

## **Nota 13, Dislipidemie**

Commento di **Alessandro Filippi**

Responsabile Area progettuale cardiovascolare, SIMG

La nuova nota 13 recepisce in modo quasi integrale le raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia circa l'uso delle statine in prevenzione primaria e secondaria. È prevedibile che l'implementazione di questa normativa veda, nella pratica clinica, diversità d'interpretazione e di applicazione.

Analizziamo i problemi più rilevanti ed offriamo possibili soluzioni ai medici generali.

Obiettivo: affrontare con anticipo le difficoltà attualmente prevedibili, ridurre i disagi a cittadini ed operatori sanitari, limitare eventuali sprechi, massimizzare i benefici legati all'introduzione della nuova normativa.

Classe A, limitatamente alle seguenti indicazioni:

**Dislipidemie familiari**

Principi attivi: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina, bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, sinfibrato.

**Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta**

- a) in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore
- b) in pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica

Principi attivi: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina. (secondo le indicazioni autorizzate- vedi scheda tecnica -)

### **Commento**

Come appare evidente la nuova nota prevede il rimborso di tutte le statine in due indicazioni, le dislipidemie familiari e l'ipercolesterolemia non controllata dalla sola dieta. Nel testo si fa inoltre riferimento alle indicazioni della scheda tecnica. Questo richiamo può generare qualche confusione in quanto le schede dei diversi farmaci non sono tra loro completamente sovrapponibili. Ulteriore confusione è dovuta al fatto che questo richiamo non è presente per le dislipidemie familiari, quando alcuni dei farmaci citati non riportano esplicitamente l'indicazione per queste forme di dislipidemia.

Sembra inoltre un controsenso indicare come principi attivi molecole che poi non possano essere utilizzate per mancanza di indicazione ufficialmente approvata (indipendentemente, quindi, dalla dispensabilità o non a carico del SSN). L'intervento sulle dislipidemie è sempre attuato a scopo preventivo; l'unica differenza tra le "dislipidemie familiari" e le "dislipidemie non corrette dalla sola dieta" è rappresentata dal fatto che per le prime il livello di colesterolo è da solo così elevato da meritare il trattamento farmacologico, mentre per le seconde, caratterizzate da colesterolemie meno rilevanti, questo è vero solo se il paziente ha altri elementi di rischio.

Alla luce di queste considerazioni, ci sembra che l'unica interpretazione possibile sia che, nei casi indicati dalla nota, tutte le statine possano essere prescritte in classe A.

I fibrati, al contrario, trovano indicazioni soltanto in alcune dislipidemie e solo per esse possono essere prescritti in classe A.

È stato di fatto accettato, dunque, l'effetto di classe che pone tutte le statine, al pari di altre classi di farmaci, sullo stesso piano ed elimina una forte discriminazione prima esistente.

Si tratta dunque di una evidente semplificazione, ma la CUF, nei commenti aggiuntivi, lascia alcune perplessità che cercheremo di esaminare.

## **Motivazioni e criteri applicativi**

La cardiopatia ischemica è una patologia multifattoriale e pertanto la prevenzione primaria e secondaria non può limitarsi al trattamento dell'ipercolesterolemia, né deve essere intrapresa sulla base di un valore soglia decisionale, valido per tutti gli individui, a prescindere dalla storia clinica e dalla presenza di altri fattori di rischio coronarico. Infatti, i fattori di rischio hanno un ruolo combinato nell'aumentare le probabilità che un individuo ha di incorrere in un evento cardiovascolare. Le principali linee-guida internazionali si sono ormai uniformate a questo concetto, proponendo che il giudizio sul trattamento dell'ipercolesterolemia sia conseguente a una valutazione complessiva del paziente a rischio di cardiopatia ischemica. Alcune propongono una valutazione del numero di fattori di rischio coesistenti (metodo semplice, di facile comprensione e applicazione, ma poco accurato perché non distingue diversi livelli di gravità di uno stesso fattore di rischio) e altre propongono di stimare il rischio sulla base della gravità di alcuni fattori di rischio, utilizzando apposite tavole per il calcolo del rischio coronarico che tengono conto di classi di età, vari livelli di pressione arteriosa, colesterolemia, abitudine al fumo e presenza di diabete mellito.

Per quanto riguarda la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti, è necessario distinguere tre livelli di trattamento:

1) dislipidemie familiari;

2) ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta: in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore; in pazienti con cardiopatia ischemica.

## **Dislipidemie familiari**

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Più recentemente è stata proposta una classificazione basata sull'eziologia molecolare e sulla patofisiologia delle alterazioni lipoproteiche (chilomicronemia, disbetalipoproteinemia, iperlipemia combinata, ipertrigliceridemia, carenza della lipasi epatica, ipercolesterolemia, difetto di ApoB100). La rarità di alcune di queste forme, la complessità della classificazione e dell'inquadramento genetico e l'elevato rischio di eventi cardiovascolari precoci suggeriscono di fare riferimento a centri specializzati a cui indirizzare i pazienti a cui viene formulata un'ipotesi diagnostica di dislipidemia familiare. Per i pazienti con diagnosi accertata di dislipidemia familiare tutti i farmaci ipolipemizzanti sono in fascia A.

## **Commento**

La nota non indica criteri operativi per definire quando porre il sospetto diagnostico di dislipidemia familiare. È prevedibile un atteggiamento piuttosto variabile e soggettivo da parte dei medici (di MG, ospedalieri e specialisti). Questo può comportare un accesso eccessivo o, al contrario, ridotto ai "centri di riferimento" di cui, peraltro, non vengono indicate le caratteristiche per essere definiti "centri specializzati".

Considerando la realtà italiana nel suo complesso è prevedibile l'invio a centri che non possono essere definiti "specializzati", con conseguente inutilità della consulenza ed aumento ingiustificato dei costi in assenza di benefici.

Pur nel rispetto delle scelte individuali e della variabilità clinica, indicando come compito del centro "l'impostazione del piano terapeutico" senza ulteriori dettagli, è prevedibile una variabilità di comportamenti, legati anche alle disponibilità di strutture adeguate. È probabile che in alcuni centri vengano seguiti con modalità simili al "passaggio in cura" tutti i pazienti comunque contattati, mentre in altri l'azione del centro si svolga in collaborazione con altre figure professionali e solo per i casi più

impegnativi (ipotesi da noi auspicata).

Sono evidenti le implicazioni di tipo economico ed organizzativo legate alle diverse modalità di interpretazione della norma.

### Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta

- in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore.

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti senza un pregresso episodio di cardiopatia ischemica che, in base alla combinazione di 6 fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia) abbiano un rischio maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio coronarico elaborata da alcune società scientifiche europee.

Sulla base delle linee-guida prodotte dalle società scientifiche europee i soggetti con rischio:

<20% e colesterolemia totale <190 mg/dL devono ricevere consigli dietetici e sulle abitudini di vita ed essere ricontrollati dopo 5 anni;

≥20%, colesterolemia totale <190 mg/dL e colesterolemia LDL <115 mg/dL devono ricevere consigli sulle abitudini di vita ed essere sottoposti a controlli annuali;

≥20%, colesterolemia totale ≥190 mg/dL e/o colesterolemia LDL ≥115 mg/dL, devono ricevere consigli sulle abitudini di vita e iniziare un trattamento farmacologico.

Solo per due molecole (lovastatina non in commercio in Italia e pravastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Nello studio WOSCOPS 6.595 uomini di età compresa tra 45 e 65 anni e colesterolemia totale media pari a  $272 \pm 22$  mg/dL e colesterolemia LDL media di  $192 \pm 17$  mg/dL per quasi 5 anni sono stati trattati con 40 mg di pravastatina o placebo. Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità dal 4,1 al 3,2% ( $p=0,051$ ; riduzione assoluta del rischio [RAR]=0,9%; numero necessario da trattare [NNT]=111) dell'incidenza di infarto miocardico fatale e non fatale dal 7,9 al 5,5% ( $p<0,001$ ; RAR=2,4%; NNT=42) e di interventi di rivascolarizzazione miocardica dal 2,5 all'1,7% ( $p=0,009$ ; RAR=0,8%; NNT=125).

## Commento

Il primo problema deriva dalla possibilità di utilizzare valori di PA, colesterolo totale e valutazione dell'abitudine al fumo differenti a parità di soggetto. Questo aspetto può essere considerato sia fonte di valutazione soggettiva, e in parte arbitraria, sia come possibilità di salvaguardare l'approccio individuale al problema e la corretta autonomia decisionale del medico. In assenza di una maggiore informazione e formazione su questo problema, sono prevedibili variazioni di comportamento non sempre giustificate da validi motivi clinici.

Il rischio CV è influenzato da altri fattori, non inclusi nella modalità di calcolo, ma riconosciuti importanti nelle linee guida internazionali citate. In modo particolare l'ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG e la familiarità, che possono essere valutate rapidamente da ogni medico.

In assenza di precisazioni non è chiaro se questi parametri possano (come suggerito nelle linee guida) o non essere utilizzati per stimare il rischio nel singolo paziente. È chiaro come questo possa rappresentare un problema non solo di tipo economico ed organizzativo per il SSN, ma soprattutto un dilemma clinico ed etico per il singolo medico.

Lo schema di calcolo indicato utilizza il solo colesterolo totale. Come ben noto, considerando anche il colesterolo HDL si migliora la stima del rischio. Per questo motivo questa informazione è utilizzata in altre autorevoli linee guida e in tutti i sistemi di calcolo computerizzato attualmente disponibili.

È difficile ipotizzare l'inizio di un trattamento a vita con statine senza aver mai valutato i livelli di colesterolo HDL!

Se non sempre, molto spesso il medico dispone di questo dato prima di iniziare la terapia, ma non è chiaro se sia possibile utilizzarlo e come.

Anche qui vi sono importanti implicazioni non solo per il SSN ma soprattutto per il singolo paziente e il suo medico.

In base al comune buon senso, comunque, sembra opportuno richiedere anche il colesterolo HDL (e utilizzarlo nel calcolo) prima di intraprendere una terapia impegnativa che verrà proseguita per molti anni, se non a vita.

Il rischio può variare nel tempo e può ridursi sia per un miglior controllo della PA, sia per la cessazione del fumo di tabacco: in queste situazioni è ipotizzabile la sospensione della terapia farmacologica, ma l'argomento dovrebbe essere affrontato con chiarezza per evitare difformità di comportamenti e potenziali danni ai pazienti. Ovviamente il rischio può diminuire in conseguenza dell'uso di statine. In questo caso è chiaro che la terapia non debba essere sospesa.

Vale qui la pena di ricordare che la terapia ciclica non ha alcun significato clinico e non può in alcun modo essere giustificata!

Attualmente non viene consigliato alcuno screening di popolazione, ma la possibilità di prescrivere statine in soggetti ad alto rischio di un primo evento CV implica comunque la necessità di individuare questi pazienti. Anche un approccio opportunistico comporta un orientamento circa l'età alla quale consigliare la determinazione della colesterolemia.

In assenza d'indicazioni sono prevedibili i comportamenti più vari, con il rischio sia di cattivo uso di risorse, sia di mancato riconoscimento di pazienti ad alto rischio.

Ad ogni modo mentre la comunità scientifica si impegnerà a risolvere questi ed altri problemi circa il calcolo del rischio cardiovascolare, il medico dovrebbe abituarsi ad introdurre nella sua routine quotidiana il calcolo del rischio cardiovascolare globale ed attuare le terapie più idonee alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, costantemente e convincendo il paziente ad adottare norme igienico sanitarie e – se occorre – terapeutiche. Ove possibile anche il paziente andrebbe coinvolto nel calcolo del rischio per evidenziare quanto e come tale rischio può ridursi a fronte dell'intervento terapeutico suggerito.

- in pazienti con cardiopatia ischemica

I pazienti con cardiopatia ischemica vengono considerati ipercolesterolemici quando, dopo adeguato intervento dietetico, abbiano:

- colesterolemia LDL >100 mg/dL se a elevato rischio di infarto;
- colesterolemia LDL >130 mg/dL se a basso rischio di infarto.

Nel caso di pazienti che abbiano già avuto un infarto miocardico, la gravità del rischio di un secondo evento viene definita dalla presenza di più fattori quali l'età avanzata, la presenza di disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione inferiore al 40%), la presenza di ischemia (angina post-infartuale o ischemia alla prova da sforzo), di aritmie ventricolari (battiti ectopici ventricolari >10/ora oppure aritmie ventricolari ripetitive o sostenute) o la presenza di fattori di rischio pre- esistenti (fumo, ipertensione arteriosa, diabete mellito, ipercolesterolemia totale, bassi valori di colesterolemia HDL, claudicatio intermittens) e può essere stimata utilizzando la carta del rischio post-infartuale elaborata sulla base dei dati di mortalità ricavati su oltre 10.000 pazienti italiani sopravvissuti a un infarto miocardico. Nel caso in cui il laboratorio non fornisca il valore della colesterolemia LDL, se la trigliceridemia è inferiore a 400 mg/dL, per calcolare la colesterolemia LDL, si può adottare la formula di Friedewald:

- colesterolemia LDL = colesterolemia totale - colesterolemia HDL - (trigliceridemia/5).

Solo per due molecole (pravastatina e simvastatina) è stato dimostrato che la riduzione dell'ipercolesterolemia è associata alla riduzione dell'incidenza di eventi coronarici. Nello studio 4S 4.444 pazienti con cardiopatia coronarica e colesterolemia tra 210 e 310 mg/dL sono stati trattati con simvastatina (il 63% con 20 mg e il 37% con 40 mg). Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità dall'11,5 all'8,2% ( $p=0,0003$ ; RAR=3,5%; NNT=29), e di interventi di rivascolarizzazione miocardica dal 17,2 all'11,3% ( $p=0,0001$ ; RAR=5,9%; NNT=17). Nello studio CARE 4.159 pazienti con colesterolemia <240 mg/dL sono stati trattati con 40 mg di pravastatina o placebo. Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità cardiaca dal 5,7 al 4,6% ( $p=0,10$ ; RAR=1,1; NNT=91) e una riduzione degli interventi di rivascolarizzazione da 18,8 al 14,1% ( $p<0,001$ ; RAR=4,7%; NNT=21). Infine nello studio LIPID 9.014 pazienti con colesterolemia tra 155 e 271 mg/dL sono stati trattati per 6,1 anni con 40 mg di pravastatina o placebo. Alla fine della ricerca è stata dimostrata una riduzione della mortalità totale dal 14,1 all'11,0% ( $p<0,001$ ; RAR=3,1; NNT=32) e una riduzione degli interventi di rivascolarizzazione dal 15,7 al 13,0% ( $p<0,001$ ; RAR=2,7%; NNT=37).

I fibrati non sono inclusi tra i farmaci rimborsabili per i pazienti con ipercolesterolemia in quanto i risultati delle ricerche sono contraddittori. In una prima ricerca di prevenzione primaria con gemfibrozil era stata riscontrata una riduzione degli eventi cardiovascolari, ma un lieve aumento della mortalità. Successivamente, con lo stesso principio attivo è stata dimostrata, in pazienti di sesso maschile con precedente infarto miocardico, una riduzione di eventi cardiovascolari, ma non della mortalità totale. Più recentemente, con il bezafibrato è stata riscontrata una riduzione della trigliceridemia e un aumento della colesterolemia HDL, senza alcuna riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari. In nessuna linea-guida viene fatto riferimento all'uso dei fibrati, né vi sono finora dati sufficienti per giustificare un trattamento farmacologico prescritto per ridurre la trigliceridemia o per aumentare i bassi valori di colesterolemia HDL, se non in caso di diagnosi di ipertrigliceridemia familiare, di dislipidemia mista o di diabete mellito.

A proposito di "pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica" non è chiaro se vengano considerati solo pazienti con pregresso infarto miocardico o anche quelli con angina pectoris. Il riferimento alle linee guida internazionali dovrebbe far pensare che anche questi ultimi vengano inclusi, ma la mancanza di chiarezza potrebbe generare comportamenti molto differenti con rilevanti conseguenze cliniche ed economiche.

In tutte le linee guida vengono considerati ad alto rischio anche i soggetti con patologia aterosclerotica in altri distretti (ictus ischemico, claudicatio intermittens, ecc.) ma la Nota non sembra condividere questa impostazione: questo aspetto può mettere in difficoltà il medico che deve affrontare il problema del singolo paziente.

Ma per tornare alla pratica, laddove l'ipercolesterolemia non controllata dalla sola dieta sia presente nel

paziente con cardiopatia ischemica, il trattamento con una statina è possibile in classe A.

La nota precisa i valori che i pazienti con cardiopatia ischemica devono avere per essere considerati ipercolesterolemici: per i soggetti con IMA pregresso si evidenzia l'importanza della distinzione tra rischio elevato o basso di secondo evento.

La Nota fa preciso riferimento alle linee guida per il calcolo del rischio di un secondo evento, ma nonostante il preciso riferimento bibliografico è possibile una certa variabilità tra centro e centro. È inoltre prevedibile che per alcuni pazienti questa stratificazione non venga effettuata e/o riportata sulla lettera di dimissione ospedaliera.

Rimane infine il problema di pazienti con infarto precedente alla pubblicazione della normativa, per i quali è possibile che si debba effettuare una nuova stratificazione prognostica. Le implicazioni di tutto ciò sono evidenti, sia dal punto di vista organizzativo ed economico, sia dal punto di vista clinico.

Ad ogni modo, le considerazioni fatte non vietano al medico di valutare autonomamente per la prima volta (o rivalutare) il rischio del proprio paziente infartuato per aggiornare la terapia, scegliendo la prevenzione più efficace.

Non vi è accenno ai limiti d'età per l'uso delle statine. Ciò svincola il medico dall'effettuare la terapia solo se il paziente ha meno di 75 anni.

Rimane il problema irrisolto dei limiti superiori d'età per l'inizio e/o la cessazione della terapia: attualmente, soprattutto in prevenzione secondaria, sembra difficile privare il paziente di una terapia altamente efficace, a meno che si preveda una sopravvivenza molto breve o che siano presenti patologie che compromettano notevolmente la qualità di vita.

Nella maggior parte dei pazienti è difficile raggiungere gli obiettivi proposti in termini di valore di colesterolemia (totale o LDL). È possibile quindi che si verifichino due atteggiamenti opposti: uso di basse dosi di farmaco, accontentandosi di risultati inferiori al possibile; uso di alte dosi per conseguire vantaggi minimali e ad alto costo.

La spesa lorda per farmaci dell'apparato cardiovascolare (giugno 1999 – giugno 2000) è aumentata del 18% (I° Rapporto nazionale Osservatorio Nazionale MINSAN).

Calcioantagonisti, ACE inibitori in associazione con diuretici e non, statine, rappresentano nel primo

semestre 2000 il 19% della spesa farmaceutica nazionale.

Le statine (DDD 1000 ab die 11,7) sono al III° posto per spesa e per scostamento; ciò è legato soprattutto alla variazione per la spesa di atorvastatina (63%) e cerivastatina (64%).

Tabella 1

I° semestre 2000 - fonte MINSAN Dipartimento per la valutazione dei medicinali e farmacovigilanza

Molecola	Spesa lorda procapite	DDD / 1000 ab die
1) Amlodipina	4158	19,5
2) Enalapril	3564	22,0
3) Nitroglicerina	3000	21,2
4) Simvastatina	2345	6,0
7) Atorvastatina	1740	2,7
24) Pravastatina	925	1,3
28) Cerivastatina	696	1,7

  
[top](#)