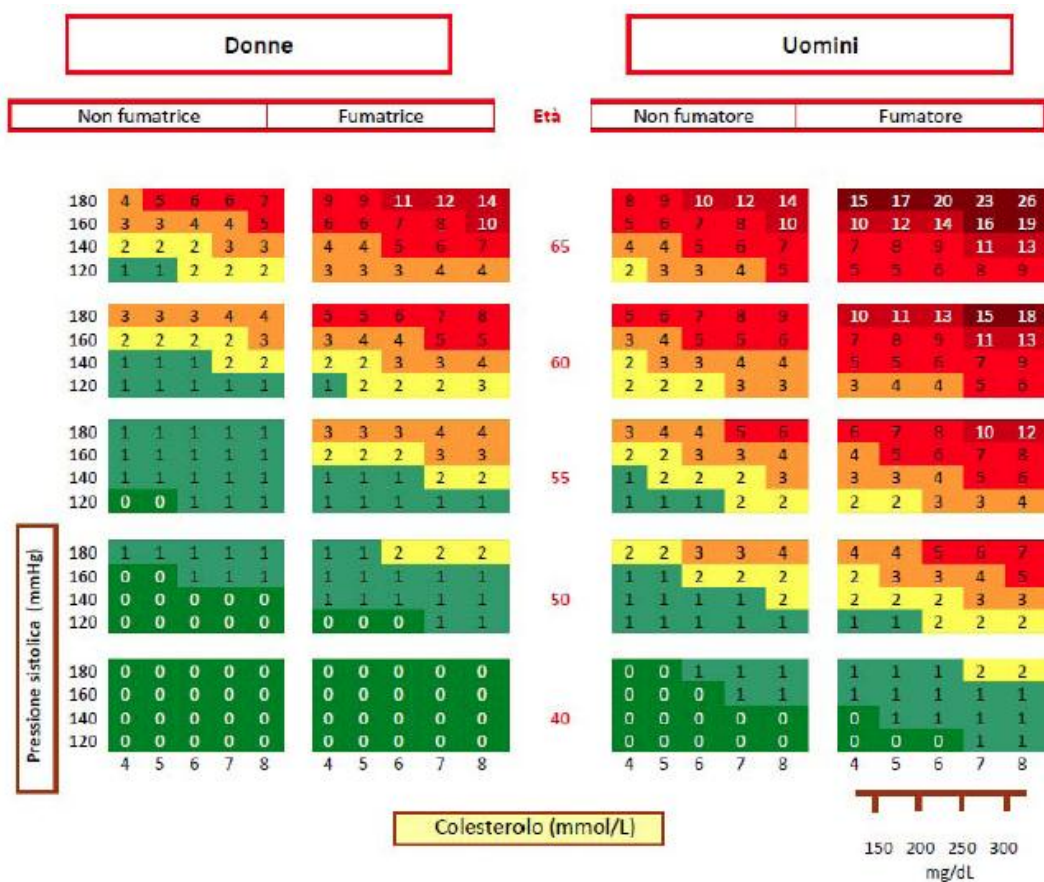


COMMENTO ALLA NOTA 13

Vincenzo Toscano

Con provvedimento pubblicato sulla [Gazzetta Ufficiale n. 277 del 27 novembre 2012, determinazione 14 novembre 2012](#), l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha definito alcune modifiche alla nota 13. Tale revisione nasce dalla necessità di adeguare la definizione del livello di rischio alle linee guida ESC-EAS del luglio 2011, che prendono in considerazione gli eventi cardiovascolari fatali a 10 anni. L'adeguamento a tali linee guida ha comportato la **re-introduzione delle relative carte del rischio per la popolazione generale** (in base a sesso, fumo, pressione sistolica e colesterolemia).



Rischio di eventi CV fatali a 10 anni	
Dark Red	≥15%
Red	10-14%
Light Red	5-9%
Orange	3-4%
Yellow	2%
Light Green	1%
Dark Green	<1%

Per particolari categorie di pazienti (malattia coronarica, ictus ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso IMA o bypass AoCo, diabetici di tipo 2, diabetici di tipo 1 con danno d'organo, IRC e filtrato glomerulare < 60 ml/min/1.73m²) **non si utilizzano le carte del rischio**, poiché è già definita la loro appartenenza ad una classe di rischio elevato. Alla classificazione convenzionale viene aggiunta la categoria di rischio molto elevato prevista per un punteggio > 15% di malattia cardiovascolare fatale a 10 anni.

Per ciascuna categoria di rischio viene definito un obiettivo terapeutico di colesterolo LDL, che per i pazienti diabetici si conferma < 100 mg/dL in prevenzione primaria, o < 70 mg/dL in prevenzione secondaria (vedi tabella sottostante).

NOTA 13		
Livello di rischio del paziente	Stratificazione del rischio cardiovascolare	Obiettivo terapeutico di LDL-colesterolo
Basso	Pazienti con risk SCORE < 1% per CVD fatale a 10 anni	
Medio	Pazienti con risk SCORE ≥ 1% e < 5% per CVD fatale a 10 anni (vedi carte allegate)	< 130 mg/dL
Moderato	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con risk SCORE ≥ 5% e < 10% per CVD fatale a 10 anni (vedi carte allegate) • Pazienti con dislipidemie familiari • Pazienti con ipertensione severa 	< 115 mg/dL
Alto	<ul style="list-style-type: none"> • Pazienti con risk SCORE ≥ 10% e < 14% per CVD fatale a 10 anni (vedi carte allegate) • Pazienti con malattia coronarica, ictus ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso IMA, by-pass Ao-Co • Diabetici di tipo 2 • Diabetici di tipo 1 con marcatori di danno d'organo (come la microalbuminuria) • Pazienti con IRC e filtrato glomerulare < 60 mL/min/1.73 m² 	< 100 mg/dL riduzione colesterolo LDL > 50%
Molto alto	Pazienti con risk SCORE > 15% per CVD fatale a 10 anni	≤ 70 mg/dL riduzione colesterolo LDL > 50%

Per ogni obiettivo di colesterolo-LDL da raggiungere, sono indicati i farmaci da utilizzare come prima scelta e, se la prima non ha prodotto il risultato atteso, come seconda scelta; per il rischio medio però, nonostante vi sia un obiettivo terapeutico di LDL-C < 130 mg/dL, non è prevista la rimborsabilità.

Alcuni **elementi di novità** sono:

- l'inserimento dell'atorvastatina tra i trattamenti di 1° livello, il cui utilizzo viene definito come "preferenziale" se la riduzione del colesterolo da ottenere è > 50%;
- viene fatta chiarezza sulla prescrivibilità dell'ezetimibe, sia in associazione che in monoterapia (in caso di intolleranza alle statine), nelle classi di rischio alto o molto alto;
- viene concessa la prescrivibilità dei farmaci ipolipemizzanti in alcune categorie di pazienti:
 - si può utilizzare rosuvastatina come prima scelta nei pazienti con rischio molto alto (diabetici in prevenzione secondaria) quando la riduzione del colesterolo da ottenere è > 50%;
 - l'associazione simvastatina/ezetimibe diventa farmaco di 1° scelta nei pazienti con insufficienza renale cronica stadi 3 e 4 (eGFR compreso fra 15 e 60) per livelli di colesterolo LDL > 130 mg/dL (studio SHARP).

Ipolipemizzanti: Fibrati: <ul style="list-style-type: none"> • bezafibrato • fenofibrato • gemfibrozil Statine: <ul style="list-style-type: none"> • sinvastatina • pravastatina • fluvastatina • lovastatina • atorvastatina • rosuvastatina Altri: <ul style="list-style-type: none"> • PUFA-N3 (***) • ezetimibe • sequestranti acidi biliari 	Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno 3 mesi, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo che costituisce parte integrante della presente prescrizione				
	CLASSIFICAZIONE DEI PAZIENTI	Obiettivo terapeutico (colesterolo LDL in mg/dL)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento dell'obiettivo terapeutico		
	Categorie di rischio (individuazione del livello di rischio come da Tabella I)		Trattamento di		
			1° livello	2° livello	3° livello
	Rischio moderato	< 115	Sinvastatina, pravastatina, atorvastatina (**)		
Rischio alto	< 100	Sinvastatina, pravastatina, atorvastatina (**) § Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione > 50% colesterolo LDL	Rosuvastatina, ezetimibe + statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)		
Rischio molto alto	< 70	Atorvastatina, pravastatina, sinvastatina (**) § Rosuvastatina nei soli pazienti in cui sia richiesta riduzione > 50% colesterolo LDL o in cui ci sia rischio di sospensione del trattamento con atorvastatina per effetti collaterali severi nei primi 6 mesi	Ezetimibe + statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**)		
	PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI				
	Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (< 40 mg/dL nei M e < 50 mg/dL nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200 mg/dL)		Fibrati		

(*) Per i pazienti con livello di rischio basso è indicata solamente la modifica dello stile di vita. Per i pazienti con livello di rischio medio è indicata la modifica dello stile di vita con rivalutazione ogni 6 mesi.

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento degli obiettivi terapeutici è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia

(***) La presente nota non si applica alla prescrivibilità dei PUFA-N3 nell'indicazione "Prevenzione secondaria in soggetti con pregresso infarto miocardico"

§ Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥ 40 mg/die).

Particolari categorie di pazienti

- Per quanto riguarda i pazienti diabetici, va considerato che in questa tipologia di pazienti le LDL sono impoverite in colesterolo e arricchite in trigliceridi; pertanto il dosaggio del colesterolo LDL non fornisce una adeguata informazione sul suo reale valore e quindi anche sull'obiettivo terapeutico che deve essere raggiunto. In questi pazienti dovrebbe quindi essere considerato anche il dosaggio dell'ApoB sia per stabilire il momento di inizio della terapia, sia per quanto riguarda l'obiettivo terapeutico da raggiungere. L'ApoB infatti è indicativo del numero di particelle circolanti dato che ogni particella di LDL contiene una molecola di ApoB. Il dosaggio dell'ApoB sarebbe utile anche nei soggetti con sindrome metabolica e nei pazienti con insufficienza renale cronica. Il colesterolo non HDL, inoltre, la cui determinazione può essere utile se non è possibile il dosaggio dell'ApoB, si calcola facilmente dal colesterolo totale meno HDL-C.
- Anche isolati elevati livelli di trigliceridi costituiscono un fattore di rischio. Recenti meta-analisi hanno infatti dimostrato che l'aumento dei trigliceridi aumenta il rischio CV anche dopo aggiustamento per le variabili interferenti incluso il colesterolo HDL. Le ragioni del rischio associate a una trigliceridemia > 150 mg/dL sono verosimilmente da attribuire a 2 fattori: 1) persistenza in circolo di lipoproteine remnanti post-prandiali ad alta potenzialità aterogena per l'elevato contenuto in colesterolo e captazione da parte dei macrofagi; 2) modificazioni compositive che inducono sulle altre lipoproteine in particolare sulle LDL.

Altre categorie di pazienti a rischio sono le seguenti:

- pazienti con livelli elevati di LP(a) > 50 mg/dL
- pazienti con HDL basse (< 40 mg/dL M e < 50 mg/dL F). si consideri a tale proposito che più del 50% dei pazienti con coronaropatia documentata hanno bassi livelli di HDL.

Le carte del rischio rappresentano uno strumento di facile applicabilità, ma il ritorno al loro utilizzo può suscitare qualche **perplexità**:

- una novità nelle linee guida ESC-EAS è, infatti, la raccomandazione di inserire nel calcolo del rischio anche i valori di **HDL-colesterolo**, finora non considerati negli algoritmi delle carte del rischio, che possono modificare la condizione di rischio a parità di punteggio; tale indicazione sembra, però, non essere stata recepita dalla presente revisione;
- le carte del rischio classicamente utilizzate non tengono conto dell'**obesità**, il cui peso è sostanziale nell'ambito della valutazione del rischio cardiovascolare, mentre tenendo conto del fattore **età** si può andare incontro al rischio di adottare un approccio troppo severo nei soggetti anziani.