



"COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 26

SETTEMBRE 2013

AGGIORNAMENTI: STATINE E SARTANI

Uso appropriato delle statine alla luce dell'ennesima modifica della nota AIFA 13.

All'interno:

pag.2
Carte del rischio
cardiovascolarepag.3
Carte Europee e
carte italianepag.4
Nota 13:
rimborsabilità
SSNpag.8
In sintesi quali
evidenze?pag.7
ACE-inibitori e
sartani, quali
molecole preferire?Appendice
Sintesi pratica
delle indicazioni
della nota AIFA
13

La nuova nota AIFA 13 attualmente in vigore è quella aggiornata nel mese di aprile 2013. L'interesse per questa nota e per la categoria terapeutica delle statine deriva dall'ampio utilizzo e dalla notevole ricaduta in termini di spesa farmaceutica.

I dati della Provincia di Trieste indicano come le molecole più prescritte siano la *rosuvastatina* (32%) e l'*atorvastatina* (32%), seguite dalla *simvastatina* (29%).

Il confronto di questi dati con quelli di altri Paesi Europei mostrano notevoli differenze nella scelta della statina da utilizzare: in particolare la **simvastatina rappresenta la molecola più prescritta con oltre il 70% delle DDD in Germania e oltre il 50% nel Regno Unito.**

A differenza dell'ASS1 negli altri Paesi Europei, la *rosuvastatina* è utilizzata in maniera più limitata con un 15% delle DDD totali.

In considerazione delle notevoli differenze in termini di costi per il SSN originate dalla prescrizione di *rosuvastatina* (ancora coperta da brevetto) rispetto alle altre statine ormai disponibili come equivalenti e alla mancanza di prove di superiorità e di confronto diretto, **l'AIFA ha previsto nella nuova nota alcune limitazioni alla prescrizione delle molecole coperte da brevetto, come la *rosuvastatina*.**



La novità più importante della nota AIFA 13 riguarda **l'allargamento dell'utilizzo di atorvastatina da trattamento di II livello a trattamento di I livello, alla pari di pravastatina, simvastatina, fluvastatina e lovastatina.**

La nuova nota 13 ribadisce l'importanza di un uso continuativo e non occasionale dei farmaci ipolipemizzanti, così come le modifiche dello stile di vita. La nota raccomanda, nell'ambito di ciascuna classe di farmaci, la scelta dell'opzione terapeutica più costo/efficace.

Accanto a ciascun target terapeutico la nota identifica il trattamento di prima scelta per la terapia iniziale. E' naturalmente sempre necessario assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina (come ricorda la nota) prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione.

L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo lasso di tempo si sia dimostrato insufficiente, o siano insorti effetti collaterali severi.

Gruppo di lavoro per l'aggiornamento normativo in ambito cardiovascolare:

Chairman - Prof. Fulvio Camerini, dott. Dorian Battigelli, dott. Riccardo Candido, prof. Renzo Carretta, prof. Luigi Cattin, dott. Andrea Di Lenarda, prof. Tullio Giraldi, dott. Stefano Palcic, dott.ssa ABA Pettinelli, dott. Paolo Schincariol, prof. Gianfranco Sinagra.
Direttore Sanitario ASS1: dott.ssa Adele Maggioro

Carte del rischio cardiovascolare e decisioni terapeutiche

La nuova nota 13 reintroduce in prevenzione primaria l'uso delle carte del rischio cardiovascolare, in linea con le recenti linee guida europee (progetto SCORE) anziché quelle italiane (progetto CUORE).

La modifica della nota nasce dalla necessità di adeguare i livelli di rischio cardiovascolare a quelli indicati nelle linee guida ESC/EAS di luglio 2011 (European Society of Cardiology /European Atherosclerosis Society).

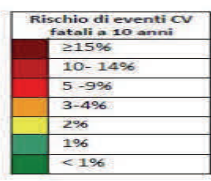
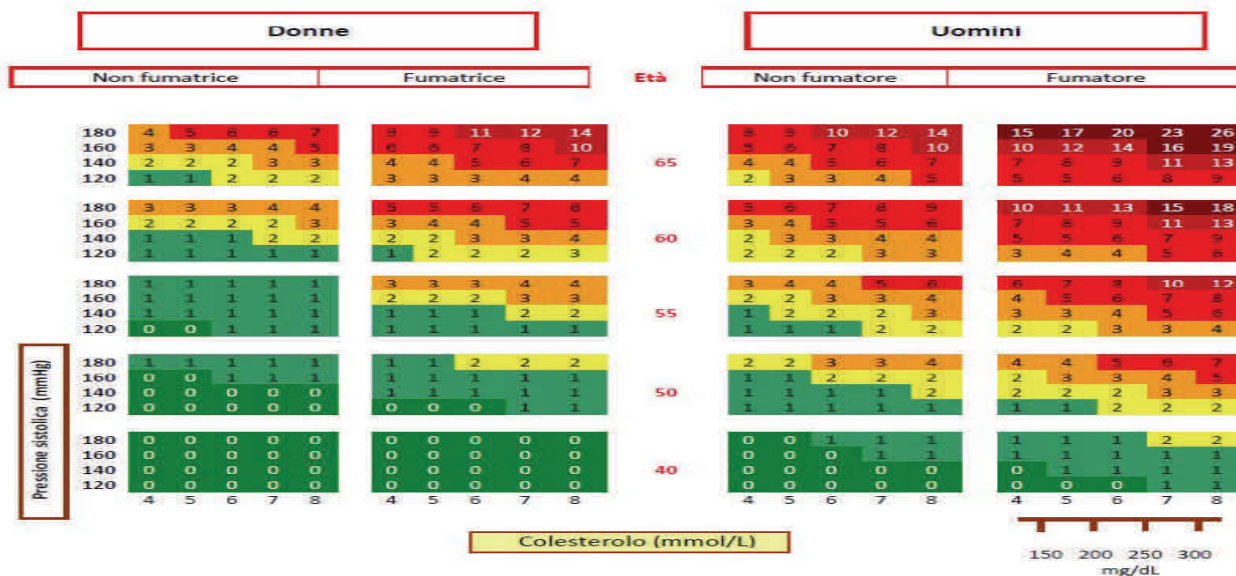
L'adeguamento ha comportato la reintroduzione delle carte di rischio cardiovascolare per la definizione del rischio in pazienti non diabetici (i pazienti diabetici senza danno d'organo sono considerati ad alto rischio cardiovascolare, quelli con danno d'organo a rischio molto alto). Esse vanno utilizzate soltanto nei pazienti d'età compresa tra 40 e 65 anni. Il rischio, secondo il punteggio SCORE, corrisponde a quello determinato utilizzando le tabelle del "progetto Cuore" diviso per 4, ovvero il 20% di rischio di eventi CV fatali e non fatali secondo "Cuore" corrisponde al 5% di eventi CV fatali secondo SCORE.

E' stato infatti dimostrato che a un rischio di eventi CV fatali >5% delle carte SCORE corrisponde un rischio > 20% del progetto CUORE. Le corrispondenze per valori di rischio di eventi fatali <5% sono meno definite rispetto a quelle >5%. Ai fini di facilitarne l'utilizzo si riportano alcuni grafici dei criteri di interpretazione della nota AIFA 13 della Regione Emilia-Romagna.



Nella tabella sottostante identificato il sesso, lo stato di fumatore e l'età, incrociando i valori di pressione arteriosa sistolica e colesterolo totale, il numero rappresenta il rischio di eventi CV fatali espresso in valori assoluti.

Carta del rischio



VALORI DI COLESTEROLO TOTALE in mmol/l	VALORI DI COLESTEROLO TOTALE in mg/dl
4	156
5	195
6	234
7	273
8	312

Per utilizzare tali tabelle, inoltre, il valore del colesterolo totale espresso in mg/dl dev'essere diviso per 39 in modo da trasformarlo in mmol/l: una colesterolemia totale pari a 267mg/dl corrisponde a 6,8mmol/l.

Carte del rischio cardiovascolare europee e italiane

Le **carte europee** sono applicabili a uomini e donne in prevenzione primaria, fumatori o non fumatori, di età compresa fra 40 e 65 anni, con pressione arteriosa sistolica tra 120 e 180 mmHg e colesterolemia totale da 150 a 310 mg/dl. (www.heartscore.org).

Da notare che le precedenti **carte italiane** erano applicabili a uomini e donne in prevenzione primaria, diabetici e non diabetici, fumatori o non fumatori, di età compresa fra 40 e 69 anni, con pressione arteriosa sistolica tra 90 e 200 mmHg e colesterolemia totale da 130 a 320 mg/dl.

Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte di rischio va effettuato solo per i pazienti senza alcuna evidenza di malattia CV, in base a fattori quali età, sesso, pressione sistolica e livello di colesterolo.

Eventi CV fatali			Eventi CV totali	
Classe di rischio	Livello di rischio LG ESC	Livelli di rischio Nota 13	Livelli di rischio Progetto CUORE LG APT III	Classe di rischio
≥ 10%	Molto alto	Molto alto	Alto	≥ 20%
≥ 5% < 10%	Alto	Alto		
≥ 1% < 5%	Moderato	Moderato (4%-5%)	Intermedio	10% - 20%
		Medio (2%-3%)		
< 1%	Basso	Basso	Basso	< 10%

Figura tratta da Gruppo di lavoro multidisciplinare Regione Emilia-Romagna. Criteri di interpretazione nota AIFA 13 Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, 2013

La reintroduzione delle carte del rischio mette nuovamente a disposizione del MMG uno strumento per la valutazione globale del paziente, tuttavia non sono evidenti le motivazioni che hanno portato alla scelta della carte europee anziché di quelle italiane. Il contributo italiano alla coorte utilizzata per definire le carte europee è limitata allo 6-8% ed i tempi di follow-up sono di 6 anni rispetto ai 10-15 anni del progetto CUORE.

Le carte del rischio dovrebbero essere sempre utilizzate ai fini della decisione terapeutica; le carte europee del progetto SCORE si riferiscono al rischio di eventi fatali, quelle italiane del progetto CUORE al rischio di eventi fatali e non fatali e può consentire un migliore trasferibilità dei dati originati dagli studi clinici.

La nota AIFA 13 per ogni livello di rischio continua ad indicare i valori target di colesterolo LDL da raggiungere, ma non fa alcun riferimento ai valori di LDL di partenza. Nella pratica medica il valore del colesterolo LDL di partenza può riflettersi sulla scelta della strategia terapeutica anche in rapporto al valore target da raggiungere.

Nella nuova versione della nota viene ricordata l'importanza delle modifiche allo stile di vita come parte integrante del trattamento delle dislipidemie. Nel paziente a rischio basso può costituire l'unico intervento da mettere in atto. L'intervento non deve essere limitato alle sole misure dietetiche e deve essere continuato anche durante il trattamento farmacologico.

PAZIENTI ANZIANI IN PREVENZIONE PRIMARIA

La nota 13 non precisa come comportarsi nei numerosi soggetti > 65 anni in prevenzione primaria (cioè senza malattie cardiovascolari aterosclerotiche note, diabete mellito, insufficienza renale cronica, dislipidemie familiari), nei quali non si possono più utilizzare le carte per determinare il rischio. Le linee-guida europee sulle dislipidemie consigliano il trattamento con statine nei soggetti con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare, oltre alla dislipidemia (fumo, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica) o con evidenza preclinica di aterosclerosi (placche carotidee, aortiche, indice A.B.I. o indice cavaglia-braccio o indice di Winsor < 0,9, aumento dello spessore intima-media carotideo > 0,9 mm), considerandoli ad "alto rischio" (target LDL-C < 100 mg/dl).

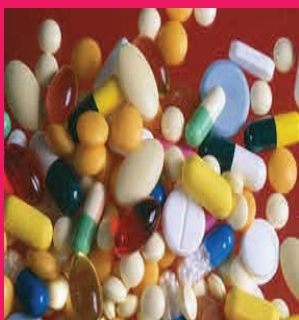
Nonostante la difficoltà di seguire questi continui cambiamenti della nota 13, è però necessario prendere atto della realtà e utilizzare al meglio la normativa vigente, sia per adeguarsi alle nuove evidenze scientifiche, sia per non incorrere in sanzioni da parte delle autorità di controllo, in un'epoca di ristrettezze di bilancio e di spending review.

NOTA 13: rimborsabilità a carico del SSN

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e ipercolesterolemia poligenica

Categorie di rischio	Target terapeutico (colesterolo LDL in mg/dl)	Trattamento di I livello	Trattamento di II livello
RISCHIO BASSO score 0-1%		Modifica dello stile di vita	
RISCHIO MEDIO score 2-3%	LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	PRAVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, SIMVASTATINA, ATORVASTATINA
RISCHIO MODERATO score 4-5%	LDL < 115	PRAVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, SIMVASTATINA, ATORVASTATINA.	
RISCHIO ALTO score >5% e <10% oppure dislipidemie familiari o ipertensine severa o diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo o IRC moderata	LDL < 100	PRAVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, SIMVASTATINA, ATORVASTATINA**. **Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione colesterolo LDL >50%	Rosuvastatina Ezetimibe più statine (sia in associazione estemporanea che pre-costituita)
RISCHIO MOLTO ALTO score >10% Oppure malattia coronarica o ictus ischemico o arteriopatie periferiche o pregresso infarto o by-pass aorto coronarico o diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o marker di danno d'organo o IRC grave <i>Nell'appendice si riporta uno schema completo per il corretto utilizzo nella pratica clinica</i>	LDL < 70	PRAVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, SIMVASTATINA, ATORVASTATINA Rosuvastatina nei pazienti con effetti collaterali severi dopo 6 mesi di terapia con altre statine	Ezetimibe più statine (sia in associazione estemporanea che pre-costituita)

La novità più importante riguarda **l'allargamento dell'utilizzo di ATORVASTATINA da trattamento di II livello a trattamento di I livello**. L'atorvastatina è utilizzabile per i pazienti con ipercolesterolemia in tutte le categorie di rischio cardiovascolare come molecola di I livello, sia nel rischio moderato che in quello alto (in tali pazienti il suo utilizzo è da preferire se è necessaria una riduzione del colesterolo LDL >50%) e nel rischio molto alto. La prescrizione a carico del SSN di ROSUVASTATINA viene ora riservata solo nei pazienti ad alto rischio come trattamento di II livello dopo l'utilizzo di molecole di I livello (es. simvastatina, atorvastatina) e nei pazienti a rischio molto alto come trattamento di I livello nei soli pazienti in cui ci sia rischio di sospensione del trattamento per effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine. In generale l'uso di *rosuvastatina* e delle *associazioni di statine con ezetimibe* deve essere riservato esclusivamente ai pazienti a rischio alto e molto alto che non raggiungono i target terapeutici dopo almeno 6 mesi di terapia con le altre statine. Nei pazienti che siano intolleranti alle statine è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.



Nella scelta di una statina va considerato il rapporto costo/efficacia, ponderando bene la scelta soprattutto in prevenzione primaria dove i risultati sono meno evidenti rispetto alla prevenzione secondaria.

Per i pazienti domiciliari, già in terapia, è raccomandabile continuare la terapia iniziata presumibilmente nella fase di ricovero o post visita specialistica: tale esigenza può essere efficacemente soddisfatta dalla simvastatina e dall'atorvastatina.

La scelta operata da AIFA di raccomandare statine di provata efficacia come trattamento di primo livello è condivisibile nella maggior parte dei casi, tenuto conto anche della tollerabilità, delle potenziali interazioni farmacologiche sfavorevoli e dei costi.

Dislipidemie familiari

La novità più importante anche in questa indicazione riguarda l'allargamento dell'utilizzo di *atorvastatina* da trattamento di II livello a trattamento di I livello.

La prescrizione di **fibrati in monoterapia diventa trattamento di prima scelta nei pazienti con iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie assieme agli omega-3** e uno dei possibili trattamenti in caso di disbetalipoproteinemie. In alternativa ai fibrati possono essere utilizzati gli omega-3 nelle ipertrigliceridemie specie se gravi. Tra questi il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza d'uso e per le evidenze in termini di prevenzione degli eventi CV. I fibrati sono farmaci di seconda linea nell'ambito delle dislipidemie, ma mantengono precise indicazioni cliniche in caso di ipertrigliceridemia severa o iperlipemia combinata, specie nel soggetto diabetico, dove la frequente presenza di una dislipidemia aterogena (basse HDL e ipertrigliceridemia) porta ad associare il fibrato alle statine

Si segnala inoltre l'introduzione alla prescrivibilità delle resine sequestranti gli acidi biliari (colestiramina) come trattamento di III livello in associazione alla terapia già in uso nell'ipercolesterolemia familiare monogenica e nella disbetalipoproteinemia.

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

Per i pazienti con IRC che siano di grado 3 e 4, in caso di LDL >130 mg/dL, il trattamento di prima scelta diventa l'associazione *simvastatina + ezetimibe* e come II scelta statine a minima escrezione renale (es. *atorvastatina, fluvastatina*). Tuttavia tale disposizione dell'AIFA è stata criticata da alcuni esperti per l'incertezza sulla reale efficacia.

Omega-3: quale destino e quali prove di efficacia?

Nella nota 13 gli omega-3 risultano rimborsati dal SSN in tre soli casi:

- 1) Iperlipemia familiare combinata già in terapia con statine nel caso permangono elevati i livelli di trigliceridi come trattamento di 2° livello (in particolare se il trattamento con fibrati non è sufficiente o non è tollerato)
- 2) Forme familiari con trigliceridi molto elevati (> 250 mg/dl) dopo dieta ed esercizio fisico (iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie), come trattamento di 1° livello in alternativa ai fibrati o come trattamento di 2° livello in associazione ai fibrati;
- 3) Pazienti con insufficienza renale moderata o grave con trigliceridi > 500 mg/dl.

Allo stato attuale il Consiglio di Stato ha accolto il ricorso dell'AIFA contro la sentenza del TAR del Lazio che sospendeva la determina AIFA concernente la **non rimborsabilità dei farmaci a base di Omega 3 quando prescritti per la prevenzione secondaria nei pazienti con progresso infarto miocardico**. Gli Omega 3-PUFA non sono più prescrivibili su ricetta del SSN nella prevenzione secondaria nei pazienti con infarto miocardico in assenza delle patologie di cui sopra (sentenza del Consiglio di Stato del 25/05/2013 in merito al ricorso dell'AIFA contro la sentenza del TAR del Lazio dell'8.5.2013 che consentiva l'uso di Omega 3-PUFA anche nella prevenzione secondaria dopo infarto miocardico).

Un vasto studio controllato randomizzato condotto durante 5 anni da 860 Medici di Medicina Generale italiani coordinati dall'Istituto Mario Negri di Milano su 12513 pazienti con multipli fattori di rischio cardiovascolare o aterosclerosi (ma non infarto miocardico) non ha evidenziato differenze di mortalità, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale tra i pazienti trattati con omega 3-PUFA (1 g/die) e quelli trattati con placebo.

In sintesi quali evidenze?

Il ruolo di farmaco di prima scelta va riservato a statine di provata efficacia su endpoint maggiori (riduzione di eventi cardiovascolari) caratterizzate da un accettabile rapporto costo/efficacia, come simvastatina e atorvastatina.

Negli indicatori di programmazione e controllo AIFA del DL 78/2010 viene raccomandato un utilizzo preferenziale di molecole a brevetto scaduto sul totale della classe delle statine, monitorati dal Ministero dell'Economia e delle Finanze.

STATINE DI SCELTA

Simvastatina: è un farmaco di scelta. Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati (RCT) di grandi dimensioni e di lunga durata. **Possiede un favorevole rapporto costo/efficacia/sicurezza** ed è disponibile come equivalente. Il suo utilizzo è uno degli indicatori di programmazione e controllo del DL 78/2010 che ne raccomanda l'uso preferenziale.

Atorvastatina: è un farmaco di scelta. Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata. **Possiede un favorevole rapporto costo/efficacia/sicurezza** ed è disponibile come equivalente. Il suo utilizzo è uno degli indicatori di programmazione e controllo del DL 78/2010 che ne raccomanda l'uso preferenziale. E' l'unica statina, di cui è consentito, secondo scheda tecnica, l'uso in età pediatrica.

Altre statine

Pravastatina: è un'alternativa. Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata. È meno efficace della simvastatina e dell'atorvastatina. E' disponibile come equivalente.

Fluvastatina: è un'altra alternativa. È meno efficace della simvastatina e dell'atorvastatina nella riduzione del colesterolo LDL. E' disponibile come equivalente.

Lovastatina: è un'altra alternativa. I risultati sono comparabili a quelli della pravastatina. E' ancora sotto tutela brevettuale.

Rosuvastatina: non può mai essere rimborsata dal SSN nei soggetti in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare moderato, medio o basso (punteggio SCORE < 5% ovvero punteggio CUORE < 20%, clearance della creatinina ≥ 60 ml/min/1,73 m²)

La rosuvastatina può essere rimborsata dal SSN solo in due casi, caratterizzati da rischio cardiovascolare alto o molto alto, nei quali è necessario impiegare dosi elevate del farmaco per raggiungere il target lipidico:

1. Ipercolesterolemia familiare eterozigote (unica condizione in cui è prescrivibile anche come prima scelta)
2. Come seconda scelta, soltanto se ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine o se non sia stato raggiunto il target lipidico consigliato nonostante le dosi massime di altre statine, nei soggetti:
 - A. in prevenzione secondaria (cioè con malattie aterosclerotiche clinicamente diagnosticate).
 - B. in prevenzione primaria, in caso di:
 - diabete mellito senza danni d'organo
 - punteggio SCORE > 5% (o punteggio CUORE > 20%)
 - dislipidemia familiare combinata o disbetalipoproteinemia

Fibrati

I fibrati vengono rimborsati dal SSN in 4 soli casi:

- 1) Pazienti già in trattamento con statine (vedi sopra) che presentino
 - a) livelli di HDL colesterolo basso (<40mg nei maschi e 50 nelle femmine)
 - 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
- 4) Iperlipidemie indotte da farmaci immunosoppressori, antiretrovirali ed inibitori dell'aromatasi nel caso sia predominante l'ipertrigliceridemia.

ACE-INIBITORI E SARTANI, QUALI MOLECOLE PREFERIRE?



L'inibizione del Sistema renina-angiotensina può rivelarsi efficace nella prevenzione e nel trattamento di numerose patologie cardio-vascolari e renali. Fra le diverse classi di farmaci disponibili vi sono gli ACE-inibitori, i sartani e gli inibitori della renina.

Gli ACE-inibitori sono la classe maggiormente supportata da ampie prove di efficacia.

Tali classi sono state esaminate dal Gruppo per la stesura del Prontuario Terapeutico di Area Vasta Giuliano-Isontina (PTAV). Le valutazioni sono state già esplicitate nei precedenti numeri del Così è se vi pare.

In tutti gli scenari clinici (ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, malattia renale cronica e nella prevenzione cardio e cerebrovascolare) è preferibile iniziare un trattamento con un ACE-inibitore. Tale utilizzo preferenziale degli Ace-inibitori costituisce uno degli indicatori di programmazione e controllo AIFA definiti dal DL 78/2010, che tende a favorire, la prescrizione di molecole a brevetto scaduto come farmaco di prima scelta.

Negli scenari clinici in cui è indicata una inibizione del sistema renina-angiotensina, non vi sono dati che dimostrino la superiorità dei sartani rispetto agli ACE-I. Nei pochi studi RCT di confronto diretto i sartani hanno dimostrato la non inferiorità rispetto ai più studiati ACE-inibitori.

L'uso delle associazioni fra ACE-I e sartani non sono raccomandate nell'ipertensione, mentre sono da riservare agli specialisti e da limitare a situazioni cliniche particolari nell'ambito dello scompenso, con un attento bilancio fra benefici e rischi, prestando attenzione al monitoraggio degli eventi avversi.

ACE-INIBITORI e SARTANI NELLO SCOMPENSO

La terapia farmacologica è basata in prima linea sull'impiego di diuretici, ACE-inibitori, beta-bloccanti e in seconda linea su sartani, antagonisti dell'aldosterone, digitale e nitrati.

Gli ACE inibitori vanno considerati farmaci di prima scelta nel trattamento dello scompenso in associazione ai beta-bloccanti. Sono stati inseriti nel Prontuario di Area vasta giuliano-isontina (PTAV):

Ramipril, Enalapril Captopril

I sartani vanno considerati farmaci di seconda linea rispetto agli ACE-inibitori nel trattamento dello scompenso. Non esistono dati che dimostrino la superiorità dei sartani verso gli ACE-i e nei confronti diretti i sartani sono stati valutati principalmente in studi di non inferiorità. Sono stati inseriti nel PTAV le seguenti molecole, tutte a brevetto scaduto:

Valsartan, Losartan, Candesartan

Si segnala che gli altri sartani non possiedono l'indicazione in scheda tecnica all'utilizzo nello scompenso e il loro utilizzo risulta off-label. (es. telmisartan, irbesartan, olmesartan, eprosartan).

Farmaco	Costo giornaliero (€)		Costo per anno terapia/paziente (€)	
	Minimo	Massimo	Dosaggio minimo	Dosaggio massimo
Clortalidone ^a (25-50 mg)	0.07	0.14	28.96	57.91
Ramipril ^a (2.5-10 mg)	0.10	0.22	37.15	83.43
Amlodipina ^a (5-10 mg)	0.13	0.23	48.75	84.99
Valsartan ^a (80-320 mg)	0.20	0.45	73.00	164.38
Aliskiren (150-300 mg)	1.09	1.31	399.80	479.71

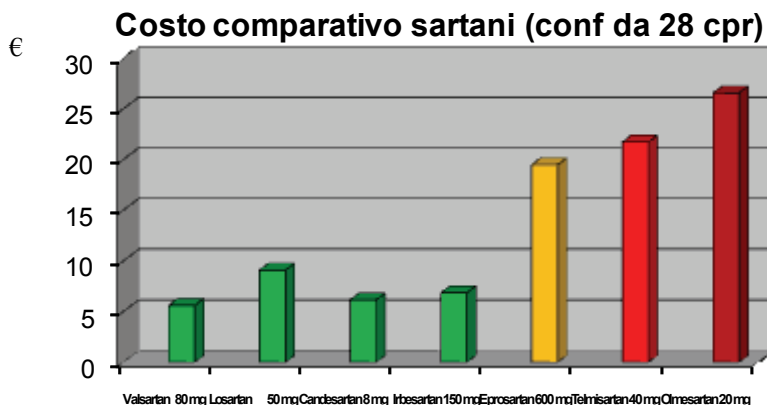
Dosaggi e costi di alcuni farmaci usati in monoterapia

ACE-INIBITORI e SARTANI NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

I benefici dovuti alla terapia con ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina sono sostanzialmente sovrapponibili, pertanto le due classi di farmaci possono essere considerate egualmente efficaci, ma gli ACE inibitori sono supportati da più ampie prove di efficacia.

Sono stati inseriti nel Prontuario di Area vasta giuliano-isontina per il trattamento dell'ipertensione:

- **Ramipril, Enalapril, Captopril, Lisinopril, Perindopril**



Fra i sartani inseriti nel PTAV si candidano ad un utilizzo di prima scelta **valsartan, losartan, candesartan e l'irbesartan** per l'ottimale rapporto efficacia/sicurezza, unitamente ad un costo più contenuto. Rimangono sotto tutela brevettuale e quindi a prezzo più elevato il telmisartan e l'olmesartan. Il differenziale di prezzo tra l'olmesartan ad esempio e le altre molecole a brevetto scaduto porta a **ricadute economiche di rilievo a proposito delle quali non sempre possono venir dimostrati vantaggi d'ordine clinico. Le differenze diventano molto significative se si considerano le migliaia di pazienti trattati anche per molti anni.**

Esempio delle differenze di costo fra una molecola a brevetto scaduto e una ancora coperta da brevetto

Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II

	Costo giornaliero (€)		Costo per anno terapia/paziente (€)	
	Minimo	Massimo	Dosaggio minimo	Dosaggio massimo
Valsartan (80-320 mg)	0.20	0.45	73.00	164.38
Olmesartan (10-40 mg)	0.67	0.95	247.29	346.23

Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti.

I contenuti e le raccomandazioni del presente documento non precludono una diversa prescrizione motivata da parte dello specialista.

**Referente per la predisposizione e la pubblicazione del "Così è se vi pare":
Deliberazione del Direttore Generale dell'ASS1 n.191 del 7/6/2012.**



dott. Stefano Palcic
S.C. Assistenza Farmaceutica
Direzione Sanitaria - ASS1



Per segnalazioni, integrazioni, collaborazioni e contributi culturali:
Strada della Rosandra 24 - Tel. 040 399 5978 - Email: stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it

Il 'Così è se vi pare' è scaricabile, citando la fonte, dal sito ASS1: www.ass1.sanita.fvg.it.

Dal 2009 approfondisce gli argomenti e le motivazioni a sostegno dell'inserimento nel PTAV dei principi attivi indicati nel trattamento di patologie rilevanti.

**Il 'Così è se vi pare' è stato presentato al XIX Seminario Nazionale anno 2010 "La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia" - ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA'.
L'abstract della presentazione è pubblicato in ISTISAN Congressi, disponibile sul sito www.iss.it.**

**APPENDICE: SINTESI PRATICA DELLE INDICAZIONI DELLA NOTA 13,
UTILE AI FINI DEL CORRETTO COMPORTAMENTO DEL MEDICO PRESCRITTORE**

QUALE PAZIENTE ? (Livello di rischio decrescente)	Quando è possibile prescrivere un farmaco con il SSN? Qual è il target da raggiungere?	Quale farmaco si può prescrivere con la nota 13?
<p>PAZIENTI A RISCHIO MOLTO ALTO:</p> <p>Malattia aterosclerotica già diagnosticata (malattia coronarica, pregresso infarto, interventi di rivascularizzazione coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche)</p> <p>Diabete mellito con almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria)</p> <p>Insufficienza renale cronica in stadio IV (clearance della creatinina 15-29 ml/min/1,73 m²)</p> <p>Soggetti in prevenzione primaria con punteggio di rischio SCORE ≥ 10% (equivalente a un punteggio CUORE ≥ 40%)</p>	<p>Si può iniziare a prescrivere una statina quando, dopo tre mesi di dieta ipolipidica, il colesterolo LDL rimane ≥ 70 mg/dl</p> <p>Il target da raggiungere con dieta + statina è un colesterolo LDL < 70 mg/dl (oppure, se non fattibile, il target da raggiungere è una riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza)</p>	<p>ATORVASTATINA* FLUVASTATINA LOVASTATINA PRAVASTATINA SIMVASTATINA</p> <p>(* farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia, in grado, alla dose di 80 mg/die, di raggiungere il target in buona parte dei soggetti)</p> <p>La ROSUVASTATINA non può mai essere prescritta come prima scelta, ma soltanto nei soggetti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine.</p> <p>Se non è possibile raggiungere il target con le dosi massime di statine (o queste non sono tollerate), si può prescrivere l'EZETIMIBE (10 mg/die) in associazione estemporanea con qualsiasi statina o preconstituita con la SIMVASTATINA (più costosa delle associazioni estemporanee). Riduce il colesterolo LDL di un ulteriore 15-20%.</p> <p>Nei pazienti con insufficienza renale cronica severa la terapia di prima scelta è l'associazione SIMVASTATINA + EZETIMIBE. Se non raggiunge il target terapeutico possono essere utilizzate in alternativa statine a minima escrezione renale come l'ATORVASTATINA, potente, economica, oppure la FLUVASTATINA, poco potente e meno economica, associabili eventualmente con EZETIMIBE.</p>
<p>PAZIENTI A RISCHIO ALTO :</p> <p>Diabete mellito senza altri fattori di rischio cardiovascolare e senza danni d'organo</p> <p>Insufficienza renale cronica in stadio III (clearance della creatinina 30-59 ml/min/1,73 m²)</p> <p>Pazienti in prevenzione primaria con: ipertensione arteriosa severa (grado 3 : PA ≥ 180/110 mmHg) Fumo (≥20 sigarette)</p> <p>punteggio di rischio SCORE > 5% e < 10% (equivalente a un punteggio CUORE > 20% e < 40%)</p> <p>dislipidemie familiari (vedi paragrafo specifico)</p>	<p>Si può iniziare a prescrivere una statina quando, dopo tre mesi di dieta ipolipidica, il colesterolo LDL rimane ≥ 100 mg/dl</p> <p>Il target da raggiungere con dieta + statina è un colesterolo LDL < 100 mg/dl (oppure, se non fattibile, il target da raggiungere è una riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza)</p>	<p>ATORVASTATINA* FLUVASTATINA LOVASTATINA PRAVASTATINA SIMVASTATINA</p> <p>(*farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia, in grado di raggiungere il target in buona parte dei soggetti, da usare preferenzialmente se necessaria riduzione LDL >50%)</p> <p>La ROSUVASTATINA non può mai essere prescritta come prima scelta, ma soltanto nei soggetti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine o che non hanno raggiunto il target nonostante le dosi massime di altre statine</p> <p>Se non è possibile raggiungere il target con le dosi massime di statine (o queste non sono tollerate), si può prescrivere l'EZETIMIBE (10 mg/die) in associazione estemporanea con qualsiasi statina o preconstituita con la SIMVASTATINA (più costosa delle associazioni estemporanee). Riduce il colesterolo LDL di un ulteriore 15-20%.</p>

Nei pazienti intolleranti a qualsiasi statina, può essere prescritto con nota 13 l'EZETIMIBE in monoterapia

QUALE PAZIENTE ? (Livello di rischio decrescente)	Quando è possibile prescrivere un farmaco con il SSN? Qual è il target da raggiungere?	Quale farmaco si può prescrivere con la nota 13?
<p>PAZIENTI A RISCHIO MODERATO:</p> <p>Soggetti soltanto in prevenzione primaria con punteggio di rischio SCORE 4-5% (equivalente a un punteggio CUORE 15%-20%)</p> <p>Questo rischio è aumentato dalla storia familiare di cardiopatia ischemica precoce, dalla presenza di obesità addominale, dalla bassa o assente attività fisica, dal basso colesterolo HDL, dagli elevati valori di trigliceridi, di lp(a), di omocisteina, di proteina C ad alta sensibilità, dall'appartenenza a classe sociale bassa, nei soggetti asintomatici con evidenza di aterosclerosi preclinica (placche carotidee, aortiche, o spessore intima-media carotideo > 0,9 mm)</p>	<p>Si può iniziare a prescrivere una statina quando, dopo tre mesi di dieta ipolipidica, il colesterolo LDL rimane ≥ 115 mg/dl</p> <p>Il target da raggiungere con dieta + statina è un colesterolo LDL < 115 mg/dl (oppure, se non fattibile, il target è raggiungere una riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza)</p>	<p>ATORVASTATINA* FLUVASTATINA LOVASTATINA PRAVASTATINA SIMVASTATINA</p> <p>(* farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia, in grado di raggiungere il target in buona parte dei soggetti)</p> <p>La ROSUVASTATINA non può mai essere prescritta nei pazienti a rischio moderato</p>
<p>PAZIENTI A RISCHIO MEDIO:</p> <p>Soggetti soltanto in prevenzione primaria con punteggio di rischio SCORE 2-3% (equivalente a un punteggio CUORE 8-15%)</p> <p>Questo rischio è aumentato dalla storia familiare di cardiopatia ischemica precoce, dalla presenza di obesità addominale, dalla bassa o assente attività fisica, dal basso colesterolo HDL, dagli elevati valori di trigliceridi, di lp(a), di omocisteina, di proteina C ad alta sensibilità, dall'appartenenza a classe sociale bassa</p>	<p>Si può iniziare a prescrivere una statina quando, dopo almeno 6 mesi di dieta ipolipidica e modifiche dello stile di vita, il colesterolo LDL rimane ≥ 130 mg/dl</p> <p>Il target da raggiungere con dieta + statina è un colesterolo LDL < 130 mg/dl</p>	<p>ATORVASTATINA* FLUVASTATINA LOVASTATINA PRAVASTATINA SIMVASTATINA</p> <p>(* farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia, in grado di raggiungere il target in buona parte dei soggetti)</p> <p>La ROSUVASTATINA non può mai essere prescritta nei pazienti a rischio medio</p>
<p>PAZIENTI A RISCHIO BASSO:</p> <p>Soggetti in prevenzione primaria con punteggio di rischio SCORE $\leq 1\%$ (equivalente a un punteggio CUORE $\leq 4\%$)</p>	<p>Il target da raggiungere con la sola dieta è un colesterolo LDL < 130 mg/dl</p>	<p>Il trattamento con statine non è MAI INDICATO.</p> <p>Vanno effettuate solo modifiche dello stile di vita.</p>

Nei pazienti intolleranti a qualsiasi statina, può essere prescritto con nota 13 l'EZETIMIBE in monoterapia

DISLIPIDEMIE FAMILIARI (= ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE)

TIPO DI DISLIPIDEMIA FAMILIARE E CRITERI DIAGNOSTICI	Qual è il target da raggiungere?	Quale farmaco si può prescrivere con la nota 13?
<p>Ipercolesterolemia familiare eterozigote monogenica</p> <p>Prevalenza = 1:500 Diagnosi possibile se colesterolo LDL \geq 190 mg/dl (dopo 3 mesi di dieta) Diagnosi probabile o certa se presenza anche di xantomi tendinei, arco corneale, cardiopatia ischemica precoce nel paziente o nei parenti di 1° grado, parenti di 1° grado con grave ipercolesterolemia</p>	<p>Se fattibile, colesterolo LDL < 100 mg/dl (< 70 mg/dl se presenza di malattia aterosclerotica clinicamente conclamata) oppure riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza</p>	<p>ATORVASTATINA* FLUVASTATINA LOVASTATINA PRAVASTATINA SIMVASTATINA ROSUVASTATINA (* farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia)</p> <p>In genere è necessario usare atorvastatina o rosuvastatina ai massimi dosaggi; poco efficaci le altre statine ai fini del raggiungimento del target lipidico</p> <p>Se non è possibile raggiungere il target con le dosi massime di atorvastatina o rosuvastatina (o queste non sono tollerate), si può prescrivere l'EZETIMIBE (10 mg/die) in associazione estemporanea o precostituita con simvastatina. Riduce il colesterolo LDL di un ulteriore 15-20%.</p> <p>Se non è possibile raggiungere il target con le dosi massime di statine associate in modo estemporaneo o precostituito all'EZETIMIBE (10 mg/die), si può associare come terzo farmaco una resina sequestrante gli acidi biliari (COLESTIRAMINA)</p>
<p>Deficit familiare di lipoproteinlipasi o di apo CII (iperchilomicronemia) Prevalenza 1-2/1 milione Trigliceridi > 750 mg/dl con plasma lattescente Rischio pancreatite ed epatosplenomegalia</p> <p>Ipertrigliceridemia familiare Prevalenza 1:1000 Trigliceridi 250-750 mg/dl con colesterolo normale. Fenotipi di iperlipemia familiare combinata. Possibile rischio aumentato di aterosclerosi e rischio di pancreatite</p>	<p>Trigliceridi < 150 mg/dl</p>	<p>Dieta ipocalorica, ipoglicidica, senza alcool, attività fisica regolare; terapia con fibrati e, se non sufficienti, omega 3-polienuici (PUFA N3)</p> <p>(casi da affidare a centro specialistico lipidologico)</p>

Nei pazienti intolleranti a qualsiasi statina, può essere prescritto con nota 13 l'EZETIMIBE in monoterapia

TIPO DI DISLIPIDEMIA FAMILIARE E CRITERI DIAGNOSTICI	Qual è il target da raggiungere?	Quale farmaco si può prescrivere con la nota 13?
<p>Iperlipidemia familiare combinata</p> <p>Prevalenza = 1-2:100 Diagnosi possibile se colesterolo LDL \geq 160 mg/dl e/o trigliceridi \geq 200 mg/dl, e/o bassi valori di colesterolo HDL ($<$ 40 mg/dl nell'uomo e $<$ 50 mg/dl nella donna), con apo B $>$ 130 mg/dl, spesso associati a diabete e/o a sindrome metabolica. Diagnosi certa se oltre ai valori lipidici c'è una storia personale di aterosclerosi precoce ($<$ 55 anni nell'uomo e $<$ 60 anni nella donna) e/o una storia familiare di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli)</p>	<p>Obiettivo da raggiungere:</p> <p>Se fattibile, colesterolo LDL $<$ 100 mg/dl ($<$ 70 mg/dl se presenza di malattia aterosclerotica clinicamente conclamata) oppure riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza;</p> <p>trigliceridi $<$ 150 mg/dl</p>	<p>ATORVASTATINA* FLUVASTATINA LOVASTATINA PRAVASTATINA SIMVASTATINA</p> <p>(* farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia, in grado di raggiungere il target in buona parte dei soggetti)</p> <p>La ROSUVASTATINA non può mai essere prescritta come prima scelta, ma soltanto nei soggetti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine o che non hanno raggiunto il target nonostante le dosi massime di altre statine</p> <p>Se non è possibile raggiungere il target con le dosi massime di statine (o queste non sono tollerate), si può prescrivere l'EZETIMIBE (10 mg/die) in associazione estemporanea con qualsiasi statina o preconstituita con la SIMVASTATINA (più costosa delle associazioni estemporanee). Riduce il colesterolo LDL di un ulteriore 15-20%.</p> <p>Nei pazienti intolleranti a qualsiasi statina, può essere prescritto con nota 13 l'EZETIMIBE in monoterapia (effetto modesto)</p> <p>Se, nonostante la terapia con statine e dopo dieta ed esercizio fisico, i trigliceridi rimangono $>$ 200 mg/dl, può essere utile aggiungere FENOFIBRATO e, se non sufficiente, anche un OMEGA POLIENOICO</p>
<p>Disbetalipoproteinemia</p> <p>Prevalenza 1:10.000 (rara) Aumento sia del colesterolo totale che dei trigliceridi $>$ 400 mg/dl, rapporto apo B/trigliceridi $<$ 0,15, xantomi tuberolo-eruttivi e palmo-plantari, aterosclerosi precoce e accelerata</p>	<p>Vedi sopra</p>	<p>Come sopra</p> <p>Se la terapia con statine, dieta ed esercizio fisico, non è sufficiente può essere utile aggiungere FENOFIBRATO ed eventualmente anche una resina sequestrante gli acidi biliari.</p> <p>(casi da affidare a centro specialistico lipidologico)</p>

Glossario:

PTAV: Prontuario di Area Vasta Giuliano-Isontina
LG ESC: Linee guida Società Europea di Cardiologia
LG ATP III: Linee guida Adult Treatment Panel

