

La nuova nota 13 AIFA

Ovvero: visto che ci tocca usiamola al meglio

E' stata recentemente pubblicata l'ennesima nota 13 AIFA. E' ben noto che SIMG non condivide la necessità di una nota, qualsiasi essa sia, sulla prescrizione delle statine e sostiene opportunità di abolire la nota 13. Pur con questa premessa è necessario prendere atto della realtà e utilizzare al meglio la normativa vigente.

La nuova nota 13 si allinea alle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari e, contemporaneamente, elimina buona parte delle incongruenze presenti nella precedente versione (vedi anche i commenti SIMG in merito). Le principali differenze rispetto alla precedente versione si possono così sintetizzare

- introduzione della classe di rischio "medio" con target 130
- ridefinizione dei livelli di rischio nelle classi
- ridefinizione delle condizioni patologiche classificabili come rischio "alto" o "molto alto" indipendentemente dal risultato della valutazione con le tabelle SCORE
- distinzione dei pazienti con IRC in due fasce di rischio (alto o molto alto) con distinti target terapeutici (100 o 70 mg/dl)
- reintroduzione della lovastatina e della fluvastatina tra le statine utilizzabili in terapia
- ridefinizione delle condizioni di utilizzo della rosuvastatina nei pazienti a rischio molto alto

Vista l'importanza della nota 13 per la prevenzione CV di milioni di pazienti in Italia è parso opportuno un commento ed una sintesi operativa che agevoli la pratica clinica quotidiana. Proprio nell'ottica dell'usuale pratica clinica ci è sembrato opportuno trattare separatamente il trattamento delle dislipidemi farmaco-indotte.

Le domande cui vogliamo rispondere sono le seguenti

- ✓ [Per quali pazienti devo pensare a prescrivere una statina e quale statina viene rimborsata dal SSN](#)
- ✓ [Per quali pazienti è utile la prescrizione di fibrati e quando questi sono rimborsati dal SSN](#)
- ✓ [Per quali pazienti si possono utilizzare gli omega-3-PUFA in regime di rimborsabilità SSN](#)
- ✓ [Per quali pazienti si possono utilizzare le resine sequestranti gli acidi biliari in regime di rimborsabilità SSN](#)
- ✓ [Quali farmaci sono utilizzabili e rimborsabili dal SSN per i pazienti con dislipidemia indotta da farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi](#)
- ✓ [Come utilizzare la nota 13 per migliorare la mia pratica professionale: sfruttiamo i "punti di forza" e non lasciamoci condizionare dai "punti di debolezza"](#)
- ✓ [Come gestire le "incongruenze" della nota](#)

Statine

Le indicazioni della nota 13 sulla rimborsabilità delle statine sono sintetizzate nella tab 1.

TAB 1 Sintesi sulla rimborsabilità delle statine (e ezetimibe) in base al livello di rischio CV secondo della nuova 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/1.73m²). 	<p>Colesterolo LDL > 70 mg/dl</p> <p>(obiettivo raccomandato < 70 mg/dl)</p>	<p>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></p> <p><i>-In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto</i> ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) <i>-In caso d'intolleranza a tutte le statine</i> è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia <i>-Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea</i> è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (>40 mg).</p>
<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/1.73m²). 	<p>Colesterolo LDL > 100 mg/dl</p> <p>(obiettivo raccomandato < 100 mg/dl)</p>	<p>simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina</p> <p><i>-Se necessaria riduzione LDL > 50% preferire atorvastatina</i> <i>-In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto</i> rosuvastatina o ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) <i>-In caso d'intolleranza a tutte le statine</i> è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia</p>
<p>Risk score 4%-5%</p>	<p>Colesterolo LDL > 115 mg/dl</p> <p>(obiettivo raccomandato < 115 mg/dl)</p>	<p>simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina</p>
<p>Risk score 2%-3%</p>	<p>Colesterolo LDL > 130 mg/dl</p> <p>(obiettivo raccomandato < 130 mg/dl)</p>	<p>Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi</p> <p><i>-In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto</i> simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina</p>
<p>Risk score ≤ 1</p>	<p>MAI</p>	<p>Indicato solamente la modifica dello stile di vita.</p>

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 HDL colesterolo basso (<40mg nei M e 50 nelle F)
 - b) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/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 ad 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 elevati: 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) Ipercolestoremia familiare, nel caso le statine più ezetimide non siano sufficienti
- 2) Disbetalipoproteinemia, nel caso statine, più ezetimide (e fibrati) non siano sufficienti

Quali farmaci sono utilizzabili e rimborsabili dal SSN per i pazienti con dislipidemia indotta da farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi

La nota non riporta esplicitamente limiti di colesterolo LDL e/o trigliceridi che autorizzino la rimborsabilità. Nelle note esplicative ci possono aiutare. Troviamo scritto "Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia (indotta in particolare dall'interferone"

Possiamo quindi dedurre che, considerando il rischio di eventi CV mortali e non di tutti gli eventi CV, questi pazienti si collochino a rischio CV alto (equivalente risk score a dieci anni 5%) o, più probabilmente, a rischio moderato (equivalente risk score a dieci anni 4%).

La nota non pone esplicite limitazioni alla prescrizione di specifiche statine, ma sottolinea elementi utili per la scelta : "Nei pazienti in trattamento con farmaci anti-retrovirali il trattamento con simvastatina è controindicato.

E' stato dimostrato che gli inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo ed exemestane) possono aumentare il livello del colesterolo sierico in meno del 7% dei pazienti trattati. Poiché l'anastrozolo a dosi molto elevate è un inibitore del CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C8/9 e il letrozolo è un modesto inibitore del CYP2C19, se tali inibitori dell'aromatasi sono associati alla rosuvastatina, si può osservare una ridotta attivazione o un ridotto metabolismo della rosuvastatina. Essendo la pravastatina un debole induttore del CYP3A4 riduce i livelli plasmatici dei su citati inibitori dell'aromatasi"

In caso d'intolleranza alle statine è possibile l'uso di ezetimibe in ionoterapia

In caso di predominante ipertrigliceridemia è consentita la prescrizione di fibrati

Come utilizzare la nota 13 per migliorare la mia pratica professionale: sfruttiamo i “punti di forza” e non lasciamoci condizionare dai “punti di debolezza”

Punti di forza

Sicuramente la nota è utile per ricordarci la necessità d'intervenire prioritariamente nei confronti dei pazienti a rischio molto alto ed alto. Tutti questi soggetti sono facilmente identificabili e dovrebbero essere già noti, dato che presentano patologie importanti o, comunque, una costellazione di rilevanti fattori di rischio.

Per tutti questi pazienti è indispensabile conoscere (e registrare) il “profilo lipidico” (e il colesterolo LDL); in base a questi valori, poi, sarà possibile stabilire se è necessaria la terapia farmacologica e quali farmaci impiegare (la nota riporta la “potenza” delle varie statine). Questo naturalmente implica anche un'operazione di verifica periodica di fronte ad un soggetto a rischio alto o molto alto: conosco i valori lipidici? Il paziente necessita di un farmaco e se si sta utilizzando quello corretto? Lo sta assumendo regolarmente?

La nota ci fornisce inoltre criteri semplici per identificare le dislipidemie familiari e svolgere quindi una delle funzioni essenziali delle cure primarie: lo screening delle patologie suscettibili di terapia preventiva. Analogamente la nota ci induce ad un ragionamento simile a quello sopra riportato nei confronti dei pazienti che assumono farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi.

Un altro aspetto positivo della nota è il fornire elementi aggiuntivi per la valutazione del rischio lipidico: il rischio aumenta, a parità di altri fattori, in soggetti con livelli elevati di lipoproteina (a) e in presenza di basso HDL.

La possibilità di “modulare” le scelte nei casi ciò appare necessario ci introduce però anche al problema delle “debolezze”

Punti di debolezza

Il punto principale è che siamo di fronte ad un provvedimento di tipo sostanzialmente amministrativo che vuole comportarsi come una linea guida. Mentre una linea guida, per definizione, è uno strumento che il medico utilizza nell'ambito del giudizio clinico globale necessario per stabilire la miglior strategia per il singolo paziente (non è quindi vincolante), una nota AIFA è vincolante ai fini giuridici ed amministrativi e deve tener conto di compatibilità economiche specifiche della realtà italiana (cosa decisamente secondaria invece per linee guida internazionali); che gli aspetti economici siano molto rilevanti è evidente dalle numerose modifiche di “posizionamento” delle singole molecole in assenza di rilevanti cambiamenti sostenuti da evidenze scientifiche “ad hoc”. Il desiderio di comportarsi da “linea guida” è evidente dalle considerazioni in merito a lipoproteina (a), colesterolo non HDL, ecc, presenti nella parte esplicativa, sicuramente utili da un punto di vista concettuale, ma assolutamente inconciliabili con il testo “esecutivo e vincolante” della nota stessa.

Un altro punto di debolezza è l'evidente distacco tra chi scrive la norma e chi la deve applicare, oltre alla cattiva qualità della redazione della nota: sia pur ridotte, le contraddizioni interne permangono anche in questa versione (vedi dopo) e, complessivamente, l'impianto delle indicazioni è piuttosto complesso e farraginoso. Veniamo poi ad alcuni punti specifici.

Target LDL e livelli di rischio CV

Premesso che i target LDL non sono il frutto di studi ad hoc, ma dell'interpretazione dei dati di letteratura sviluppati per altri obiettivi dichiarati e che il consenso in merito è largo, ma non totale, è importante sottolineare come disporre di obiettivi/limiti numerici ben definiti è indispensabile ai fini legislativi e utile per indirizzare la buona pratica clinica. Nell'ottica della pratica quotidiana è però evidente che si debba valutare il vantaggio del singolo paziente: diverso è non essere a target LDL < 70 mg/dl in un paziente che ha 72 mg/d e assume 40 mg di atorvastatina, rispetto ad un altro che ha LDL 130 e assume 20 mg di prava statina.

Oltre a ciò la valutazione del rischio individuale deve essere “raffinata” rispetto alle indicazioni

(necessariamente generali) della nota. Non è né professionale né etico considerare allo stesso rischio un paziente con arteriopatia periferica asintomatica con ABI 0,88 e un altro con dolore a riposo e ABI 0,30.

Utilizzo carte di rischio SCORE

La scelta delle carte SCORE, per quanto comprensibile nell'ambito dell'adesione alle linee guida europee, non deve far dimenticare che il continuo cambiamento del metodo di valutazione, in assenza di comprovati vantaggi di quanto di volta in volta adottato, comporta disagi e potenziali confusioni. In particolare non si può non evidenziare come le carte SCORE non rappresentino necessariamente un vantaggio nell'accuratezza della stima del rischio o nella facilità di calcolo rispetto al precedente algoritmo CUORE; per altro si ricorda che un criterio generale di scelta dello strumento di stima del rischio è che sia stato sviluppato nella popolazione che poi dovrà effettivamente utilizzarlo

Aspetti circa l'utilizzo di rosuvastatina

Non è chiaro il razionale alla base delle indicazioni per la rosuvastatina: perché nei pazienti ad alto rischio sia compresa tra i trattamenti di seconda scelta, mentre per i pazienti a rischio molto alto sia tra i farmaci di prima scelta, ma solo nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine. Ci si attenderebbe che la scelta del farmaco, in alternativa ad altri di "prima scelta", sia motivabile o dalla necessità di raggiungere il target- indipendentemente da quale esso sia- quando non ottenibile con terapia alternativa, o dalla presenza di effetti collaterali che non permettono l'utilizzo di farmaci "di prima scelta". Rispetto a questi criteri logici in cosa si differenziano i pazienti ad alto o molto alto? Inoltre, cosa significa "effetti collaterali nei primi sei mesi di terapia"? Devo attendere sei mesi in presenza di effetti collaterali? E se compaiono dopo i sei mesi cosa faccio? Immaginando che gli esperti AIFA volessero intendere di utilizzare la rosuvastatina in caso a) gli effetti collaterali impediscano l'uso di statine alternative b) il target sia raggiungibile solo con rosuvastatina, suggeriamo di comportarsi secondo queste interpretazione (ma perché complicare le cose semplici?).

Come gestire le "incongruenze" della nota

Sebbene la gran parte dei problemi della precedente versione siano state eliminate, anche quest'ultima nota 13 non si è sottratta alla tradizione di presentare "disattenzioni e incongruenze". Vediamole brevemente.

Suddivisione della categoria rischio moderato in rischio medio e moderato

La categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL.

Non è esatto che la distinzione tra rischio medio e moderato sia stata introdotta con l'ultima versione della nota perché era già presente nella famigerata versione precedente all'interno della tabella "esplicativa" che poi è stata eliminata. I livelli di rischio, però, erano completamente diversi. La cosa che lascia perplessi, però, è che la attuale distinzione tra rischio medio (2-3%) e moderato (3-4%) non è possibile sulla base delle tabelle SCORE che categorizzano il rischio in modo differente (2%; 3-4%; 5-9%), come per altro ben evidente dalla tabella del rischio SCORE riportata nella nota stessa.

Nella tabella la classe di rischio "medio" è identificata con le classi di rischio 2-3%. Sembrano quindi esclusi i pazienti con rischio pari a 1%. Nelle note esplicative, invece, (pag 30) la classe di rischio sembra comprendere anche i pazienti con rischio 1%. La questione non è di lana caprina considerato che la fascia 1% (verde mare) è ben identificata dalle tabelle SCORE e distinta dalla fascia <1% (verde pisello) e dalla fascia 2% (giallo).

La confusione é aumentata dal fatto che nello stesso paragrafo, i termini "medio" e "moderato" sono scambiati rispetto a quanto fatto nella tabella iniziale. Nel testo, infatti, la classe di rischio medio sembra essere più severa della classe di rischio moderato.

Si ammette poi esplicitamente che pur avendo rivisto la nota 13 per accogliere le linee guida europee, si modifica la stratificazione del rischio delle linee guida europee individuando una classe in più e si giustifica questa scelta *“anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL”*. L'utilità pratica di questa ulteriore suddivisione ci sembra di scarsa rilevanza pratica, ma, soprattutto, la spiegazione *“scientifica”* della scelta stessa (*“aggiustamento per i valori di HDL”*) ci appare misteriosa: attendiamo con curiosità i dati scientifici che giustificano questa scelta e le conseguenti modifiche della pratica professionale di decine di migliaia di medici.

Livello decisionale colesterolo LDL nell'insufficienza renale

Tabella nella parte esplicativa

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave

Farmaci prescrivibili a carico del SSN

- per livelli di Trigliceridi ≥ 500 mg/dL PUFA-N3
- per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL

Ia scelta: simvastatina + ezetimibe

IIa scelta: altre statine a minima escrezione renale*

E' evidente la contraddizione tra livelli colesterolo LDL e scelte terapeutiche indicate e quelle riportate nella parte iniziale della nota e sintetizzate nella tabella 1 di questo documento

Aspetti minori

Nella nota relativa alle dislipidemie da antiretrovirali é rimasto un riferimento alle "statine di secondo livello" concetto che non era già più presente nella precedente versione della nota (peccato "veniale" presente anche della versione precedente).

Nelle note esplicative ci si riferisce ai *“pazienti con dislipidemia aterogenica (TG > 200 mg/dl, HDL < 34 mg/dl)”* Ma nella tabella iniziale della nota ci si riferisce a TG > 200 mg/dl e HDL < 40 mg/dl nei maschi e < 50 nelle femmine; si volevano distinguere due tipologie di pazienti diverse? Se sì, a quale scopo?

A pag. 23 (gazzetta ufficiale) il *“rischio alto”* è definito in tabella con un score >5% e <10%, mentre a pag. 30 lo stesso è definito $\geq 5\%$ e <10% sovrapponendosi al moderato

Come gestire queste “incongruenze”?

Ovviamente le incongruenze e i dubbi non sono risolvibili, quindi l'unica possibilità è quella d'ignorarli e di affidarsi al buon senso clinico; sempre il buon senso clinico dovrà essere il criterio di scelta in presenza di indicazioni differenti per la stessa tipologia di pazienti.

