

LA NUOVA NOTA 13: una analisi critica

Prof. ALBERICO L. CATAPANO

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,
Università degli Studi di Milano

È stata pubblicata recentemente una revisione della nota 13 da parte della agenzia generale per il farmaco (AIFA) che modifica, in alcuni casi anche sensibilmente, la possibilità di una prescrizione di farmaci ipolipemizzanti in regime di rimborsabilità. In questa breve trattazione mi pongo l'obiettivo di commentare questa nota alla luce delle conoscenze più recenti. Appare, prima di tutto, opportuno suddividere le novità in funzione della prevenzione primaria, in soggetti senza evidenze di malattia cardiovascolare, e secondaria in soggetti con pregressi eventi e delle dislipidemie su base genetica.

In prevenzione primaria la maggiore novità riguarda l'utilizzo delle *carte del rischio* per la valutazione del rischio cardiovascolare elaborate dal *Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità*. Il livello di rischio oltre il quale si ritiene un soggetto ad alto rischio rimane $\geq 20\%$ in dieci anni. In questo caso risultano rimborsabili tutte le statine, a patto che non si prescrivano dosaggi di atorvastatina e rosuvastatina di 40 mg. In questa ipotesi la prescrizione e rimborsabilità sono legate alla diagnosi e piano terapeutico delle strutture specialistiche delle aziende Sanitarie. Si raccomanda inoltre l'uso continuativo della terapia e non occasionale. Una terapia ipolipemizzante, se necessaria, deve essere assunta in modo continuativo per ottenere i benefici documentati dagli studi controllati.

Commento

L'utilizzo delle carte del rischio generate dall'Istituto Superiore della Sanità è una iniziativa del tutto oppor-

tuna, infatti le popolazioni del sud Europa sono caratterizzate da un rischio cardiovascolare meno elevato rispetto a quello di popolazioni del nord Europa. Tuttavia esistono alcuni problemi che richiedono attenzione da parte della agenzia del farmaco. Le carte del rischio sono applicabili sino ad una età massima di 69 anni, si pone quindi, a fronte di evidenze cliniche sostanziali per popolazioni sino ad oltre gli 80 anni, il problema di soggetti più anziani; è evidente che ci saranno disparità di comportamento notevoli anche in funzione di pressioni più o meno forti verso il contenimento della spesa sul medico prescrittore. Non è chiaro poi quale sia la percentuale di popolazione italiana in prevenzione primaria che supera il 20% di rischio a 10 anni. Ritengo che si tratti di una esigua minoranza e, forse, questo limite andrebbe rivisto in funzione della distribuzione del rischio nella nostra popolazione. Infine suggerire l'utilizzo di carte del rischio, inevitabilmente inaccurate preclude la valutazione di miglioramenti del rischio anche importanti, che meglio sarebbero apprezzabili attraverso l'utilizzo di un algoritmo. La limitazione degli alti dosaggi alla prescrizione specialistica invece, è condivisibile dal punto di vista teorico per una attenta valutazione di rischio-benefico ma dovrebbe, forse, essere applicato a tutte le statine.

Un'ultima annotazione pratica riguarda il "pregresso": bisognerà spiegare a pazienti che fino a ieri ricevevano le statine in regime di rimborsabilità in base al rischio calcolato secondo Framingham che da oggi non rientrano più in questa categoria.

In prevenzione secondaria si considerano i soggetti ad alto rischio e tra questi rientrano quelli con *coronaropatia, ictus, arteriopatia periferica, pregresso infarto e diabete*. Le novità riguardano il fatto che si consideri la coronaropatia più in generale (ad es angina), il pregresso ictus, l'arteriopatia periferica e i soggetti diabetici. Questo ultimo aspetto amplia notevolmente la possibilità di terapia preventiva. In questo caso oltre alle statine risultano rimborsabili anche gli acidi grassi Omega-3. *Inoltre non esiste più un limite per la colesterolemia.*

La novità a mio parere più rilevante riguarda l'aver assimilato la condizione di diabete a quella di alto rischio. È una decisione importante e che condivi-

do anche se il rischio reale di eventi cardiovascolari nella popolazione diabetica italiana non è certamente molto elevato come documentano, peraltro, le stesse carte del rischio dell'Istituto Superiore di Sanità. L'equiparazione della malattia diabetica alla prevenzione secondaria, pur supportata da alcuni studi epidemiologici (condotti peraltro in aree geografiche differenti da quella mediterranea) introduce quindi, secondo le stesse carte ISS cui la nota in generale fa riferimento, un'importante pregiudiziale sfavorevole nei riguardi dei soggetti non diabetici. Molti di questi soggetti non beneficerebbero infatti della possibilità di ottenere una statina in regime di rimborso nonostante il loro rischio assoluto sia nettamente superiore rispetto a quello di moltissimi soggetti (specie donne) affetti dalla malattia diabetica, ed ai quali la statina stessa potrebbe invece essere prescritta gratuitamente.

I soggetti diabetici, comunque, sono caratterizzati da una elevata compliance alla terapia e questa considerazione mi porta ad essere favorevole alla loro identificazione tra i soggetti a rischio elevato per i quali la terapia ipolipemizzante è rimborsabile. Mi lascia perplesso comunque che i fibrati non siano menzionati tra i farmaci rimborsabili in soggetti nei quali bassi livelli di HDL colesterolo ed elevati livelli di trigliceridi sono la forma di dislipidemia largamente prevalente. Studi clinici ne hanno documentato l'efficacia in prevenzione secondaria. Gli acidi grassi Omega-3 sono stati riservati per i soggetti in prevenzione secondaria, come dalle evidenze cliniche disponibili.

Per quanto riguarda le patologie identificate pare chiaro che si è cercato di includere forme cardiovascolari facilmente identificabili e/o diagnosticate. Le arteriopatie obliteranti richiedono una migliore definizione. Ritengo che, come ampiamente documentato in letteratura, la presenza di una lesione aterosclerotica catoridea o iliaca sia indice di malattia vascolare diffusa e vada considerata come un campanello d'allarme importante tanto da giustificare l'intervento terapeutico. Ritornare alla valutazione dell'indice di Windsor potrebbe essere opportuno.

Per le **dislipidemie familiari** non si evidenziano modificazioni significative rispetto alle note precedenti e rimane il suggerimento che a porre la dia-

gnosi siano le strutture specializzate che possono meglio individuare queste forme. Tutti i farmaci ipolipemizzanti in questo caso sono in fascia A.

Note esplicative

Il paragrafo 5 non appare del tutto compatibile con il dispositivo della nota relativo alla "prevenzione secondaria". Il rischio, infatti, viene di fatto valutato in base alla combinazione di 5 (e non 6) fattori, dato che la malattia diabetica garantisce, di per sé, la rimborsabilità delle statine (e quindi non "in combinazione" con gli altri fattori). È una svista di poco conto ma che dovrebbe essere modificata.

Inoltre la "modulazione verso il basso del rischio" nel caso del controllo farmacologico o non farmacologico di obesità, ipertensione e diabete non appare supportata dai risultati degli studi di intervento, e non è, come tale, "Evidence Based". Le evidenze relative alla riduzione del rischio cardiovascolare a seguito del controllo dell'obesità sono di fatto assenti, mentre per quanto riguarda la malattia diabetica sono limitate (si vedano i dati dell'UKPDS) e, per quanto riguarda il trattamento dei valori pressori elevati, documentano l'incompleta reversibilità del rischio, almeno per quanto concerne il rischio di eventi coronarici.

Mi pare opportuno, invece, sottolineare che esistono condizioni (la più tipica delle quali è la Sindrome Metabolica) nelle quali il rischio andrebbe "modulato verso l'alto". Numerose evidenze cliniche ed epidemiologiche suggeriscono infatti che, in questi pazienti, le carte del rischio conducano ad una sistematica e significativa sottostima del rischio reale del paziente. Un documento Statunitense (Haffner e Tiegtmayer, *Circulation* 2002) suggerisce, sul piano operativo, di raddoppiare la stima del rischio ottenuta mediante l'algoritmo di Framingham nei pazienti portatori della Sindrome Metabolica.

Infine bisogna ricordare che la dimostrazione di un'efficacia sugli end-points clinici è pubblicata non solo per Simvastatina e Pravastatina, ma anche per Atorvastatina (studio ASCOT-LLA, e studio CARDS).

Alleghiamo a questo testo le carte del rischio prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità per un più agile riscontro di quanto discusso.

il progetto cuore



Carta del rischio cardiovascolare

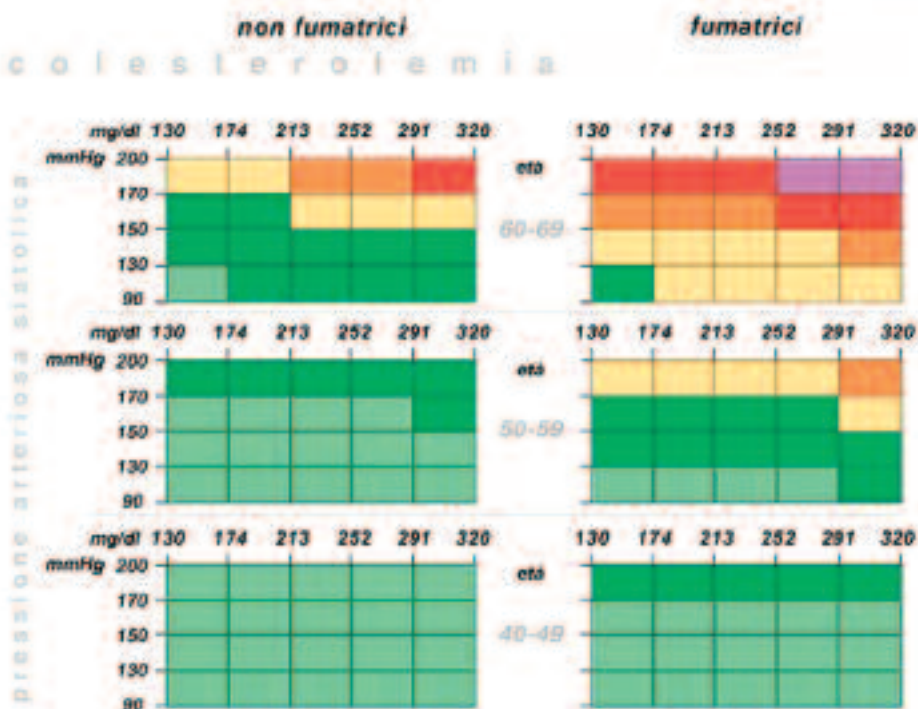
donne diabetiche rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

livello di rischio a 10 anni

rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%



Le carte del rischio sono on-line sul sito del Progetto Cuore "www.cuore.iss.it"

il progetto cuore



Carta del rischio cardiovascolare

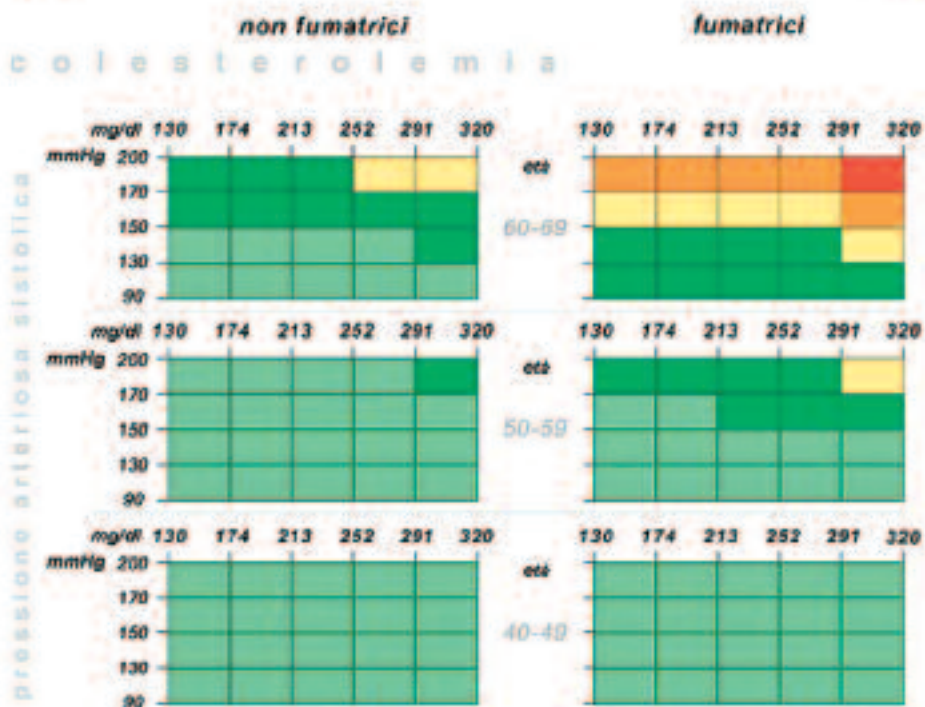
donne non diabetiche rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

livello di rischio a 10 anni

rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%



Le carte del rischio sono on-line sul sito del Progetto Cuore “www.cuore.iss.it”

il progetto cuore



Carta del rischio cardiovascolare

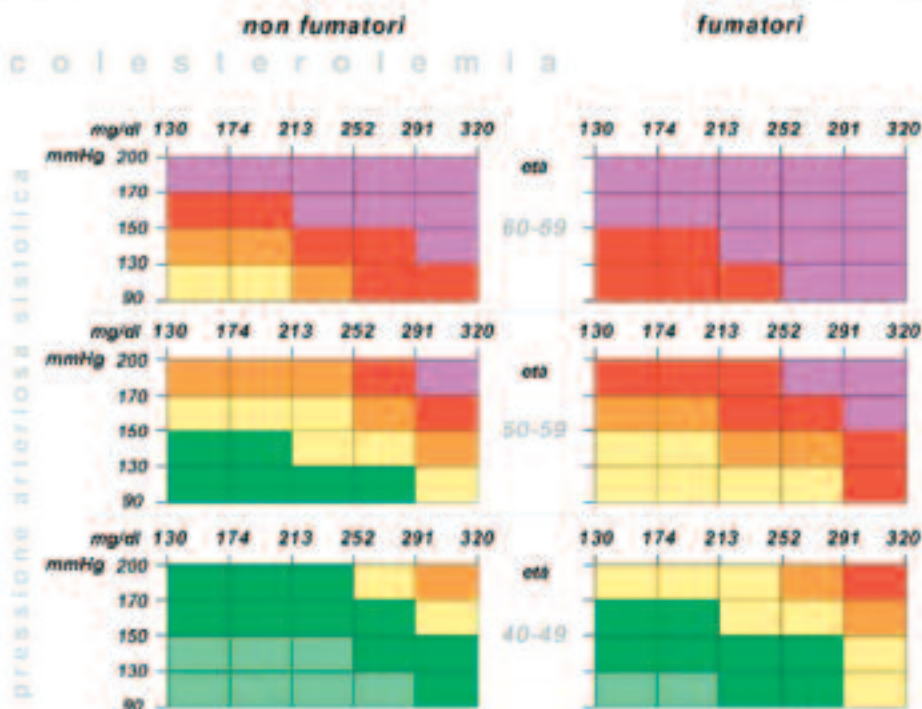
uomini diabetici rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

livello di rischio a 10 anni

rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%



Le carte del rischio sono on-line sul sito del Progetto Cuore "www.cuore.iss.it"

il progetto cuore



Carta del rischio cardiovascolare

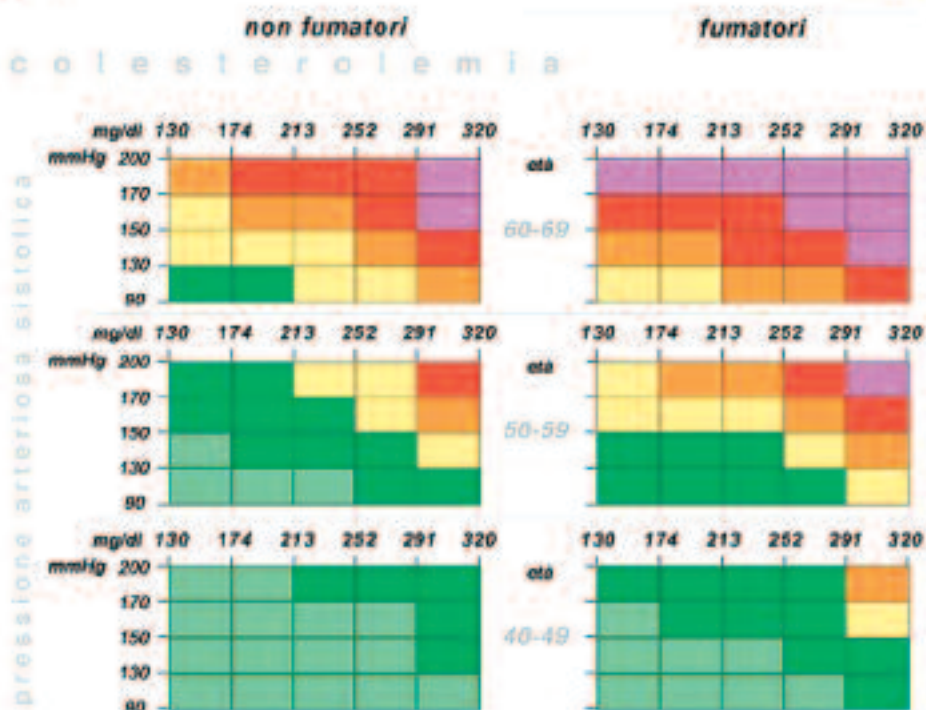
uomini non diabetici rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

livello di rischio a 10 anni

rischio MCV VI	oltre 30%
rischio MCV V	20% - 30%
rischio MCV IV	15% - 20%
rischio MCV III	10% - 15%
rischio MCV II	5% - 10%
rischio MCV I	meno 5%



Le carte del rischio sono on-line sul sito del Progetto Cuore "www.cuore.iss.it"



Metodologia per la misurazione dei fattori di rischio

Per la valutazione del rischio cardiovascolare sono necessarie misure standardizzate dei fattori di rischio. Qui di seguito vengono illustrate le metodologie per raccogliere i valori di pressione arteriosa, diabete, colesterolemia e fumo. Al fine della valutazione del rischio cardiovascolare gli esami clinici di colesterolemia sono utilizzabili se eseguiti da non più di tre mesi.

Diabete

1. La determinazione della glicemia a digiuno deve essere eseguita nei laboratori sottoposti a periodici controlli di qualità;
2. il prelievo di sangue deve essere eseguito a digiuno da almeno 12 ore;
3. il prelievo deve essere venoso, non capillare;
4. viene definita diabetica la persona che presenta, in almeno 2 misurazioni successive nell'arco di una settimana, la glicemia a digiuno uguale o superiore a 126 mg/dl o è sottoposta a trattamento con ipoglicemizzanti orali o insulina oppure presenta storia clinica personale di diabete.

Pressione arteriosa

La pressione arteriosa sistolica deve essere misurata due volte, a distanza di qualche minuto l'una dall'altra. Il valore della pressione da utilizzare per la valutazione del rischio è la media delle due misure.

Procedura

1. Prima dell'applicazione del bracciale è necessario rimuovere tutti gli indumenti che costringono il braccio. La misura va effettuata per due volte di seguito al braccio destro.
2. Applicato il bracciale, la persona deve essere lasciata tranquilla in posizione seduta e deve rilassarsi per circa cinque minuti prima della misurazione.
3. Il braccio destro deve trovarsi a 45 gradi rispetto al tronco; il bracciale deve essere posizionato all'altezza del cuore.
4. Durante la misurazione, sia la persona che l'operatore devono stare seduti.
5. Palpare il polso dell'arteria radiale e insufflare nel bracciale fino a 20-30 mmHg sopra la scomparsa del polso. Questo è il livello massimo a cui deve essere mandata la colonnina di mercurio durante la misurazione. Sgonfiare il manicotto attendere qualche secondo.
6. Gonfiare il manicotto. Posizionare il diaframma dello stetoscopio sull'arteria brachiale nella fossa antecubitale e sgonfiare lentamente il bracciale, facendo scendere la colonnina di mercurio alla velocità di 2 mmHg al secondo. Non posizionare la membrana del fonendoscopio sotto il manicotto.
7. Registrare il primo tono udibile seguito da uno identico, corrispondente al livello della pressione arteriosa sistolica; registrare l'ultimo tono udibile, corrispondente alla pressione arteriosa diastolica. La misura della pressione arteriosa deve essere effettuata con l'approssimazione di 2 mmHg.
8. Dopo aver sgonfiato completamente il manicotto, eseguire una seconda misurazione a distanza di qualche minuto; ripartire dal punto "6". Utilizzare come valore la media fra due misure successive. Lo sfigmomanometro a mercurio è da preferirsi rispetto agli strumenti aneroidi, che sono difficili da standardizzare e possono deteriorarsi.

Comuni cause di imprecisione

- 1- apparecchiatura difettosa
- 2- mancato azzeramento della colonna di mercurio
- 3- intasamento dello scarico dell'aria
- 4- perdite dai tubi di connessione
- 5- inadeguate dimensioni del bracciale

**Tecnica difettosa**

- 1- bracciale non a livello del cuore, cioè in posizione non corretta
- 2- tubicini schiacciati dal braccio
- 3- posizione scomoda
- 4- sgonfiamento troppo rapido del bracciale
- 5- ipoacusia (sordità) del misuratore
- 6- preferenza per le cifre (in particolare per lo zero): imprecisione legata all'osservatore, in quanto la scala dello sfigmomanometro a mercurio è tarata di 2 mmHg in 2 mmHg

Colesterolemia totale e HDL

1. Il prelievo di sangue deve essere eseguito a digiuno da almeno 12 ore.
2. Il prelievo deve essere venoso, non capillare.
3. La determinazione della colesterolemia totale e HDL va effettuata nei laboratori sottoposti a periodici controlli di qualità.

Fumo

Si definisce fumatore chi fuma regolarmente ogni giorno (anche una sola sigaretta) oppure ha smesso da meno di 12 mesi. Si considera non-fumatore chi non ha mai fumato o ha smesso da più di 12 mesi.