

Criteria di interpretazione della nuova nota AIFA n. 13

emanata nel luglio 2011

**A cura del Gruppo di lavoro multidisciplinare
della Commissione Regionale del Farmaco**

Maggio 2012

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali



**Criteria di interpretazione
della nuova nota AIFA n. 13**
emanata nel luglio 2011

**A cura del Gruppo di lavoro multidisciplinare
della Commissione Regionale del Farmaco**

Maggio 2012

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo di lavoro multidisciplinare della Commissione Regionale del Farmaco per la stesura del documento

Dr. Giorgio Ballardini - *internista, Azienda USL di Rimini*
Prof. Marco Bertolotti - *geriatra, Università di Modena e Reggio Emilia - Azienda Usl di Modena*
Dr. Giuliano Ermini - *medico di medicina generale, Azienda USL di Bologna*
Dr.ssa Lorenza Gamberini - *farmacista, Azienda Usl di Modena*
Dr. Nicola Magrini - *farmacologo clinico, Agenzia Sanitaria Regionale*
Dr.ssa Anna Maria Marata - *farmacologo clinico, Agenzia Sanitaria Regionale*
Dr. Alessandro Navazio - *cardiologo, Azienda Usl di Reggio Emilia*
Dr.ssa Elisabetta Poluzzi - *farmacologo, Università di Bologna*
Dr.ssa Ester Sapigni - *farmacista, Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia Romagna*
Dr. Paolo Schianchi - *medico di medicina generale, Azienda USL di Parma*
Dr.ssa Maria Trapanese - *farmacista, Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia Romagna*
Dr. Stefano Urbinati - *cardiologo, Azienda USL di Bologna*
Dr. Giovanni Vigna - *lipidologo, Azienda Ospedaliera di Ferrara*

.....

© Regione Emilia-Romagna 2012

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Impaginazione ed editing: Barbara Paltrinieri, *Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale*

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni – Santa Sofia (Fo)

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare Regione Emilia-Romagna. Criteri di interpretazione della nuova nota AIFA n.13. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, maggio 2012*

PREMESSA

La revisione della nuova nota AIFA 13, entrata in vigore nel luglio 2011 (e successive interpretazioni pubblicate sul sito dell'AIFA nel dicembre 2011),¹ ha radicalmente e discutibilmente modificato la precedente.²

Nel 2005, in occasione della pubblicazione della precedente nota 13, nella Regione Emilia Romagna è stato prodotto un documento interpretativo della nota stessa che si proponeva di esprimere considerazioni circa la sua applicazione in ambiti clinici non approfonditi dalla nota e in particolare nei pazienti con Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCG) a 10 anni fra il 10% e il 20%, nei pazienti anziani e nei diabetici.

In coerenza e in continuità con quanto realizzato nel 2005,³ la Regione Emilia Romagna ha attivato un Gruppo di Lavoro Multidisciplinare allo scopo di puntualizzare alcuni aspetti della nuova nota 13 sulla base delle più recenti evidenze, approfondire alcuni scenari clinici e favorire la definizione di un corretto bilancio fra i rischi e i benefici dei trattamenti farmacologici.

Il documento si articola in due parti:

- confronto fra la vecchia e la nuova nota 13
- approfondimenti su alcuni specifici scenari clinici di applicazione della nuova nota.

L'interesse per questa nota e per le statine in particolare deriva dal loro ampio e variabile utilizzo nelle varie realtà nazionali e internazionali;⁴ in Emilia Romagna nell'anno 2011 la prescrizione territoriale di statine è stata di circa 58 DDD/100 ab die con la seguente distribuzione fra i vari principi attivi: l'atorvastatina è stata prescritta nel 33% dei casi, la simvastatina nel 31%, la rosuvastatina nel 24%, la pravastatina nel 6%, la fluvastatina nel 4% e la lovastatina nel 2%.

Il confronto di questi dati con quelli di altri Paesi Europei ha mostrato un'ampia differenza nella scelta della statina ed in particolare la simvastatina rappresenta oltre il 70% delle DDD prescritte in Germania e oltre il 50% nel Regno Unito. La quota di atorvastatina è spesso simile a quella italiana (e dell'Emilia Romagna), ma mai superiore, mentre la rosuvastatina è penetrata negli altri mercati in percentuali molto inferiori rispetto al nostro Paese (15% in media, dove è rimborsata).⁵

Tale variabilità geografica testimonia di approcci diversi nella scelta del principio attivo al fine di raggiungere gli stessi target terapeutici.

INDICE

Confronto fra <i>vecchia</i> e <i>nuova</i> nota 13	6
Principali scenari clinici di applicazione della nota 13	10
• Prevenzione primaria	
• Pazienti anziani	
• Pazienti diabetici	
Bibliografia	13
Allegato 1. <i>Le dislipidemie secondarie più frequenti</i>	14

Carte dei rischio cardiovascolare: utili nella decisione terapeutica

Nella nuova nota AIFA 13 sono state abolite le carte e i calcolatori come metodo per individuare e personalizzare il livello di rischio cardio-vascolare in prevenzione primaria sostituendole con una valutazione semiquantitativa che classifica il livello di rischio in basso, moderato, alto e molto alto sulla base dei seguenti fattori di rischio maggiori: età > 50 anni negli uomini e 60 nelle donne, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica > 135 mm Hg e diastolica > 85 mm Hg o trattamento antipertensivo in atto, bassi valori di colesterolo HDL (< di 40 mg/dL negli uomini e < di 50 mg/dL nelle donne)*, 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). Tale classificazione, derivata dai dati dello studio nordamericano di Framingham,⁶ è attualmente adottata dalle sole linee guida ATP III del 2002 (e modificazioni 2004)¹¹ attualmente in corso di aggiornamento.

* la definizione dei fattori di rischio maggiori non è, come affermato nella nuova nota 13, quella della LG ATP III.

Commento critico del gruppo di lavoro

L'introduzione delle carte (e dei calcolatori) del rischio, realizzate sulla popolazione italiana, ha rappresentato un importante contributo per una valutazione globale del paziente rispetto alla precedente impostazione che considerava i singoli fattori di rischio separatamente e che guidava alla scelta della terapia ipolipemizzante sulla base della semplice classificazione delle dislipidemie. La particolare utilità delle carte del rischio favorisce inoltre la discussione interattiva con i pazienti attraverso un'analisi dei vari fattori di rischio presenti, una condivisione della strategia globale di trattamento più opportuna e gradita e una valutazione periodica dei risultati ottenuti.

Raccomandazione

Le carte del rischio italiane dovrebbero essere mantenute quale strumento utile nella decisione terapeutica (vedi anche scenari 1 e 2)

Prevenzione primaria: nei pazienti a basso rischio il trattamento farmacologico non è raccomandato

Nella nuova nota AIFA 13 non viene espressa alcuna raccomandazione per i pazienti:

- in prevenzione primaria ad alto rischio (> 20% a 10 anni) senza sintomi o segni clinici che possano essere ricondotti ad un rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale, disturbi cerebrovascolari o diabete)
- in prevenzione primaria a basso rischio (< 10% a 10 anni).

Commento critico del gruppo di lavoro

La presenza di un Rischio Cardiovascolare Globale (RCG) alto in assenza di sintomi o segni clinici è una evenienza relativamente frequente che merita attenzione. La maggior parte delle evidenze disponibili sulla efficacia delle statine in prevenzione primaria si riferisce in realtà a tale categoria di pazienti.^{7,8}

Rispetto ai pazienti a basso RCG è importante ribadire che i pochi studi disponibili depongono per un rapporto beneficio/rischio non pienamente favorevole al trattamento farmacologico mentre molto consistenti sono le evidenze favorevoli alle modifiche dello stile di vita.^{9,10}

Raccomandazione

Nei pazienti in prevenzione primaria:

- **ad alto rischio CV (> 20% a 10 anni) e colesterolo LDL non a target, si dovrebbe sempre intraprendere un trattamento con farmaci ipolipemizzanti** (vedi anche scenario 2)
- **a basso rischio CV (<10% a 10 anni), solo se il colesterolo LDL è >190 mg/dL vi è indicazione ad iniziare una terapia con farmaci ipolipemizzanti** (vedi anche scenario 3).

Colesterolo LDL: i target da raggiungere sono importanti, ma lo sono anche i valori di partenza e...

La nuova nota AIFA 13, per ogni livello di rischio, introduce i valori target di colesterolo LDL da raggiungere senza fare alcun riferimento alla concentrazione di partenza; inoltre nei pazienti con RCG molto alto, come ad esempio i diabetici con eventi cardiovascolari, viene definito un valore target di LDL colesterolo < 70 mg/dL.

Commento critico del gruppo di lavoro

La sola identificazione dei livelli target da raggiungere non favorisce una valutazione complessiva del paziente e può rappresentare un'induzione alla prescrizione. L'approccio proposto risulta criticabile e da non raccomandare.

La maggior parte delle LG,¹¹⁻¹⁴ raccomanda fortemente, per i pazienti a rischio alto, di raggiungere il valore target di colesterolo LDL di 100 mg/dL poiché sono forti le evidenze a sostegno di tale valore. Le evidenze per un target di colesterolo LDL < 70 mg/dl derivano da un numero relativamente limitato di studi che hanno utilizzato dosi di statina più elevate di quelle utilizzate per l'uso a lungo termine nella pratica clinica, e con benefici significativi, ma più marginali. Il raggiungimento di tale obiettivo può essere considerato ragionevolmente perseguibile qualora il bilancio rischio/beneficio della terapia da intraprendere sia favorevole.

Nella pratica medica il valore di colesterolo LDL di partenza può condizionare la scelta della strategia terapeutica, farmacologica o non, anche in rapporto al valore target da raggiungere.

... fra le statine preferire quelle a brevetto scaduto

La nuova nota AIFA 13 introduce una classificazione delle statine in:

- statine di 1° livello (simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina, lovastatina)
- statine di 2° livello (simvastatina 80 mg, atorvastatina, rosuvastatina).

Inoltre:

- consente l'uso dell'ezetimibe in monoterapia (nei pazienti che risultano intolleranti alle statine in rapporto alla circolare esplicativa AIFA del dicembre 2011) o associata ad una qualsiasi statina;
- definisce specifiche indicazioni e strategie di utilizzo per le statine così classificate sulla base del livello di rischio individuato: per i pazienti in prevenzione secondaria e a rischio alto e molto alto e per i pazienti affetti da dislipidemia familiare viene indicato sin dall'inizio un trattamento con statine di 2° livello da sole o associate all'ezetimibe;
- identifica l'atorvastatina come unico ipolipemizzante nell'insufficienza renale.

Commento critico del gruppo di lavoro

Trattasi di una classificazione mal definita e clinicamente discutibile che ha verosimilmente considerato alcuni elementi fra cui la potenza della singola statina e la scadenza del brevetto.¹⁵ In realtà tutti questi farmaci (che condividono lo stesso meccanismo d'azione) presentano, oltre ad una diversa potenza, caratteristiche farmacocinetiche differenti che possono risultare utili nella scelta clinica del principio attivo da utilizzare. Alcune statine, ad esempio, sono inibitori del CYP450 3A4 e devono quindi essere utilizzate con prudenza quando associate ad altro farmaco metabolizzato attraverso lo stesso citocromo.

L'ezetimibe in monoterapia non dispone attualmente di studi clinici che ne dimostrino l'efficacia su esiti clinicamente rilevanti.

Rispetto al trattamento farmacologico dell'iperlipemia nei pazienti con insufficienza renale cronica, la scelta di indicare l'atorvastatina quale unica statina prescrivibile a carico del SSN non è condivisibile e il paragrafo esplicativo della nota stessa non giustifica tale scelta.

Raccomandazione

La scelta della statina e del dosaggio dovrebbe tener conto del colesterolo LDL di partenza, del target che si intende raggiungere, della tollerabilità e delle potenziali interazioni farmacologiche sfavorevoli.

Il gruppo di lavoro raccomanda di privilegiare le statine a brevetto scaduto e fra queste quelle col miglior rapporto costo/beneficio.

Stile di vita: essenziale per tutti, prioritario per i pazienti a basso rischio

Nella nuova nota AIFA 13 non viene adeguatamente valorizzato il messaggio che le modifiche dello stile di vita sono parte integrante del trattamento della iperlipemia.

Commento critico del gruppo di lavoro

Il trattamento della dislipidemia deve sempre essere inserito in un programma di prevenzione "globale" che inizia con la promozione di un adeguato stile di vita (attività fisica, alimentazione sana e astensione dal fumo) che nel paziente con rischio CV basso può costituire l'unico provvedimento con cui raggiungere i valori target di LDL.¹¹⁻¹⁴

Raccomandazione

Prima di intraprendere un trattamento farmacologico, in particolare nei soggetti a RCG moderato o basso, va proposto un intervento rivolto a correggere lo stile di vita. Tale approccio non è limitato alle sole misure dietetiche e deve essere continuato anche durante il trattamento farmacologico (vedi scenari 1 e 2).

Fibrati: quali prove di efficacia?

Nella nuova nota 13 i fibrati sono concedibili a carico del SSN solo in caso di severa ipertrigliceridemia (> 500 mg/dL) dove il loro utilizzo è definito in associazione agli acidi grassi omega3.

Commento critico del gruppo di lavoro

I fibrati possono essere utilizzati in alternativa agli acidi grassi omega3 (e occasionalmente in associazione) nelle ipertrigliceridemie, specie se di grado severo. Esistono prove di efficacia anche in caso di iperlipemia combinata, di intolleranza alle statine o in associazione a queste ultime.¹⁶

Raccomandazione

I fibrati sono farmaci di seconda linea nell'ambito delle dislipidemie; essi mantengono una precisa indicazione clinica in corso di ipertrigliceridemia grave e di iperlipemia combinata (soprattutto nel soggetto diabetico).

Pochi i grandi anziani da trattare

Nella nuova nota AIFA 13 non viene affrontato il problema dell'uso delle statine nell'anziano sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria.

Commento critico del gruppo di lavoro

Nella popolazione anziana disabilità, frequenti comorbidità e polifarmacoterapia possono limitare il ruolo di un trattamento con farmaci ipolipemizzanti che andrà attentamente valutato soppesando rischi e benefici attesi. Nel contempo, essendo in tale popolazione elevata la prevalenza attesa di malattia cardiovascolare, il trattamento dell'ipercolesterolemia può teoricamente associarsi ad una significativa riduzione del RCG.^{17,18}

Raccomandazione

La scelta della strategia terapeutica nel paziente anziano e molto anziano dovrebbe tener conto di una serie di elementi quali l'età, l'esistenza di pregressi eventi CV, le condizioni generali del paziente, le sue comorbidità e le terapie associate (vedi anche scenari 4, 5, 6).

Diabete, non sempre è un equivalente ischemico

Nella nuova nota AIFA 13 la presenza di diabete viene considerata equivalente a quella della malattia coronarica nel determinare un alto RCG.

Commento critico del gruppo di lavoro

Non esistono dati certi in letteratura sul fatto che il diabete rappresenti sempre una condizione ad alto RCG e dunque sulla opportunità di trattare tutti i soggetti diabetici come un gruppo omogeneo.¹⁹ Anche i target di colesterolo LDL da raggiungere non sono, di conseguenza, completamente definiti.

La disponibilità delle nuove carte del rischio del progetto CUORE, in corso di pubblicazione, in cui la glicemia viene considerata come variabile continua potrà essere di aiuto nella scelta del comportamento terapeutico da adottare nel singolo caso.

Raccomandazione

Nel paziente diabetico giovane, in buon controllo metabolico e in assenza di eventi CV, la valutazione del RCG attraverso le carte del rischio italiane può rappresentare una guida nella scelta della strategia di prevenzione (vedi anche scenari 7, 8, 9).

CHIARIMENTI DELL'AIFA SU ALCUNI DUBBI DI INTERPRETAZIONE

Rimborsabilità degli omega3 in prevenzione secondaria

La nuova nota AIFA 13 prevede la prescrizione degli acidi grassi omega3 da soli o associati nelle ipertrigliceridemie di varia origine (iperlipemia familiare combinata, iperchilomicronemie, gravi ipertrigliceridemie...), mentre l'uso nella prevenzione secondaria CV non viene considerato.

La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica per la valutazione dei medicinali dell'AIFA precisa letteralmente: "la nota 13 riguarda i farmaci per il trattamento delle iperlipidemie e pertanto non si applica alla prescrivibilità degli omega3 nell'indicazione *prevenzione secondaria nei soggetti con pregresso infarto miocardico*. Pertanto solo per questa specifica indicazione attualmente rimborsata dal SSN, gli omega3 possono essere prescritti al di fuori del campo di applicazione della nota, non richiedendo alcuna specificazione da parte del medico nella ricetta.

Commento critico del gruppo di lavoro

Non è chiara la ragione per cui la nota 13 pur occupandosi anche di prevenzione secondaria CV si limiti a considerare e a normare l'uso degli omega3 solo nelle condizioni cliniche di aumento dei trigliceridi. In realtà gli omega3 dovrebbero essere considerati nella nota 13 valutando le evidenze a supporto del loro uso in prevenzione secondaria CV.

Ezetimibe in monoterapia

La nuova nota AIFA 13, prevede l'uso, a carico del SSN, dell'ezetimibe in monosomministrazione nei pazienti intolleranti alle statine. La Commissione Consultiva Tecnico Scientifica per la valutazione dei medicinali (CTS) nel corso della riunione del 6 e 7 dicembre 2011 ha fornito tale interpretazione del testo originale della nota.

Viene inoltre affermato che l'ezetimibe somministrato in associazione ad una statina è a carico del SSN sia nell'associazione preconstituita, sia nell'associazione estemporanea.

Commento critico del gruppo di lavoro

L'ezetimibe in monosomministrazione si è dimostrata di efficacia modesta sulla riduzione della colesterolemia; i dati attualmente disponibili sull'efficacia di tale farmaco su esiti clinicamente rilevanti (morbilità e mortalità cardiovascolare) sono limitati, soprattutto per l'utilizzo in monoterapia.

Principali scenari clinici di applicazione della nota 13

Il gruppo di lavoro ha deciso di offrire una chiave di lettura della nuova nota 13 attraverso la identificazione di alcuni scenari clinici partendo dal documento regionale del 2005, ormai parte integrante della pratica clinica nella nostra Regione. Ha concordato inoltre di raccomandare l'uso delle carte del rischio italiane nella valutazione clinica globale del paziente.

PREVENZIONE PRIMARIA

Si ritiene che il calcolo del RCG attraverso le carte o i calcolatori rappresenti tuttora un importante supporto alla valutazione del paziente in prevenzione primaria cardiovascolare e favorisca l'individuazione della strategia di prevenzione più appropriata.

La scelta delle carte del rischio italiane è motivata dalla osservazione che la predittività dei fattori di rischio considerati nelle carte (ad esempio la colesterolemia, la pressione sistolica, ecc.) è diversa nelle varie popolazioni in relazione a differenze genetiche o geoambientali e alle abitudini di vita.²⁰ Il confronto effettuato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) fra i livelli di rischio calcolati con le carte del rischio italiane e con quelle del sistema SCORE per le popolazioni europee a rischio più basso (sistema utilizzato dalle linee guida ESC/EAS) mostra una sostanziale sovrapponibilità dei risultati in particolare in presenza di RCG basso o moderato.²¹

È inoltre importante ricordare che l'ISS sta aggiornando le attuali carte del rischio e che tale aggiornamento comporterà, verosimilmente, un allargamento della fascia di età in cui effettuare il calcolo e una migliore definizione delle caratteristiche cliniche del soggetto diabetico.

Scenario 1

Soggetto in prevenzione primaria con 2 o più fattori di rischio maggiori oltre la dislipidemia e con RCG moderato (10-20% a 10 anni) quando valutato con le carte o con il calcolatore del progetto cuore ISS.

È giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti dopo aver seguito un adeguato periodo di dieta e un corretto stile di vita per almeno 6 mesi:

- **se il colesterolo LDL è fra 130 mg/dL e 160 mg/dL**
 - In presenza di una malattia aterosclerotica diagnosticata con valutazione clinica e/o documentata da indagini strumentali (ad esempio un ecodoppler arterioso dei TSA che mostri la presenza di una placca ateromascica carotidea); in questi casi il paziente verrà considerato in prevenzione secondaria. Il semplice ispessimento miointimale non è un elemento sufficiente per iniziare la prescrizione di una statina.
 - In presenza di una familiarità per malattia cardiovascolare precoce, intesa come il riscontro anamnestico di un ictus o un infarto miocardico in un familiare di primo grado prima dei 55 anni, se uomo, o dei 65 anni, se donna.

In tutti gli altri casi in cui il colesterolo LDL è compreso fra 130 mg/dL e 160 mg/dL, sia per i pazienti a rischio moderato (10%-20%) sia per i pazienti a rischio basso (<10%), il trattamento farmacologico non ha evidenziato un rapporto rischio-beneficio favorevole.

- **se il colesterolo LDL > 160 mg/dL (vedi scenario 3).**

Scenario 2

Soggetto in prevenzione primaria con RCG alto (> 20% a 10 anni) quando valutato con le carte o con il calcolatore del progetto cuore ISS.

È giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti dopo aver seguito un adeguato periodo di dieta e un corretto stile di vita per almeno 6 mesi se il colesterolo LDL è > 130 mg/dL.

Scenario 3 Soggetto in prevenzione primaria con sospetta o accertata dislipidemia familiare.

- **Livelli di colesterolo LDL nell'adulto > 190 mg/dL sono probabilmente espressione di dislipidemia familiare** (dopo esclusione di iperlipidemie secondarie le cui possibili cause sono illustrate nell'*allegato 1*). In tal caso se viene posta la diagnosi di dislipidemia genetica, secondo i criteri stabiliti dalla nota, **il soggetto ricade nell'ambito applicativo della nota AIFA 13 nel capitolo dislipidemie familiari.**
- **Nel caso vi sia il sospetto di forme genetiche gravi o complesse**, in cui possono essere necessari trattamenti a dosi massimali di farmaci o con associazione di più farmaci o LDL aferesi o in presenza di marcate alterazioni dei lipidi nei bambini o nei giovani adulti **è fortemente raccomandato l'invio ai centri di riferimento.**

ANZIANI

Anche nel soggetto anziano è importante consigliare un corretto stile di vita, sebbene ciò possa risultare problematico per la presenza di criticità tipiche dell'età geriatrica (problemi di masticazione o di gusto, difficoltà a praticare attività fisica costante, sarcopenia, errate abitudini inveterate, ...) e perché consigli alimentari perentori possono comportare indebite restrizioni alimentari e aumentare il rischio di malnutrizione.

I principali elementi da considerare per decidere se intraprendere/continuare una terapia farmacologica ipolipemizzante sono:

- l'età (maggiore o minore di 80 anni);
- la prevenzione primaria o secondaria;
- la presenza di condizioni di fragilità e/o disabilità con le inerenti ripercussioni sulla prognosi;
- i fattori sociali e clinici che possono interferire con l'ottimale adesione al trattamento;
- la stima, talora opportuna, del RCG (utilizzando, ad esempio, carte o algoritmi di rischio relativi alla decade precedente) e, in casi selezionati, la valutazione, strumentale (oltre che clinica), della presenza di aterosclerosi (ECG, ecodoppler carotideo, ecc..).

Quando, nel soggetto di età > 80 anni, il trattamento farmacologico ipolipemizzante risulta indicato è raccomandato il ricorso ai dosaggi più bassi della statina scelta (anche se non in grado di raggiungere il target terapeutico ideale) poiché le evidenze sull'efficacia di un trattamento aggressivo sono scarse e non conclusive.

Scenario 4 Anziano < 80 anni.

Il rapporto rischi/benefici sembra essere simile a quello del soggetto più giovane, per cui può essere ragionevole, al di fuori di particolari situazioni di disabilità e/o di criticità prognostica, attenersi a scelte terapeutiche simili.

Scenario 5 Anziano > 80 anni SENZA storia clinica di malattia cardiovascolare (prevenzione primaria).

L'indicazione a iniziare o continuare una terapia farmacologica ipolipemizzante è estremamente limitata e da riservare a pazienti selezionati (ad es. soggetti a rischio elevato per la presenza di multipli fattori di rischio cardiovascolare, e con aterosclerosi strumentale ma in ottimo stato funzionale). **Oltre gli 85 anni non esistono evidenze sulla utilità delle statine in prevenzione primaria.** Inoltre nei pazienti che assumono altri farmaci si segnala la aumentata probabilità di interazioni farmacologiche e di effetti collaterali.

Scenario 6 Anziano > 80 anni CON storia clinica di malattia cardiovascolare (prevenzione secondaria).

Il rapporto rischi/benefici favorevole (anche se basato su scarse evidenze) può indurre a prescrivere una terapia farmacologica ipolipemizzante (o a mantenerla).

Fanno eccezione le seguenti condizioni: insufficienza cardiaca, scadenti condizioni cliniche generali, elevato livello di fragilità e comorbilità, polifarmacoterapia, intolleranza farmacologica, ridotta speranza di vita.

Oltre gli 85 anni non esistono evidenze sulla utilità delle statine in prevenzione secondaria.

PAZIENTI DIABETICI

La nuova nota AIFA 13, al pari delle più accreditate linee guida, considera il diabete come un "equivalente ischemico coronarico" a prescindere dalla durata di malattia o dal grado di compenso metabolico. Le prove che il diabete sia un equivalente ischemico coronarico non appaiono però univoche. Se viene mantenuto un adeguato compenso metabolico il soggetto diabetico, specie nei primi anni dopo l'insorgenza della malattia, sembra presentare un RCG inferiore rispetto al paziente con pregressa malattia coronarica.¹⁹

In effetti le carte del rischio cardiovascolare consentono la valutazione del rischio nel soggetto diabetico in prevenzione primaria anche se sembra essere presente una sottostima generale del rischio cardiovascolare, soprattutto nel sesso femminile.²²

Il cattivo compenso metabolico è considerato, di per sé, un potente determinante della dislipidemia sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2: frequente la presenza di ipertrigliceridemia, LDL piccole e dense (particolarmente aterogene) e bassi livelli di colesterolo HDL. È stato evidenziato che il miglioramento del grado di compenso glucidico comunque ottenuto (modifiche dello stile di vita, antidiabetici orali, insulina) si associa ad un miglioramento del profilo lipidico del soggetto diabetico.

Sarebbe estremamente utile, a questo riguardo, poter disporre di strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare che tengano in considerazione anche la severità della malattia diabetica. In assenza di tali strumenti, secondo le linee guida internazionali sul diabete,²³ e in particolare secondo il *Position Statement* dell'American Diabetes Association del 2012,²⁴ tre potrebbero essere gli scenari da considerare.

Scenario 7

Paziente diabetico CON complicanze cardiovascolari.

È sempre giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti; il trattamento farmacologico, non deve sostituire, ma affiancarsi ad una dieta corretta e a un appropriato stile di vita.

Il target raccomandato di colesterolo LDL da raggiungere è < 70 mg/dL (*si vedano le considerazioni espresse in premessa al punto 3*).

Scenario 8

Soggetto diabetico > 40 anni SENZA complicanze CV, ma con almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare.

È giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti. Il trattamento farmacologico, non deve sostituire, ma affiancarsi ad una dieta corretta e a un appropriato stile di vita.

Il target raccomandato di colesterolo LDL da raggiungere è < 100 mg/dL.

Scenario 9

Soggetto diabetico < 40 anni SENZA complicanze CV, ma con:

- almeno altri 2 fattori di rischio CV
- oppure
- mancato raggiungimento del target di colesterolo LDL < 100 mg/dL (attraverso la modifica dello stile di vita)

Il trattamento con farmaci ipolipemizzanti può essere preso in considerazione, anche se non obbligatoriamente, in aggiunta ad una dieta corretta e ad un appropriato stile di vita.

Bibliografia

1. 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. Disponibile on line: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-13> (ultimo accesso 28/04/2012)
2. Le note AIFA 2009. Una guida per l'uso appropriato dei farmaci. Disponibile on line: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/definitivobif5_2009_0.pdf (ultimo accesso 28/04/2012)
3. Criteri di interpretazione della nota AIFA n.13 dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) maggio 2005. Disponibile on line: <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/18-nota-13-aifa/view> (ultimo accesso 28/04/2012)
4. Rapporto OSMED 2010. Disponibile on line: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapportiosmed-luso-dei-farmaci-italia> (ultimo accesso 28/04/2012).
5. Points de repere N° 12 - Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments. Disponibile on line: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/index.php> (ultimo accesso 28/4/2012)
6. Wilson PWF et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47
7. Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-07
8. Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58
9. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated c-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207
10. Kelley GA et al. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controller trials. *Clin Nutr* 2012;31(2):156-67
11. Third Report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP Final Report). NIH-NHLBI. 2002 (update 2004). Disponibile on line: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm> (ultimo accesso 28/04/2012)
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *NICE clinical guideline 67*. Disponibile on line: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11982/40689/40689.pdf> (ultimo accesso 28/04/2012)
13. Smith SC et al. American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC). Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease. 2011 Update. *Circulation* 2011;124:2458-73. Disponibile on line: <http://circ.ahajournals.org/content/124/22/2458.full> (ultimo accesso 28/04/2012)
14. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011;32:1769-1818 Disponibile on line: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-dyslipidemias-FT.pdf> (ultimo accesso 28/04/2012)
15. Urbinati S, Giampaoli S. Non solo fattori di rischio: le priorità e le nuove sfide della prevenzione cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2010;11(Suppl 3):7-14
16. Fievet C et al. Combination therapy of statins and fibrates in the management of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:505-11
17. Weverling-Rijnsburger AW et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119-23
18. Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30
19. Bulugahapitiya U et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8
20. Diverse Populations Collaborative Group Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002;88:222-8
21. Palmieri L et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2010;17:403-9
22. Pellegrini E et al. Risk for cardiovascular events in an Italian population of patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:885-92
23. Management of hyperglycemia in type2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD). Published online before print April 19, 2012, doi: 10.2337/dc12-0413
24. Standards of medical care in diabetes 2012. *Diabetes Care* 2012;35 supplement 1

(ricerca bibliografica aggiornata al 30 aprile 2012)

Allegato 1.

Le dislipidemie secondarie più frequenti

Iperlipidemia	Malattia o condizione	Caratteristiche
Ipercolesterolemia	Colestasi	Ipercolesterolemia anche molto marcata. HDL elevate o ridotte.
	Anoressia nervosa	
	Ipotiroidismo	
Ipertrigliceridemia	Colelitiasi	Spesso coesistono molteplici alterazioni metaboliche (sdr. metabolica).
	Diabete mellito	La dislipidemia può configurare una iperchilomicronemia, in particolare nei casi di scompenso metabolico del diabete di tipo I.
	Obesità	
	Insufficienza renale cronica	
	Emodialisi	
	Etilismo	
	Paraproteinemie	
	Malattie autoimmuni	
	Pancreatite	Ipertrigliceridemia in un quinto dei pazienti (elevate VLDL e chilomicroni).
	Farmaci b-bloccanti diuretici estrogeni antipsicotici atipici (olanzapina, clozapina) glucocorticoidi interferoni ciclosporina inibitori delle proteasi retinoidi (isotretinoina)	
Iperlipidemia combinata	Epatiti acute	
	Ipotiroidismo	L'aumento della colesterolemia è un indice sensibile di ridotta funzione tiroidea.
	Sdr. nefrosica	
	Acromegalia	
	Sdr. Cushing e ipercorticismi	



