

La posizione della Federazione Italiana di Cardiologia Noi, medici italiani, e le statine

Marco Bobbio

Divisione Universitaria di Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino

Key words:
Cerivastatin;
Musculo-skeletal
myopathy;
Post-marketing
surveillance;
Statins.

After marketing withdrawal of cerivastatin physicians asked several questions regarding the efficacy and safety of statins, the real risk of myopathy, the compared efficacy of all the statins, the reasons why severe adverse events could happen despite several long-term randomized controlled trials, the approval from regulatory agencies. This is the position statement of the Italian Federation of Cardiology. Synthetic answers to previous questions are addressed and few suggestions to avoid that similar conditions should occur again. Finally, the appropriate prescription of statins is recommended.

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (11): 1149-1154)

© 2001 CEPI Srl

Il Dr. Bobbio è stato incaricato dalla Federazione Italiana di Cardiologia di redigere un breve documento sull'uso appropriato delle statine e sulle questioni sollevate dalla sospensione dal commercio della cerivastatina. Il documento rappresenta quindi la posizione ufficiale della Federazione Italiana di Cardiologia.

Ricevuto il 4 ottobre 2001.

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Bobbio

*Divisione Universitaria
di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
San Giovanni Battista
Corso Dogliotti, 14
10126 Torino
E-mail:
marcobobbio@libero.it*

Quando l'8 agosto la Bayer ha comunicato al Ministero della Salute l'intenzione di sospendere temporaneamente la commercializzazione della cerivastatina, per aumentato rischio di miopatia associato al concomitante uso di gemfibrozil, a molti cardiologi italiani saranno sorti alcuni legittimi dubbi, a cui è necessario dare una risposta.

Le statine sono davvero efficaci?

I farmaci appartenenti alla classe delle statine sono stati studiati in centinaia di ricerche cliniche, dimostrando la loro efficacia nel ridurre i tassi ematici di colesterolo totale e della frazione LDL, nel ridurre in modo modesto, ma significativo, la progressione delle placche ateromasiche, e di svolgere un'azione antinfiammatoria. Ma oltre a modificare questi endpoint surrogate, le statine sono riuscite a dimostrare in modo convincente di essere in grado di ridurre la mortalità totale, la mortalità cardiaca e l'incidenza di rivascolarizzazione (Tab. I), sia in prevenzione secondaria (4S¹, CARE², LIPID³) che in prevenzione primaria (WOSCOPS)⁴. Sulla base dei risultati di queste ricerche si ricava che è necessario trattare in prevenzione secondaria tra 30 e 50 pazienti per 5-6 anni per evitare un decesso, tra 17 e 37 pazienti per evitare un intervento di rivascolarizzazione. Ovviamente, in ambito di prevenzione primaria questi valori sono più elevati, ma

confermano l'efficacia delle statine anche in soggetti senza precedenti cardiovascolari.

Le statine sono pericolose?

Innanzitutto, dalle ricerche citate nella tabella I¹⁻⁴ si ricava in modo inequivocabile che il saldo tra gli eventuali effetti indesiderati e l'efficacia è a favore di quest'ultima, dal momento che è stata osservata complessivamente una riduzione degli eventi importanti come la mortalità e l'incidenza di rivascolarizzazione. In particolare, in queste ricerche non si è riscontrata una differente percentuale di interruzioni del trattamento in generale o a causa di effetti indesiderati specifici tra i pazienti che assumevano una statina o il placebo (Tab. II)¹⁻⁴; anche l'incidenza di mialgie e la percentuale di pazienti con valori elevati di creatinfosfochinasi o di aspartato transaminasi sono analoghi. Su oltre 24 000 pazienti seguiti per oltre 5 anni è stato segnalato un solo caso di rhabdomiolisi.

Le statine sono più pericolose di altri farmaci che abitualmente prescriviamo?

Tutti i farmaci alterano alcune importanti funzioni dell'organismo e quindi oltre agli effetti benefici che noi consideriamo *terapeutici*, si verificano anche effetti

Tabella I. Risultati delle principali ricerche con statine, confrontando l'incidenza tra il gruppo placebo e quello trattato con la statina, valutando la riduzione relativa del rischio (RRR), la riduzione assoluta del rischio (RAR) e il numero di pazienti da trattare (NNT).

Studio	N. pazienti	Follow-up (anni)	Evento	Incidenza (%)	RRR (%)	RAR (%)	NNT
4S ¹	4444	5.4	Mortalità totale	11.5 vs 8.2	-28.7	-3.3	30
			Mortalità cardiaca	5.4 vs 3.4	-37.0	-2	50
			Rivascolarizzazione	17.2 vs 11.3	-34.3	-5.9	17
CARE ²	4159	5.0	Mortalità totale	Non disponibile			
			Mortalità cardiaca	5.7 vs 4.6	-19.3	-1.1	91
			Rivascolarizzazione	18.8 vs 14.1	-25.0	-4.7	21
LIPID ³	9014	6.1	Mortalità totale	14.1 vs 11.0	-22.0	-3.1	32
			Mortalità cardiaca	8.3 vs 6.4	-22.9	-1.9	53
			Rivascolarizzazione	15.7 vs 13.0	-17.2	-2.7	37
WOSCOPS ⁴	6595	4.9	Mortalità totale	4.1 vs 3.2	-21.9	-0.9	111
			Mortalità cardiaca	1.7 vs 1.2	-29.4	-0.5	200
			Rivascolarizzazione	2.5 vs 1.7	-32.0	-0.8	125

Tabella II. Incidenza di interruzioni del trattamento e numero di pazienti che hanno accusato eventi avversi nel gruppo trattato con placebo vs quello trattato con statina.

Studio	Interruzione (%)	Tumori	Mialgie	Rabdomiolisi	Aumento CPK	Aumento AST
4S ¹	6 vs 6*	61 vs 57	Non citato	0 vs 1	1 vs 6	23 vs 20
LIPID ²	24 vs 19**	417 vs 379	8 vs 10	Non citato	Non differenze	94 vs 86
CARE ³	3.6 vs 2.2*	161 vs 172	4 vs 1	Non citato	7 vs 12	73 vs 66
WOSCOPS ⁴	14.9 vs 15.5**	106 vs 116	19 vs 20	Non citato	1 vs 3	20 vs 26

AST = aspartato transaminasi; CPK = creatinfosfochinasi. * = interruzione del trattamento a causa di effetti indesiderati; ** = interruzione del trattamento indipendentemente dal motivo.

dannosi, che noi consideriamo indesiderati o avversi. Un esempio immediato è quello dell'aspirina che, accanto a numerosi effetti favorevoli, come antipiretico, antireumatico e antiaggregante, che hanno consentito di ridurre sofferenze e un numero incalcolabile di vite umane, può provocare sanguinamenti gastrointestinali anche gravi e talvolta fatali. D'altronde i trombolitici, che usiamo abitualmente per i pazienti con infarto miocardico acuto, oltre a ridurre le dimensioni della necrosi in molti pazienti e a salvare un certo numero di vite umane, possono provocare emorragie cerebrali che danno gravi invalidità o causano il decesso di alcuni pazienti. Si tratta sempre di valutare il rapporto tra i benefici e i rischi, accertando che i primi siano maggiori dei secondi; in linea di massima, per le statine, su intere popolazioni (non necessariamente per il singolo individuo) i benefici sovrastano i possibili effetti negativi. Tra tutti i farmaci in commercio, le statine sono tra i pochi di cui disponiamo di dati certi, solidi e consistenti sulla riduzione della mortalità totale e degli eventi maggiori cardiovascolari nei gruppi di pazienti studiati.

Come mai il rischio di miopatie non era emerso durante le sperimentazioni?

Il trial clinico randomizzato, controllato e in doppio cieco (RCT) è attualmente considerato il miglior metodo per valutare l'efficacia e la pericolosità di un trattamento: la randomizzazione garantisce che i due gruppi messi a confronto siano "sostanzialmente" uguali, il confronto con un gruppo di pazienti trattati con placebo o con un trattamento standard consente di valutare l'efficacia relativa del principio attivo e di annullare l'influenza di eventuali (e frequenti) miglioramenti spontanei, la doppia cecità garantisce che la valutazione dell'incidenza degli endpoint e degli eventi avversi non sia influenzata dal sapere quale trattamento sia stato assunto durante la sperimentazione. Gli RCT sono di fatto degli esperimenti in grado di misurare degli effetti che avvengono nell'ambito di un ben preciso protocollo sperimentale e quindi forniscono risultati validi per una parte opportunamente selezionata della realtà. I pazienti arruolati nei grandi trial sono di solito differenti da quelli che poi noi curiamo in ospedale o in ambulatorio: infatti, sono spesso più giovani, hanno un mi-

nor numero di malattie associate, assumono pochi altri farmaci, sono maggiormente aderenti alla terapia prescritta e conducono uno stile di vita più salubre. I risultati ottenuti con i grandi trial sono i migliori risultati ottenibili, ma forniscono le informazioni ricavate da un ristretto e selezionato gruppo di soggetti che non necessariamente rappresenta la totalità dei pazienti a cui il trattamento, una volta commercializzato, verrà prescritto. Nel caso delle statine, il rischio di miopatie in ambito sperimentale era stato stimato intorno all'1-5% in 5 anni di trattamento e sovrapponibile all'incidenza riscontrata in analoghi pazienti trattati con placebo. Quando però i farmaci sono stati prescritti a milioni di individui con complesse comorbidità, talvolta a dosaggi maggiori di quelli adottati nelle ricerche e approvati dalle autorità regolatorie o con imprevedibili cocktail di farmaci, possono comparire fenomeni troppo rari da essere evidenziati anche in ricerche condotte con un gran numero di pazienti seguiti per molti anni o non verificabili nelle condizioni sperimentali adottate negli RCT. Va infine notato che l'elevato numero di decessi da rabdomiolisi è emerso per una delle statine che non era mai stata studiata per lunghi periodi di tempo.

Le statine sono tutte uguali?

Prima dell'8 agosto avevamo in commercio 5 statine (atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina). Tutte, a dosaggi equivalenti, riducono la colesterolemia totale, la frazione LDL, l'apolipoproteina B e i trigliceridi e, in misura non rilevante, aumentano la frazione HDL. Di una, la pravastatina, disponiamo di dati che dimostrano una riduzione della mortalità in prevenzione primaria (WOSCOPS)⁴ e secondaria (CARE², LIPID³), di un'altra, la simvastatina, sappiamo che riduce la mortalità in prevenzione secondaria (4S)¹, di una, l'atorvastatina, che riduce gli eventi cardiovascolari a breve termine nell'angina pectoris instabile (MIRACL)⁵ e di tre, la lovastatina, la pravastatina e la simvastatina, che riducono la progressione della placca aterosclerotica. Negli ultimi anni è stata dimostrata un'azione pleiotropica che potrebbe spiegare l'effetto positivo sulla mortalità, non giustificato dalla corrispondente riduzione della colesterolemia; questi effetti non sono identici in tutte le statine, ma non disponiamo ancora di prove convincenti che la loro diversa azione si traduca in risultati differenti e rilevanti sul piano clinico.

Cosa fare perché non si verifichino altre situazioni di questo genere?

Innanzitutto bisogna potenziare la farmaco-sorveglianza che, almeno in Italia, è stata sempre sottovalutata come sistema di monitoraggio permanente della sicurezza dei farmaci. Non ci si deve affidare solo alle se-

gnalazioni spontanee dei medici (quali eventi avversi devo segnalare?), ma va attivata un'organizzazione, in cui le Società Scientifiche potrebbero avere un ruolo determinante, capace di formulare ipotesi di lavoro, di svolgere indagini epidemiologiche, di attivare una rete di medici sentinella addestrati a segnalare le reazioni avverse dei farmaci.

In secondo luogo è necessario che il Sistema Sanitario Nazionale, le Aziende Ospedaliere e Locali non deleghino tutto l'aggiornamento dei medici alle industrie farmaceutiche che, ovviamente, tenderanno a presentare il proprio prodotto, anche riportando correttamente i dati disponibili, sotto la luce più favorevole. Con l'avvio dall'anno prossimo in forma ufficiale dei programmi di Educazione Continua in Medicina si giocherà una partita importante, in cui il Sistema Sanitario Nazionale dovrà dimostrare di saper indirizzare l'aggiornamento sui temi realmente utili.

Terzo, andranno ridisegnate, come richiedono le industrie farmaceutiche, le associazioni di informatori scientifici, gli ordini dei medici e le associazioni scientifiche, le leggi che regolano la promozione dei farmaci, in modo tale da ridurre nei medici l'induzione alla prescrizione non adeguatamente motivata.

Quarto, andranno stabilite delle norme che definiscano l'esplicitazione di eventuali conflitti di interessi da parte dei ricercatori, di coloro che scrivono articoli scientifici o presentano relazioni nei congressi.

Come comportarsi con la prescrizione delle statine?

Va tenuto presente un concetto di base: il rischio di effetti indesiderati indotto da un trattamento è costante in una certa popolazione. Se noi trattiamo con quel farmaco i pazienti a cui è indicato, avremo rilevanti vantaggi che controbilanceranno l'incidenza di eventi indesiderati; se invece verrà prescritto a chi ne trarrà poco beneficio, si ottiene, di fatto, un bilanciamento degli effetti indesiderati con quelli terapeutici. Quindi le statine vanno assolutamente prescritte ai pazienti a maggior rischio di incorrere in eventi cardiovascolari e quindi che trarranno mediamente maggiori vantaggi dal trattamento a lungo termine. La Commissione Unica del Farmaco, con la revisione delle Note limitative approvata alla fine dell'anno scorso, ha indicato quali siano i criteri per individuare i pazienti a maggior rischio, a cui prescrivere le statine. Sul Bollettino di Informazione sui Farmaci⁶ è stata pubblicata la carta del rischio cardiovascolare per i soggetti che non hanno avuto un evento cardiovascolare (prevenzione primaria) e per i pazienti con cardiopatia ischemica (prevenzione secondaria). La prima, elaborata da alcune società scientifiche europee (Appendice 1), si basa sui dati raccolti dal Framingham Heart Study ed è stata criticata perché probabilmente sovrastima il rischio, quando applicata alla popolazione italiana, e induce

quindi una sovraprescrizione. Non appena saranno completate, validate e approvate le carte del rischio specifiche della popolazione italiana per la prevenzione primaria, verranno anche adottate dalla Commissione Unica del Farmaco e i medici disporranno di uno strumento ufficiale più appropriato. La carta del rischio in prevenzione secondaria (Appendice 2) è invece stata elaborata sulla base dei dati dello studio GISSI-Prevenzione⁷ e i dati sono quindi direttamente applicabili alla popolazione italiana.

Conclusioni

L'impressione generale è che si sia verificata una reazione eccessiva per un problema certamente grave, ma che sarebbe stato meglio inquadrare nel complesso rapporto tra rischi e benefici di un trattamento. Infatti, a fronte dei 52 decessi finora attribuiti alla cerivastatina (che potrebbero anche aumentare data l'attenzione oggi posta al problema) non vorremmo creare migliaia di decessi, infarti e interventi di rivascolarizzazione dovuti ad una frettolosa sospensione di qualunque terapia con statine. Si potrebbe affermare che, allo stato attuale delle conoscenze, anche per l'inquisita cerivastatina a 0.2 mg/die e senza l'associazione con il gemfibrozil, il rapporto tra benefici e rischi risulta ancora a favore dei primi.

Il consiglio pratico per i pazienti in trattamento con cerivastatina è quindi quello di passare a un'altra statina, avendo accertato, sulla base delle indicazioni proposte dalle Società Scientifiche e recepite dalla Commissione Unica del Farmaco per la rimborsabilità, che il paziente abbia i requisiti di rischio elevato che gli consenta di trarre vantaggio da tale trattamento.

Riassunto

Dopo la sospensione dal mercato della cerivastatina i medici si sono posti alcune domande sull'efficacia e sulla sicurezza delle statine, sul reale rischio di miopatie, sulla comparabilità dell'effetto delle statine in commercio e sui motivi per i quali si possano osservare eventi avversi gravi nonostante numerose ricerche cliniche, l'approvazione da parte delle autorità regolatorie e la commercializzazione del farmaco. In questo articolo, che rappresenta la posizione ufficiale della Federazione Italiana di Cardiologia, oltre ad una sintetica risposta ai quesiti posti dai medici, vengono fornite alcune indicazioni per evitare che si ripetano situazioni analoghe e le informazioni necessarie affinché i medici possano continuare a prescrivere le statine in modo appropriato.

Parole chiave: Cerivastatina; Miopatia; Statine; Sorveglianza post-marketing.

Appendice 1

Come usare la carta del rischio cardiovascolare per i soggetti che non hanno avuto un evento cardiovascolare (v. Nota 13)

La carta può essere utilizzata per stimare il rischio cardiovascolare in soggetti che non hanno avuto un evento cardiovascolare o altra malattia di natura aterosclerotica. La carta è costituita da 4 tabelle.

Per stimare il rischio cardiovascolare assoluto nei successivi 10 anni è necessario innanzitutto prendere in considerazione il sesso e la presenza o assenza di diabete mellito. Se il soggetto è di sesso maschile si fa riferimento alle 2 tabelle superiori, se di sesso femminile alle 2 inferiori; se il soggetto non è affetto da diabete mellito si fa riferimento alle 2 tabelle di sinistra, se invece è diabetico si fa riferimento alle 2 tabelle di destra.

All'interno di ciascuna tabella bisogna individuare la casellina che corrisponde alla combinazione di decennio di età, esposizione al fumo (fumatore/non fumatore), livello di colesterolemia (in mg/dl o in mmol/l), valore della pressione sistolica (mmHg).

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che hanno un rischio > 20% di incorrere in un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. In base al testo della Nota 13, sono rimborsabili i farmaci ipocolesterolemizzanti per quei pazienti che hanno un valore di colesterolemia totale ≥ 190 mg/dl e/o di colesterolemia LDL ≥ 115 mg/dl e un rischio > 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. La colesterolemia deve essere valutata dopo un adeguato intervento dietetico.

Il rischio di un evento cardiovascolare può essere maggiore nei soggetti con iperlipidemia familiare, con familiarità per malattia cardiovascolare, con bassi livelli di colesterolemia HDL, con ipertrigliceridemia, o che hanno un'età vicina al decennio successivo.

La carta può essere anche utilizzata per valutare l'effetto della combinazione dei fattori di rischio nel corso della vita. Una volta individuata la casellina corrispondente alla combinazione dei fattori di rischio di un certo individuo, si può valutare come si modifica il livello del rischio nei decenni successivi se rimane costante l'esposizione ai fattori di rischio. L'effetto indotto dai cambiamenti della colesterolemia, dei valori della pressione arteriosa e della condizione di fumatore sulla modifica del rischio può essere valutato confrontando le caselline che corrispondono a diversi valori di ciascun fattore di rischio.

Appendice 2

Come usare la carta del rischio cardiovascolare per i pazienti con cardiopatia ischemica (v. Nota 13)

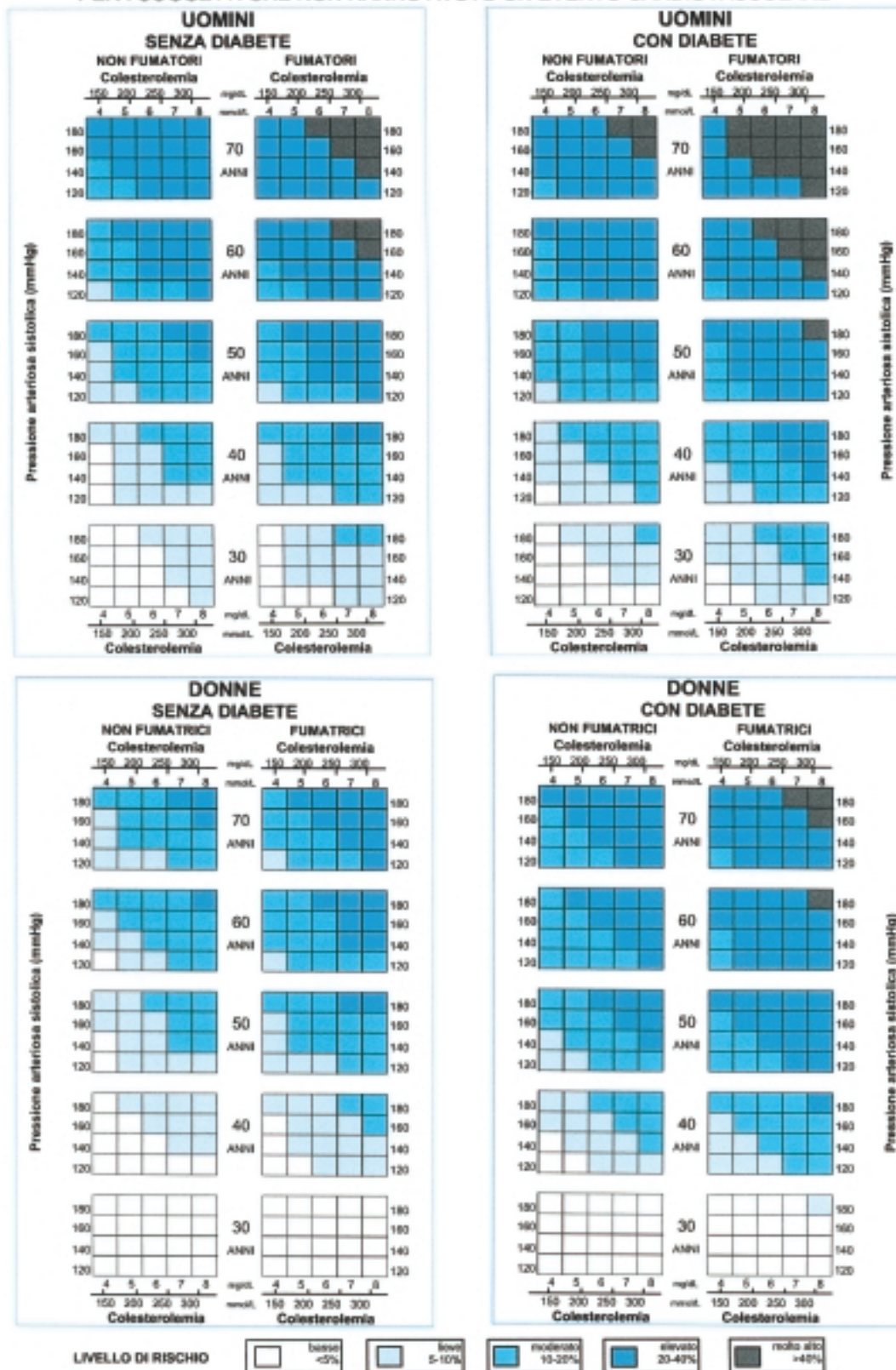
La carta può essere utilizzata per stimare il rischio cardiovascolare (morte, infarto miocardico, ictus cerebrale) in pazienti con cardiopatia ischemica. La carta è costituita da 2 tabelle.

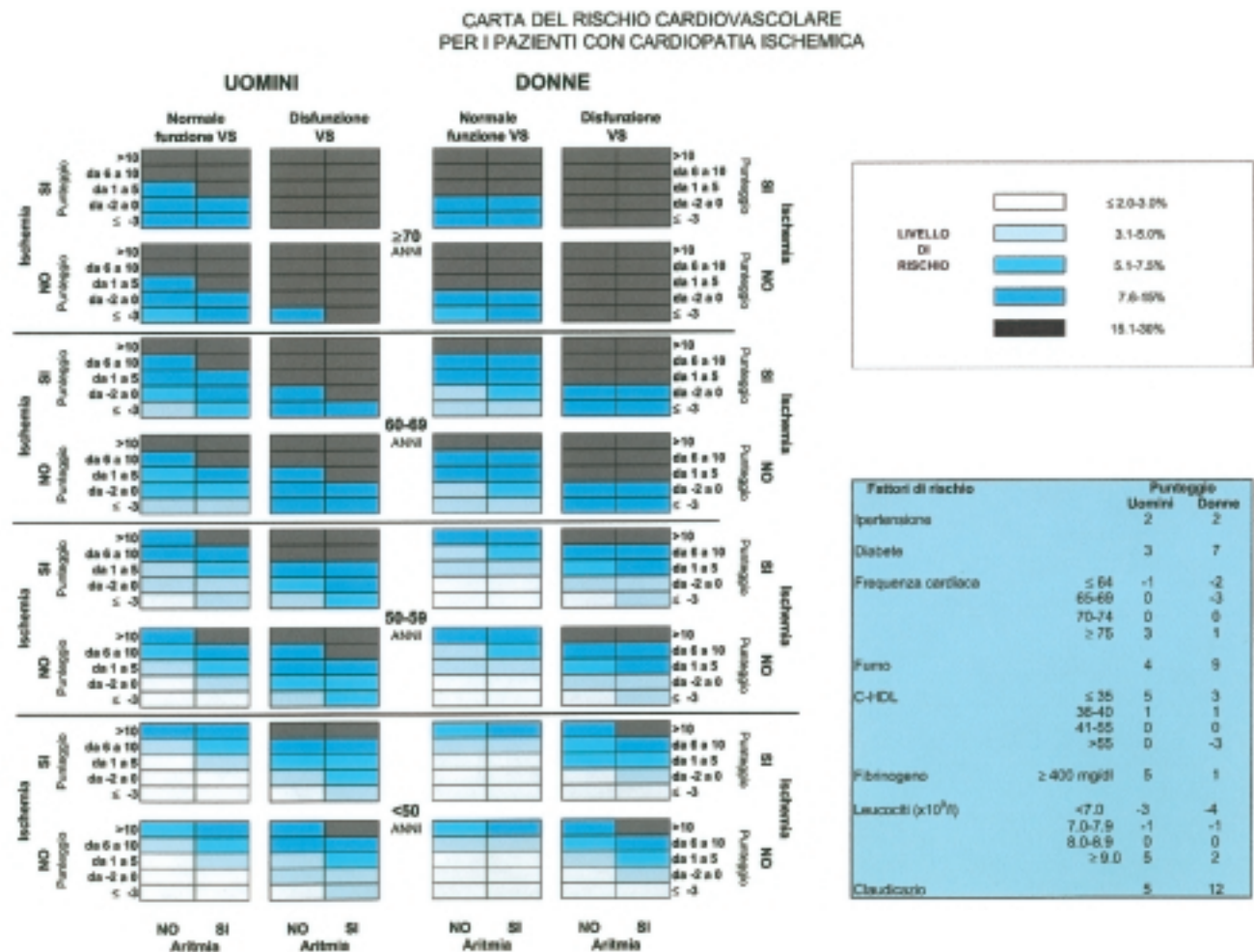
Per stimare il rischio cardiovascolare assoluto nei successivi 4 anni è necessario prendere in considerazione l'eventuale presenza di disfunzione ventricolare sinistra (definita dal riscontro di una frazione di eiezione < 40%), di ischemia residua (angina pectoris a riposo o per minimo sforzo e contemporanea dimostrazione di modificazioni della fase di ripolarizzazione all'ECG), di aritmie ventricolari maggiori (> 10 extrasistoli ventricolari all'ora o *run* di tachicardie ventricolari sostenute o ripetitive) e calcolare la somma dei punteggi dei singoli fattori di rischio (vedi tabella a lato).

All'interno di ciascuna tabella bisogna individuare la casellina che corrisponde alla combinazione di tutte le variabili considerate.

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che hanno un rischio > 5% di incorrere in un evento cardiovascolare maggiore nei successivi 4 anni. In base al testo della Nota 13, sono rimborsabili i farmaci ipocolesterolemizzanti per quei pazienti che

CARTA DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE PER I SOGGETTI CHE NON HANNO AVUTO UN EVENTO CARDIOVASCOLARE





hanno un valore di colesterolemia LDL > 100 mg/dl se a rischio elevato (> 5%) o colesterolemia LDL > 130 mg/dl se a rischio basso (≤ 5%). La colesterolemia deve essere valutata dopo un adeguato intervento dietetico.

L'originale della carta del rischio cardiovascolare in pazienti con cardiopatia ischemica è in corso di pubblicazione sull'*European Heart Journal*, che ha autorizzato il Bollettino di Informazione sui Farmaci a riprodurla. La carta originale prevede 10 livelli di rischio; per renderla omogenea con quella della valutazione del rischio primario e più facilmente applicabile da parte dei medici italiani, dopo aver ottenuto l'autorizzazione degli autori si è deciso di pubblicare una carta in cui vengono presi in considerazione solo 5 livelli di rischio, specificamente aggregati dagli autori stessi.

Bibliografia

1. The 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: 1383-9.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction

in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.

3. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
5. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, et al. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 578-81.
6. Bollettino di Informazione sui Farmaci 2000; 5-6: 31-4.
7. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al, on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations; GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22: 2085-103.