

La nota 13 AIFA: il punto di vista del lipidologo e le ripercussioni sulla pratica del medico di medicina generale

L'ultima nota 13 (www.aifa.it) richiama l'attenzione di tutti sui pazienti che hanno un rischio alto o molto alto di presentare eventi cardiovascolari (CV). Si definiscono (Tab. I) a rischio molto alto i pazienti con patologia CV già nota (patologia aterosclerotica nelle sue varie espressioni), diabete con aggiuntivi fattori rischio, punteggio Score $\geq 10\%$, insufficienza renale grave (GFR 15-29 ml/min/1,73 m²); sono a rischio alto i pazienti con diabete senza fattori di rischio aggiuntivi, con dislipidemie familiari, con punteggio Score $\geq 5 < 10\%$, con insufficienza renale moderata (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²). La nota indica inoltre obiettivi differenziati per il colesterolo-LDL per i due livelli di rischio, rispettivamente < 70 e < 100 mg/dl. Questo punto tiene conto della necessità di mantenere basso il dosaggio di statina in pazienti con scarsa funzionalità renale e dei risultati dello studio SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*).

L'individuazione dei pazienti a rischio alto e molto alto non richiede modifiche rispetto all'usuale buona pratica clinica ed è in linea con le linee guida della Società Europea dell'Aterosclerosi pubblicate nel 2011: la presenza di patologia aterosclerotica e di diabete mellito è già nota al medico, la presenza di danno renale viene evidenziata nella quasi totalità dei soggetti nefropatici semplicemente valutando la creatinemia + GFR con apposita formula nei soggetti ipertesi e/o diabetici, come da linee guida per le rispettive patologie; il sospetto di dislipidemia

familiare emerge valutando sistematicamente il livello dei lipidi nella popolazione adulta o in età giovanile in presenza di familiarità (in entrambi i casi si deve valutare il livello di colesterolo-LDL e un valore anormale farà riflettere sulla possibilità di forma familiare). Per questi motivi, tutti o quasi questi pazienti dovrebbero essere già noti al MMG. Un aiuto potrebbe venire dal semplice calcolo proposto dalle linee guida EAS. Il fatto che siano noti non vuol dire però che si siano raggiunti i livelli di colesterolo-LDL indicati dalla nota. Sicuramente è impossibile mirare al 100% di soggetti a target: in alcuni casi i livelli iniziali sono troppo alti per scendere sotto i valori consigliati anche con terapia "intensiva utilizzando tutte le opzioni terapeutiche disponibili", in altri casi le condizioni generali del paziente rendono inopportuno/irrelevante un intervento in tal senso, in altri ancora si è così vicini all'obiettivo che il vantaggio di scendere di 2-3 mg/dl è di scarso valore clinico, ecc. Bisogna tuttavia ricordare che gli obiettivi terapeutici sono un livello minimo di successo e che per soggetti ad altissimo rischio si suggerisce una riduzione del colesterolo-LDL del 50%. È per altro vero che i dati disponibili indicano però che in una larga parte dei pazienti non si pongono in essere i trattamenti idonei anche in presenza di distanza anche notevole dall'obiettivo indicato. A titolo esemplificativo si riportano alcuni dati sui pazienti a rischio molto elevato ricavati dal database Health Search (Fig. 1).

Dato che le affermazioni generali sembrano

sempre riguardare gli altri, può essere utile che ognuno verifichi i propri dati. La maggior parte dei software consente di estrarre i dati fondamentali: chi usa sistemi di valutazione automatica (ad esempio, MilleGPG) ha già i dati a disposizione, chi non ne dispone può semplicemente valutarli in due categorie particolarmente importanti di pazienti, i diabetici e i soggetti con patologia coronarica. È sufficiente estrarre in queste due categorie l'ultimo valore registrato di colesterolo-LDL: molti resteranno sorpresi dal notare quanti pazienti non abbiano alcun valore registrato e come la gran parte di quelli con il dato non abbiano raggiunto i livelli consigliati. I motivi di tutto ciò possono dipendere dal medico o dal paziente o da oggettive difficoltà nell'ottenere grandi riduzioni dei livelli di colesterolo.

Il medico

Il medico può non modificare la terapia perché: a) ritiene poco rilevante il vantaggio per il singolo paziente; b) perché lo ritiene potenzialmente pericoloso per il paziente; c) perché se ne dimentica. Gli attuali software di studio consentono agevolmente di individuare i pazienti a rischio alto e molto alto non a target, quindi non consideriamo qui la possibilità di dimenticanza.

Vantaggi per i pazienti

L'uso di statine ad alta potenza (rosuvastatina 40 e atorvastatina 80 e livelli medi finali di colesterolo-LDL rispettivamente di 62 e

TABELLA 1.

Sintesi sulla rimborsabilità di statine ed ezetimibe in base al livello di rischio CV secondo l'attuale nota 13.

Quale paziente (livello di rischio decrescente)	Quando possibile prescrivere SSN	Quale farmaco
<ul style="list-style-type: none"> • Score $\geq 10\%$ • Malattia coronarica/bypass aorto-coronarico • Stroke ischemico • Arteriopatie periferiche • Pregresso infarto • Diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) • IRC grave (FG 15-29 ml/min/1,73 m²) 	Colesterolo-LDL > 70 mg/dl (obiettivo raccomandato < 70 mg/dl)	Atorvastatina Pravastatina Fluvastatina Lovastatina Simvastatina Rosuvastatina <i>nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine</i> <ul style="list-style-type: none"> • In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) • In caso d'intolleranza a tutte le statine è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia • Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (> 40 mg)
<ul style="list-style-type: none"> • Risk score $\geq 5\%$ e < 10% • Dislipidemie familiari • Ipertensione severa • Diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo • IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1,73 m²) 	Colesterolo-LDL > 100 mg/dl (obiettivo raccomandato < 100 mg/dl)	Simvastatina Pravastatina Fluvastatina Lovastatina Atorvastatina <ul style="list-style-type: none"> • Se necessaria riduzione LDL > 50% preferire atorvastatina • In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto rosuvastatina o ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) • In caso d'intolleranza a tutte le statine è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia
Risk score 4-5%	Colesterolo-LDL > 115 mg/dl (obiettivo raccomandato < 115 mg/dl)	Simvastatina Pravastatina Fluvastatina Lovastatina Atorvastatina
Risk score 2-3%	Colesterolo-LDL > 130 mg/dl (obiettivo raccomandato < 130 mg/dl)	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi <ul style="list-style-type: none"> • In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina
Risk score ≤ 1	Mai	Indicato solamente la modifica dello stile di vita

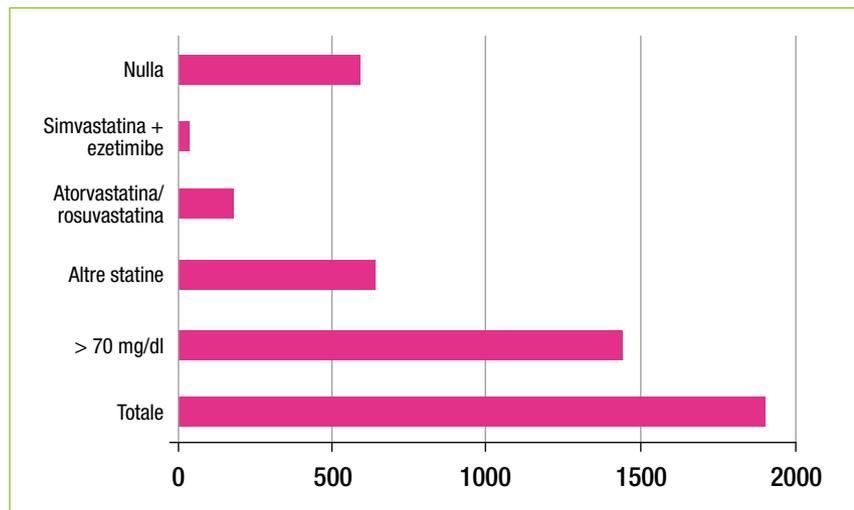
71 mg/dl) per un adeguato periodo di tempo (2 anni) produce una regressione della placca coronarica¹. La possibilità di riduzione della placca coronarica scendendo sotto

i 100 mg/dl di colesterolo-LDL con statine ad alta potenza per un prolungato periodo di tempo è stata anche confermata da meta-analisi². Si tratta sicuramente di dati inte-

ressanti, ma ciò che veramente conta per la decisione clinica è sapere quanti eventi si possono evitare incrementando la terapia con statine. Una risposta è stata recente-

FIGURA 1.

Utilizzo di terapie antidislipidemiche, numero di pazienti non a target in 1.901 pazienti con patologia coronarica a rischio molto elevato (dati Health Search on file).



mente fornita da una metanalisi di dati individuali di 27 studi ³ che ha evidenziato una riduzione del rischio relativo di eventi CV maggiori per ogni mMol di riduzione di colesterolo-LDL (RR 0,79, 95% IC 0,77-0,81, per riduzione 1,0 mMol/L), in modo sostanzialmente indipendente da età, sesso, livelli basali di colesterolo-LDL, pregressi eventi CV. Più che la riduzione relativa del rischio può interessarci il numero assoluto di eventi evitabili. Le Figure 2 e 3 ci consentono di valutare quanti eventi CV potremmo evitare riducendo per cinque anni di 1 o 2,5 mMol/l il colesterolo-LDL (rispettivamente 39 e 97,5 mg/dl) in una popolazione di 1.000 pazienti; orientativamente il vantaggio per riduzioni intermedie è estrapolabile dalle figure stesse. Si dispone così di dati di riferimento per poter valutare il vantaggio delle differenti scelte sia nel singolo paziente, sia nell'intera popolazione assistita. Valutazioni analoghe possono ovviamente essere fatte anche per l'intera popolazione di uno stato. Appare immediatamente evidente come in termini assoluti il vantaggio di una maggior riduzione del colesterolo-LDL sia apprezzabile solo per livelli di rischio elevati:

- a) alto rischio basale (20% - < 30%): si evita un evento maggiore trattando 18 pazienti per 5 anni se si passa da un -39 mg/dl colesterolo-LDL a -97,5 mg/dl rispetto ai valori iniziali di colesterolo-LDL;
- b) rischio basale molto alto (> 30%): si

evita un evento maggiore trattando 12 pazienti per 5 anni se si passa da un -39 mg/dl colesterolo-LDL a -97,5 mg/dl rispetto ai valori iniziali di colesterolo-LDL.

Anche gli studi più recenti seguono questa logica, mirando a individuare i pazienti che beneficiano maggiormente di statine a elevata potenza rispetto a quelle a potenza intermedia, come quello recentemente pubblicato ⁴ che ci fornisce un algoritmo di

scelta terapeutica per i pazienti con malattia coronarica stabile.

Da un punto di vista pratico, alla luce delle linee guida e della stessa nota 13, appare utile considerare la riduzione del colesterolo-LDL come un outcome "surrogato", correlato direttamente alla riduzione di eventi CV. In questo senso si deve quindi anche interpretare l'indicazione all'uso di tutti i farmaci antidislipidemiche riportati nella nota e non solo delle statine. È però necessario ricordare che la correlazione tra riduzione del colesterolo-LDL e gli eventi CV non è stata dimostrata da studi ad hoc, ma viene estrapolata da molteplici studi che hanno valutato l'efficacia di un ampio numero di molecole.

Svantaggi per i pazienti

I rischi di miopatia sono correlati alla dose, ma i trattamenti intensivi non hanno mostrato un incremento clinicamente rilevante del rischio.

Sebbene l'uso di statine ad alta potenza sia associato a una maggior incidenza di diabete mellito ⁵, il loro uso rimane comunque estremamente vantaggioso in termini di riduzione di eventi.

Nella pratica clinica il passaggio da statine ad alta potenza a statine a media potenza (o comunque una riduzione di dosaggio) è molto frequente; ad esempio oltre il 40%

FIGURA 2.

Numero di eventi CV maggiori evitati trattando per 5 anni 1.000 pazienti in modo da ridurre di 1 o 2,5 mMol/l il colesterolo-LDL a seconda del livello di rischio percentuale CV basale (eventi CV a 10 anni) (da Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 2012 mod.) ³.

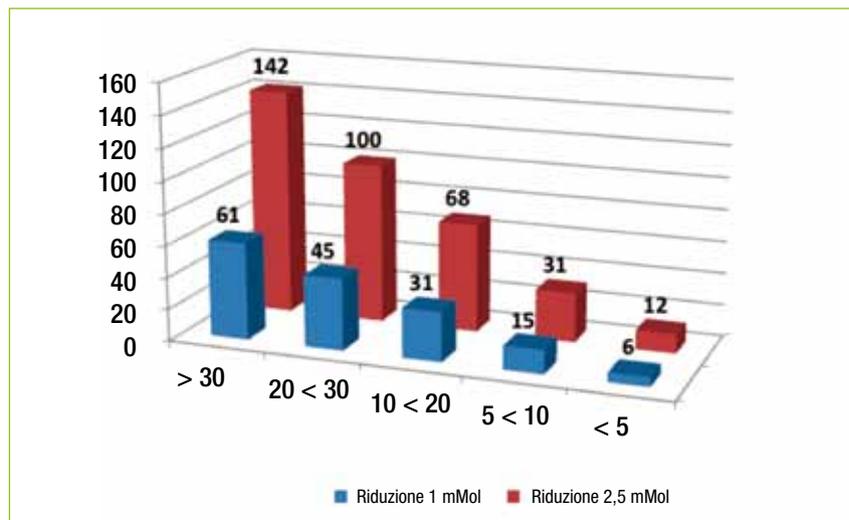
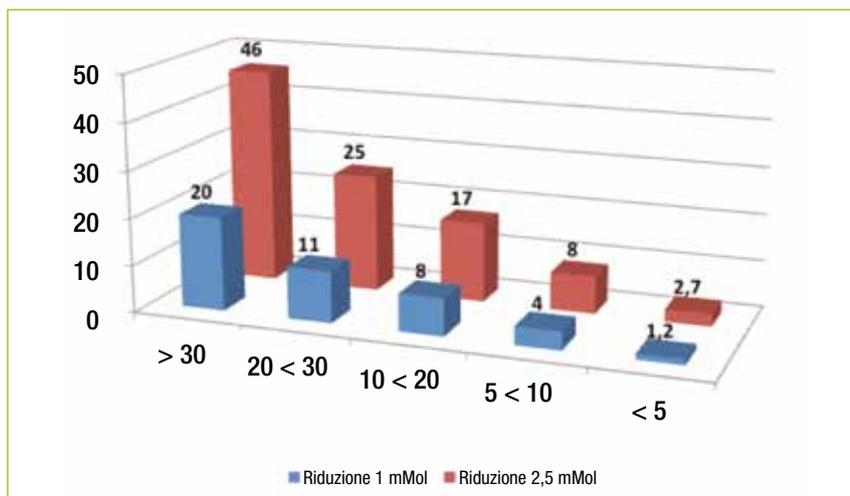


FIGURA 3.

Numero di morti CV evitate trattando per 5 anni 1.000 pazienti in modo da ridurre di 1 o 2,5 mMol/l il colesterolo-LDL a seconda del livello di rischio percentuale CV basale (eventi CV a 10 anni) (da Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 2012 mod.)³.



dei pazienti dimessi dopo sindrome coronarica acuta hanno un cambio di terapia⁶. La motivazione riportata è suddivisa in modo quasi uguale tra la comparsa di effetti collaterali e il timore che questi possano poi comparire. Questi motivi vanno accuratamente considerati prima di ridurre l'intensità del trattamento, dato che questa scelta comporta, almeno nei pazienti post sindrome coronarica acuta, un aumento di quasi tre volte del rischio di eventi CV.

Gli effetti collaterali, più o meno rilevanti, però esistono nella realtà clinica e la loro presenza può giustificare la riduzione di dosaggio, il cambio di molecola o addirittura la sospensione della terapia. La nota 13 prevede in caso di rischio alto o molto alto l'utilizzo di ezetimibe da sola, in caso di totale intolleranza alle statine. In caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo, l'uso di ezetimibe in associazione ad altre statine, prima che si sia raggiunto il loro dosaggio massimale, non viene esplicitamente preso in considerazione, ma questa possibilità rappresenta una logica scelta quando gli effetti indesiderati impediscono l'uso di alte dosi di statina e l'obiettivo terapeutico non viene raggiunto (sempre nei soggetti a rischio alto o molto alto); in questi casi un dosaggio sub massimale può rappresentare, per uno specifico paziente, il dosaggio "ottimale" indicato dalla nota. Una terapia di associazio-

ne potrebbe favorire l'ottenimento di un migliore controllo dei livelli di LDL.

Il paziente

La responsabilità del mancato raggiungimento degli obiettivi indicati dalla nota 13 può essere del paziente che: a) può rifiutare la terapia; b) può assumerla in modo non corretto. Si tratta di un problema fondamentale, ma molto complesso, non affrontabile in questo contesto, per cui si rimanda alla letteratura di riferimento. È però necessario ricordare come iniziando una nuova terapia è sempre necessario programmare in modo esplicito e chiaro più visite di controllo nei primi 3-4 mesi in modo da poter fornire al paziente tutte le informazioni necessarie nei tempi minimi per consentirgli di "assimilare"; la comprensione e la messa in pratica delle indicazioni fornite va poi controllata sia con il paziente sia verificando in modo indiretto l'assunzione controllando le prescrizioni a computer. A questo riguardo le linee guida europee sottolineano il ruolo fondamentale del controllo di aderenza e persistenza alla terapia.

Difficoltà a ottenere la riduzione di colesterolo-LDL consigliata

Il raggiungimento dei target indicati dalla nota 13 o, comunque, di importanti ridu-

zioni di colesterolo-LDL può essere difficoltoso. Nella Figura 4, tratta dalla nota 13 pubblicata in Gazzetta Ufficiale, si può evidenziare l'efficacia delle varie molecole e del loro dosaggio. È evidente che ottenere le riduzioni desiderate può essere difficoltoso. In caso la sola statina non sia sufficiente per raggiungere i livelli di colesterolo-LDL ritenuti adeguati dal paziente (a rischio alto o molto alto) e dal medico è possibile aggiungere ezetimibe alla statina. Questa associazione comporta un'ulteriore riduzione del colesterolo-LDL del 15-20% (nota 13), percentuale clinicamente significativa e, comunque, ben superiore a quella ottenibile con il raddoppio della dose di statina (Fig. 4).

La scelta della terapia

La decisione di assumere a vita un farmaco è sempre delicata e deve essere basata su una valutazione approfondita e condivisa di rischi e benefici. Nel caso dei farmaci ipolipemizzanti è cruciale stimare il rischio CV basale e il vantaggio (in termini assoluti) della riduzione del colesterolo-LDL. Due esempi possono essere utili.

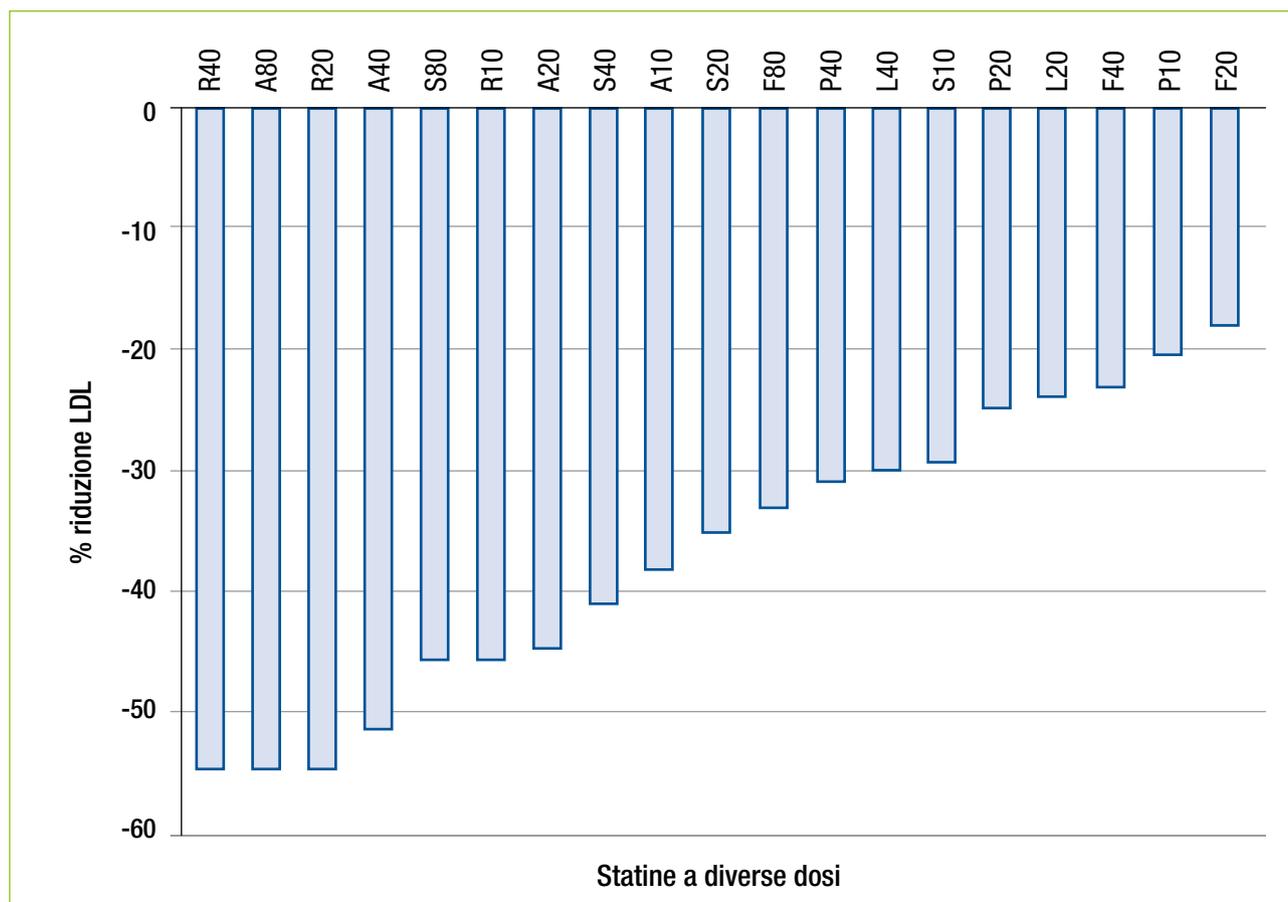
Paziente a rischio alto (26% rischio assoluto a 10 anni) con livello basale di colesterolo-LDL 150 mg/dl. Se si porta il colesterolo-LDL a 111 mg/dl, valore che nella pratica clinica attuale è considerata soddisfacente da molti medici, il rischio scende a 21% a dieci anni; se si porta a 72 mg/dl il rischio scende a 15,5%; se si porta a 53 mg/dl il rischio scende a 13%.

Paziente a rischio molto elevato (40% a dieci anni) con livelli basali di colesterolo-LDL 180 mg/dl. Se si riduce il colesterolo-LDL a 141 mg/dl il rischio scende a 32%, se si riduce a 102 mg/dl il rischio scende a 24%, se si riduce a 63 mg/dl il rischio scende a 16%.

È evidente che il target colesterolo-LDL indicato dalla nota 13 (< 70 mg/dl per rischio molto alto e < 100 mg/dl per rischio alto) si basa su queste considerazioni, pur non sostituendo il giudizio del medico e la scelta del paziente. È altrettanto evidente che la decisione di non raggiungere l'obiettivo consigliato quando esiste ancora margine terapeutico deve considerare l'entità assoluta del rischio evitabile, oltre che,

FIGURA 4.

Riduzione percentuale del colesterolo-LDL in relazione alla molecola di statina e al suo dosaggio.



ovviamente, le scelte del paziente e la valutazione globale delle sue esigenze.

Questo approccio alla scelta terapeutica che valuta nel dettaglio il potenziale vantaggio del singolo paziente nell'ambito di un progetto di salute globale e non solo CV può sembrare complesso, ma rappresenta la "buona pratica clinica", soprattutto quando si propone una terapia "a vita" a scopo di prevenire eventi che potrebbero anche non manifestarsi mai. Bisogna però riconoscere che spesso mancano informazioni che non sono direttamente di pertinenza del MMG: non tutti gli infartuati o i pazienti rivascularizzati hanno lo stesso rischio, ma questo dovrebbe essere stimato e comunicato dallo specialista al momento della dimissione; il rischio nei pazienti con danno renale, arteriopatia periferica, ipertensione arteriosa non è uguale per tutti, ma varia con l'entità della patologia, ecc. Se questi problemi non esimono da uno sforzo per una

corretta valutazione, le oggettive difficoltà, il numero di pazienti coinvolti e la scarsità di tempo possono rendere più efficace un approccio "fideistico", molto più semplice: devo raggiungere gli obiettivi consigliati in tutti i pazienti, a meno che vi siano validi motivi per non farlo.

Non solo statine

La nota 13 non affronta solo l'utilizzo di statine ed ezetimibe. Si riporta di seguito quanto indicato per fibrati, omega 3 PUFA e resine.

Fibrati

I fibrati vengono rimborsati dal SSN in tre soli casi:

1. pazienti già in trattamento con statine (vedi sopra) che presentino in trattamento: a) livelli di colesterolo-HDL

basso (< 40 mg nei M e 50 nelle F); b) e/o trigliceridi elevati (> 200 mg/dl). In questi casi il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata a un aumentato rischio di miopatia;

2. disbetalipoproteinemia (per i trigliceridi elevati, solitamente insieme a statine);
3. forme familiari con trigliceridi molto elevati: iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie.

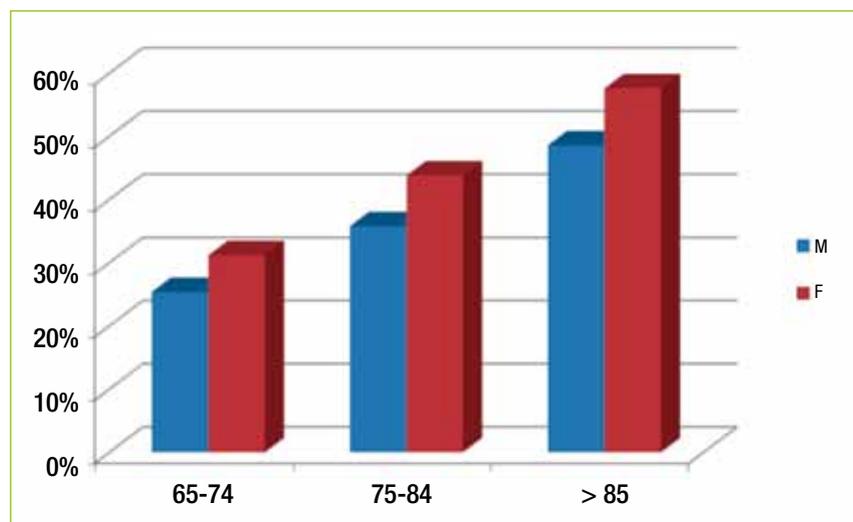
Omega 3-PUFA

Gli omega 3-PUFA vengono rimborsati dal SSN in tre soli casi:

1. iperlipemia familiare combinata già in terapia con statine nel caso permangono elevati i livelli di trigliceridi;
2. forme familiari con trigliceridi molto ele-

FIGURA 5.

Percentuale di pazienti ipertesi con GFR < 60 ml/min/1,73 m² (dati Health Search on file riferiti ai pazienti ipertesi con dato creatininemia disponibile).



vati: iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie;

3. pazienti con insufficienza renale moderata e grave con trigliceridi > 500 mg/dl.

Resine sequestranti gli acidi biliari

Le resine vengono rimborsate dal SSN in due soli casi, entrambi nell'ambito delle dislipidemie familiari:

1. ipercolestolemia familiare, nel caso le statine più ezetimibe non siano sufficienti;
2. disbetalipoproteinemia, nel caso le statine più ezetimibe (e fibrati) non siano sufficienti.

Ancora qualche considerazione sui pazienti con danno renale

Sebbene sia indubbia la relazione tra danno renale e rischio CV, l'elevatissima percentuale di pazienti anziani con GFR < 60 ml/min/1,73 m² (limite per la definizione di alto rischio) può lasciare qualche dubbio sia sul

significato prognostico di valori ridotti di filtrato, sia sulla necessità di terapie antidi-slipidemiche "intensive". Il problema è sicuramente molto rilevante se consideriamo anche solo la popolazione ipertesa (Fig. 5). In realtà l'associazione tra GFR e prognosi è confermata anche in soggetti anziani^{7,8}. Un ulteriore dato rassicurante viene dallo studio SHARP⁹.

È utile ricordare che oltre al valore assoluto di GFR soprattutto negli anziani si può valorizzare la presenza di altri elementi, quali la velocità con cui il GFR si riduce nel tempo (considerato accelerato se > 3 mL/min/1,73 m²) e la presenza di micro/macroalbuminuria, importante fattore predittivo di rischio CV anche indipendentemente dal livello di GFR. Per gli anziani fragili resta comunque, come sempre e come per tutte le terapie, la necessità di una valutazione personalizzata che valorizzi le necessità di salute e qualità di vita globale. Proprio in questa tipologia di pazienti molto anziani, > 80, può inoltre essere utile la presenza di "contraddizioni" interne alla nota (vedi il testo di approfondimento della nota in meri-

to al paziente con insufficienza renale), per cui in presenza d'insufficienza renale (come principale determinante del rischio) l'obiettivo colesterolo-LDL può essere posto a un livello meno ambizioso (< 115/ 130 mg/dl).

Bibliografia

- 1 Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. *Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease.* N Engl J Med 2011;365:2078-87.
- 2 Tian J, Gu X, Sun Y, et al. *Effect of statin therapy on the progression of coronary atherosclerosis.* BMC Cardiovasc Disord 2012;12:70.
- 3 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. *The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials.* Lancet 2012;380:581-90.
- 4 Dorresteijn JA, Boekholdt SM, van der Graaf Y, et al. *High-dose statin therapy in patients with stable coronary artery disease: treating the right patients based on individualized prediction of treatment effect.* Circulation 2013;127:2485-93.
- 5 Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. *Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis.* JAMA 2011;305:2556-64.
- 6 Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. *Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes.* Int J Cardiol 2011;152:56-60.
- 7 Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, et al. *Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults.* Arch Intern Med 2008;168:2212-8.
- 8 Magnusson NE, Hornum M, Jørgensen KA, et al. *Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) is associated with kidney function in uraemic patients before and after kidney transplantation.* BMC Nephrol 2012;13:8.
- 9 Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2011;377:2181-92.