

*Commissione Regionale Farmaco*

(D.G.R. 1209/2002)

*Documento relativo a:*

- Terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ad elevato dosaggio e in associazione ad ezetimibe
- Indicazioni all'utilizzo di acidi grassi omega-3

Novembre 2006

Si ringraziano, per il lavoro svolto, i componenti del sottogruppo della Commissione Regionale del Farmaco che hanno collaborato alla stesura del presente documento:

Dott. Giovanni Vigna, Lipidologo, Azienda Ospedaliera di Ferrara (*coordinatore*)  
Dott.a Giovanna Argnani, Farmacista, Azienda USL Ravenna  
Dott. Luigi Bagnoli, Medico di medicina generale, Azienda USL di Bologna  
Dott. Gianfranco Baggioni, Cardiologo, Azienda USL di Ferrara  
Prof. Carlo Coscelli, Diabetologo, Azienda Ospedaliera di Parma  
Dott. Giuseppe Di Pasquale, Cardiologo, Azienda USL di Bologna  
Prof. Antonio Gaddi, Lipidologo, Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi di Bologna  
Dott.a Monica Lanzoni, Servizio Politica del Farmaco, Assessorato Politiche per la Salute  
Dott. Nicola Magrini, CeVEAS, Modena  
Dott.a Anna Maria Marata, CeVEAS, Modena  
Dott.a Elisabetta Poluzzi, Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci  
Dott. Afro Salsi, Geriatra, Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi di Bologna  
Dott.a Ester Sapigni, Servizio Politica del Farmaco, Assessorato Politiche per la Salute  
Dott.a Valentina Solfrini, Medico di struttura, Azienda USL Bologna

## Terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ad elevato dosaggio e in associazione ad ezetimibe; indicazioni all'utilizzo di acidi grassi omega-3.

### **Premessa**

La nota 13, nella sua ultima formulazione del 18/11/05, prevede l'utilizzo di alcune classi di farmaci nella terapia delle iperlipoproteinemie genetiche (fibrati, statine, simvastatina + ezetimibe ed esteri etilici degli acidi grassi  $\omega$ -3), nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (statine e simvastatina + ezetimibe) e nell'ambito della prevenzione secondaria (statine, simvastatina + ezetimibe e, limitatamente al post-infarto, gli esteri etilici degli a.g.  $\omega$ -3).

Il presente documento intende brevemente analizzare alcune problematiche relative alla Terapia con inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) ad elevato dosaggio e in associazione ad ezetimibe ed inoltre le indicazioni all'utilizzo di acidi grassi omega-3. Altri aspetti relativi alla prescrizione degli ipolipemizzanti sono analizzati nel documento "criteri di interpretazione della nota AIFA n. 13", del Maggio 2005, cui si rimanda.

### **Introduzione**

Il target lipidico (colesterolo LDL) individuato dalle più recenti linee guida e loro aggiornamenti (Grundy 2004, ATP III, ESC 2003, AHA/ACC 2006) propone livelli decisamente inferiori rispetto al passato.

#### ***Tabella 1: Obiettivi di colesterolo LDL da raggiungere con misure comportamentali e farmacologiche***

Categoria di rischio	Obiettivo di C-LDL	Livello inizio terapia comportamentale	Livello inizio terapia farmacologica
<b>Rischio CV a 10 anni molto elevato (&gt;30-40%, CHD ed equivalente)</b>	< 70 mg/dl	≥ 100 mg/dl	tra 70-100 mg/dl: opzionale
<b>Rischio CV a 10 anni elevato (&gt;20%, CHD ed equivalente)</b>	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
<b>Rischio CV a 10 anni moderatamente elevato (10-20%)</b>	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl tra 100-130 mg/dl: opzionale
<b>Rischio CV a 10 anni moderato (&lt;10%)</b>	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl
<b>Rischio CV a 10 anni basso (&lt;10% e 0-1 fattori di rischio)</b>	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl tra 160-189 mg/dl: opzionale

*Legenda: CHD (Coronary Heart Disease) comprende infarto miocardico, angina pectoris, pregresse procedure di rivascularizzazione coronarica, evidenza strumentale di coronaropatia; le condizioni di rischio CHD equivalente comprendono le manifestazioni cliniche e l'evidenza strumentale di aterosclerosi non-coronarica (carotidea, aortica, degli arti inferiori) ed inoltre il diabete; rischio CV molto elevato: soggetti con malattia cardiovascolare (CV) e: 1) plurimi fattori di rischio, 2) unico fattore di rischio grave e mal controllato, 3) sindrome metabolica, 4) sindromi coronariche acute*

Nei soggetti a rischio elevato o molto elevato di malattie cardiovascolari (affetti da coronaropatia o altra manifestazione clinica di aterosclerosi, diabetici, iperlipemici familiari, soggetti con rischio cardiovascolare globale > 20% in base alle carte di rischio ISS) viene proposto come obiettivo il raggiungimento di colesterolemia LDL < 100 mg/dl. La letteratura internazionale più recente suggerisce come goal terapeutico livelli di LDL-C inferiore a 70 mg/dl nel caso il paziente presenti livelli lipidici prossimi a tale valore (tra 70 e 100 mg/dl) e sia presente un rischio estremamente elevato<sup>1</sup>.

La correlazione documentata nei trial controllati e randomizzati (RCT) con ipolipemizzanti indica una regressione pressochè lineare tra LDL-colesterolo e manifestazioni cliniche cardiovascolari fino a tali livelli. Ciò può suggerire l'utilizzo delle statine più potenti ai dosaggi massimi previsti (tabella 1), valutandone il rapporto rischio/beneficio e controllandone periodicamente la tollerabilità.

Verranno considerati in questa sede i trattamenti con statine ad elevato dosaggio che con maggior frequenza potrebbero dar luogo ad effetti avversi: Simvastatina 80 mg, Atorvastatina 80 mg (dosaggio attualmente non disponibile in Italia), Rosuvastatina 40 mg. Alcuni di tali farmaci e dosaggi sono stati oggetto di particolare attenzione da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Infine verrà brevemente discussa l'associazione ezetimibe-simvastatina.

<sup>1</sup> Grundy SM, et al. Circulation 2004;110:227-239.

La tabella 2 presenta l'effetto delle singole statine ai vari dosaggi in termini di riduzione percentuale del colesterolo LDL. Va sottolineato che la rosuvastatina, benché caratterizzata da maggiore efficacia ipocolesterolemizzante, non dispone di studi clinici randomizzati a lungo termine su end-point clinicamente rilevanti.

Alcuni farmaci ipolipemizzanti sono attualmente sottoposti a monitoraggio intensivo di farmacovigilanza delle reazioni avverse: atorvastatina 40 mg, rosuvastatina a tutti i dosaggi e simvastatina + ezetimibe a tutti i dosaggi).

**Tabella 2: Riduzione percentuale del colesterolo LDL con le diverse statine (dati riassuntivi di 164 trial clinici randomizzati)**

Statina	Posologia giornaliera (mg)				
	5	10	20	40	80
<b>Atorvastatina</b>	31%	37%	43%	49%	55%*
<b>Fluvastatina</b>	10%	15%	21%	27%	33%
<b>Lovastatina</b>	---	21%	29%	37%	45%
<b>Pravastatina</b>	15%	20%	24%	29%	33%
<b>Rosuvastatina</b>	30%	43%	48%	53%	58%
<b>Simvastatina</b>	23%	27%	32%	37%	42%

(da Law MR, BMJ 2003; 326:1423)

\*dosaggio attualmente non disponibile in Italia

Gli studi finora condotti hanno documentato un possibile vantaggio clinico delle statine ad elevato dosaggio anche nel breve-medio termine, in soggetti con sindrome coronarica acuta (SCA: infarto miocardico e angina instabile)<sup>2</sup>. D'altra parte esiste la frequente necessità di utilizzare alti dosaggi di statine nei soggetti con iperlipemia familiare.

E' tuttavia necessario considerare:

- che la potenza ipocolesterolemizzante di una statina cresce in maniera relativamente modesta per incrementi sostanziali della posologia (una regola empirica, quantunque semplicistica, indica un effetto ipocolesterolemizzante addizionale di circa il 5-6% per ogni raddoppio della posologia, tabella 1),
- che gli effetti avversi da statine (patologici: miotossicità ed epatotossicità), come per tutti i farmaci, sebbene minimi sono almeno in parte dose-dipendenti,
- che i soggetti con SCA sono spesso sottoposti a una politerapia, e che alcune associazioni farmacologiche, così come l'età avanzata, possono favorire la comparsa di effetti avversi da statine.

### **Monoterapia con statine ad elevato dosaggio.**

Possono essere proposte le seguenti indicazioni terapeutiche per le statine più potenti ad elevata posologia:

- ipercolesterolemie familiari e iperlipemia familiare combinata in cui il trattamento convenzionale con i dosaggi standard di statine non raggiunga l'obiettivo terapeutico (C-LDL <100 mg/dl o < 130 mg/dl, in rapporto alla classe di rischio) (suggeribile un setting specialistico),
- soggetti di età < 75-80 anni con SCA e adeguata aspettativa di vita (indicazione opzionale da considerare in un setting specialistico),
- soggetti con grave aterosclerosi polidistrettuale o comunque a rischio cardiovascolare molto elevato (orientativamente > 30-40%) e colesterolo LDL prossimo a 100 mg/dl con statine a dosaggi convenzionali (con obiettivo colesterolemia-LDL < 70 mg/dl).

Si considera non adeguato l'utilizzo di statine ad elevato dosaggio nei seguenti contesti:

<sup>2</sup> Schwartz et al. JAMA 2001; 285:1711-18. Cannon et al. N Engl J Med 2004;350:1495-1504

- in prima istanza, alla prima prescrizione
- nel soggetto con età > 80 anni
- se è presente inadeguata aderenza alla terapia o qualora il paziente si sottragga ad un regolare monitoraggio clinico ed ematochimico
- nel soggetto con precedenti reazioni avverse a statine.

Deve essere suggerita prudenza nell'utilizzo di tali terapie a dosi massimali, Simvastatina 80 mg, Atorvastatina 80 mg (dosaggio tuttora non disponibile in Italia) e Rosuvastatina 40 mg, e si ritiene raccomandabile che la prescrizione avvenga su indicazione di centri specialistici.

L'avvio a centri specialistici dovrebbe essere suggerito in pazienti con livelli molto elevati di LDL o con altre forti anomalie dell'assetto lipidico.

Inoltre nei soggetti in terapia con statine ad alte dosi occorre monitorare periodicamente parametri clinici (sintomi muscolari e altre manifestazioni obiettivabili, CPK e transaminasi con valutazione a 1 mese, poi 3 mesi, infine ogni 6 mesi dopo l'inizio della terapia)<sup>3</sup>.

---

<sup>3</sup> Tuttavia non va dimenticato che anche per le dosi inferiori delle differenti statine vanno periodicamente interrogati i pazienti relativamente a possibili disturbi (es. miopatie, ...) ed eseguiti controlli laboratoristici di sicurezza.

### **Associazione ezetimibe + simvastatina**

Ezetimibe è un nuovo principio attivo ipolipemizzante, inibitore dell'assorbimento di colesterolo dietetico e biliare, attualmente disponibile in associazione con la simvastatina, con cui possiede un effetto sinergico.; i suoi effetti su morbilità o mortalità cardiovascolare non sono ancora stati stabiliti. Indicazioni terapeutiche sono: ipercolesterolemia, ipercolesterolemia familiare omozigote e sitosterolemia omozigote.

Come per tutti gli ipolipemizzanti, è raccomandata l'osservanza di un appropriato regime dietetico; le combinazioni ezetimibe 10 mg + simvastatina 10/20/40 mg sono somministrate una volta al giorno, a qualsiasi ora, anche assieme al cibo. Non sono necessari aggiustamenti posologici in base al sesso, all'età (non raccomandabile comunque in età pediatrica) o in pazienti con moderata insufficienza epatica o renale.

Ezetimibe non interferisce con il citocromo P450, riducendo in tal modo il rischio di interazione con altri farmaci; si sottolinea, comunque, che

- la preparazione contenente ezetimibe deve essere somministrata 2 ore prima o 4 ore dopo colestiramina o altra resina legante i sali biliari,
- non ne è consigliata l'associazione con i fibrati (non valutata in trials clinici) nè con la ciclosporina (possibile incremento dei livelli plasmatici)

Indicazioni all'utilizzo della combinazione ezetimibe + simvastatina:

- mancato raggiungimento del target lipidico prefissato in soggetti già trattati con statine (in rapporto alla classe di rischio)
  - in particolare nei soggetti già in trattamento con simvastatina,
  - non vi sono particolari ragioni per preferirla alle statine più potenti in monoterapia, se non la presenza di effetti indesiderati/avversi dose-correlati,
- terapia dei soggetti che hanno presentato reazioni avverse alle statine a dosaggio intermedio o elevato, in questo caso al solo dosaggio 10 mg di ezetimibe + 10 mg di simvastatina

**Controindicazioni:** ipersensibilità all'ezetimibe (rash, etc.), inspiegabile o moderato-grave aumento delle transaminasi (non è noto se vi siano casi di iperCPKemia direttamente correlati), gravidanza (non è stato adeguatamente valutato in tale situazione e durante l'allattamento come tutti gli ipolipemizzanti); prudenza va utilizzata in soggetti trattati con ciclosporina.

**Monitoraggio di laboratorio:** il monitoraggio dei parametri di sicurezza non è strettamente necessario per ezetimibe in monoterapia. In associazione con statine, il monitoraggio degli enzimi epatici e CPK è raccomandato all'inizio della terapia, poi in accordo con le raccomandazioni per le statine.

### **Indicazioni all'utilizzo degli ac. grassi polinsaturi $\omega$ -3**

Gli acidi a catena lunga derivati dal pesce, eicosapentaenoico (20:5, EPA), docosapentaenoico (22:5, DPA), e docosaesaenoico (22:6, DHA) e l'acido  $\alpha$ -linolenico (18:3, ALA) a catena corta e di origine vegetale appartengono alla famiglia degli acidi grassi poliinsaturi  $\omega$ -3, definiti essenziali poiché l'uomo è incapace di sintetizzarli. Specifiche categorie di soggetti quali i neonati prematuri, alcuni soggetti con ipertensione arteriosa o diabete, in alcuni casi gli anziani, per una ridotta capacità di allungare e desaturare l'ac.  $\alpha$ -linolenico, sono ulteriormente dipendenti dall'introduzione di  $\omega$ -3 a lunga catena con la dieta.

L'osservazione che popolazioni con alimentazione ricca di pesce presentano minore mortalità cardiovascolare ha fatto considerare l'utilizzo di tali composti nella prevenzione dell'infarto miocardico.

Alcuni studi osservazionali confermano questa ipotesi mentre i trial randomizzati e controllati (dieta a base di pesce o integrazione alimentare/farmacologica con a.g.  $\omega$ -3) hanno fornito risultati contrastanti. Vi sono pochi studi non conclusivi sull'efficacia degli  $\omega$ -3 in prevenzione primaria,; tali studi mostrano che gli  $\omega$ -3 alla dose di 3-4 g/die o superiori possono ridurre la trigliceridemia totale del 30-40%, mentre il colesterolo LDL non viene modificato (anzi può subire un transitorio incremento, in particolare se la trigliceridemia è particolarmente elevata).

Gli studi in prevenzione secondaria sono più numerosi; in particolare lo studio Gissi-Prevenzione<sup>4</sup> () ha dimostrato che l'assunzione di 1g di  $\omega$ -3/die per 3.5 anni in pazienti con recente infarto miocardico acuto evita 1-2 nuovi eventi ogni 100 pazienti trattati. ; la riduzione degli eventi era da attribuirsi principalmente alla morte improvvisa. Una recente metanalisi non conferma in modo completo i risultati positivi osservati nel GISSI-prevenzione<sup>5</sup>.

I meccanismi patogenetici chiamati in causa per questi effetti cardio-protettivi sono soprattutto quelli antiaritmici, ma anche antitrombotici, di miglioramento della funzione endoteliale e di riduzione della pressione arteriosa.

Sono disponibili in commercio vari concentrati di oli di pesce in perle (contenenti EPA e DHA in forma di trigliceridi naturali a concentrazione molto variabile fra singoli prodotti), classificati come dietetici o OTC e a totale carico del cittadino. Sono inoltre disponibili prodotti contenenti etil-esteri degli ac. grassi  $\omega$ -3 a elevata concentrazione di principio attivo (85-90%), che richiedono la prescrizione medica e sono rimborsati dal SSN limitatamente alle indicazioni descritte nella nota 13.

Indicazioni all'utilizzo di ac. grassi  $\omega$ -3:

- Nel caso di ipertrigliceridemia o iperlipidemia combinata (in quest'ultimo caso necessariamente in associazione con le statine), dopo che i provvedimenti dietetici e comportamentali (abolizione dell'alcool, calo ponderale se sovrappeso o obesità, riduzione del contenuto di carboidrati ad alto indice glicemico nella dieta, aumento del consumo di pesce) non abbiano ottenuto effetto adeguato: posologia 1 g 3 vv. al dì di etil-esteri ad elevata concentrazione. Si consideri, comunque, l'ipotesi prioritaria di utilizzo dei fibrati per le medesime indicazioni.
- In soggetti con pregresso infarto miocardico acuto: posologia 1g al dì.

Avvertenze:

- Gli ac. grassi  $\omega$ -3 non sono indicati nel trattamento delle ipercolesterolemie isolate;
- alle dosi elevate gli ac. grassi  $\omega$ -3 possono dare interazioni (per potenziamento degli effetti) con gli anticogulanti.

<sup>4</sup> Marchioli et al. Circulation 2002;105:1897-903

<sup>5</sup> Hooper L, et al. BMJ 2006, doi:10.1136/bmj.38755.366331.2F