



# "COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 28

NOVEMBRE 2014

## AGGIORNAMENTI IN AMBITO CARDIOVASCOLARE

### 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.6  
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 luglio 2014. 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 relativi al 2014 indicano come le molecole più prescritte siano l'*atorvastatina* (41%), la *simvastatina* (27%), seguite dalla *rosuvastatina* (26%).

Il confronto di questi dati con quelli di altri Paesi Europei mostrano notevoli differenze nella scelta della statina da utilizzare: 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) e dalle associazio-

ni fra statine ed ezetimibe rispetto alle altre statine a brevetto scaduto e alla mancanza di prove di superiorità e di confronto diretto, **l'AIFA ha confermato anche nell'ultima versione della nota alcune limitazioni alla prescrizione delle molecole coperte da brevetto, come la rosuvastatina o le associazioni fra statine e l'ezetimibe.**



La novità più importante dell'ultima revisione della nota AIFA 13 riguarda i criteri per la prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti per il trattamento delle dislipidemie e la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

La 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.

Il presente numero costituisce un aggiornamento dei precedenti da parte di:  
dott. Dorian Battigelli, dott. Riccardo Candido, dott. Andrea di Lenarda, dott. Stefano Palcic,

Gruppo di lavoro PTAV 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.

# Carte del rischio cardiovascolare e decisioni terapeutiche

Anche nell'ultima versione della nota 13 sono confermate in prevenzione primaria l'uso delle carte del rischio cardiovascolare già in precedenza introdotte, in linea con le linee guida europee ESC/EAS (European Society of Cardiology /European Atherosclerosis Society - progetto SCORE) anziché quelle italiane (progetto CUORE).

Le 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) vanno utilizzate soltanto nei pazienti d'età compresa tra 40 e 65 anni.

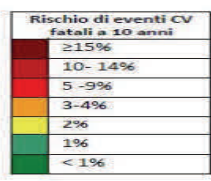
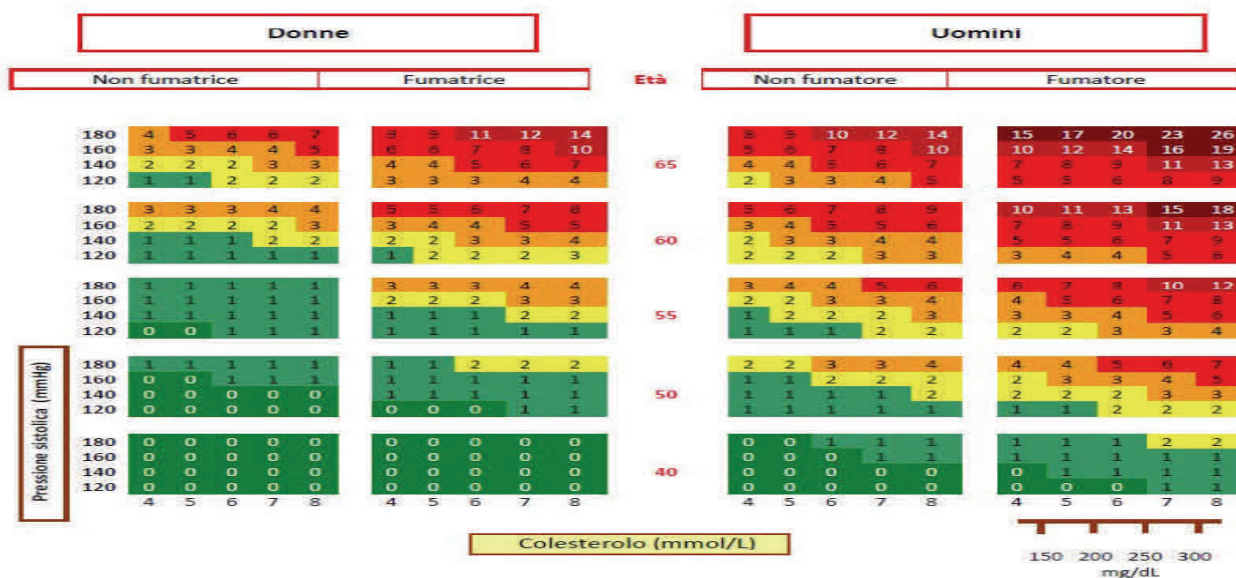
Il rischio, secondo il punteggio SCORE, corrisponde a quello determinato utilizzando le tabelle del "progetto Cuore" diviso per 4, ovvero il 20% di rischio di eventi CV fatali e non fatali secondo "Cuore" corrisponde al 5% di eventi CV fatali secondo SCORE.

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 6,8 mmol/l.

# Carte del rischio cardiovascolare europee e italiane

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.

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.

Nei pazienti con età >65 anni ma con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è a carico del SSN per definizione, dovendosi considerare questi pazienti in prevenzione secondaria

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.

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	Intermedio	10% - 20%
≥ 1% < 5%	Moderato	Moderato (4%-5%)	Basso	< 10%
		Medio (2%-3%)		
< 1%	Basso	Basso	Basso	< 10%

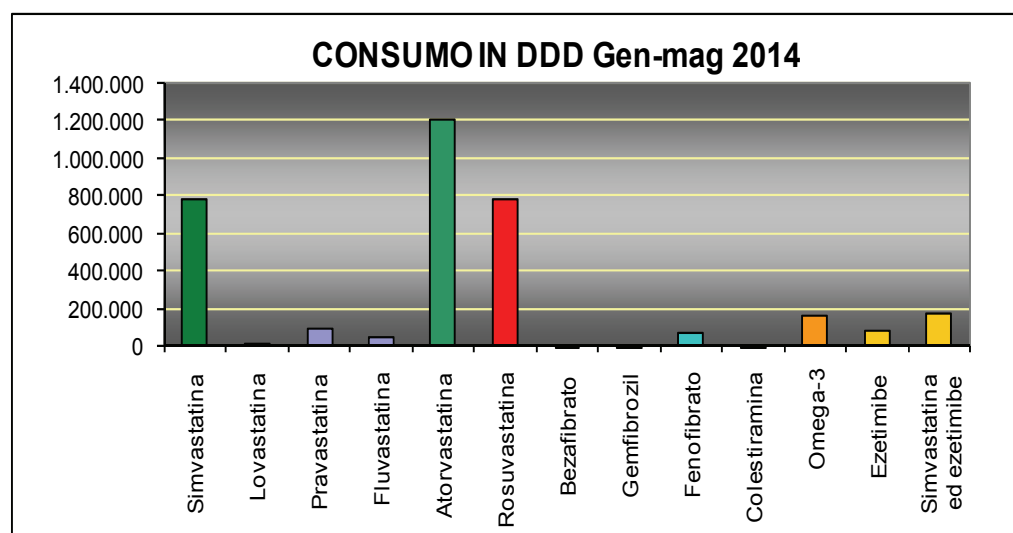
Figura tratta da Gruppo di lavoro multidisciplinare Regione Emilia-Romagna. Criteri di interpretazione nota AIFA 13 Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, 2013

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.

## PAZIENTI ANZIANI

L'AIFA ha modificato la nota 13 relativamente ai criteri per la prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti per il trattamento delle dislipidemie e la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei **pazienti di età superiore ai 65 anni**. In accordo alle raccomandazioni delle linee guida, in considerazione dei risultati dello studio PROSPER, nonché delle metanalisi in cui è stata valutata l'efficacia delle statine nei pazienti anziani, il trattamento con farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con età >65 anni con aumentato rischio cardiovascolare è da considerarsi rimborsabile dal SSN. *La rimborsabilità si intende estesa, in prevenzione primaria, fino agli 80 anni. Oltre gli 80 anni di età, invece, non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del trattamento.*

**Date le incertezze sul profilo rischio/beneficio in queste fasce d'età, il NICE raccomanda che l'opportunità del trattamento sia valutata per ogni singolo caso e discussa con il paziente.**



# 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
<b>RISCHIO BASSO</b> score 0-1%		Modifica dello stile di vita	
<b>RISCHIO MEDIO</b> score 2-3%	LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	PRAVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, SIMVASTATINA, ATORVASTATINA
<b>RISCHIO MODERATO</b> score 4-5%	LDL < 115	PRAVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, SIMVASTATINA, ATORVASTATINA.	
<b>RISCHIO ALTO</b> score >5% e <10%  oppure dislipidemie familiari o ipertensione severa o diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo o IRC moderata	LDL < 100	PRAVASTATINA, FLUVASTATINA, LOVASTATINA, SIMVASTATINA, <u>ATORVASTATINA</u> **.  **Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione colesterolo LDL >50%	Rosuvastatina Ezetimibe più statine (sia in associazione estemporanea che preconstituita)
<b>RISCHIO MOLTO ALTO</b> 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 preconstituita)

Nei pazienti che siano intolleranti alle statine è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.

Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata **atorvastatina** a dosaggio elevato ( $\geq 40$  mg).

Al fine dell'appropriatezza prescrittiva sarà essenziale il monitoraggio clinico per poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la sua associazione.



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 prescrizione di **fibrati in monoterapia si conferma 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 conferma la 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.

## **Rimborsabilità e sostituibilità omega-3**

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

- 1) Iperlipemia familiare combinata già trattata con statine (tutte ad eccezione della rosuvastatina) nel caso permangono elevati i livelli di trigliceridi come trattamento di 2° livello (in particolare se il trattamento con statine 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.

**Si ricorda che i PUFA omega-3 non sono prescrivibili a carico del SSN per i pazienti in trattamento con statine con HDL basse (< 40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200 mg/dl): viene specificato nella nota 13 che il farmaco di prima scelta è il fenofibrato**, per la maggiore sicurezza d'uso nei pazienti in terapia con statine.

Si ricorda altresì che i farmaci ESKIM, OLEVIA, SEACOR, ESAPENT non sono sostituibili con OMEGA 3 Doc. In particolare **ESKIM, OLEVIA, SEACOR, ESAPENT sono prescrivibili a carico del SSN limitatamente alle condizioni indicate dalla nota 13 e 94. L'OMEGA 3 Doc è prescrivibile a carico del SSN limitatamente alle condizioni indicate nella nota 13 e non dalla nota 94.** Tale differenza è dovuta al diverso quantitativo di EPA+DHA contenuto nelle capsule di OMEGA-3 Doc rispetto alle altre specialità a base di omega-3. Per tale motivo l'AIFA non ha inserito OMEGA-3 Doc nella lista di trasparenza, avendo ritenuto che solo OLEVIA sia equivalente a **ESKIM, SEACOR, ESAPENT.**

## 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, monitorati dal Ministero dell'Economia e delle Finanze, viene raccomandato un utilizzo preferenziale di molecole a brevetto scaduto sul totale della classe delle statine.**

### 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  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

**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 Cosi e 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.



La terapia farmacologica dello scompenso è basata in prima linea sull'impiego di diuretici, ACE-inibitori, betabloccanti e in seconda linea su sartani, antagonisti dell'aldosterone, digitale e nitrati. **Gli ACE inibitori (ramipril, enalapril, captopril) vanno considerati farmaci di prima scelta nel trattamento dello scompenso** in associazione ai beta-bloccanti.

**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). Si raccomanda quindi ai prescrittori di attenersi alle indicazioni autorizzate.

## RACCOMANDAZIONI SULLE ASSOCIAZIONI TRA ACE-INIBITORI e SARTANI

**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.**

Si informa che l'EMA sulla base di una dettagliata rivalutazione dei dati disponibili, inclusi studi clinici, meta-analisi e pubblicazioni scientifiche, ha concluso che la terapia con il doppio blocco RAS tramite **l'uso combinato di ACE-inibitori, sartani (ARB) o aliskiren non è raccomandata.**

In particolare ACE inibitori e sartani non devono essere usati in associazione in pazienti con nefropatia diabetica, e resta confermata l'attuale controindicazione all'uso di *aliskiren* sia con un sartano che con un ACE inibitore in pazienti con diabete mellito o con insufficienza renale da moderata a grave (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).

In particolari casi, dove l'uso combinato di un ARB e un ACE inibitore sia considerato assolutamente necessario, **deve essere effettuato sotto la supervisione da parte di uno specialista e devono essere attentamente monitorati la funzione renale, l'equilibrio degli elettroliti e la pressione sanguigna.**

L'uso autorizzato di candesartan o valsartan come terapia aggiuntiva agli ACE-inibitori nei pazienti con insufficienza cardiaca deve essere sottoposto alla supervisione dello specialista. Tuttavia, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, il doppio blocco deve essere limitato a chi è intollerante agli antagonisti mineralcorticoidi e con sintomi persistenti malgrado altra terapia ottimale. In tali pazienti ci sono alcune evidenze che l'aggiunta di un secondo agente ad azione RAS possa ridurre il numero delle ospedalizzazioni.

Il doppio blocco RAS con l'uso combinato di ACE-inibitori, sartani o aliskiren è associato ad un aumentato rischio di eventi avversi, tra cui ipotensione, iperkaliemia e insufficienza renale rispetto alla monoterapia, in particolare nei pazienti con nefropatia diabetica. I dati di efficacia disponibili indicano che tale doppio blocco non fornisce un significativo beneficio nella popolazione generale dei pazienti, sebbene alcune selezionate sottopopolazioni di pazienti possono trarne beneficio.

# 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, telmisartan, losartan, candesartan** e l'**irbesartan** per l'ottimale rapporto efficacia/sicurezza, unitamente ad un costo più contenuto.

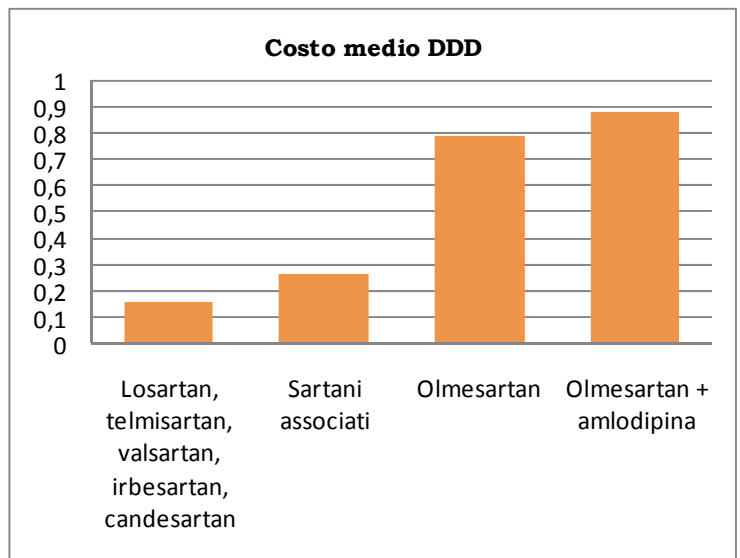
**Fra i sartani ancora sotto tutela brevettuale e quindi a prezzo più elevato rimane l'olmesartan.** Il differenziale di prezzo tra l'olmesartan ad esempio e le altre molecole a brevetto scaduto porta a **ricadute economiche di rilievo a proposito delle quali non sempre possono venir dimostrati vantaggi d'ordine clinico. Le differenze diventano molto significative se si considerano le migliaia di pazienti trattati anche per molti anni.**

## Olmesartan associato ad un incremento della mortalità: quali evidenze?

La sicurezza cardiovascolare di olmesartan è stata oggetto di una recente comunicazione della FDA che ha effettuato una revisione di 6 studi.

Secondo l'FDA le evidenze valutate non sono sufficienti a determinare una variazione importante delle condizioni di autorizzazione del farmaco, il cui rapporto beneficio/rischio rimane positivo, tuttavia va monitorato il potenziale aumento del rischio cardiovascolare osservato con le alte dosi di olmesartan in pazienti diabetici.

A questo trend di aumentato rischio cardiovascolare per olmesartan, si segnala il rischio di enteropatie gravi riportato dall'Agenzia Regolatoria francese.



*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](mailto: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](http://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](http://www.iss.it).**
- **Il 'Così è se vi pare' è stato presentato fra le migliori pratiche delle Aziende del FVG nell'anno 2014. L'abstract della presentazione è pubblicato sul sito [www.regione.fvg.it](http://www.regione.fvg.it).**



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

<b>QUALE PAZIENTE ? (Livello di rischio decrescente)</b>	<b>Quando è possibile prescrivere un farmaco con il SSN? Qual è il target da raggiungere?</b>	<b>Quale farmaco si può prescrivere con la nota 13?</b>
<p><b>PAZIENTI A RISCHIO MOLTO ALTO:</b></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 m<sup>2</sup>)</p> <p>Soggetti in prevenzione primaria con punteggio di rischio <b>SCORE</b> ≥ 10% (equivalente a un punteggio <b>CUORE</b> ≥ 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 <b>LDL &lt; 70 mg/dl</b> (oppure, se non fattibile, il target da raggiungere è una riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza)</p>	<p><b>ATORVASTATINA*</b> <b>SIMVASTATINA</b> <b>FLUVASTATINA</b> <b>LOVASTATINA</b> <b>PRAVASTATINA</b></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><b>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.</b></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><b>PAZIENTI A RISCHIO ALTO :</b></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 m<sup>2</sup>)</p> <p>Pazienti in prevenzione primaria con: ipertensione arteriosa severa (grado 3 : PA ≥ 180/110 mmHg) Fumo (≥20 sigarette)</p> <p>punteggio di rischio <b>SCORE</b> &gt; 5% e &lt; 10% (equivalente a un punteggio <b>CUORE</b> &gt; 20% e &lt; 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 <b>LDL &lt; 100 mg/dl</b> (oppure, se non fattibile, il target da raggiungere è una riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza)</p>	<p><b>ATORVASTATINA*</b> <b>SIMVASTATINA</b> <b>FLUVASTATINA</b> <b>LOVASTATINA</b> <b>PRAVASTATINA</b></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 &gt;50%)</p> <p><b>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</b></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

<b>QUALE PAZIENTE ?</b> <b>(Livello di rischio decre-</b> <b>scendente)</b>	<b>Quando è possibile prescri-</b> <b>vere un farmaco con il</b> <b>SSN? Qual è il target da</b> <b>raggiungere?</b>	<b>Quale farmaco si può prescrivere con la</b> <b>nota 13?</b>
<p><b>PAZIENTI A RISCHIO MODERATO:</b></p> <p>Soggetti soltanto in prevenzione primaria con punteggio di rischio <b>SCORE 4-5%</b> (equivalente a un punteggio <b>CUORE 15%-20%</b>)</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 &gt; 0,9 mm)</p>	<p>Si può iniziare a prescrivere una statina quando, dopo tre mesi di dieta ipolipidica, il colesterolo LDL rimane <math>\geq 115</math> mg/dl</p> <p>Il target da raggiungere con dieta + statina è un colesterolo <b>LDL &lt; 115 mg/dl</b> (oppure, se non fattibile, il target è raggiungere una riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza)</p>	<p><b>ATORVASTATINA*</b>  <b>SIMVASTATINA</b>  <b>FLUVASTATINA</b>  <b>LOVASTATINA</b>  <b>PRAVASTATINA</b></p> <p>(* farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia, in grado di raggiungere il target in buona parte dei soggetti)</p> <p><b>La ROSUVASTATINA non può mai essere prescritta nei pazienti a rischio moderato</b></p>
<p><b>PAZIENTI A RISCHIO MEDIO:</b></p> <p>Soggetti soltanto in prevenzione primaria con punteggio di rischio <b>SCORE 2-3%</b> (equivalente a un punteggio <b>CUORE 8-15%</b>)</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 <math>\geq 130</math> mg/dl</p> <p>Il target da raggiungere con dieta + statina è un colesterolo <b>LDL &lt; 130 mg/dl</b></p>	<p><b>ATORVASTATINA*</b>  <b>SIMVASTATINA</b>  <b>FLUVASTATINA</b>  <b>LOVASTATINA</b>  <b>PRAVASTATINA</b></p> <p>(* farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia, in grado di raggiungere il target in buona parte dei soggetti)</p> <p><b>La ROSUVASTATINA non può mai essere prescritta nei pazienti a rischio medio</b></p>
<p><b>PAZIENTI A RISCHIO BASSO:</b></p> <p>Soggetti in prevenzione primaria con punteggio di rischio <b>SCORE <math>\leq 1\%</math></b> (equivalente a un punteggio <b>CUORE <math>\leq 4\%</math></b>)</p>	<p>Il target da raggiungere con la sola dieta è un colesterolo <b>LDL &lt; 130 mg/dl</b></p>	<p><b>Il trattamento con statine non è MAI INDICATO.</b></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><b>Ipercolesterolemia familiare eterozigote monogenica</b></p> <p>Prevalenza = 1:500                      Diagnosi possibile se colesterolo LDL <math>\geq</math> 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 <b>LDL &lt; 100 mg/dl</b> (&lt; 70 mg/dl se presenza di malattia aterosclerotica clinicamente conclamata) oppure <b>riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza</b></p>	<p><b>ATORVASTATINA*</b>  <b>FLUVASTATINA</b>  <b>LOVASTATINA</b>  <b>PRAVASTATINA</b>  <b>SIMVASTATINA</b>  <b>ROSUVASTATINA</b>                      (* 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'<b>EZETIMIBE</b> (10 mg/die) in associazione estemporanea o preconstituita 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 preconstituito all'<b>EZETIMIBE</b> (10 mg/die), si può associare come terzo farmaco una resina sequestrante gli acidi biliari (<b>COLESTIRAMINA</b>)</p>
<p><b>Deficit familiare di lipoproteinlipasi o di apo CII</b>                      (iperchilomicronemia)                      Prevalenza 1-2/1 milione                      Trigliceridi &gt; 750 mg/dl con plasma lattescente                      Rischio pancreatite ed epatosplenomegalia</p> <p><b>Ipertrigliceridemia familiare</b>                      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><b>Trigliceridi &lt; 150 mg/dl</b></p>	<p>Dieta ipocalorica, ipoglicidica, senza alcool, attività fisica regolare;  <b>terapia con FIBRATI e, se non sufficienti, omega 3-polienoici (PUFA N3)</b></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><b>Iperlipidemia familiare combinata</b></p> <p>Prevalenza = 1-2:100 Diagnosi possibile se colesterolo LDL <math>\geq</math> 160 mg/dl e/o trigliceridi <math>\geq</math> 200 mg/dl, e/o bassi valori di colesterolo HDL (<math>&lt;</math> 40 mg/dl nell'uomo e <math>&lt;</math> 50 mg/dl nella donna), con apo B <math>&gt;</math> 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 (<math>&lt;</math> 55 anni nell'uomo e <math>&lt;</math> 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 <b>LDL <math>&lt;</math> 100 mg/dl</b> (<math>&lt;</math> 70 mg/dl se presenza di malattia aterosclerotica clinicamente conclamata) oppure riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL di partenza;</p> <p>trigliceridi <math>&lt;</math> 150 mg/dl</p>	<p><b>ATORVASTATINA*</b> <b>FLUVASTATINA</b> <b>LOVASTATINA</b> <b>PRAVASTATINA</b> <b>SIMVASTATINA</b></p> <p>(* farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia, in grado di raggiungere il target in buona parte dei soggetti)</p> <p><b>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</b></p> <p>Se non è possibile raggiungere il target con le dosi massime di statine (o queste non sono tollerate), si può prescrivere l'<b>EZETIMIBE</b> (10 mg/die) in associazione estemporanea con qualsiasi statina o preconstituita con la <b>SIMVASTATINA</b> (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'<b>EZETIMIBE</b> in monoterapia (effetto modesto)</p> <p>Se, nonostante la terapia con statine e dopo dieta ed esercizio fisico, i trigliceridi rimangono <math>&gt;</math> 200 mg/dl, può essere utile aggiungere <b>FENOFIBRATO</b> e, se non sufficiente, anche un <b>OMEGA POLIENOICO</b></p>
<p><b>Disbetalipoproteinemia</b></p> <p>Prevalenza 1:10.000 (rara) Aumento sia del colesterolo totale che dei trigliceridi <math>&gt;</math> 400 mg/dl, rapporto apo B/trigliceridi <math>&lt;</math> 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 <b>FENOFIBRATO</b> 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

