

Prescrizione di statine: Nota 13, evidenze scientifiche e buona pratica clinica

Come doverosa premessa a questo articolo, si deve ribadire che le note AIFA, ben lungi dall'essere linee guida, devono essere conosciute e considerate come disposizioni normative nate per il controllo della spesa, pur se ispirate a evidenze scientifiche. Alcune note devono essere applicate nell'attività quotidiana dei medici di medicina generale perché regolano la rimborsabilità di farmaci di estrema importanza e di vastissimo uso.

Tra queste è la Nota 13.

Questa Nota, dalla sua istituzione, è stata considerata a ragione tra le più complesse per la molteplicità delle situazioni cliniche considerate nella normativa legata alla rimborsabilità dei farmaci antidislipidemi, e per le numerose modifiche che via via si sono susseguite. Ricordiamo come per il calcolo del rischio cardiovascolare siano state adottate, in tempi diversi, prima le carte di Framingham, poi le carte del Progetto Cuore, e in ultimo le carte del rischio europee. L'utilizzo di questi farmaci, e in particolare delle statine, si deve estendere trasversalmente a pazienti con rischio cardiovascolare moderato, elevato e molto elevato, che possono trovarsi in prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria, con presenza variabile e spesso contemporanea di danni d'organo, patologie cardiovascolari associate, diabete mellito, insufficienza renale, alterazioni genetiche e altre situazioni di comorbilità e di complessità clinica e gestionale.

Ne deriva che la Nota 13, dovendosi districare tra una miriade di situazioni cliniche con proiezioni di rischio variabile e talvolta di difficile valutazione, è di per sé un documento complesso, e per questo proponiamo qui alcuni algoritmi con l'intento di semplificare la sua interpretazione e applicazione, incrociando poi le disposizioni della Nota con le evidenze scientifiche note dalla letteratura.

Focalizzando l'attenzione sull'ipercolesterolemia, quando dobbiamo decidere il trattamento di un paziente con questa condizione, dobbiamo porci alcune domande:

- Quali sono le condizioni cliniche del paziente?
- Qual è il rischio cardiovascolare assoluto del paziente?
- Qual è il suo target di colesterolo-LDL?
- Con quali farmaci può essere raggiunto?

Alla luce di questi quesiti, occorre conoscere prima di tutto la storia clinica personale e familiare, avere i dati di sesso, età, peso, BMI, abitudine al fumo, pressione arteriosa; occorre avere i dati di glicemia, colesterolemia frazionata e trigliceridemia, creatininemia con il calcolo della clearance della creatinina; occorre valutare eventualmente la presenza di danni d'organo, tipo microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sx, presenza di placche ateromasiche.

A questo punto deve essere individuata la presenza di una o più di queste condizioni:

- 1) prevenzione cardiovascolare secondaria;

- 2) diabete mellito;
- 3) insufficienza renale cronica stadio III o IV (FG < 60 ml/min);
- 4) dislipidemia familiare;
- 5) prevenzione cardiovascolare primaria con rischio cardiovascolare globale moderato o elevato (risk score > 1 e < 4 secondo le carte del rischio europee).

Se il paziente presenta contemporaneamente più di una delle precedenti condizioni, va assegnato per il trattamento a quella a maggiore rischio cardiovascolare globale.

Paziente in prevenzione cardiovascolare secondaria

Documentazione clinica di malattia aterosclerotica già diagnosticata (angina cronica stabile, pregressa sindrome coronarica acuta = pregresso infarto miocardico STEMI o NSTEMI, angina instabile), interventi di rivascularizzazione coronarica (bypass aortocoronarico, angioplastica), stroke ischemico, arteriopatie aterosclerotiche periferiche.

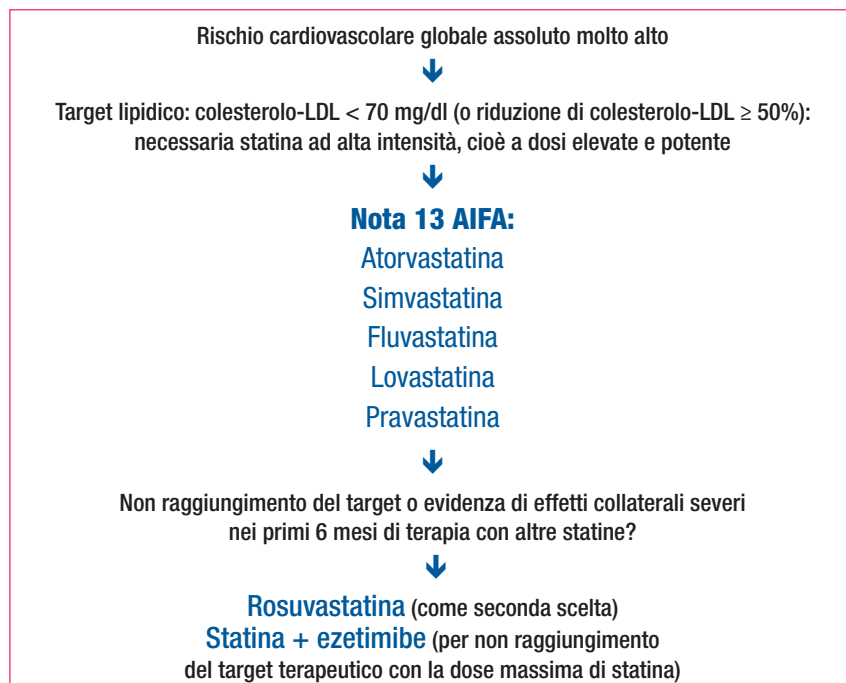
In questo caso l'algoritmo di trattamento, in accordo con le disposizioni della Nota 13, può essere quello riportato in Figura 1.

Paziente con diabete mellito

Sappiamo che la presenza di diabete mellito rappresenta una condizione a elevato rischio cardiovascolare, che tuttavia risulta essere diverso, a seconda della presenza o

FIGURA 1.

Paziente in prevenzione cardiovascolare secondaria.



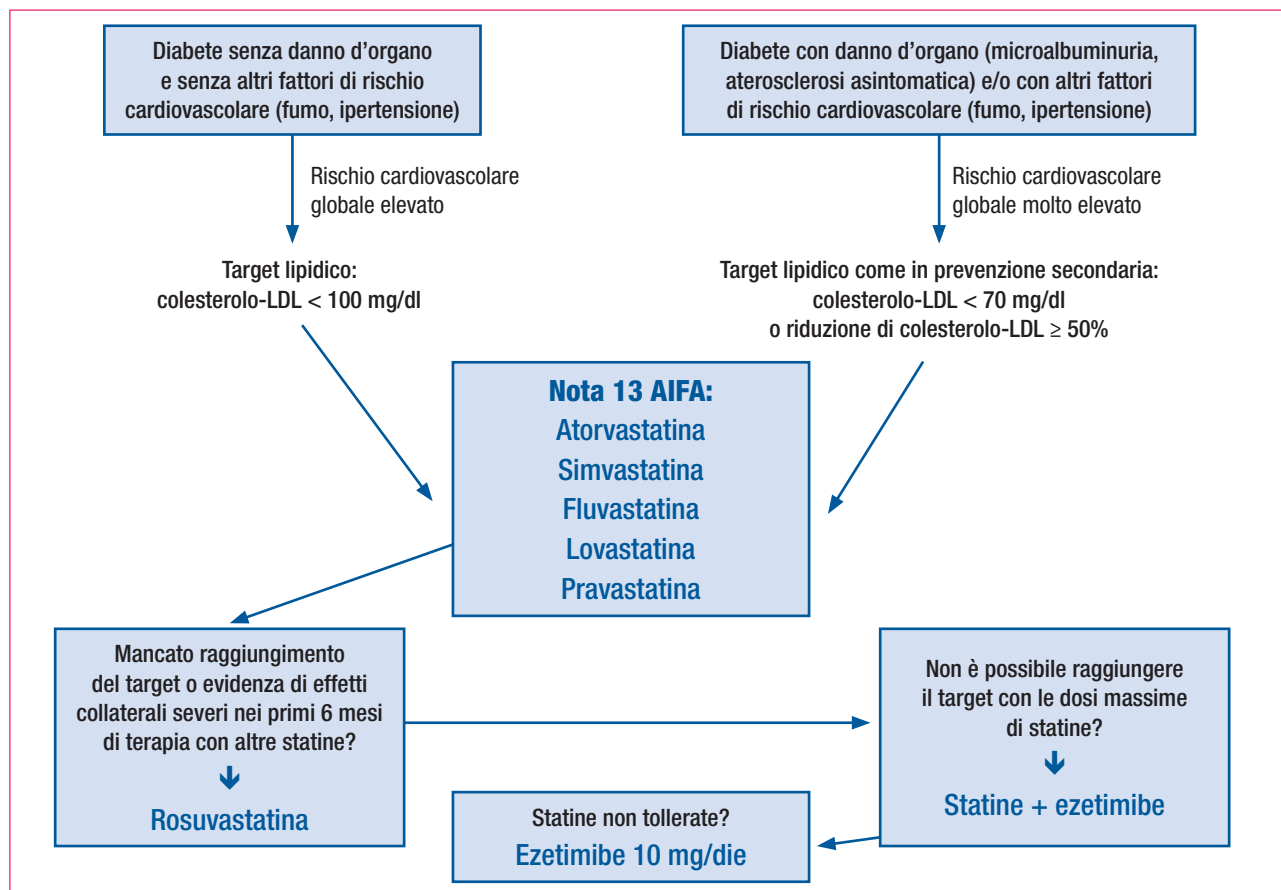
meno di altri fattori di rischio cardiovascolare o di danni d'organo, come da Figura 2. Questa differenza i target di colesterolo-LDL da considerare.

Paziente con insufficienza renale cronica

La prevalenza di questa condizione è molto superiore a quanto abitualmente ritenuto. Consideriamo che, come risulta anche da dati Health Search, una media del 10% di tutti gli assistiti di un medico di medicina generale presenta un filtrato glomerulare inferiore a 60 ml/min, e quindi una insufficienza renale stadio III DOQI o superiore, e che se noi consideriamo solo la sottopopolazione di ultrasessantacinquenni, diabetici e ipertesi, la percentuale dei soggetti con insufficienza renale raggiunge il 33-35%. Sappiamo inoltre che questi soggetti presentano un rischio cardiovascolare elevato, che deve essere opportunamente trattato.

FIGURA 2.

Paziente con diabete mellito.



Per quanto riguarda la prescrizione di statine, occorre differenziare i comportamenti in base ai diversi stadi della malattia, come riportato dalla Figura 3.

Paziente con dislipidemia familiare

Le dislipidemie familiari sono malattie genetiche, caratterizzate da elevati valori di frazioni lipidiche plasmatiche e da insorgenza spesso precoce di eventi cardiovascolari. La loro presenza, a motivo delle complicanze a cui sono soggette, deve essere evidenziata e i pazienti affetti devono essere adeguatamente trattati per l'elevato rischio vascolare presente.

L'ipercolesterolemia familiare monogenica (FH) ha una prevalenza di circa 1:500. In assenza di un'analisi molecolare, non sempre di facile esecuzione, se ne ha

forte sospetto in presenza di colesterolo-LDL > 190 mg/dl e trasmissione verticale delle caratteristiche biochimiche, oltreché in presenza all'anamnesi familiare di malattia coronarica in età precoce (< 55 anno per l'uomo e < 65 anni per la donna). Il riscontro di xantomatosi tendinea ne è ulteriore conferma.

L'iperlipemia familiare combinata (FCH) ha una prevalenza di 1-2:100, quindi ogni medico deve prevedere di avere presumibilmente diversi soggetti affetti nella propria popolazione di assistiti. È caratterizzata da variabilità fenotipica che si evidenzia spesso con un'alternanza nelle analisi di laboratorio di prevalente ipertrigliceridemia (tipo IV Friederickson) o di prevalente ipercolesterolemia (tipo IIB Friederickson). Anche qui, in assenza di diagnosi genetica, forte sospetto si ha in presenza di colesterolo-LDL > 160 mg/dl e/o trigliceridi > 200

mg/dl con trasmissione verticale delle stesse caratteristiche lipidiche, e presenza di malattia aterosclerotica in anamnesi familiare.

Dal punto di vista pratico, tuttavia, quando un paziente presenta un quadro lipidico patologico, escluse cause alimentari, deve essere posta l'attenzione alla diagnosi differenziale con eventuali cause di ipercolesterolemia secondaria, come riassunto in Figura 4.

Nel caso di diagnosi genetica o anamnestico-clinica di dislipidemia familiare, deve essere iniziato rapidamente un trattamento ipolipidico, secondo anche quanto previsto dalla Nota 13, e riportato nella Figura 5.

Paziente in prevenzione cardiovascolare primaria

Nel caso di un paziente con ipercolesterolemia senza pregressi eventi o patologie aterosclerotiche note, non diabetico, con

FIGURA 3.

Paziente con insufficienza renale cronica.

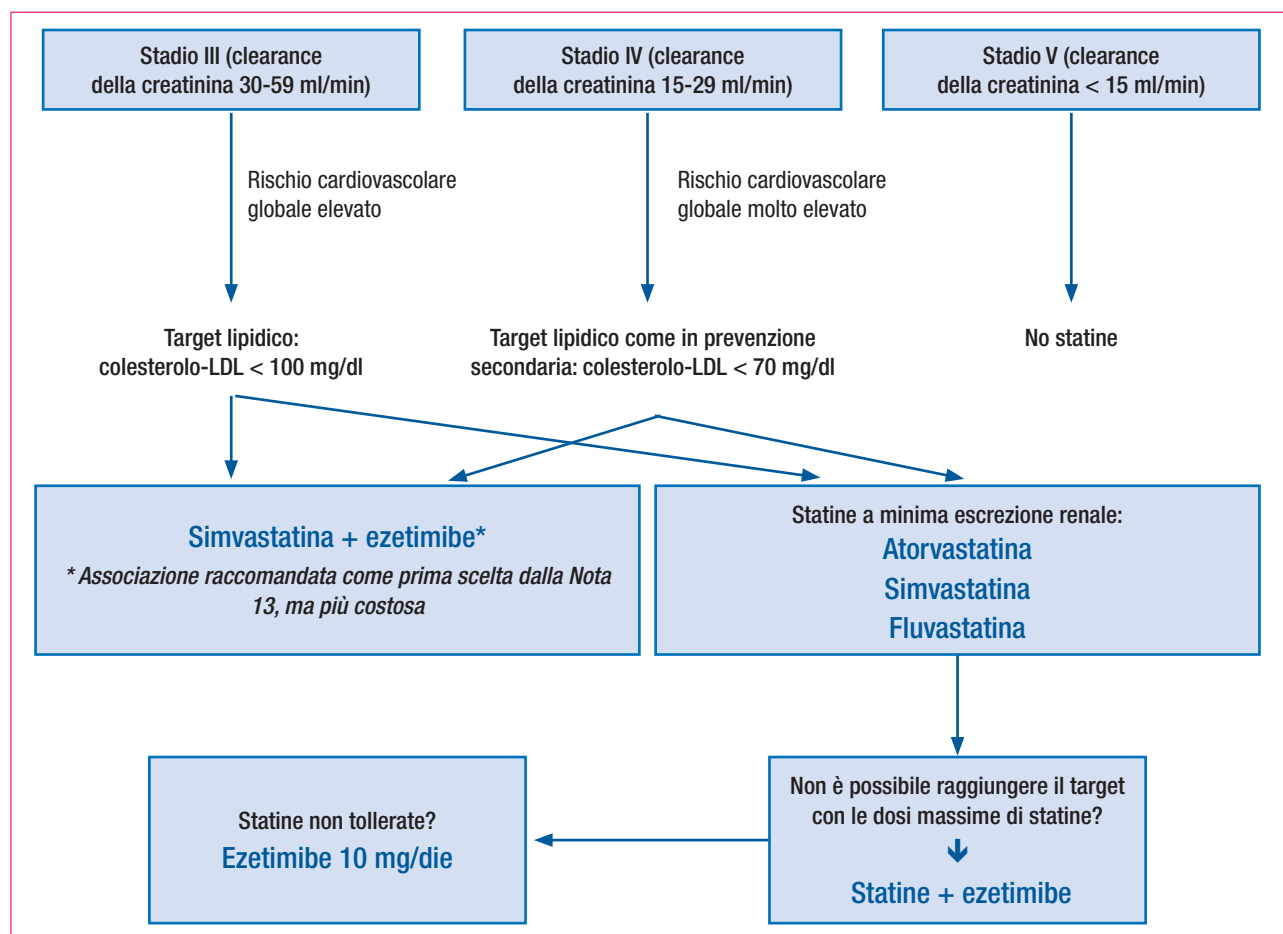
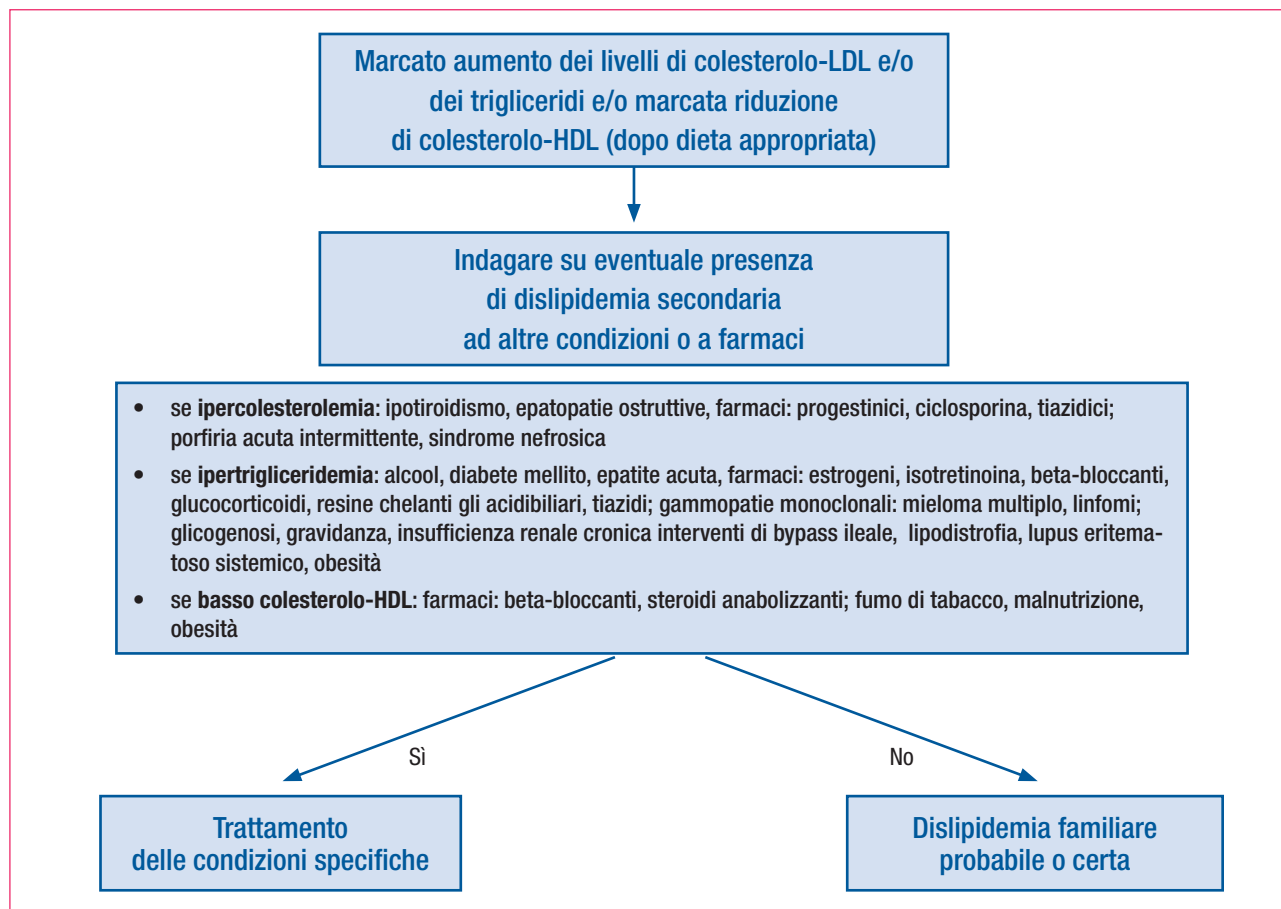


FIGURA 4.

Escludere le dislipidemie secondarie.



funzione renale normale, senza sospetto di dislipidemia familiare o di ipercolesterolemia secondaria, a causa della presenza di altri fattori di rischio o di danni d'organo, possiamo lo stesso avere di fronte un quadro di rischio cardiovascolare moderato od elevato, da valutare (in ottemperanza alla Nota 13) con la carta del rischio europea dello SCORE System, e con tabelle di conversione tra SCORE e Carta del Progetto Cuore (Fig. 6). Dopo una prima fase di misure non farmacologiche, in caso di valori di LDL >130 mg/dl per i soggetti a rischio moderato, e di LDL > 100 mg/dl per i soggetti a rischio elevato, deve essere intrapresa un'opportuna terapia.

A questo punto, sempre in modo molto schematico, riportiamo alcuni principi generali sulla terapia con statine:

1. per la riduzione del rischio cardiovasco-

lare, esiste un effetto di classe per tutte le statine, mediato dalla riduzione del colesterolo-LDL;

2. la maggior parte dell'effetto clinicamente rilevabile delle statine sulla mortalità e morbilità cardiovascolare e generale è correlata – nell'uso cronico – all'entità della riduzione del colesterolo-LDL; tale effetto è indipendente dal tipo di statina o di farmaco ipocolesterolemizzante usato;

3. le statine differiscono nelle caratteristiche farmacocinetiche (assorbimento, legame alle proteine plasmatiche, metabolismo e solubilità) e nell'interazione con altri farmaci, che vanno conosciute per personalizzare la terapia;

4. le statine presentano una differente potenza dose-correlata nel diminuire il colesterolo-LDL;

5. a dosi equipotenti, le statine produco-

no una riduzione simile del colesterolo-LDL;

6. raddoppiando la dose di una statina si ottiene una riduzione ulteriore del colesterolo-LDL pari al 4-7%;

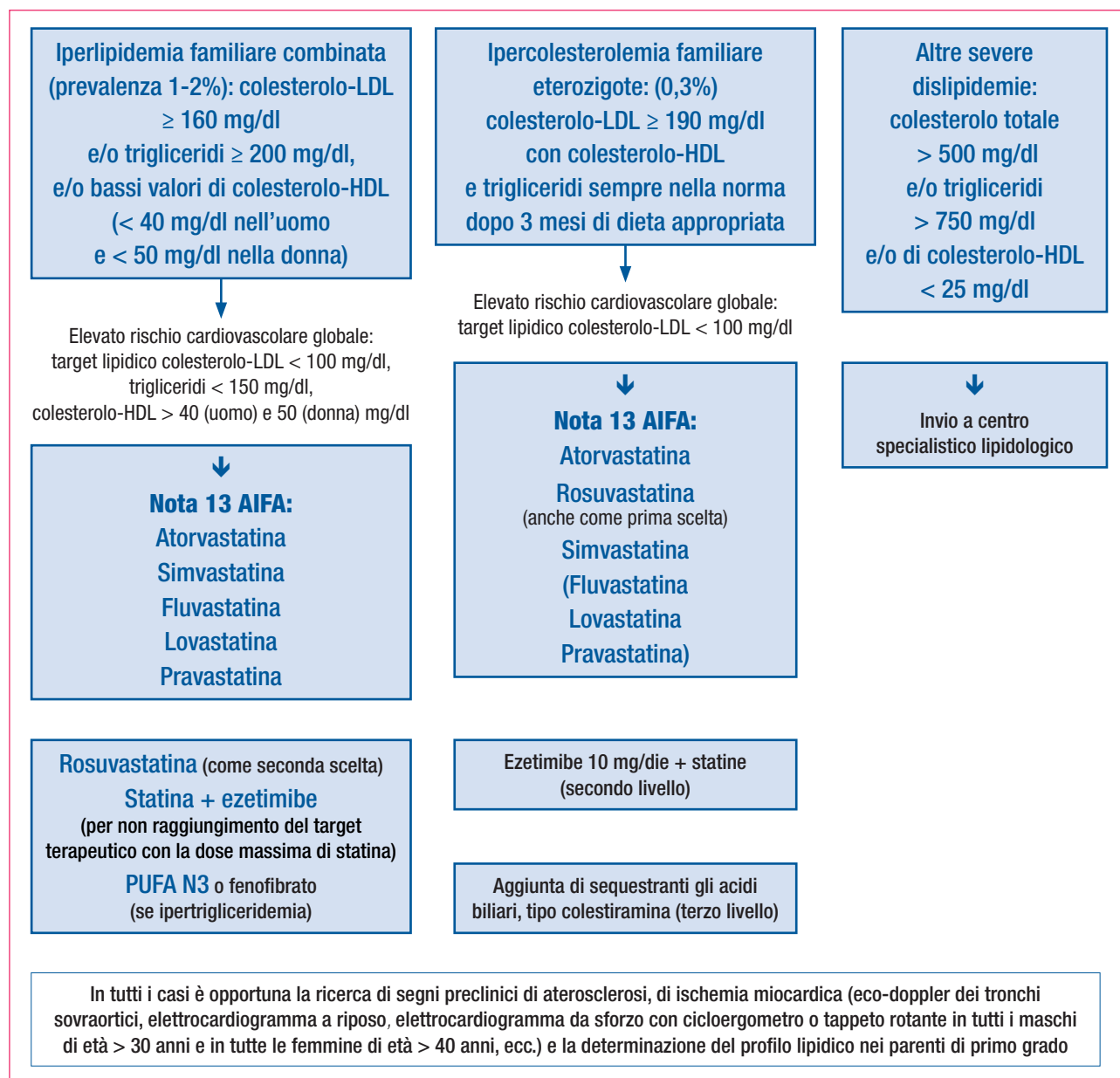
7. esiste un effetto massimo di plateau diverso per ogni statina, oltre al quale il colesterolo non si riduce più;

8. gli effetti collaterali (miopatia, aumento delle transaminasi) aumentano in modo rilevante alle dosi aumentate di ciascuna statina; ciò è dimostrato soprattutto per la simvastatina (80 mg/die). Le statine usate ad alte dosi aumentano in modo modesto ma statisticamente significativo (media 9%; IC 2-17%) l'incidenza di nuovi casi di diabete mellito di tipo 2, soprattutto nei soggetti con fattori di rischio per il diabete (familiarità, obesità, sindrome metabolica, sedentarietà, ecc.);

9. non ci sono dati per affermare che

FIGURA 5.

Paziente con dislipidemia familiare.



la differente potenza delle statine di aumentare il colesterolo-HDL o nel ridurre i trigliceridi abbia qualche effetto sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari;

10. gli effetti "pleiotropici" o non lipidici delle statine:

- sono difficili da misurare (e quindi da confrontare) nella pratica corrente;
- sono difficili da distinguere dall'effetto dovuto alla riduzione del

colesterolo-LDL se non forse nelle sindromi coronariche acute;

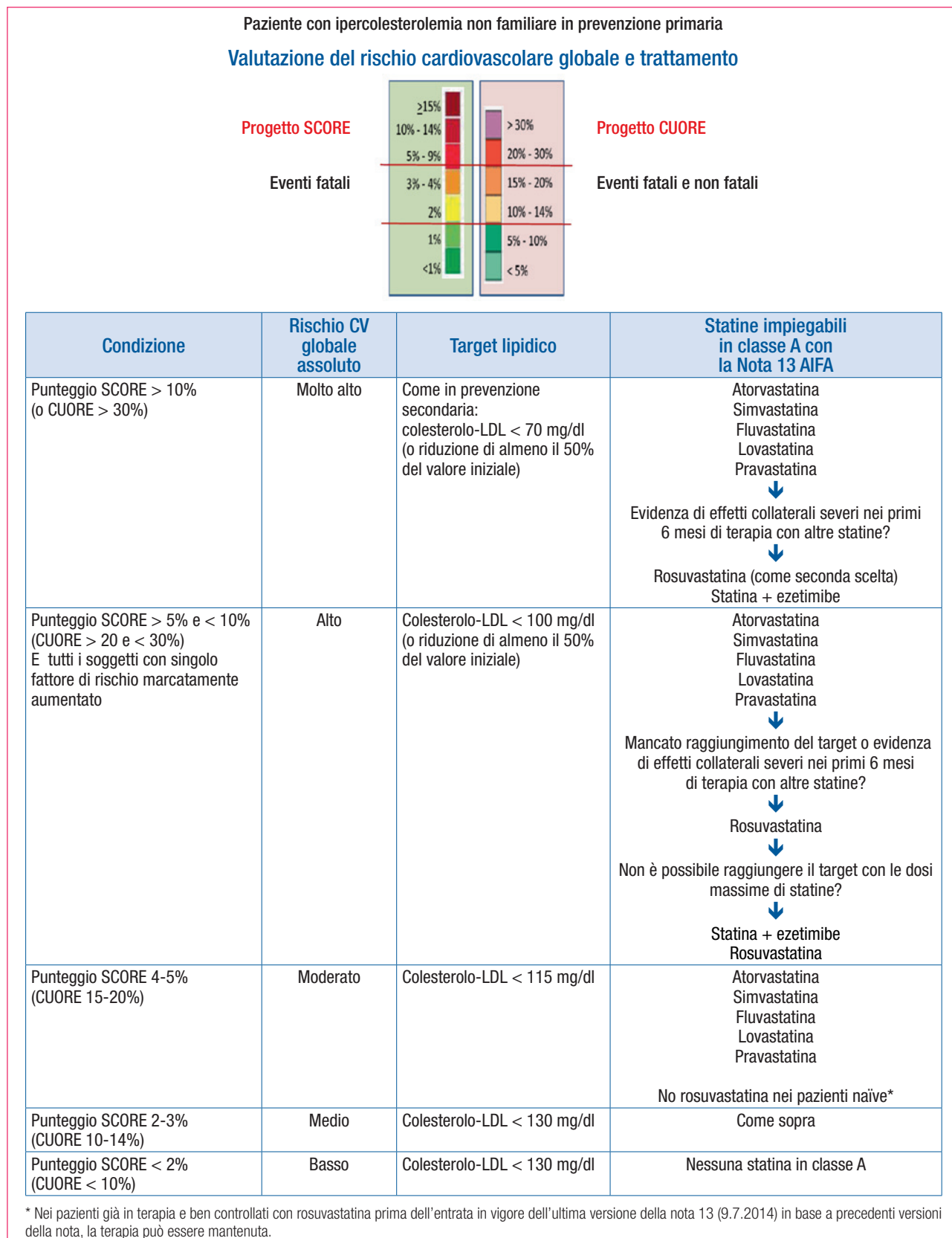
- probabilmente sono un effetto di classe;
- mancano studi di confronto "testa-a-testa" tra statine che correlino la riduzione degli eventi ischemici cardiovascolari con gli effetti non lipidici delle diverse statine usate, le loro dosi e con il relativo costo della terapia;
- non possono essere un criterio di

scelta della statina nella buona pratica nelle situazioni non acute;

- la rosuvastatina è la più potente tra le statine, ma non può essere prescritta in classe A con Nota 13 AIFA in pazienti "naïve" alle statine in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare moderato o medio (la discriminante è legata necessariamente al costo, superiore rispetto a quello delle altre statine). Può invece essere prescritta in classe

FIGURA 6.

Stratificazione del rischio cardiovascolare per la decisione di trattamento.



A, anche come prima scelta (ad alte dosi) nei soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote in cui è necessaria una marcata riduzione dei livelli di colesterolo-LDL, oppure nei soggetti con condizioni cliniche di rischio molto alto o alto, come seconda scelta, quando ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine o quando non sia stato raggiunto il target lipidico raccomandato con le dosi massime delle altre statine;

12. in pazienti ben controllati con la terapia statinica in corso, non è mandatorio rivedere la terapia a ogni revisione della Nota 13, in quanto le Note AIFA non hanno valore retroattivo, ma acquisiscono validità nel momento della loro pubblicazione in Gazzetta Ufficiale.

Bibliografia essenziale

Ballantyne C, Abate N, Zhong Y, et al. *Dose-comparison study of the combination of ezetimibe*

and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA Study). Am Heart J 2005;149:464-73.

Catapano A, Brady WE, King TR, et al. *Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials*. Curr Med Res Opin 2005;21:1123-30.

Determinazione AIFA 19.6.2014, n. 617, (G.U. n. 156 dell'8.7.2014; Modifica alla Nota 13 di cui alla determina del 26.3.2013.

Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D. *Omogeneità delle carte del rischio del Progetto CUORE per la valutazione della mortalità cardiovascolare e le carte del Progetto SCORE*. G Ital Cardiol 2010;11:148-53.

Downs JR, O' Malley PG. *Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Disease Risk Reduction: Synopsis of the 2014 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline*. Ann Intern Med 2015;163:291-7.

Filippi A, Medea G, Catapano A. *La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in Medicina Generale. Sintesi per la Medicina Generale italiana – Aggiornamento 2010*. http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_simg/2010/03_2010/9.pdf

Il progetto CUORE. <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp>.

Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica (versione 2012), versione italiana. G Ital Cardiol 2013;14:328-92.

Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2003;326:1423-7.

Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias*. Eur Heart J 2011;32:1769-818.

Score Risk Charts. <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx>

ACC/AHA Prevention Guideline:

Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation 2014;129(Suppl):S1-45.

Stone NJ, Blum CB. *Primary risk prevention in the elderly: use clinician-patient discussions, not automatic statin prescribing*. Am J Med 2015;128:804-6.