et al. Drug Treatment of Hyperlipidemia in Women *JAMA*. 2004;291:2243-2252
- 24 Law MR et al. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2003;326:1423-29
- 25 Olsson AG et al. Effect of Rosuvastatin on Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Hypercholesterolemia *Am J Cardiol* 2001;88:504-508
- 26 Rosuvastatina e tossicità muscolare dose-correlata; consultabile on-line: www.ministerosalute.it/imgs/C_17_notafn_40_listaFile_itemName_0_file.pdf
- 27 FDA Advisory Committee Meeting Briefing Document NDA 21-366 for the use of CRESTOR June 11, 2003; consultabile on-line www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/3968B1_02_A-FDA-Clinical%20Review.pdf
- 28 Alsheikh-Ali AA et al. The safety of Rosuvastatin as used in common clinical practice. A postmarketing analysis. *Circulation* 2005; 111:3051-7
- 29 National PBM Drug Monograph EZETIMIBE (ZETIA®) June 2005 consultabile on-line: <http://www.pbm.va.gov/monograph/Ezetimibe.pdf>
- 30 Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34
- 31 American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2005—*Diabetes Care* 2005; 28 suppl.1: s1-s79
- 32 Vaccaro O. et al. Impact of diabetes and previous Myocardial Infarction on long-term survival—25 year mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004; 164:1438-43
- 33 Sever PS et al. Reduction in Cardiovascular Events With Atorvastatin in 2,532 Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1151-1157

PER LEGGERE MEGLIO I RISULTATI

Nell'esempio riportato di seguito viene illustrata una chiave di lettura dei risultati dello studio ASCOT (presentati a pagina 5) ed espressi come *riduzione assoluta del rischio* e *NNT*. Vengono inoltre proposte altre due modalità di presentazione degli stessi dati (*rischio relativo* e *riduzione relativa del rischio*) e il significato degli intervalli di confidenza.

Ogni 100 pazienti trattati (in 3,3 anni) con atorvastatina invece che con placebo, si verificano **in assoluto 1,1** eventi in meno [3,0% - 1,9%]

Se ci sono 1,1 eventi in meno ogni 100 soggetti trattati, per evitare 1 evento bisognerà trattare **91** soggetti [100 : 1,1].

	Atorvastatina 10 mg (5168 paz.)	Placebo (5137 paz.)	Riduzione assoluta del rischio	NNT*	Rischio relativo	Riduzione relativa del rischio
IMA non fatale + mortalità coronarica	1,9 % (100 eventi)	3,0% (154 eventi)	1,1% (95% IC 0,5-1,5%)	91 (95% IC 68-200)	0,64 (95% IC 0,50-0,83)	36% (95% IC 17%-50%)

Indica il rischio di eventi nel gruppo di intervento (atorvastatina) relativamente allo stesso rischio nel gruppo di controllo (placebo). Si calcola facendo il rapporto tra le due frequenze: [1,9% : 3% = **0,64**].

Se il rischio assoluto passa dal 3,0% all'1,9% significa che si riduce di più di un terzo (**36%**) relativamente al placebo: [(3,0%-1,9%): 3,0%]

INTERVALLI DI CONFIDENZA (95% IC)

Indicano il grado di **probabilità del risultato** che deriva da un determinato campione. Se si ripetesse 100 volte lo studio con gli stessi criteri, 95 volte il suo risultato sarebbe compreso all'interno di quell'intervallo. Nell'esempio presentato qui sopra, la differenza tra atorvastatina e placebo è stimata all'1,1% ed è al 95% compresa tra 0,5 e 1,5%.

IMPATTO REALE DEL TRATTAMENTO: MEGLIO CONSIDERARE I RISCHI ASSOLUTI

Nell'esempio la frequenza (*rischio assoluto*) di eventi nel periodo di trattamento di 3,3 anni è del 3% nel gruppo placebo vs 1,9% nel gruppo atorvastatina; ci si può quindi aspettare 1,1 eventi in meno (*riduzione assoluta del rischio*) su 100 pazienti trattati con atorvastatina invece che con placebo

Il beneficio viene enfatizzato quando è espresso come *riduzione relativa del rischio* (36%); questa misura tuttavia non permette di valutare l'impatto reale dell'intervento. Per fare un esempio dalla vita quotidiana, uno sconto del 36% comporterebbe un risparmio di 36 euro su una spesa di 100 euro, mentre il risparmio sarebbe di soli 36 centesimi su una spesa di 1 euro.

Le **misure relative** di rischio (*rischio relativo*, *riduzione relativa del rischio*), più stabili, sono **spesso utilizzate per enfatizzare i benefici**, ma in realtà **non consentono di valutare il vantaggio di un trattamento in pratica**, ovvero il numero di eventi evitati ogni 10, 100, 1000 o più pazienti trattati (frequenze naturali).

Per esprimere i risultati dello studio ASCOT si potrebbe dire che, in una popolazione con una frequenza di eventi del 3,0% nel gruppo placebo, il trattamento con atorvastatina riduce del 36% il rischio di eventi, evitando **in assoluto 1,1 eventi ogni 100 persone trattate**. Il numero di persone da trattare per evitare un evento (NNT) è 91.