

SERIE EDITORIALE

# **Disease** **M**anagement

SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA GENERALE

## **La (nuova) nota 13 AIFA e i suoi effetti professionali, clinici ed economici**

**V. Atella, A. Battaglia, F. Belotti, O. Brignoli, C. Cricelli,  
A. Filippi, S. Giustini, A. Pasqua, A. Piano Mortari, G. Medea**



SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

## Autori

Vincenzo Atella<sup>1</sup>, Alessandro Battaglia<sup>2</sup>, Federico Belotti<sup>1</sup>, Ovidio Brignoli<sup>2</sup>, Claudio Cricelli<sup>2</sup>, Alessandro Filippi<sup>2</sup>, Saffi Giustini<sup>2</sup>, Alessandro Pasqua<sup>3</sup>, Andrea Piano Mortari<sup>1</sup>, Gerardo Medea<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Facoltà di Economia, Università di Tor Vergata, Roma*

<sup>2</sup> *Società Italiana di Medicina Generale, Firenze*

<sup>3</sup> *Istituto di Ricerca Health Search, Firenze*

© Copyright 2011 by Pacini Editore SpA – Pisa

*Realizzazione editoriale e progetto grafico*

Pacini Editore

Via A. Gherardesca 1

56121 Pisa

[www.pacineditore.it](http://www.pacineditore.it)

[info@pacineditore.it](mailto:info@pacineditore.it)

*Fotolito e Stampa*

Industrie Grafiche Pacini – Pisa

La pubblicazione è resa possibile grazie al contributo incondizionato di TEVA Italia

Edizione fuori commercio. Omaggio per i Signori Medici

*Marketing Dpt Pacini Editore Medicina*

Andrea Tognelli – Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 31 30 255 – [atognelli@pacineditore.it](mailto:atognelli@pacineditore.it)

Fabio Poponcini – Sales Manager

Tel. 050 31 30 218 – [fpoponcini@pacineditore.it](mailto:fpoponcini@pacineditore.it)

Manuela Mori – Advertising Manager

Tel. 050 31 30 217 – [mmori@pacineditore.it](mailto:mmori@pacineditore.it)

*Redazione*

Lucia Castelli – Tel. 050 31 30 224 – [lcastelli@pacineditore.it](mailto:lcastelli@pacineditore.it)

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web [www.aidro.org](http://www.aidro.org)



Finito di stampare nel mese di Novembre 2011  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)



---

# Indice

Presentazione e Introduzione .....	5
1. Novità e differenze tra la vecchia e la nuova nota 13.....	7
2. La nuova nota 13 semplifica (o complica?) la gestione del RCV? ....	9
3. Iter gestionale pratico delle dislipidemie e del RCV alla luce della nuova nota 13.....	15
4. La nuova nota 13: diamo i numeri .....	19
5. Un problema scottante: terapia con le statine e appropriatezza/aderenza terapeutica.....	23
6. Efficacia e sicurezza delle statine generiche o equivalenti .....	25
7. Nuova nota 13 e possibile impatto economico.....	29
Allegato 1. Testo originale della nuova nota 13.....	37



## PRESENTAZIONE E INTRODUZIONE

A luglio di quest'anno l'AIFA ha pubblicato una nuova versione della nota 13, con modifiche che comportano impatti notevoli sulla salute della popolazione e sulle abitudini prescrittive dei medici di medicina generale (MMG); modifiche che non possono, in ogni caso, essere interpretate come una mera evoluzione di decisioni burocratiche e regolatorie e che vanno discusse non solo nei loro aspetti scientifici, ma anche in relazione agli interessi di salute dei cittadini.

I fatti salienti della nuova nota sono due: l'estensione della rimborsabilità delle statine al rischio moderato e l'abolizione della carte del rischio (Istituto Superiore di Sanità, ISS – Progetto Cuore). Quest'ultimo ci ha creato invero qualche perplessità, ma ci stiamo interrogando se il nuovo sistema, ancorché efficace, non sia in realtà più gradito e semplice da utilizzare.

Per quanto riguarda, invece, l'estensione della prescrizione delle statine al rischio moderato è forse una delle poche buone notizie nel mondo sanità, sempre più afflitta da una cronica carenza di risorse.

La vecchia nota 13 era stata, infatti, determinata dalla necessità di razionare le risorse – allora considerevoli – assorbite dalla prescrizione delle statine, finalizzandole all'obiettivo di concentrare l'allocazione sui soggetti ad alto rischio.

Ma da quando si sono liberate risorse legate alla genericazione, l'AIFA ha accolto nei fatti la nostra richiesta circa l'abbassamento della soglia del rischio ai fini della rimborsabilità delle statine a favore di un maggior numero di cittadini.

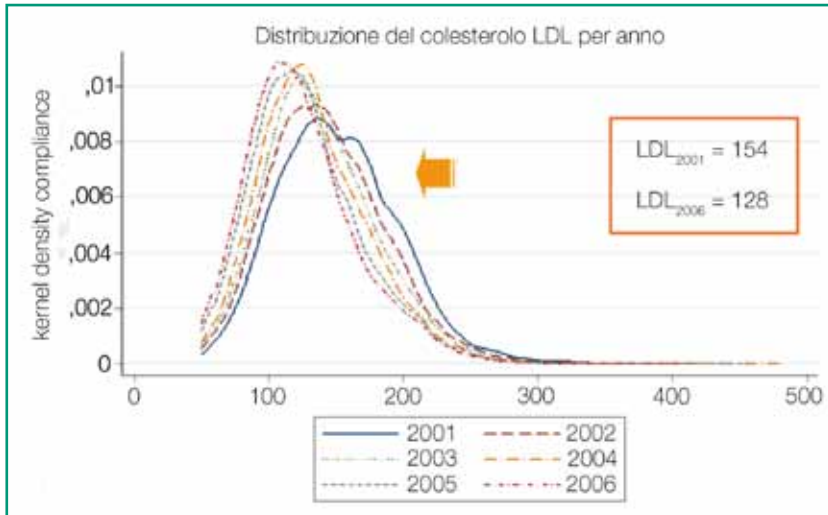
È noto che i soggetti con RCV più elevato traggono il maggior beneficio dagli interventi di prevenzione cardiovascolare individuale.

L'estensione al rischio moderato della rimborsabilità delle statine (memori del fatto che la maggior parte degli eventi CV avvengono proprio in questa fascia di soggetti) offre di fatto una straordinaria opportunità di intervento sulla salute della popolazione e sulla prevenzione cardiovascolare.

Infatti, la colesterolemia della popolazione di questo paese si è sensibilmente e omogeneamente ridotta, grazie anche a un uso appropriato dei farmaci (Fig. 1) ed è un fatto di estrema importanza se consideriamo che per ogni riduzione della colesterolemia LDL di circa 39 mg/dl (1 mmol/l) si assiste a una riduzione del rischio relativo di morte per malattia coronarica del 20% circa, indipendentemente dai livelli lipidici iniziali<sup>1</sup>.

È per questi motivi, che al di là di qualsiasi ulteriore ragionamento clinico e/o scientifico, consideriamo questa circostanza una straordinaria occasione di ricerca sul campo.

Come facciamo ormai da molti anni, abbiamo cominciato ad attivare tutti i nostri strumenti per osservare se gli obiettivi attesi di una iniziativa sanitaria di questa portata possono realmente essere raggiunti nei prossimi anni ... e a quale prezzo.



**FIGURA 1.**  
Distribuzione del colesterolo LDL <sup>2</sup>.

Intendiamo valutare, nei prossimi mesi, come questo intervento modificherà la prevalenza degli eventi e/o la loro tipologia, l'evoluzione dei costi, l'incidenza di ricoveri ospedalieri, dimostrando su un campione di milioni di persone la bontà e i benefici di una così importante decisione regolatoria.

Riteniamo che le istituzioni sanitarie del nostro paese debbano prendere atto di questa iniziativa e sostenerla perché essa è in grado di dare una sostanziale ennesima dimostrazione di come, dalla sinergia tra un comparto professionale e le autorità sanitarie, possano determinarsi risultati in grado di modificare miglioramenti sensibili della salute della popolazione, con un impiego oculato di risorse, utilizzando i vantaggi della generizzazione, e diminuendo le risorse assorbite dai ricoveri ospedalieri.

Nell'attesa di questi affascinanti sviluppi, la cosa più importante e urgente da fare era fornire ai MMG (e non solo ad essi) uno strumento semplice e di agile lettura per aiutarli a meglio comprendere i contenuti della nota, e facilitarne la sua concreta applicazione. Magari anche segnalando qualche incongruenza scientifica o difficoltà interpretativa, ma solo per capire e aiutare l'ente regolatorio a migliorarla piuttosto che tentare maldestramente di demolirla *tout-court*.

Infine, una riflessione: abbiamo contrastato e odiato la nota 13 fin dal suo apparire. L'abbiamo fatta cambiare più volte. Non ci ha mai totalmente soddisfatto. Ma l'abbiamo sempre applicata "senza se e senza ma", rispettando le regole prescrittive. E così sarà anche per questa ultima edizione. Con un'unica sostanziale differenza: la MG diventerà d'ora in avanti (grazie ai potenti mezzi di raccolta dati di cui essa si è dotata) un attento punto di osservazione dell'impatto delle nuove regole prescrittive sulla salute pubblica e sulla spesa sanitaria. E vi garantiamo che da questo punto di vista siamo, al di là di ogni ragionevole dubbio, estremamente ... determinati e curiosi.

## Capitolo 1

# NOVITÀ E DIFFERENZE TRA LA VECCHIA E LA NUOVA NOTA 13

Principali differenze della nuova nota 13 rispetto alla precedente:

1. Viene eliminato il calcolo del rischio cardiovascolare (RCV) secondo il Progetto Cuore dell'ISS per la prescrivibilità in prevenzione primaria: il set di fattori di rischio (FR) viene ampliato e la valutazione del rischio è "sommatoria" (2 o più FR) e non più probabilistica (rischio globale > 20% a 10 anni). In particolare, non compare più il limite dei 70 anni tra i parametri di valutazione del RCV (limite presente se si utilizzava l'algoritmo).
2. Il target per la terapia ora è solo il colesterolo LDL (C-LDL).

Novità introdotte con l'ultima versione della nota 13:

1. si introducono tre categorie di stratificazione/rimborsabilità per le forme di ipercolesterolemia poligeniche: rischio moderato, alto e molto elevato; la prima riguarda la prevenzione primaria, mentre le altre due la secondaria (incluso il diabete considerato situazione a rischio equivalente alla secondaria);
2. per la prevenzione primaria si passa dalla percentuale di rischio alla presenza di due o più FR: ai FR già presenti nell'algoritmo cuore (ipertensione, fumo di sigaretta, HDL, età) si aggiunge la familiarità per infarto miocardico precoce in familiare di 1° grado (prima dei 55 nei maschi e dei 65 nelle femmine);
3. a differenza della nota precedente, sono esplicitati il target del C-LDL per il rischio moderato (< 130 mg/dl in prevenzione primaria nelle forme poligeniche con almeno 2 FR), e per il rischio molto elevato in prevenzione secondaria (< 70 mg/dl);
4. i soggetti in prevenzione secondaria con rischio molto alto devono essere trattati fin dall'inizio con statine di secondo livello (ed eventualmente con l'aggiunta di ezetimibe) con il preciso obiettivo di raggiungere valori di colesterolemia LDL inferiori a 70 mg/dl;
5. tra le condizioni per la stratificazione del rischio alto o molto alto (prevenzione secondaria) è stato inserito l'aneurisma dell'aorta addominale e l'aterosclerosi carotidea sintomatica (nel rischio alto), la sindrome metabolica e i fattori di rischio multipli o scarsamente controllati (nel rischio molto alto), anche se stranamente non viene citato il by-pass aortocoronarico, probabilmente ricompreso nella cardiopatia ischemica;
6. gli acidi grassi omega-3 non sono più rimborsabili per la dislipidemia nel post-IMA a carico del SSN. Tuttavia in una recente precisazione dell'AIFA<sup>3</sup> circa la rimborsabilità degli omega-3, è stato chiarito che questa molecola può essere prescritta a carico del SSN (ma senza nota 13) nei soggetti con malattia coronarica, a giudizio del medico curante. Uno studio Italiano ha infatti dimostrato che questa molecola induce un dimezzamento

del rischio di morte improvvisa a causa dell'effetto antiaritmico<sup>4</sup>. Nella nuova nota la rimborsabilità degli acidi omega-3 è invece prevista solo in alcune dislipidemie familiari, e precisamente nella iperlipidemia familiare combinata in associazione a statine di secondo livello, nelle iperchilomicronemie e nelle gravi ipertrigliceridemie, associate a fibrati, e nelle iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) che presentino livelli di trigliceridi > 500 mg/dl;

7. i farmaci ipolipemizzanti sono divisi in:
  - a. statine di 1° livello (che inducono un abbassamento del C-LDL tra il 10 e il 35%): simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina, lovastatina;
  - b. statine di 2° livello: (che inducono un abbassamento del C-LDL tra il 38 e il 55%): simvastatina 80 mg, atorvastatina, rosuvastatina. In caso di mancato raggiungimento del target con una statina di I livello viene indicato il passaggio a una statina di II livello;
  - c. farmaci di associazione in caso di non raggiungimento del target alla massima dose tollerata di statina (sia di 1° che di 2° livello) o la non possibilità di somministrare la dose ottimale di statina per la comparsa di intolleranza: ezetimibe (che induce una ulteriore riduzione del C-LDL del 15-20%, qualunque sia la dose della statina associata);
  - d. omega-3 etilesteri per le iperchilomicronemie e le ipertrigliceridemie;
  - e. fibrati la cui rimborsabilità è invece limitata alle dislipidemie familiari con iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie (bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil);
8. nelle rare forme familiari si consiglia di partire con una statina di 2° livello a dosaggio massimo, più eventuale omega-3, ezetimibe o fibrati;
9. viene concessa la rimborsabilità delle statine anche:
  - a. nell'IRC (con clearance < 60 ml/min o superiore, purché con proteinuria stabile, ma non se la clearance è < 15 ml/min; il target di C-LDL è fissato a < 100 mg/dl; l'unica statina rimborsabile, in questo caso, è l'atorvastatina (+ gli omega-3 in caso di trigliceridi > 500 mg/dl);
  - b. nelle iperlipemie indotte da farmaci (immunosoppressori compresi gli steroidi, anti-retrovirali e inibitori dell'aromatasi; il target di C-LDL in questo caso non è stato precisato; sono rimborsate le statine sia di 1° sia di 2° livello).



# LA NUOVA NOTA 13 SEMPLIFICA (O COMPLICA?) LA GESTIONE DEL RCV?

(Aspetti positivi e criticità interpretative, gestionali/scientifiche)

Di seguito sono elencate alcune criticità/difficoltà interpretative oltre ad alcuni vantaggi pratici che derivano da un'analisi approfondita della nuova nota 13.

## Aspetti positivi

La nuova nota 13:

1. evita al medico di ricorrere all'uso di algoritmi e gli consente di effettuare velocemente una valutazione del rischio, grazie alla semplice consultazione di alcune tabelle oppure anche solo mnemonicamente;
2. consente un allargamento della rimborsabilità a carico del SSN in prevenzione primaria nei soggetti con RCV moderato compreso tra il 10% e il 20%, prima esclusi (era la causa di maggiore lamentela da parte dei MMG).

## Incongruenze/difficoltà interpretative

**NB: Il commento alle incongruenze della nota e la loro possibile soluzione proposta dagli autori non è impegnativa per il lettore. Resta inteso che l'interpretazione finale e l'applicazione della nota stessa (in assenza di ulteriori chiarimenti da parte dell'ente regolatorio) rimangono di diretta responsabilità del medico prescrittore.**

1. Nella tabella, ai fini della stratificazione del RCV per le ipercolesterolemie poligeniche, si definiscono i pazienti con rischio moderato coloro che sono portatori di 2 o più fattori di rischio, mentre nel testo esplicativo si afferma che sono "considerati a rischio moderato i pazienti che presentano più di 2 fattori di rischio", quindi a partire da 3 (a nostro parere, come nelle linee guida ATP III, è valida la prima ipotesi →  $\geq 2$  fattori).
2. Non è chiaramente esplicitato (ma nemmeno negato) che le associazioni precostituite simvastatina-ezetimibe siano prescrivibili a carico del SSN (a nostro parere sì).
3. Nell'iperlipidemia familiare combinata (in cui è presente ipertrigliceridemia) è consentito l'uso degli omega-3, ma non quello dei fibrati (si tratta forse di un refuso).
4. C'è una difficoltà interpretativa circa l'uso dei fibrati: nella prima tabella riassuntiva (dal titolo "Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 2") il loro uso è limitato alle iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie in associazione a omega-3, non essendo chiaro se tale associazione sia una *conditio sine qua non* ai fini della rimborsabilità (a nostro parere no).

5. Nelle “iperlipidemie in pazienti con IRC” una delle soglie d’intervento è così descritta “se livelli di C-LDL < 100 mg/dl, trigliceridi  $\geq$  200 mg/dl e colesterolo non HDL (colesterolo totale meno HDL)  $\geq$  130 mg/dl, trattare con atorvastatina”. La frase appare un po’ confusiva; forse il significato voleva essere il seguente: “se nonostante sia stato raggiunto il target di C-LDL < 100 mg/dl, ma i trigliceridi sono comunque  $\geq$  200 mg/dl e il colesterolo non HDL (colesterolo totale meno C-HDL)  $\geq$  130 mg/dl, trattare con atorvastatina”.
6. Nel caso dell’IRC per livelli di trigliceridi > 500 mg/dl si afferma nella relativa tabella che è appropriata la terapia con omega-3, mentre nel testo esplicativo si citano solo i fibrati (potrebbe trattarsi di un refuso, poiché le due terapie si integrano e non si escludono vicendevolmente).
7. Nella tabella “Dislipidemie indotte da farmaci”, si dichiara che sono rimborsate le “statine di 1° e 2° livello”, mentre nel testo esplicativo (paragrafo 4) nel caso degli antiretrovirali si parla anche di omega-3 (se è presente ipertrigliceridemia) (a nostro parere è un refuso e nella tabella bisogna considerare anche gli omega-3).
8. Sempre nel paragrafo 4 (“Dislipidemie indotte da farmaci”), la nota non indica i target terapeutici per i trigliceridi e il C-LDL, o meglio fa riferimento a quelli della “ipercolesterolemia poligenica”, come se anche per i soggetti che assumono farmaci che inducono dislipidemia debba essere valutato il RCV ai fini della rimborsabilità dei farmaci con nota 13 (il che contraddice il concetto che questa classe di pazienti è di per sé ad alto RCV) (a nostro parere e sulla base della letteratura il target per questi pazienti è sempre < 100 mg/dl).

## Criticità gestionali

1. Le prescrizioni dei vari farmaci antidislipidemici variano da un gruppo a rischio all’altro: ciò potrebbe comportare la necessità di una frequente consultazione del testo della nota (salvo l’aiuto di supporti informatici).
2. L’indicazione di target di C-LDL in un documento ufficiale “regolatorio”, quindi con finalità diverse da quelle di una linea guida, potrebbe esporre a rischi medico-legali in caso di prescrizione inefficace o non appropriata, oppure (come spesso accade) qualora non si raggiungesse l’obiettivo; tuttavia rileviamo che non è stato indicato il target del C-LDL nelle dislipidemie familiari come nelle iperlipemie indotte da farmaci.
3. Nelle considerazioni riassuntive si suggerisce di aumentare progressivamente il dosaggio delle statine nei pazienti a rischio moderato, il che potrebbe indurre a più visite di controllo e alla prescrizione di un maggior numero di analisi. Inoltre, reiterate consultazioni e aggiustamenti delle dosi potrebbero provocare una minore persistenza in terapia.
4. Non è chiaro se la nota è retroattiva. Se così fosse bisognerebbe rivedere tutte le terapie in corso (il problema riguarda soprattutto gli omega-3 (IRC e post-infartuati anche se per quest’ultimo problema c’è stata la precisazione di cui si è riferito nel capitolo 2), l’ezetimibe e le statine cosiddette di 2° livello. Nell’IRC, per esempio, è richiesta una soglia d’intervento con gli omega-3 quando i trigliceridi sono > 500 mg/dl. Pertanto, oggi tale

terapia (in assenza di altre indicazioni) dovrebbe essere sospesa, quanto meno a carico del SSN. (Riteniamo che questa sia la corretta interpretazione della nota).

5. I pazienti ad alto RCV, e in particolare quelli dopo un infarto acuto, sono in genere dimessi in terapia con una statina di 2° livello ad alto dosaggio (atorvastatina 40-80 mg). La nota, invece, indica che anche questi pazienti siano trattati in prima battuta con statine di 1° livello. Sembra dunque, che per tali pazienti, almeno in questa fase, la prescrizione della statina di 2° livello non sia rimborsabile dal SSN. Tuttavia, se il paziente avesse (cosa molto probabile) uno dei fattori aggiuntivi di RCV (tale da ricondurlo nella categoria di rischio superiore) il problema sarebbe risolto (riteniamo pertanto che la prescrizione delle statine di 2° livello possa avvenire senza problemi o quanto meno previa verifica della presenza di un alto rischio).
6. Nei pazienti con RCV molto alto, causa la presenza di fattori di rischio aggiuntivi, non è indicato se sia sufficiente almeno uno o più di uno di essi, per essere inseriti in questa classe di rischio (molto probabilmente si voleva intendere “almeno uno”).
7. Non è chiaro se nei pazienti con IRC, attualmente in terapia con statine diverse dall’atorvastatina, si potrà continuare con la medesima cura sempre a carico del SSN oppure si dovrà shiftare obbligatoriamente all’atorvastatina (riteniamo che si dovrà obbligatoriamente shiftare per rispettare la nota).
8. Nell’ultimo capoverso del capitolo 1 si fa riferimento alle lipoproteine a [Lp(a)], ma non è chiaro se l’indicazione sia per una loro sistematica misurazione, con tutte le conseguenze economiche e gestionali del caso (invio ai centri specialistici se fossero aumentate) (riteniamo che tale misurazione non sia determinante).

### Criticità scientifiche

- Dopo anni d’implementazione delle carte del rischio (progetto ISS-Cuore) questo strumento scompare nella nuova nota a favore di un sistema basato sul numero dei fattori di rischio in base a delle linee guida del 2004<sup>5</sup>. In verità tali linee guida, valutate con il sistema AGREE, risultano al 5° posto in termini di rigore dell’elaborazione e solo all’11° in termini di indipendenza editoriale. Inoltre, sono in circolazione linee guida ben più autorevoli e affidabili per qualità e indipendenza editoriale (es: le NICE<sup>6</sup>). Si tratta di una scelta per molti aspetti sorprendente, non solo perché il SSN e i Sistemi Sanitari Regionali, negli ultimi anni, hanno investito moltissimo sulla valutazione del rischio con le carte, ma soprattutto perché non sono emerse evidenze in merito alla superiorità del sistema ora adottato rispetto al precedente. Non risultano, infatti, pubblicazioni che abbiano dimostrato la scarsa accuratezza (per la popolazione italiana) dell’algoritmo ISS e/o la migliore predittività del sistema basato sul numero di fattori di rischio. Al contrario, i sia pur limitati dati a disposizione mostrano una buona predittività dell’algoritmo ISS nell’ambito della pratica quotidiana. Se poi il problema era la necessità di estendere a un maggior numero

di soggetti la rimborsabilità delle statine, bastava riconsiderare il gruppo a rischio intermedio (tra il 10 e il 20%). A nostro avviso, quindi, il totale abbandono dell'algoritmo CUORE non appare logico o basato su valide giustificazioni scientifiche, rischiando tra l'altro di creare confusione e disorientamento tra medici e pazienti. La scelta più appropriata poteva essere non la completa eliminazione della carta/algoritmo CUORE, ma il suo affiancamento al sistema adottato dalla nuova nota come metodo alternativo/complementare in caso di particolari necessità cliniche del singolo paziente.

- La scelta del limite 135/85 mmHg per definire la presenza di ipertensione (uno dei fattori di RCV considerati) non appare in linea con l'attuale pratica clinica e con le indicazioni operative delle linee guida sull'ipertensione arteriosa.
- L'inizio della terapia con statine è indicato dopo almeno 3 mesi in cui si prescrive un tentativo terapeutico con lo stile di vita. Ciò non è accettabile in pazienti ad alto e altissimo rischio, mentre è valido solo in quelli a rischio moderato.
- Molte delle scelte della nota si basano più su un criterio fisiopatologico piuttosto che EBM, vedi per esempio:
  - i riferimenti all'efficacia dell'ezetimibe non in termini di hard-endpoint (eventi CV), ma di outcome intermedio (riduzione della colesterolemia);
  - la stessa estensione della rimborsabilità delle statine nei soggetti a rischio moderato (pur da noi stessi auspicata) non è tuttavia supportata da solide dimostrazioni di efficacia;
  - il target espressamente indicato nel rischio molto alto di C-LDL < 70 mg/dl non è validato in studi ed è considerato per questo opzionale dalle stesse linee guida;
  - la nuova nota 13 abbraccia in pieno la filosofia dei valori 'soglia' o target di colesterolemia. Questa posizione non è condivisa da linee guida di qualità migliore come la NICE 2008<sup>7</sup> che per gli interventi dedicati alla prevenzione primaria consiglia per esempio di somministrare simvastatina 40 mg/die senza preoccuparsi di raggiungere valori soglia. Solo otto metanalisi (sulle 31 pubblicate negli ultimi 10 anni), hanno affrontato esplicitamente il problema tra l'associazione tra C-LDL e mortalità generale (Tab. I). Tre di queste negano l'esistenza di una associazione tra le due variabili<sup>8-10</sup>. Una di queste ha provato l'esistenza di questa associazione solo in un modello di metaregressione monovariata<sup>11</sup>. Tre metanalisi sono invece a favore dell'esistenza di un rapporto lineare tra le due variabili<sup>12-14</sup>. Una, infine, ha dimostrato perfino un'associazione inversa tra valori di C-LDL e mortalità<sup>15</sup>.
- La nota 13 opera una scelta di "target di colesterolemia" da raggiungere in differenti situazioni cliniche, poco supportata dalla letteratura e comunque sempre a livello tendenziale. Target così netti, al di là del loro reale raggiungimento nella pratica clinica, forse a scapito dell'aderenza nei soggetti a rischio elevato (vedi dati Rapporto OsMed 2010), potrebbero indurre a un aumento dei costi per analisi e consulti, e potrebbero generare un'eccessiva attenzione e/o ansietà sull'aspetto laboratoristico della colesterolemia.

**TABELLA I.**

Risultati delle metanalisi che hanno valutato il rapporto tra abbassamento del C-LDL e mortalità generale.

Metanalisi	Numero covariate	Effetto dell'abbassamento di LDL sulla mortalità generale
Ray 2010	Monovariata	Nessuna associazione tra le due variabili
Kizer 2010	Monovariata	Mortalità ridotta in modo proporzionale
Mills 2008	Monovariata	Nessuna associazione tra le due variabili
O'Regan 2008	Monovariata Multivariata	Mortalità ridotta in modo proporzionale (mono) Nessuna associazione tra le due variabili (multi)
Razzolini 2007	Monovariata	Mortalità aumentata in modo proporzionale
Gould 2007	Monovariata	Mortalità ridotta in modo proporzionale
Genser 2006	Monovariata	Mortalità ridotta in modo proporzionale
CCT 2005 (Baigent)	Monovariata	Mortalità ridotta in modo proporzionale

Fonte: Battaggia et al. <sup>16</sup>.

- La nota prescrive che la scelta della statina deve essere fatta non in base alla probabilità di raggiungere il target terapeutico raccomandato (almeno a livello tendenziale), ma piuttosto in base al livello di rischio del paziente. La precedente nota 13 aveva affermato che, se la miglior prevenzione è costituita dal ridurre i livelli di C-LDL al di sotto dei target indicati dalle linee guida, la scelta iniziale della molecole doveva essere quella che, in base ai dati disponibili, offriva la miglior probabilità di raggiungere questo obiettivo. In altre parole, conoscendo i valori iniziali di C-LDL e quelli che si desiderava raggiungere, la prima scelta doveva essere tale da consentire la riduzione di C-LDL teoricamente necessaria. Questo approccio è consigliato anche dalle recentissime linee guida europee (ESC/EAS). L'attuale nota indica, invece, una prima scelta in base al livello di rischio del paziente. In altri termini, in alcuni casi si dovrà scegliere un farmaco con effetto probabilmente insufficiente (es: in un paziente ad alto rischio con C-LDL 160 mg/dl non si raggiungerà verosimilmente l'obiettivo prescrivendo simvastatina 40), in altri si dovranno usare farmaci eccessivamente potenti (es: in paziente ad altissimo rischio con C-LDL a 100 mg/dl si dovrà usare atorvastatina o rosuvastatina).
- Appare critico l'inserimento del dosaggio 80 mg/die per la simvastatina in alternativa ad atorvastatina e rosuvastatina. Sebbene il dosaggio di simvastatina 80 mg/die sia previsto dalla scheda tecnica, esso non è attualmente disponibile come singola somministrazione (occorrono due compresse da 40 mg). Sebbene questo aspetto abbia ovvie ripercussioni per il paziente (continuità/aderenza terapeutica, pagamento dei ticket), le perplessità non nascono da questi aspetti, bensì dai dati sulla sicurezza a questo dosaggio (l'FDA in effetti ne sconsiglia l'uso <sup>17</sup>).
- La rimborsabilità della sola atorvastatina nei pazienti con danno renale e dislipidemia non appare giustificata. Infatti anche in questo caso il principio guida dovrebbe essere quello di ridurre il più possibile la coleste-

rolemia LDL sia con statine sia, nel caso non si raggiungessero i target, associando altre molecole quali resine a scambio ionico, ezetimibe, ecc., poiché in base agli studi oggi disponibili, la riduzione dei livelli lipidici, ottenuta con farmaci diversi, ha comportato una diminuzione degli eventi CV. Tutti i farmaci che si sono dimostrati efficaci dovrebbero essere quindi inclusi, eventualmente con indicazioni di priorità in base al rapporto costo/efficacia.

- È di difficile comprensione la dizione “dose ottimale o dose massima”; nella pratica clinica è utile invece parlare di dose massima tollerata o dose massima utilizzabile in base alle indicazioni della scheda tecnica.
- Nel caso specifico delle dislipidemie familiari abbiamo evidenziato due problemi:
  - a. per l'ipercolesterolemia familiare monogenica e l'iperlipidemia combinata familiare manca l'indicazione del target del C-LDL (che dovrebbe essere < 70 mg/dl);
  - b. non si comprende perché per la forma familiare combinata non sia stata prevista l'associazione di una statina alla dose massima tollerata con farmaci di secondo livello (resine, ezetimibe, acido nicotinico) o con i fibrati per raggiungere il target.
- Correttamente si afferma che l'ezetimibe utilizzato da solo determina una riduzione del C-LDL del 15-20%, ma in associazione a una statina questo valore sale al 23-26%.
- Non viene considerata con chiarezza (tra i fattori di RCV) la presenza di placche carotidee non necessariamente ostruttive (si parla invece di “aterosclerosi carotidea sintomatica”) <sup>18 19</sup>.
- La nuova nota 13 impone, nelle ipercolesterolemie monogenetiche omozigoti ed eterozigoti, la prescrizione di statine di secondo livello a dose massima associate a ezetimibe. Non è chiaro, in ogni caso, se le statine utilizzabili in questi pazienti possano essere “eventualmente” associate a ezetimibe oppure debbano essere “sempre” associate a ezetimibe (da questo punto di vista esistono pochissimi dati in letteratura).

# ITER GESTIONALE PRATICO DELLE DISLIPIDEMIE E DEL RCV ALLA LUCE DELLA NUOVA NOTA 13

I farmaci ipolipemizzanti sono divisi in:

1. statine di 1° livello (che inducono un abbassamento del C-LDL tra il 10 e il 35%): simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina, lovastatina;
2. statine di 2° livello: (che inducono un abbassamento del C-LDL tra il 38 e il 55%): simvastatina 80 mg, atorvastatina, rosuvastatina;
3. farmaci di associazione in caso di non raggiungimento del target alla massima dose tollerata di statina o la non possibilità di somministrare la dose ottimale di statina per la comparsa di intolleranza: ezetimibe (che induce una ulteriore riduzione del C-LDL del 15-20%, qualunque sia la dose della statina associata);
4. fibrati (per le ipertrigliceridemie); bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil;
5. omega-3 etilesteri per le iperchilomicronemie e per le ipertrigliceridemie.

**NB: L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.).**

## Step operativi

### Step 1: Il paziente assume farmaci che inducono iperlipidemia? (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

Se lo stile di vita non si rivela sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti e non è possibile sospendere o sostituire (come quasi sempre in questi casi) i farmaci implicati, utilizzare:

- statine di 1° e 2° livello (se ipercolesterolemia LDL);
- eventuale associazione con gli omega-3 se ipertrigliceridemia.

### Step 2: il paziente ha un'IRC?

(sono esclusi i soggetti con filtrato glomerulare renale [GFR] < 15 ml/min o in dialisi)

Per i soggetti con:

- IRC in stadio 3-4 (GFR < 60 ml/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo della funzione renale);
- GFR > 60 ml/min ma con proteinuria dosabile.

Si attuano i seguenti interventi se (nonostante la dieta):

- i livelli di C-LDL  $\geq$  130 mg/dl  $\rightarrow$  atorvastatina
- i livelli di C-LDL < 100 mg/dl, trigliceridi  $\geq$  200 mg/dl e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C)  $\geq$  130 mg/dl  $\rightarrow$  atorvastatina;

- i livelli di trigliceridi  $\geq 500$  mg/dl  $\rightarrow$  omega-3 e/o fibrati.
- L'obiettivo terapeutico in questi casi è LDL  $< 100$  mg/dl oppure  $< 70-80$  mg/dl se eventi CV o diabete.

### **Step 3: Escludere, sospettare o diagnosticare una dislipidemia familiare**

Per l'iter diagnostico vedi documento SIMG<sup>20</sup> oppure i criteri elencati nella stessa nota 13.

In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia o trigliceridi a valori più bassi possibile con l'uso dei seguenti farmaci in base al tipo di dislipidemia familiare:

- *ipercolesterolemie autosomiche dominanti e recessive*  $\rightarrow$  statine 2° livello a dose massima associate a ezetimibe;
- *disbetalipoproteinemia*  $\rightarrow$  statine 2° livello a dose massima associate a ezetimibe;
- *iperlipidemia familiare combinata*  $\rightarrow$  statine 2° livello associate a omega-3;
- *iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie*  $\rightarrow$  omega-3 associati a fibrati.

### **Step 4: Se tutte e tre le attuazioni precedenti sono state escluse (escludere in aggiunta l'ipotiroidismo). In presenza di dislipidemia ( $\rightarrow$ ipercolesterolemia poligenica) effettuare una valutazione del RCV del paziente sulla base della seguente tabella (coi rispettivi farmaci utilizzabili, se fallimento dello stile di vita seguito per almeno 3 mesi)**

Vedi Tabella II.



**TABELLA II.**

Livello di rischio del paziente	Stratificazione del RCV	Target terapeutico C-LDL	Farmaci utilizzabili se fallimento target terapeutico dopo almeno 3 mesi di dieta e stile di vita
Pazienti con rischio moderato	<p>≥ 2 maggiori fattori di rischio tra:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• età &gt; 50 anni nei maschi e 60 nelle femmine</li> <li>• abitudine al fumo</li> <li>• pressione arteriosa sistolica &gt; 135 e diastolica &gt; 85, o trattamento antipertensivo in atto</li> <li>• bassi valori di colesterolo HDL (&lt; 40 mg/dl nei maschi e &lt; 80 mg/dl nelle femmine)</li> <li>• storia familiare di cardiopatia ischemica di 1° grado (prima di 55 anni nei maschi e prima di 65 anni nelle femmine)</li> </ul>	< 130 mg/dl	<p>1<sup>a</sup> scelta: statine di 1° livello</p> <p>2<sup>a</sup> scelta: statine di 2° livello</p> <p>Se comparsa di intolleranza prima del raggiungimento della dose ottimale di statina → aggiungere ezetimibe</p>
Pazienti con alto rischio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica coronarica transluminale percutanea [PTCA], ischemia miocardica)</li> <li>• Rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica, diabete mellito)</li> </ul>	< 100 mg/dl	<p>1<sup>a</sup> scelta: statine di 1° livello</p> <p>2<sup>a</sup> scelta: statine di 2° livello</p> <p>Se comparsa di intolleranza prima del raggiungimento della dose ottimale di statina o non raggiungimento del target nonostante la dose ottimale → aggiungere ezetimibe</p>
Pazienti con rischio molto elevato	<p>Malattia coronarica più:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• multipli fattori di rischio (vedi rischio moderato)</li> <li>• fattori di rischio scarsamente controllati</li> <li>• sindrome metabolica</li> <li>• diabete mellito, sindrome coronarica acuta</li> </ul>	< 70 mg/dl	<p>1<sup>a</sup> scelta: statine di 2° livello</p> <p>Se comparsa di intolleranza prima del raggiungimento della dose ottimale di questa statina o non raggiungimento del target nonostante la dose ottimale → aggiungere ezetimibe</p>
<p>NB: per l'inizio della terapia con i farmaci non vengono fornite indicazioni circa i valori di C-LDL o totale di lipidi, ma la valutazione va fatta dal curante in base al livello del rischio e i target da raggiungere.</p>			

La Tabella III riassume in modo sintetico come gestire la nota 13 nella pratica clinica.

<b>TABELLA III.</b>			
<b>Algoritmo pratico per l'applicazione della nota 13.</b>			
Livello di rischio	<b>Moderato</b> ≥ 2 fattori di rischio a) > 50 anni M; > 60 anni F b) fumo c) pressione arteriosa > 135/85 o antipertensivi f) HDL < 40 M; < 50 F e) fam. coronarop.* (< 50 anni M; < 60 anni F)	<b>Alto</b> <i>Malattia coronarica<sup>*</sup> o rischio equivalente</i> a) arteriopatia periferica b) aneurisma aorta add. c) disturbo cerebrovasc. compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica d) diabete mellito	<b>Molto alto</b> <i>Malattia coronarica più altri fattori</i> a) fattori di rischio multipli b) fattori di rischio scarsamente controllati c) sindrome metabolica d) diabete mellito e) sindrome coronarica acuta
Target terapeutico	C-LDL ≤ 130 mg/dl	C-LDL ≤ 100 mg/dl	C-LDL ≤ 70 mg/dl
Rimborsabile SSN	Statine 1° livello <sup>§</sup> → se LDL ancora ≥ 130 Statine 2° livello <sup>#</sup>	Statine 1° livello <sup>§</sup> → se LDL ancora ≥ 100 Statine 2° livello <sup>#</sup> → se LDL ancora ≥ 100 + Ezetimibe	Statine 2° livello <sup>#</sup> → se LDL ancora ≥ 70 + Ezetimibe

\* Malattia coronarica: infarto miocardico, angioplastica coronarica transluminale percutanea (PTCA), ischemia miocardica. § Statine 1° livello: pravastatina, lovastatina, fluvastatina, simvastatina 10-20-40 mg. # Statine 2° livello: atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina 80 mg.

<b>Patologia</b>	<b>Terapia rimborsata SSN</b>
Ipercolesterolemia familiare	Statine 2° livello a dose massima associate a ezetimibe
Disbetalipoproteinemia	Statine 2° livello a dose massima associate a ezetimibe
Iperlipemia familiare combinata	Statine 2° livello associate a omega-3
Iperchilomicronemie e gravi ipergliceridemie	Omega-3 associati a fibrati
Insufficienza renale cronica	Omega-3 se livelli di trigliceridi ≥ 500 mg/dl: Atorvastatina • se C-LDL ≥ 130 mg/dl • se C-LDL < 100 mg/dl, ma colesterolo "non-HDL" (colesterolo totale - HDL) ≥ 130 mg/dl e trigliceridi ≥ 200 mg/dl
Iperlipemie indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali, inibitori aromatasi)	Statine di 1° o 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci

La nuova nota 13 modifica i criteri di rimborsabilità rispetto alla precedente: sono infatti modificati i parametri per valutare il rischio in medio, alto e molto alto e, soprattutto, estende la possibilità di prescrizione a carico del SSN anche ai soggetti a rischio intermedio con LDL  $\geq$  130 mg/dl. È possibile valutare le potenziali ricadute di queste disposizioni sull'intera popolazione disponendo dei dati sui fattori di RCV, sui livelli di C-LDL e sulle terapie in atto in un campione rappresentativo della popolazione italiana. Tutto questo è possibile in quanto disponiamo dei dati dello studio CHECK, realizzato in collaborazione tra SEFAP e SIMG in un campione randomizzato di assistiti di età 40-79 anni. Riportiamo prima alcune elaborazioni realizzate da SEFAP (professor Alberico Catapano, dottoressa Elena Tragni). *Il primo dato rilevante è che, in questa fascia d'età in base alla vecchia nota 13 il 22,1% dei soggetti rientrava nei criteri di rimborsabilità; con la nuova nota 13 questa percentuale passa invece al 32,7%* (ricordiamo che la valutazione sulla rimborsabilità dipende dalla contemporanea valutazione del livello di rischio e del livello di C-LDL). Se valutiamo la concordanza nell'identificazione dei soggetti cui è concessa la rimborsabilità notiamo che con la nuova nota da un lato si "perde" il 4,5% dei pazienti, ma dall'altro se ne "acquista" il 15,1% (Tab. IV).

**TABELLA IV.**

Pazienti con diritto alla rimborsabilità. Vecchia nota 13 vs. nuova nota 13 (dati Studio CHECK).

		Nuova nota 13**	
		Non in nota	In nota
Vecchia nota 13**	Non in nota	3578 (62,8%)	858 (15,1%)
	In nota	258 (4,5)	<b>1002 (17,6%)</b>

\* Campione tagliato escludendo 150 soggetti a rischio moderato-alto-molto elevato senza determinazione delle LDL, per dato assente (74) o per TG alti (76) (n. totale: 5.696). \*\* Da trattare perché oltre il target LDL.

Entrando in maggiori dettagli possiamo valutare le differenze tra vecchia e nuova nota 13 in relazione non solo alla rimborsabilità, ma anche alle classi di rischio (Tab. V).

**TABELLA V.**

Pazienti con diritto alla rimborsabilità in relazione alla classificazione del rischio. Vecchia nota 13 vs. nuova nota 13 (dati Studio CHECK\*).

	Vecchia nota 13		Nuova nota 13	
	Non in nota	In nota	Non in nota	In nota
Pazienti	4436	1260	3836	1860
rischio moderato	1834 (90%)	200 (10%)	1072 (53%)	962 (47%)
rischio alto		774 (100%)	142 (18%)	632 (82%)
rischio molto elevato		275 (100%)	9 (3%)	266 (97%)

\* Campione tagliato escludendo 150 soggetti a rischio moderato-alto-molto elevato senza determinazione delle LDL, per dato assente (74) o per TG alti (76) (N totale: 5.696).

Esaminiamo ora invece la situazione nei soli pazienti che sono effettivamente gestiti dai medici italiani; si tratta di un sottogruppo dell'intera popolazione, costituito dai soggetti che si sono presentati spontaneamente dal loro medico, che hanno eseguito gli accertamenti richiesti e che hanno avuto la registrazione dei risultati nella cartella clinica elettronica. Per ottenere queste informazioni abbiamo utilizzato i dati del database Health Search.

Come sono attualmente trattati i nostri pazienti in relazione alla nota 13? Abbiamo esaminato, a titolo d'esempio, un sottogruppo classificato come ad alto rischio secondo la nuova nota 13 (diabete mellito, oppure ictus/TIA, oppure arteriopatia periferica, oppure aneurisma aorta addominale). Si sono selezionati poi solo i soggetti con  $\geq 2$  di queste patologie, quindi quelli "a maggior rischio" sempre nella categoria "alto rischio nota 13".

Sono stati identificati 90.327 soggetti con queste caratteristiche; di questi, 74.617 presentavano almeno una registrazione del valore di colesterolo totale, 51.161 di C-LDL e ulteriori 18.354 avrebbero potuto calcolare il C-LDL in base ai valori lipidici registrati. Il GFR era calcolabile con formula MDRD in 71.045 pazienti e di questi 26.482 (37,3%) avevano valore  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

La distribuzione per livelli di C-LDL (registrato + calcolato dopo estrazione dati) è riportato nella Tabella VI.

**TABELLA VI.**

Distribuzione per livelli di C-LDL in 69.515 pazienti con valore registrato o calcolabile.

Classi LDL	M	F	Totale	Classi LDL	M	F	Totale
< 70	4.496	2.905	7.401	< 70	12,40	8,74	10,65
70-99	10.562	8.049	18.611	70-99	29,12	24,21	26,77
100-129	11.206	10.563	21.769	100-129	30,90	31,77	31,32
130-159	6.874	7.343	14.217	130-159	18,95	22,09	20,45
> 160	3.132	4.385	7.517	> 160	8,64	13,19	10,81
<i>Totale</i>	<i>36.270</i>	<i>33.245</i>	<i>69.515</i>	<i>Totale</i>	<i>100,00</i>	<i>100,00</i>	<i>100,00</i>

**TABELLA VII.**

Dosaggi prescritti per rosuvastatina.

MG	M	F	Totale		MG	M	F	Totale
5	190	176	366		5	11,57	11,17	11,37
10	1.113	1.155	2.268		10	67,78	73,29	70,48
20	302	216	518		20	18,39	13,71	16,10
40	37	29	66		40	2,25	1,84	2,05
<i>Totale</i>	<i>1.642</i>	<i>1.576</i>	<i>3.218</i>		<i>Totale</i>	<i>100,00</i>	<i>100,00</i>	<i>100,00</i>

**TABELLA VIII.**

Dosaggi prescritti per atorvastatina.

MG	M	F	Totale		MG	M	F	Totale
10	683	695	1.378		10	27,61	32,52	29,89
20	1.253	1.146	2.399		20	50,65	53,63	52,03
40	490	276	766		40	19,81	12,92	16,61
80	48	20	68		80	1,94	0,94	1,47
<i>Totale</i>	<i>2.474</i>	<i>2.137</i>	<i>4.611</i>		<i>Totale</i>	<i>100,00</i>	<i>100,00</i>	<i>100,00</i>

Negli ultimi sei mesi del 2010, 27.429 pazienti hanno ricevuto prescrizione di statine: 13.992 statine di 2° livello, 13.437 statine di 1° livello e 1.199 associazione simvastatina + ezetimibe. In base a queste cifre ci sono stati 1.119 cambi terapia negli ultimi 6 mesi.

Vi sono 43.503 pazienti con C-LDL  $\geq$  100 mg/dl (quindi fuori target come pazienti ad alto rischio); di questi solo 13.765 (32,6%) hanno avuto prescrizione di statine. Esaminando nel dettaglio la prescrizione, 6.469 hanno avuto statine di 2° livello, 7.326 statine di 1° livello e 603 associazione simvastatina + ezetimibe; in base a queste cifre vi sono stati 633 cambi di terapia negli ultimi sei mesi.

Aumentiamo ora il grado di dettaglio ed esaminiamo il dosaggio utilizzato nei pazienti non controllati per quanto riguarda le prescrizioni considerate potenzialmente appropriate dalla nota in questi casi (statine di 2° livello e associazione simvastatina-ezetimibe). Nelle Tabelle si riportano i dosaggi prescritti per rosuvastatina (Tab. VII), atorvastatina (Tab. VIII) e associazione simvastatina-ezetimibe (Tab. IX).

Le conclusioni che possiamo trarre dai dati HS, per quanto riferiti solo a un sottogruppo di pazienti ad alto rischio, è chiarissima. La richiesta/registrazione del profilo lipidico è ancora incompleta e, in particolare, molti pazienti non presentano la registrazione del C-LDL, anche quando i dati per il suo calcolo sono disponibili. È evidente che se si ignora il valore del C-LDL non solo non si può applicare la nota 13, ma soprattutto non si può stimare correttamente il rischio CV del paziente e stabilire con lui la migliore strategia preventiva. Le statine sono ancora largamente sotto-prescritte anche in presenza di chiara

**TABELLA IX.**

Dosaggi prescritti per associazione simvastatina + ezetimibe.

MG	M	F	Totale	MG	M	F	Totale
10	388	344	732	10	100,00	100,00	100,00
20	0	0	0	20	0,00	0,00	0,00
40	0	0	0	40	0,00	0,00	0,00
80	0	0	0	80	0,00	0,00	0,00
<i>Totale</i>	388	344	732	<i>Totale</i>	100,00	100,00	100,00

indicazione e, quando utilizzate, sono spesso utilizzate a dosaggi inferiori a quelli indicati in base ai livelli di C-LDL e/o la molecola scelta non è quella indicata in relazione all'obiettivo indicato dalla nota 13.

Le possibilità di prevenzione offerte dalla normativa vigente sono quindi ampiamente sotto-utilizzate. Anche se la prescrizione nel 100% dei casi non è sicuramente possibile e probabilmente non è clinicamente opportuna (copatologie, breve aspettativa di vita, rifiuto da parte del paziente, ecc.), l'entità del fenomeno è preoccupante ed è verosimilmente causa ogni anno di migliaia di eventi CV potenzialmente evitabili.

# UN PROBLEMA SCOTTANTE: TERAPIA CON LE STATINE E APPROPRIATEZZA/ADERENZA TERAPEUTICA

Nella prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica, e forse anche nella prevenzione primaria nei soggetti a rischio medio-elevato, l'utilità di farmaci inibitori delle statine non è in discussione. Il meccanismo di azione di questi farmaci, l'unico al momento documentato, è la riduzione dei livelli di colesterolo, sia totale che LDL, e il raggiungimento di determinati target, anche se probabilmente esistono delle azioni "pleiotropiche", benefiche, delle statine, importanti negli esiti clinici.

Anche se il raggiungimento del target è un obiettivo (peraltro non spesso raggiunto) *in realtà altri problemi sono molto più cogenti nella gestione del RCV: la scarsa conoscenza/registrazione dei fattori di rischio, l'appropriata prescrizione dei farmaci raccomandati e l'aderenza terapeutica.*

## Conoscenza dei fattori di rischio e dei dati clinici essenziali per la prevenzione CV

Alcune informazioni debbono essere note e periodicamente verificate nei pazienti a RCV.

I dati raccolti nell'ambito della medicina generale tramite il database Health Search consentono di valutare i livelli di registrazione in cartella clinica per quanto riguarda la pressione arteriosa (PA), i lipidi serici, l'abitudine al fumo. Si riportano a tal proposito la prevalenza di registrazione di alcuni dati per alcune tipologie di pazienti ad alto rischio a dimostrazione che la loro disponibilità non è assolutamente scontata:

- *pazienti con IMA* – primo anno dopo evento acuto; media 2001-2005 – (le percentuali di registrazione si riducono negli anni successivi al primo):
  - colesterolo totale: 42%; C-LDL (dato calcolabile): 33%; PA: 59%; creatinina: 33%.
- *pazienti con arteriopatia arti inferiori* – dati 2005 – (PA registrata nell'ultimo anno, altri esami negli ultimi due anni):
  - colesterolo totale: 58%; C-LDL (dato calcolabile): 47%; PA: 54%; creatinina: 51%.
- *pazienti con ictus/ TIA* – negli ultimi 15 mesi:
  - C-LDL (registrato): 21,6%; PA: 44%; creatinina: 60,9%.
- *pazienti diabetici con ipertensione arteriosa* – dati 2005:
  - colesterolo totale: 80,1%; C-LDL (dato calcolabile): 69,9%; PA: 52%; creatinina: 69,2%.

## Prescrizione dei farmaci raccomandati

È nettamente più bassa rispetto al bisogno.

A titolo d'esempio, per meglio documentare la drammaticità del problema anche in situazioni che dovrebbero vedere la massima motivazione di pazienti e medici, si riportano dettagli circa l'utilizzo dei farmaci negli anni successivi a un infarto miocardico acuto (Tab. X) (da database Health Search).

**TABELLA X.**

Percentuale di pazienti con infarto miocardico (con almeno una prescrizione della classe farmacologica) che assumono il farmaco durante i cinque anni successivi all'evento.

	<b>ASA</b>	<b>B-Blockers</b>	<b>Statine</b>	<b>ACE-I</b>	<b>ARBs</b>
Mai prescritto	26,5%	61,5%	27,9%	40,8%	80%
1 anno su 5	8,7%	7%	9,8%	9,5%	5%
2 anni su 5	6,9%	5,4%	26,1%	8,7%	3,2%
3 anni su 5	8,2%	5,4%	17%	7,1%	2,9%
4 anni su 5	8,8%	5,1%	5,9%	7,4%	3%
Tutti 5 gli anni	40,9%	15,6%	13,3%	26,5%	5,8%

## L'aderenza alle terapie

Il problema dell'aderenza alle terapie nell'ambito delle patologie croniche è così vasto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità afferma "La scarsa aderenza alle terapie croniche compromette gravemente l'efficacia del trattamento caratterizzandosi come un elemento critico per la salute della popolazione sia dal punto di vista della qualità di vita che dell'economia sanitaria [...] Interventi tesi ad aumentare l'aderenza consentono un significativo ritorno degli investimenti sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria [...] L'aderenza è un importante "modificatore" dell'efficacia dei sistemi sanitari [...] Aumentare l'aderenza terapeutica può avere un impatto sulla salute della popolazione molto maggiore di ogni miglioramento di specifici trattamenti terapeutici".



## EFFICACIA E SICUREZZA DELLE STATINE GENERICHE O EQUIVALENTI

È convinzione realistica che i farmaci generici/equivalenti (FE) contribuiscano a mantenere la sostenibilità dei sistemi sanitari, tema che genera crescente preoccupazione tra i governi europei. La spesa per farmaci costituisce una componente significativa dei costi sanitari totali e la ricerca volta a individuare alternative terapeutiche ha mostrato l'importanza dei FE per il contenimento di tale spesa.

Si deduce che la possibilità di organizzare sistemi sanitari sostenibili dipenda da un maggior utilizzo dei FE, farmaci ben conosciuti con valore terapeutico dimostrato, venduti a prezzi accessibili, che consentono un risparmio a beneficio sia dei sistemi sanitari, sia dei singoli pazienti. Inoltre, i FE stimolano la competitività favorendo la ricerca per lo sviluppo di nuovi medicinali da destinarsi alla cura di malattie e patologie per le quali ancora non esistono terapie. Vi è garanzia nell'uso dei FE (come nel caso delle statine) poiché la vendita in farmacia di un qualsiasi farmaco è soggetta all'autorizzazione di appositi organi di controllo a livello sia europeo che nazionale, i quali verificano il rispetto di tutte le garanzie circa le buone norme di produzione, l'efficacia e la sicurezza. Queste regole si applicano sia per i farmaci originali che per gli equivalenti generici. Le agenzie regolatorie, dunque, hanno creato le cosiddette "liste di trasparenza", in base alle quali è possibile identificare i farmaci originali e i corrispondenti generici con i relativi prezzi.

Il FE, oltre a essere ugualmente efficace all'originatore, ha anche un evidente vantaggio economico, poiché di costo più basso, per cui il paziente (se volesse comunque ritirare il prodotto di marca) deve pagare la differenza di prezzo rispetto al corrispondente generico.

Nel maggio 2012 scade l'atorvastatina appartenente alla categoria delle statine; dall'anno prossimo, quindi, due tra le più importanti categorie per spesa (inibitori di pompa e statine) avranno al loro interno quasi tutte specialità equivalenti con un impatto rilevante sui prezzi e sulla spesa.

Dai dati Rapporto OsMed 2010 tra gli ipolipemizzanti, l'atorvastatina continua a essere la più prescritta fra le statine (18,1 DDD/1.000 abitanti/die), e in assoluto al primo posto fra i primi 30 principi attivi per spesa territoriale con una cifra assoluta di 536 milioni di euro (8,9 euro pro-capite); la rosuvastatina sorpassa la simvastatina raggiungendo il 2° posto sia per spesa sia per prescrizione con il trend di crescita più elevato nel gruppo (+18%) (Tab. XI).

Da notare che, a parità di dosi prescritte, la spesa per la rosuvastatina è più che doppia rispetto a quella per la simvastatina essendo quest'ultima a brevetto scaduto (5,2 euro pro-capite vs. 2,4).

**TABELLA XI.**

Primi 30 principi attivi per spesa territoriale \* di classe A-SSN: confronto 2006-2010 (OsMed 2010).

ATC	Principio attivo	Spesa (milioni)	%	Prevalenza d'uso 2010 (%)	Rango 2010	Rango 2009	Rango 2008	Rango 2007	Rango 2006
C	Atorvastatina	536	4,1	2,7	1	1	1	1	1
C	Rosuvastatina	313	2,4	2,3	2	4	5	10	13
R	Salmeterolo + fluticasone	302	2,3	1,6	3	2	3	3	6
A	Lansoprazolo	282	2,2	7,0	4	3	2	2	15
A	Esomeprazolo	525	1,9	2,4	5	5	4	5	3
C	Valsartan + idroclorotiazide	219	1,7	1,5	6	6	6	9	9
C	Omega polienoici	205	1,6	1,4	7	8	10	16	18
A	Omeprazolo	202	1,6	5,2	8	7	11	7	2
C	Irbesartan + idroclorotiazide	181	1,4	1,1	9	10	8	13	17
A	Pantoprazolo	177	1,4	4,4	10	12	20	20	11
J	Amoxicillina + acido clavulanico	172	1,3	15,7	11	9	7	12	8
R	Tiotropio	157	1,2	0,9	12	14	14	21	37
C	Valsartan	157	1,2	1,1	13	16	16	22	22
J	Levofloxacina	155	1,2	4,9	14	11	12	19	24
C	Amlodipina	152	1,2	3,1	15	13	9	4	5
C	Simvastatina	148	1,1	3,0	16	15	13	8	4
B	Enoxaparina sodica	143	1,1	1,8	17	21	36	27	27
C	Simvastatina + ezetimibe	139	1,1	0,4	18	20	33	68	186
N	Escitalopram	132	1,0	1,2	19	19	24	36	46
C	Irbesartan	131	1,0	0,9	20	17	19	23	21
C	Olmesaratan	120	0,9	0,9	21	27	32	40	50
C	Ramipril	118	0,9	3,5	22	24	18	6	7
C	Nitroglicerina	112	0,9	1,4	23	23	15	14	16
C	Nebivololo	108	0,8	1,9	24	22	25	33	41
C	Telmisartan	105	0,8	0,7	25	30	37	47	60
A	Insulina aspart	105	0,8	0,4	26	33	41	64	89
L	Anastrozolo	103	0,8	0,1	27	26	23	24	33
A	Insulina Lispro	99	0,8	0,3	28	35	40	49	75
C	Doxazosin	97	0,7	1,6	29	28	22	15	10
J	Ceftriaxone	94	0,7	2,6	30	31	27	35	38
	<i>Totale</i>	5.214	40,2						
	<i>Totale spesa classe A-SSN</i>	12.985							

\* Porzione di soggetti con almeno una prescrizione nel corso del 2010 nella popolazione a disposizione dell'OsMed.

*I farmaci del sistema cardiovascolare*, con oltre 5 miliardi di euro, sono in assoluto la categoria a maggior utilizzo, con una copertura di spesa da parte del SSN di oltre il 93%. E non si tratta di un primato solo per l'Italia, ma per molti altri paesi europei.

Tra i primi 10 principi attivi per spesa troviamo, in Italia, tre statine (atorva-

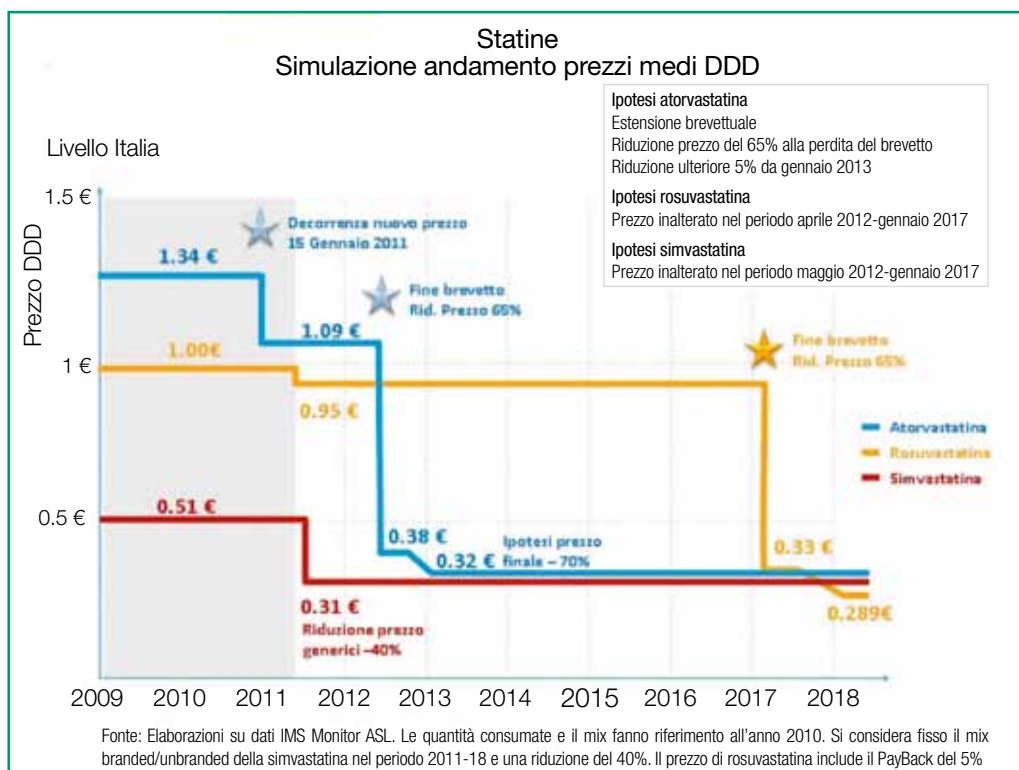
statina, rosuvastatina e simvastatina) e due sartani (valsartan e irbesartan): l'atorvastatina è al primo posto in Italia e in altri quattro paesi, la simvastatina in due e la rosuvastatina è in crescita in Italia, Belgio, Portogallo e Irlanda. (Rapporto Nazionale OsMed 2010).

Le statine continuano a essere il sottogruppo a maggior spesa (17,7 euro pro-capite) con un aumento dell'11,5% delle dosi e del 7,2% della spesa.

Sono passati 17 anni da quando fu pubblicata la dimostrazione che una statina poteva ridurre in maniera significativa la mortalità in classi di pazienti ad alto rischio. Da allora molte altre evidenze si sono accumulate, sia in prevenzione primaria sia, soprattutto, in prevenzione secondaria con particolare attenzione a quei soggetti che, seppur con valori di colesterolo non particolarmente elevati, presentavano tuttavia alti livelli di rischio a causa multifattoriale.

*Molti farmaci cardiovascolari sono disponibili come equivalenti, rappresentando una fonte importante di liberazione di risorse economiche.*

*La disponibilità, nel corso del 2012, di statine equivalenti (Fig. 2) – con il conseguente ribasso dei prezzi e con il trascinarsi a prezzi inferiori anche di quelle a brevetto non scaduto, per le quali esistono sia evidenze più consoli-*



**FIGURA 2.**

**Simulazione dell'andamento prezzi e della liberazione delle risorse in seguito alla genericazione della atorvastatina.**

date sugli outcome di mortalità, sia indicazioni aggiuntive già approvate – può rappresentare un ulteriore momento di affermazione e di consolidamento del FE come tale, anche nella mentalità del paziente/utilizzatore.

Nel campo della sanità di iniziativa la medicina generale deve farsi carico in maniera deontologicamente corretta ed economicamente sostenibile di ampliare notevolmente la prescrizione di “statine” sia in prevenzione primaria che secondaria.

Sappiamo, inoltre, in base ai dati pubblicati dal Rapporto Nazionale OsMed 2010 e dai dati di Health Search, che solo il 45% dei pazienti diabetici e il 40% degli ipertesi con altri fattori di RCV sono trattati anche con statine.

Lo stesso Codice deontologico della professione insiste nel raccomandare l'equo impiego delle risorse, prediligendo a parità di efficacia il presidio di costo minore.

*Avendo a disposizione statine “equivalenti” possiamo aumentare la prescrivibilità di questi farmaci nell’ambito della prevenzione cardiovascolare, utilizzando adeguati criteri di valutazione del rapporto costo/efficacia e possiamo determinare un notevole risparmio di risorse che significherà un maggiore controllo del tetto di spesa per i farmaci da parte delle Regioni e una diversa allocazione delle risorse risparmiate.*

In questo capitolo viene affrontato il problema dell'impatto economico dell'allargamento della nota 13. Infatti, se da un lato può essere indubbio che il trattamento con statine di un numero maggiore di pazienti possa portare a una riduzione degli eventi avversi (in termini di ospedalizzazioni e decessi), dall'altro rimane da chiedersi se tale intervento possa essere giustificato in termini di rapporto costi-benefici.

Nella letteratura internazionale è possibile trovare un numero considerevole di studi che hanno trovato delle significative relazioni positive tra l'utilizzo dei farmaci e la riduzione della spesa sanitaria e tra l'utilizzo di farmaci e il miglioramento della qualità della vita. Ad esempio, basandosi su dati degli USA, Lichtenberg (1996) stima gli effetti della spesa farmaceutica sul ricorso alle strutture ospedaliere e rileva che un aumento di 100 prescrizioni mediche determina la riduzione di 16,3 giorni di ospedalizzazione e che l'aumento di 1 dollaro della spesa farmaceutica riduce la spesa ospedaliera di 3,65 dollari, con un incremento della spesa ambulatoriale di 1,54 dollari. Nel complesso, quindi, l'aumento della spesa farmaceutica contribuisce a ridurre l'aumento della spesa sanitaria per un ammontare pari a circa 1,10 dollari, che tradotto in termini percentuali significa una riduzione (o contenimento) della spesa sanitaria di circa il 30%. Risultati simili sono stati trovati anche per l'Italia in uno studio condotto dal CER (2008). Obiettivo di quel lavoro era l'analisi degli effetti dell'utilizzo dei farmaci per alcune patologie croniche, quali le cardiovascolari, le respiratorie e le neuro-degenerative. Il risultato finale di tale analisi mostrava chiaramente come la spesa per farmaci fosse in grado di ridurre in modo considerevole il trend futuro della spesa sanitaria italiana.

Ovviamente, il risultato ottenuto da questi studi è un risultato "aggregato", ovvero è l'effetto combinato di una serie di cause che nel complesso ci permettono di dire che l'utilizzo di farmaci è sostanzialmente costo-efficace.

Quello che invece occorre valutare in questo capitolo è un aspetto di natura "micro": occorre capire se l'estensione dell'utilizzo di statine a un target di popolazione più estesa e con RCV "medio" sia anch'esso efficace.

Secondo quanto previsto dalla nota 13, i pazienti "con rischio moderato" (quelli con ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e almeno 2 tra i fattori di rischio sopra elencati) possono iniziare il trattamento con statine di primo livello. Ciò comporta nei fatti un notevole allargamento della popolazione sottoposta a prevenzione primaria con statine. Secondo stime effettuate sui dati Health Search (HS), tale estensione dovrebbe portare a un aumento di pazienti trattati che può variare tra 800.000 e 1.200.000 (in media un aumento tra i 17 e i 25 pazienti per ogni MMG).

L'efficienza terapeutica che ne deriva tuttavia è pari a circa la metà rispetto a quella garantita dalle disposizioni della vecchia nota 13 (Tab. II). Alcuni calcoli

effettuati su un campione di cittadini di un'ASL del Veneto (231.642 soggetti di età 35-74 anni) residenti nell'ULSS 20 del Veneto può dare conto di questa affermazione. Le proiezioni sono state ottenute prevedendo una *compliance* del 70% da parte dei pazienti e una percentuale di soggetti "non a goal" in condizioni basali pari al 30%. Queste percentuali sono ovviamente assolutamente approssimative, ma qualsiasi combinazione non inficerebbe la sostanza del confronto tra vecchia e nuova strategia. Il numero di soggetti affetti da ipercolesterolemia poligenica potenzialmente interessati dagli interventi contemplati dalla nuova nota 13 supera del 229% il numero di soggetti che sarebbero stati coinvolti continuando ad applicare la vecchia nota (Tab. XII). Il numero di eventi cardiovascolari potenzialmente evitati applicando per 10 anni gli interventi contemplati dalla nuova nota 13 supera – all'opposto – solo del 73% il numero di eventi potenzialmente evitati applicando per 10 anni i trattamenti previsti dalla vecchia nota. Infatti, in base alle disposizioni della vecchia nota, su 21.065 soggetti potenzialmente candidabili al trattamento è possibile prevenire 383 eventi (efficienza media: un evento evitato ogni 55 pazienti target), mentre in base alle disposizioni della nuova nota, su 69.382 soggetti potenzialmente candidabili al trattamento è possibile prevenire 662 eventi CV (efficienza media: un evento evitato ogni 105 pazienti target). L'adozione della nuova nota presenta, in altri termini, solo la metà dell'efficienza associata all'adozione della vecchia nota 13 (numero di soggetti da trattare per ottenere un paziente con beneficio, NNT).

I dati fin qui presentati riportano una situazione che mostra l'esistenza comunque di un'efficacia terapeutica delle statine anche sulla popolazione dei pazienti "con rischio moderato". Questo tipo di risultato, sebbene interessante, rimane comunque abbastanza scontato. Il vero obiettivo da un punto di vista di politica sanitaria è cercare di capire se questo tipo di intervento possa risultare, oltre che efficace, anche "costo-efficace". Infatti, fornire farmaci a una più vasta popolazione di pazienti ipercolesterolemici caratterizzati da rischio moderato potrebbe non essere il modo migliore di investire le scarse risorse del sistema. A tal fine, abbiamo condotto un'analisi di costo-efficacia sui dati disponibili nel database HS. L'obiettivo dell'analisi è stato di verificare se i costi aggiuntivi necessari per il trattamento con statine dei pazienti "con rischio moderato" potessero essere controbilanciati dai risparmi in termini di costi sanitari "diretti" (ospedalizzazioni) in cui gli stessi possono incorrere se non trattati adeguatamente. Metodologicamente l'analisi è stata condotta nel seguente modo:

1. all'interno del database HS sono stati selezionati i pazienti che andrebbero trattati con statine secondo un algoritmo che rispecchia i criteri presenti nella nuova versione della nota 13 <sup>a</sup>. Ogni paziente è stato successivamente identificato come paziente con "rischio moderato", "rischio alto" e "rischio altissimo";
2. si è, quindi, proceduto a costruire una variabile dicotomica che registrasse gli eventi di ospedalizzazione <sup>b</sup> di tale popolazione;
3. successivamente, è stata condotta un'analisi multivariata (logit) in cui

<sup>a</sup> I criteri di selezione dei pazienti a rischio moderato sono riportati nel Box 1.

<sup>b</sup> Le discipline considerate sono: Cardiologia, Cardiocirurgia, Angiologia, Unità Coronarica, Chirurgia Vascolare.

**TABELLA XII.**

Prevalenza nella popolazione ULSS 20 (35-74 anni) degli strati di rischio contemplati dalla vecchia e nuova nota 13 ed eventi potenzialmente evitabili applicando la strategia della vecchia e della nuova nota 13. NB: i numeri riportati rappresentano arrotondamenti al numero intero più vicino.

Vecchia nota 13 (ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta)										
Strato	Definizione/prevalenza nella popolazione	Note	N. soggetti attesi nell'ULSS 20	Rischio basale di eventi CV a 10 anni	RR <sup>a</sup>	NNT	NNS <sup>b</sup>	Drop-out	Eventi attesi in 10 anni	Eventi evitati in 10 anni
1	Pazienti non diabetici ad alto rischio in prevenzione primaria 1,49%	Strato 35-69 anni con ipercolesterolemia senza eventi CV e senza diabete con rischio cuore superiore al 20% in primaria	3.462	25,7%	0,79	19	62	30%	891	50
2	Pazienti diabetici in prevenzione primaria 4,10%	Diabete mellito con ipercolesterolemia senza eventi CV	9.501	25,0%	0,79	20	65	30%	2.337	130
3	Pazienti con eventi CV (prevenzione secondaria) 3,49%	Malattia coronarica o arteriopatia periferica o aneurisma aorta addominale o disturbo cerebrovascolare con ipercolesterolemia	8.102	44,9%	0,79	11	35	30%	3.639	203
<b>Totale 9,09%</b>			<b>21.065</b>						<b>6.868</b>	<b>383</b>
Nuova nota 13 (ipercolesterolemia poligenica - IP)										
1	Pazienti a rischio moderato 22,35%	IP associata ad almeno 2 fattori di rischio maggiori	51.779	8,42% <sup>6</sup>	0,79	57	213	30%	4.365	244
2	Pazienti a rischio elevato diabetici senza eventi 4,10%	IP associata a diabete mellito senza eventi CV	9.501	25,0% <sup>7</sup>	0,79	20	73	30%	2.337	130
3	Pazienti a rischio elevato con eventi 1,36%	IP associata a malattia coronarica o arteriopatia periferica o aneurisma aorta addominale o disturbo cerebrovascolare (esclusi i pazienti dello strato 4)	3.167	44,9% <sup>8</sup>	0,79	11	40	30%	1.423	79
4	Pazienti a rischio elevatissimo 2,13%	IP associata a malattia coronarica più: almeno 2 fattori di rischio, fattori di rischio scarsamente controllati, sindrome metabolica, diabete mellito, sindrome coronarica acuta	4.935	75,5% <sup>9</sup>	0,79	7	24	30%	3.727	208
<b>Totale 29,95%</b>			<b>69.382</b>						<b>11.851</b>	<b>662</b>

<sup>6</sup> Età > 50 anni nei maschi e 60 nelle femmine, abitudine al fumo, PA 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).  
<sup>7</sup> RR pertinente l'outcome < ogni evento CV > fonte: metanalisi di trial individuati da varie metanalisi. <sup>8</sup> Il Number Needed To Screen è un NNT aggiustato per la percentuale di pazienti non adeguatamente trattati per l'esposizione al fattore di rischio oggetto dell'intervento.

### BOX 1: CRITERI DI SELEZIONE DEI PAZIENTI A “RISCHIO MODERATO”

La selezione dei pazienti è stata effettuata estraendo dal database i pazienti che presentano *almeno due* delle seguenti condizioni:

1. età > 50 anni per gli uomini o > 60 anni per le donne
2. fumo attivo
3. ultimo valore della PA registrato > 135 sistolica e > 85 diastolica oppure in trattamento (almeno 4 confezioni ultimo anno) con i seguenti codici ATC in condizione OR: C02, C03AA, C03AB, C07, C08, C09
4. ultimo valore di HDL < 40 se uomo e < 50 se donna
5. storia familiare di cardiopatia ischemica prematura in un familiare di 1° grado (prima di 55 anni negli uomini e prima di 65 anni nelle donne)

Una volta effettuata tale selezione dal campione dei pazienti estratti vanno esclusi coloro i quali presentano *almeno una* delle seguenti condizioni:

1. la presenza anche solo di uno dei seguenti codici (condizione OR): 250% or 342% or 410% or 411% or 412% or 413% or 414% or 433% or 434% or 436% or 438% or 440% or 441% or v45.81 or v45.82 or v45.89 or V42.0% or V08% or 042% or 272.0% or 272.2% or 272.4%
2. la terapia con J05AB% (almeno 2 confezioni ultimo anno) or J05AE% (anche solo una confezione ultimo anno) or J05AG% (anche solo una confezione ultimo anno) or L02BG% (anche solo una confezione ultimo anno) or L04A% (anche solo una confezione ultimo anno) oppure almeno 4 confezioni ultimo anno del codice H02AB%
3. la presenza in accertamenti dell'ultima “clearance” tra 15 e 60 OR ultima “MDRD” tra 15 e 60 OR 2 accertamenti “proteinuria” OR (almeno 2 accertamenti patologici = bollino rosso della “microalbuminuria” in data open) tutto ciò in assenza (AND NOT) dei codici ICD9: V45.1 OR V56.0 OR V56.8
4. ultimo LDL ≥ 190

l'ospedalizzazione di tali pazienti è stata regredita su una serie di variabili di controllo, tra cui i livelli di *compliance* all'uso di statine e i livelli di RCV (oltre che controlli standard quali età, sesso, regione, anno, ecc.). Attraverso tale analisi sono stati stimati i parametri che hanno permesso di ottenere le misure delle elasticità dell'ospedalizzazione al livello di *compliance* (definita come “no user”, “low compliant”, “medium compliant” e “high compliant”). Grazie a questi parametri si è ottenuta una misura che fornisce la riduzione dell'ospedalizzazione per pazienti con rischio moderato, a seguito del trattamento con statine come indicato dalla nota 13 e assumendo che mediamente questi pazienti raggiungano una *compliance* pari al 66% dell'ottimale. Il numero di ospedalizzazioni evitate grazie a tale intervento è stato quindi moltiplicato per la tariffa media delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari prevalente in Italia <sup>c</sup>. In tal modo

<sup>c</sup> È importante osservare che l'attribuzione delle tariffe ai singoli ricoveri è stata fatta utilizzando dati a livello di regione, sesso e classe di età. Pertanto, il valore finale della tariffa media applicata è una media ponderata che prende in considerazione la diversa distribuzione dei ricoveri (e quindi il relativo costo) per età, sesso, regione e anno. In tal senso il costo che stimiamo è una stima molto precisa del vero costo.



è stata ottenuta una misura dei benefici monetari “diretti” che possono derivare da una tale operazione;

4. il passaggio successivo è stato quello di monetizzare il costo per il sistema sanitario di fornire una terapia a base di statine di primo livello ai pazienti con rischio moderato che ancora non fanno uso di statine. Come già detto in precedenza, si è assunto che i nuovi pazienti raggiungano in media una *compliance* pari al 66% del valore ottimale. In tal modo sono stati calcolati i costi aggiuntivi per il sistema.

I risultati finali dell’analisi sono riportati nelle Tabelle XIII-XV. In particolare, nella Tabella XIII sono riportati, per anno e sesso, i dati relativi al numero di pazienti

**TABELLA XIII.**

Numero pazienti a rischio moderato (campione HS).

	2004	2005	2006	2007	2008	2009
<b>Non utilizzatori di statine</b>						
Uomini	34173	35867	36590	36446	37197	37658
Donne	10274	10692	10665	10257	10041	10161
<i>Totale</i>	<i>44447</i>	<i>46559</i>	<i>47255</i>	<i>46703</i>	<i>47238</i>	<i>47819</i>
<b>Utilizzatori di statine</b>						
Uomini	10807	9992	9088	7842	6941	5854
Donne	3312	3109	2680	2367	1905	1636
<i>Totale</i>	<i>14119</i>	<i>13101</i>	<i>11768</i>	<i>10209</i>	<i>8846</i>	<i>7490</i>

**TABELLA XIV.**

Pazienti a rischio moderato: percentuale di pazienti con LDL &lt; 130 mg/dl (campione HS).

	Area geografica	2004	2005	2006	2007	2008	2009
<b>Non utilizzatori di statine</b>							
	Centro	7%	7%	10%	11%	12%	11%
	Isole	7%	6%	7%	8%	9%	9%
	Nord Est	7%	7%	8%	7%	6%	6%
	Nord Ovest	5%	6%	9%	10%	12%	13%
	Sud	8%	8%	10%	10%	12%	12%
<b>Utilizzatori di statine</b>							
	Centro	11%	11%	15%	16%	21%	22%
	Isole	9%	11%	12%	14%	16%	21%
	Nord Est	11%	13%	15%	14%	13%	15%
	Nord Ovest	9%	11%	15%	17%	21%	27%
	Sud	10%	11%	13%	16%	19%	22%

<b>TABELLA XV.</b>						
<b>Rapporto benefici/costi.</b>						
	<b>2004</b>	<b>2005</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>	<b>2009</b>
<b>Riduzione ospedalizzazioni (unità)</b>						
Maschi	-467	-477	-483	-469	-466	-457
Femmine	-93	-95	-94	-88	-84	-82
Totale	-560	-572	-577	-557	-550	-539
<b>Riduzione ospedalizzazioni (valori in 000 euro per anno)</b>						
Maschi	2077.2	2130.4	2264.2	2282.0	2295.6	2252.4
Femmine	367.7	378.1	362.6	349.7	333.1	330.1
Totale	2444.9	2508.4	2626.8	2631.6	2628.7	2582.5
<b>Costo statine (valori in 000 euro per anno)</b>						
Maschi	11543.2	10250.9	9604.2	6735.7	3823.1	3067.7
Femmine	3182.9	2496.8	2101.0	1450.2	901.5	718.4
Totale	14726.2	12747.7	11705.2	8185.9	4724.6	3786.0
<b>Costo/benefici</b>						
Maschi	0.180	0.208	0.236	0.339	0.600	0.734
Femmine	0.116	0.151	0.173	0.241	0.369	0.460
Totale	0.166	0.197	0.224	0.321	0.556	0.682

con rischio moderato che tra il 2004 e il 2009 hanno fatto uso o meno di statine. Uno degli aspetti interessanti che si può notare da tale Tabella è che nel tempo l'appropriatezza nell'uso delle statine secondo i criteri della vecchia nota 13 è migliorata, visto che tale numero si è ridotto della metà dal 2004 (oltre 14.000) al 2009 (poco meno di 7.500).

Nella Tabella XIV sono invece riportate le percentuali di pazienti con rischio moderato che hanno fatto uso o meno di statine e che hanno raggiunto i target di colesterolo adeguati per le loro condizioni (< 130). Ciò che maggiormente si nota è che nel tempo gli utilizzatori di statine hanno raggiunto i target secondo una percentuale che è quasi sempre doppia rispetto ai non utilizzatori. Altra cosa interessante da notare è che le percentuali più basse si trovano nel Nord Est del paese.

Per finire, la Tabella XIV riporta le informazioni sui costi e benefici legati all'operazione di allargamento dei criteri della nota 13. Come è possibile vedere dai dati presentati, il rapporto "Benefici" su "Costi" è sempre minore dell'unità, cosa che sta a indicare che l'intera operazione NON è costo efficace. Altro aspetto interessante (ma atteso) è che l'indicatore migliora nel tempo e questo è dovuto principalmente al fatto che i prezzi delle statine (soprattutto quelle di primo livello) sono scesi nel tempo grazie all'introduzione dei generici.

La principale conclusione che si può trarre da quest'analisi è, quindi, la seguente. Le statine rappresentano un valido strumento per il controllo dei livelli di colesterolo nella popolazione e il loro effetto, benché sia ridotto, è

presente anche nella popolazione di pazienti a rischio moderato identificati secondo i nuovi criteri della nota 13 AIFA. Il problema principale che rende l'intervento dell'allargamento della nota non costo-efficace è, tuttavia, rappresentato dal basso numero di ospedalizzazioni in questo gruppo di pazienti (che, infatti, sono pazienti a rischio moderato). Ciò implica che l'effetto benefico delle statine nella riduzione delle ospedalizzazioni si manifesta su una base ristretta e, pertanto, anche i benefici sono ridotti. Al contrario, il numero di pazienti con rischio moderato rappresenta in assoluto un valore elevato che fa salire di molto i costi del trattamento farmacologico.

Come evidente, in base alle caratteristiche del data base HS, non è stato possibile considerare la mortalità (generale e specifica per cause CV) né i costi indiretti degli eventi CV.

Pertanto, solo considerando i risultati della nostra indagine, il suggerimento che possiamo fornire ai decisori, è di definire un algoritmo di selezione dei pazienti, che meglio rispecchi il profilo di rischio CV della popolazione generale italiana e che sia in grado di identificare i pazienti per i quali da un lato le probabilità di ospedalizzazione sono più alte e dall'altro l'efficacia delle statine sia maggiore in termini di riduzione di questa probabilità. L'obiettivo è di ridurre i costi dell'intervento in modo più che proporzionale alla riduzione dei benefici (che si ha in quanto sarebbe ancora minore il numero totale delle ospedalizzazioni).

## Bibliografia

- 1 Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, et al. *Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study.* Eur Heart J 2007;28:154-9.
- 2 Dati elaborati da V. Atella, Facoltà di Economia Tor Vergata di Roma per SIMG, Progetto SISSI.
- 3 [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/20111017202911597\\_0001.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/20111017202911597_0001.pdf)
- 4 Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. *Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione.* Circulation 2002;105:1897-903.
- 5 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.* Circulation 2004;110:227-39.
- 6 <http://www.snlg-iss.it/cms/files/metodo%20lpercolesterolemia.pdf>
- 7 NICE – National Institute for Clinical Excellence TA94 Cardiovascular disease – statins: Guidance. <http://guidance.nice.org.uk/TA94/guidance/pdf/English>
- 8 Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. *Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants.* Arch Int Med 2010;170:1024-31.
- 9 Kizer JR, Madias C, Wilner B, et al. *Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy.* Am J Cardiol 2010;105:1289-96.
- 10 Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. *Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients.* J Am Coll Cardiol 2008;52:1769-81.
- 11 O'Regan C, Perri D, Wu P, et al. *Efficacy of statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis of more than 121,000 patients.* Am J Med 2008;121:24-33.
- 12 Gould L, Davies GM, Alemao E, et al. *Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials.* Clin Ther 2007;29:778-94.
- 13 Genser B, März W. *Low density lipoprotein cholesterol, statins and cardiovascular events: a meta-analysis.* Clin Res Cardiol 2006;95:393-404.
- 14 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. *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.
- 15 Razzolini R, Tarantini G, Ossena G, et al. *Non-cardiovascular mortality, low-density lipoprotein cholesterol and statins: a meta-regression analysis.* Cardiology 2008;109:110-6.
- 16 Battaggia A, Bassetto P, Crisafulli C, et al. *Variazioni della colesterolemia LDL ed eventi: lower is better? Revisione sistematica della letteratura metanalitica. SIMG - Area Critical Appraisal.* [http://www.simg.it/default2.asp?active\\_page\\_id = 1126](http://www.simg.it/default2.asp?active_page_id = 1126)
- 17 <http://www.pharmastar.it/index.html?cat=4&id=5816>
- 18 Ridker PM, Fonseca FA, Genest J, et al. *Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein.* Am J Cardiol 2007;100:1659-64.
- 19 Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, et al. *Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group.* Circulation 1994;90:1679-87.
- 20 [www.simg.it/areacv](http://www.simg.it/areacv)

# Allegato 1

## NOTA 13

**Determinazione 6 giugno 2011 (GU 15 luglio 2011, n. 163):  
modifica alla nota AIFA 13 di cui alla determinazione 23 febbraio 2007,  
in vigore dal 16 luglio 2011**

L'allegato 1, parte integrante della determinazione 6 giugno 2011, sostituisce il testo della nota 13, di cui alla determinazione 23 febbraio 2007.

### La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

- Ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 1) che costituisce parte integrante della presente prescrizione

Pazienti (individuazione del livello di rischio in Tabella I)	Target terapeutico C-LDL in mg/dl	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target scelta		
		Farmaco di 1° scelta*	Farmaco di 2° scelta o associazione	Farmaco di 3° livello
Pazienti con rischio moderato	C-LDL < 130	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello*	
Pazienti con rischio alto compresi i pazienti diabetici senza eventi CV	C-LDL < 100	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello*	In aggiunta ezetimibe
Pazienti con rischio molto alto compresi i pazienti diabetici con eventi CV	C-LDL < 70	Statine di 2° livello	In aggiunta ezetimibe	

\* Nei pazienti che siano intolleranti alla dose ottimale di statina per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento aggiuntivo con ezetimibe

- Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 2) che costituisce parte integrante della presente prescrizione

Ipercolesterolemie autosomiche dominanti	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
<ul style="list-style-type: none"> <li>ADH1 (ipercolesterolemia familiare classica)</li> <li>ADH2 (ipercolesterolemia da APOB difettiva)</li> <li>ADH3 (ipercolesterolemia da mutazione con guadagno di funzione del PCSK3)</li> </ul>	Statine 2° livello a dose massima associate a ezetimibe
Ipercolesterolemie autosomiche recessive	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH</li> <li>Sitosterolemia</li> </ul>	Statine 2° livello a dose massima associate a ezetimibe
<b>Disbetalipoproteinemia</b>	Statine 2° livello a dose massima associate a ezetimibe
<b>Iperlipidemia familiare combinata</b>	Statine 2° livello associate a omega-3
<b>Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie</b>	Omega-3 associati a fibrati

Ipolipemizzanti:

Fibrati:

- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

Statine

di 1° livello:

- simvastatina 10-20-40 mg
- pravastatina
- fluvastatina
- lovastatina

Statine

di 2° livello:

- simvastatina 80 mg
- atorvastatina
- rosuvastatina

Altri:

- omega-3 etilesteri
- ezetimibe

- Iperlipidemie in pazienti con IRC secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo 3) che costituisce parte integrante della presente prescrizione

Per pazienti adulti con IRC il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita:

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
Per livelli di trigliceridi $\geq 500$ mg/dL	Omega-3
Per livelli di C-LDL $\geq 130$ mg/dL	Atorvastatina
Per livelli di C-LDL $< 100$ mg/dL, trigliceridi $\geq 200$ mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno C-HDL) $\geq 130$ mg/dL	

- Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo 4) che costituisce parte integrante della prescrizione

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi	Statine di 1° e 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci

## 1. Ipercolesterolemia poligenica

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.). La Tabella I è stata redatta riprendendo i criteri, limitatamente alle classi di interesse riportate nel precedente box, delle linee guida dell'AHA/ACCe dell'ESC/EASD per il trattamento della dislipidemia e i maggiori fattori di rischio elencati nell'*Adult Treatment Panel III*.

**TABELLA I.**

Livello di rischio del paziente	Stratificazione del RCV	TT C-LDL
Pazienti con rischio moderato	$\geq 2$ maggiori fattori di rischio*	$< 130$ mg/dl
Pazienti con alto rischio	Malattia coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica coronarica transluminale percutanea PTCA, ischemia miocardica) o rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica, diabete mellito)	$< 100$ mg/dl
Pazienti con rischio molto elevato	Malattia coronarica più: <ul style="list-style-type: none"> <li>• multipli fattori di rischio*</li> <li>• fattori di rischio scarsamente controllati</li> <li>• sindrome metabolica</li> <li>• diabete mellito</li> <li>• sindrome coronarica acuta</li> </ul>	$\leq 70$ mg/dl

\* 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, PA sistolica  $> 135$  e diastolica  $> 85$ , o trattamento antipertensivo in atto, bassi valori di colesterolo HDL ( $< 40$  mg/dl nei maschi e  $< 50$  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).

Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo oppure patologie HIV correlate) si può valutare, a partire dai soggetti con rischio moderato, l'inizio della terapia farmacologica per la quale è di norma sufficiente l'impiego di una statina di prima generazione.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.).

La nota 13, secondo l'approccio terapeutico indicato in box, identifica nella presenza di ipercolesterolemia LDL non corretta dalla sola dieta, la condizione necessaria per l'ammissione dei pazienti al trattamento rimborsabile; essa non identifica un valore soglia per l'inizio della terapia ma stabilisce, in via principale, il target terapeutico (TT C-LDL) in base alla associazione di fattori di rischio di malattia coronarica o di malattia rischio equivalente e a loro combinazioni.

Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il farmaco appropriato di prima scelta per la terapia d'ingresso che nella maggioranza dei casi è rappresentato da statine indicate come di 1° livello; solo in casi limitati è ammissibile la prescrizione iniziale di statine indicate come di 2° livello.

In questa prima fase è necessario assicurare l'ottimizzazione della statina scelta prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione.

In seguito, l'impiego di altri medicinali (statine di 2° livello o di ezetimibe) possono essere prescritte solo quando il trattamento con una statina di 1° livello a dosaggio adeguato si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del C-LDL.

Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente, sarà essenziale il monitoraggio clinico del paziente al fine di poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la terapia di associazione.

La nota 13 ha riconsiderato, su aggiornate basi farmaco-terapeutiche, il ruolo dell'associazione tra ezetimibe e statine; infatti l'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo; utilizzato in monoterapia, la massima efficacia dell'ezetimibe nell'abbassare i livelli di C-LDL è non superiore al 15-20% dei valori di base.

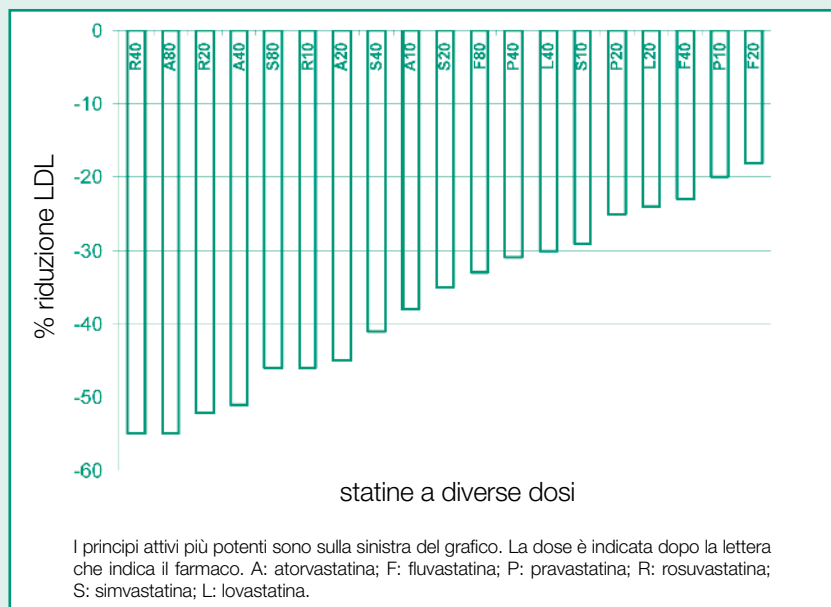
Il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di C-LDL è, perciò, molto limitato.

L'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale; l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo tende ad aumentare la sua biosintesi a livello epatico.

Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione a una statina può determinare una ulteriore riduzione di C-LDL indipendentemente dalla statina utilizzata; questa ulteriore riduzione è stata stimata non superiore al 15-20% ed è praticamente la stessa qualunque sia la dose della statina associata.

Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali la dose di statine considerata ottimale non consente di raggiungere il target terapeutico atteso ovvero nei pazienti che siano a essa intolleranti.

La Figura 1 presenta l'entità della riduzione del C-LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.



**FIGURA 1.**

**Grafico della riduzione percentuale del C-LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease (2006).**

Sulla base di questi elementi individuali, in accordo con le linee guida dell'AHA/ACC e dell'ESC/EASD per il trattamento della dislipidemia, è stato possibile procedere a una stratificazione del rischio associando a ciascuno strato un target terapeutico come nella Tabella I.

Secondo i criteri sopra stabiliti, sono considerati a rischio moderato i pazienti che presentano più di 2 fattori di rischio; in questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta a un valore < 130 mg/dl.

Sono considerati pazienti con rischio alto i pazienti con malattia coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica coronarica transluminale percutanea PTCA, ischemia miocardica) o con rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare) o diabete. In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta a un valore < 100 mg/dl.

Infine, sono da considerarsi individui a rischio particolarmente elevato i soggetti con malattia coronarica più multipli fattori di rischio, fattori di rischio gravi scarsamente controllati, sindrome metabolica, diabete mellito, sindrome coronarica acuta.



In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta a un valore < 70 mg/dl. In base alle numerose risultanze cliniche di trial controllati che hanno utilizzato gli inibitori dell'HMGCoA reduttasi (statine) questi farmaci sono da considerarsi di prima scelta per il raggiungimento dei target terapeutici del C-LDL. L'attuale disponibilità di statine di 2° livello permette di raggiungere i target terapeutici in una percentuale di pazienti superiore a quella ottenibile con le statine di 1° livello laddove esse sono espressamente indicate tenendo presente però che con i dosaggi più elevati è possibile lo sviluppo di eventi avversi a livello epatico e muscolare. In tali casi è possibile praticare una associazione plurifarmacologica consistente in dosi intermedie di una statina associate all'inibitore dell'assorbimento intestinale di colesterolo (ezetimibe) e/o con i sequestranti degli acidi biliari. In generale, è appropriato assicurare l'ottimizzazione della statina prima di prendere in considerazione l'aggiunta di ezetimibe.

In questo articolato contesto, è stata redatta la tabella in box che definisce i criteri per l'ammissione iniziale dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento rimborsabile.

A titolo di chiarimento riassuntivo valgono le seguenti considerazioni:

- pazienti con rischio moderato: si deve iniziare la terapia con statine di 1° livello, aumentando progressivamente il dosaggio. Se alla posologia massima in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il target terapeutico passare alle statine di 2° livello;
- pazienti con rischio alto: si deve iniziare la terapia con statine di 1° livello, aumentando progressivamente il dosaggio. Se alla posologia massima in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il target terapeutico passare alle statine di 2° livello. In questa classe di pazienti è possibile, per il raggiungimento del target terapeutico l'aggiunta di ezetimibe quale farmaco di terza scelta;
- pazienti con rischio molto alto: si deve iniziare la terapia con statine di 2° livello; se alla posologia massima in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il target terapeutico è possibile l'aggiunta di ezetimibe quale farmaco di seconda scelta;
- pazienti intolleranti alla dose ottimale di statina: il raggiungimento del target terapeutico può essere ottenuto con dosi intermedie di statine (di 1° o 2° livello) associate all'inibitore dell'assorbimento del colesterolo.

Con riferimento a varianti delle lipoproteine a bassa densità, per sola ragione di completezza di informazione, si fa presente che nessuno dei principi attivi inclusi in nota 13 riduce in maniera specifica e riproducibile i livelli circolanti di Lp(a). La terapia con statine non è associata a significative riduzioni della concentrazione sierica di Lp(a). La niacina a dosi farmacologiche ha dimostrato di ridurre i livelli sierici di Lp(a) dal 20 al 25%. Tuttavia, non sono attualmente disponibili studi prospettici che dimostrano che il trattamento di pazienti che hanno elevati livelli di Lp(a) con dosi farmacologiche di niacina riduca il rischio di eventi cardiovascolari. Pertanto, tali pazienti sono di norma affidati alla competenza di centri specialistici.

## 2. 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 e anamnestici. È 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 dislipidemia familiari che più frequentemente si associano a 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 disbetalipoproteinemina (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 a 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 e 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 Il 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 a un sostanziale abbattimento del loro eccesso di RCV.

#### • Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno a 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati a 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 a 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 a 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).

### 3. Iperlipidemie in pazienti con IRC

Il danno aterosclerotico nei pazienti con 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 < 60 ml/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 C-LDL almeno < 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  $\geq 500$  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 C-LDL, il trattamento con statina non era associato a una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

#### **4. Iperlipidemia indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)**

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 RCV 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 a 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 RCV "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.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> *National Cholesterol Education Program: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health (NIH). Publication No. 02-5215 September 2002.* <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>
- <sup>2</sup> *ATP III Update 2004: Implications of recent clinical trials for the ATP III Guidelines Circulation, July 13, 2004.* <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.htm>
- <sup>3</sup> *AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update.* *Circulation* 2006;113:2363-72.
- <sup>4</sup> *ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins.* *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72; *Circulation* 2002;106:1024-8; [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/statins.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/statins.htm).
- <sup>5</sup> *ESC-EASD Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases implementation meeting identification of subjects at high risk for cardiovascular disease or diabetes. 29-30 June 2007.* <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/implementation/Pages/diabetes-esceasd-june07.aspx>
- <sup>6</sup> *2010 ACCF/AHA Guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.* *Circulation* 2010;122:2748-64. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/122/25/2748>.
- <sup>7</sup> Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, et al. *Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels.* *Am J Hum Genet* 1999;64:1453-63.
- <sup>8</sup> Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, et al. *Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia.* *Atherosclerosis* 1997;133:245-53.
- <sup>9</sup> Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. *Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia.* *Ann Med* 2006;385:337-51.
- <sup>10</sup> Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, et al. *Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia.* *Arterioscler Thromb* 1993;13:1110-8.

- <sup>11</sup> *Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease*. NHS Foundation Trust 2006.
- <sup>12</sup> Soutar AR. *Rare genetic causes of autosomal dominant or recessive hypercholesterolaemia*. IUBMB Life 2010;62:125-31.
- <sup>13</sup> Naoumova RP, Soutar AK. *Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med CME 2007;4:214-25.
- <sup>14</sup> Wierzbicki AS, Humphries ES, Minhas R. *Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance*. BMJ 2008;337:a1095.
- <sup>15</sup> *Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies*. Lancet 2010;375:1634-9.
- <sup>16</sup> Leaf DA. *Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management*. Am J Med 2008;121:10-2.
- <sup>17</sup> Brunzell JD. *Hypertriglyceridemia*. N Engl J Med 2007;357:1009-17.
- <sup>18</sup> Ferns G, Keti V, Griffin B. *Investigation and management of hypertriglyceridaemia. 1*. Clin Pathol 2008;61:1174-83.
- <sup>19</sup> D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, et al. *Validation of the Framingham coronary heart disease prediction score: results of a multiple ethnic groups investigation*. JAMA 2001;286:180-7.
- <sup>20</sup> Assmann G, Cullen P, Schulte H. *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*. Circulation 2002;105:310-5.
- <sup>21</sup> Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. *Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score*. JAMA 2007;297:611-9.
- <sup>22</sup> Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, et al. *Cardiovascular disease risk prediction with and without Knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3*. Am Intern Med 2009;150:474-84.
- <sup>23</sup> Schenker MT, Sieverding P, Shekelle PG. *Delivery of genomic medicine for common chronic adult disease: a systematic review*. JAMA 2008;299:1320-34.



Finito di stampare nel mese di Novembre 2011  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)

