

La nuova Nota 13 AIFA

Nella *Gazzetta Ufficiale* n. 163 del 15 luglio 2011 è stata pubblicata la Determinazione 6 giugno 2011 dell'Agenzia Italiana del Farmaco riguardante le modifiche alla nota 13 AIFA¹ sui criteri di appropriatezza prescrittiva dei farmaci ipolipemizzanti. "La Nota", riporta l'AIFA, "è stata profondamente rielaborata per renderla una raccomandazione unitaria che non costituisca ostacolo all'accesso alla cura per i pazienti e sia di facile fruibilità per la Medicina Generale".

Rispetto al testo precedente del 2007², le novità principali sono rappresentate dall'estensione della rimborsabilità ai pazienti a rischio intermedio, l'abbandono della carta/algoritmo CUORE per la stima del rischio cardiovascolare e la scelta iniziale del farmaco in base al livello di rischio e non all'obiettivo in termini di colesterolo LDL.

In breve, i criteri che stabilivano nella vecchia nota la prescrivibilità delle statine in caso di ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta erano due:

- rischio elevato di primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni $\geq 20\%$ in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità³) (prevenzione primaria);
- coronaropatia o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria).

Le indicazioni consentivano l'uso di statine, indipendentemente dal livello lipidico, in soggetti ad alto rischio. Come specificato da note di accompagnamento, "le statine sono ammesse alla rimborsabilità nel trattamento dell'ipercolesterolemia, non considerata come tale, ma nel contesto di un profilo di rischio. Le carte di rischio costituiscono uno strumento semplice, sia pure approssimativo, di lavoro. La Nota 13 stabilisce per il trattamento ipocolesterolemizzante non un valore soglia verticale, ma un valore decisionale basato sul rischio cardiovascolare globale".

Nella nuova Nota, le tabelle di indirizzo ripren-

dono l'approccio delle Linee Guida ATP III del 2004⁴ e pertanto il rischio cardiovascolare è stratificato in base alla presenza di malattia coronarica aggravata da fattori di rischio concomitanti (rischio molto elevato), malattia coronarica o condizioni rischio-equivalenti come arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale, disturbo cerebrovascolare, diabete mellito (rischio alto) o fattori di rischio senza coronaropatie (rischio moderato). Si assiste alla scomparsa delle carte CUORE in favore della somma di fattori di rischio. In prevenzione primaria, mentre prima la prescrizione delle statine richiedeva un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni $\geq 20\%$, ora la prescrizione è possibile anche a coloro che hanno più di 2 fattori di rischio, tra età >50 anni nei maschi e 60 nelle femmine, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica >135 e diastolica >85 , o trattamento antipertensivo in atto, bassi valori di colesterolo HDL (>40 mg/dL nei maschi e >50 mg/dL nelle femmine), storia familiare di cardiopatia ischemica prematura in un familiare di 1° grado (prima di 55 anni nei maschi e prima di 65 anni nelle femmine), indipendentemente dal rischio cardiovascolare globale. Altra novità della nuova Nota è la restrizione dell'intervento farmacologico ai pazienti con livelli di colesterolo LDL oltre un determinato target (130, 100 e 70 mg/dL, rispettivamente per pazienti a rischio moderato, alto o molto elevato). Ciò significa che la condizione ad alto rischio non è sufficiente per considerare la terapia con statine se la colesterolemia LDL non supera un determinato livello soglia; come specificato nel testo AIFA, "la Nota 13 identifica nella presenza di ipercolesterolemia LDL non corretta dalla sola dieta la condizione necessaria per l'ammissione dei pazienti al trattamento rimborsabile; essa non identifica un valore soglia per l'inizio della terapia, ma stabilisce, in via principale, il target terapeutico in base alla presenza di fattori di rischio, di malattia coronarica o di malattia rischio-equivalente o di loro combinazioni". D'altra parte, vengono ora ammessi alla terapia pazienti in prevenzione primaria con rischio compreso tra il 10% e il 20% (oltre il target di LDL), prima esclusi dalle indicazioni di trattamento.

Livello di rischio del paziente	Target terapeutico di colesterolo LDL	Farmaci utilizzabili dopo 3 mesi di dieta e correzione dello stile di vita
Pazienti con rischio moderato	<130 mg/dl	1 ^a scelta: statine di primo livello* 2 ^a scelta: statine di secondo livello* o associazione con ezetimibe
Pazienti con alto rischio	<100 mg/dl	1 ^a scelta: statine di primo livello* 2 ^a scelta: statine di secondo livello* o associazione con ezetimibe
Pazienti con rischio molto elevato	<70 mg/dl	1 ^a scelta: statine di secondo livello 2 ^a scelta: associazione con ezetimibe

*Nei pazienti che siano intolleranti alla dose ottimale di statina per il conseguimento del target terapeutico, è rimborsato il trattamento aggiuntivo con ezetimibe.

Un'altra sostanziale modifica riguarda l'approccio nella scelta delle alternative terapeutiche al momento di iniziare il trattamento con le statine.

La precedente Nota 13 aveva affermato che la scelta iniziale della molecola doveva essere quella che, in base ai dati disponibili, offriva la miglior probabilità di raggiungere la riduzione desiderata dei livelli lipidici. La Nota attuale indica invece una prima scelta in base al livello di rischio del paziente: "Accanto a ciascun target terapeutico la Nota 13 identifica il farmaco appropriato di prima scelta per la terapia d'ingresso, che nella maggioranza dei casi è rappresentato da statine indicate come di primo livello (simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina, lovastatina); solo in casi limitati è ammissibile la prescrizione iniziale di statine indicate come di secondo livello. In prima fase è necessario assicurare l'ottimizzazione della statina scelta; in seguito, l'impiego di altri medicinali (statine di secondo livello, quali simvastatina 80 mg, atorvastatina, rosuvastatina, o di ezetimibe) sarà da considerarsi solo quando il trattamento con una statina di primo livello a dosaggio adeguato si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo LDL". Perciò, in definitiva, nei pazienti con rischio moderato si useranno le statine di primo livello, nei pazienti con rischio alto si inizierà con le statine di primo livello e solo se non a target si passerà a quelle di secondo livello o all'associazione con ezetimibe, nei pazienti con rischio

molto alto si potranno usare le statine di secondo livello associando eventualmente l'ezetimibe come farmaco di seconda scelta.

Al medico è quindi raccomandata, dopo avere escluso altre cause di dislipidemia (farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi, insufficienza renale cronica o condizioni dismetaboliche di origine genetica), la classificazione del paziente nella appropriata categoria di rischio, l'individuazione del rispettivo valore target di colesterolo LDL e, ove questo non fosse rispettato né raggiunto dopo 3 mesi di correzioni dello stile di vita, la scelta della statina in base al livello di rischio.

Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

- Gazzetta Ufficiale n. 163 del 15 luglio 2011 – Serie Generale. Sul sito AIFA
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-13>.
- Gazzetta Ufficiale n. 72 del 27 marzo 2007 – Serie Generale.
- Palmieri L, Vanuzzo D, Panico S et al. Il rischio di primo evento cardiovascolare maggiore. *Ital Heart J* 2004; 5 (Suppl 8): 54S-63S.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-732.