

ASL Pavia
PRONTUARIO UNICO DELLA DIMISSIONE
E DELLA VISITA SPECIALISTICA (P.U.D.) 2011

Nel PUD sono raccolti gli obiettivi di appropriatezza clinica ed economica per l'assistenza farmaceutica condivisi e sottoscritti in sede di accordo tra ASL Pavia e le Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate dell'ambito provinciale.

Gli obiettivi sono verificati ed aggiornati anche tramite adesione da parte degli specialisti ed in genere i professionisti sanitari, i quali segnalano attivamente osservazioni, proposte e richieste motivate di modifica dei contenuti del PUD. **La verifica tecnica e l'aggiornamento del PUD è affidata ad un tavolo tecnico permanente, multidisciplinare e multiprofessionale**, attivato dalla ASL di Pavia di concerto con le direzioni delle Aziende sanitarie pubbliche e private accreditate e partecipato da Medici di Medicina Generale (MMG) e da Pediatri di Libera Scelta (PLS). L'ordine del giorno del tavolo tecnico per il PUD è di competenza della Direzione Sanitaria della ASL. La partecipazione ai lavori del tavolo tecnico per il PUD è riservata ai professionisti della salute di volta in volta identificati dalle rispettive Aziende in funzione degli argomenti discussi.

INDICE

PREMESSE

OBIETTIVI DI APPROPRIATEZZA CLINICA ED ECONOMICA

AMBITI DI APPLICAZIONE: DIMISSIONE, VISITA AMBULATORIALE

ADESIONE (COMPLIANCE) E PERSISTENZA ALLA CURA

ALLEGATI

- 1) Indicatori a livello di sistema provinciale, monitoraggi, verifiche e controlli in Medicina Generale
- 2) Sintesi delle virtù terapeutiche dei farmaci in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo:
 - a) Statine e associazioni fisse contenenti una statina
 - b) ACE-Inibitori e Sartani
 - c) Inibitori di Pompa Protonica (IPP)
 - d) Antibiotici (*in preparazione*)
- 3) Osservazioni, proposte e richieste di modifica dei contenuti del PUD – per il tavolo tecnico
- 4) Bibliografia

PREMESSE

- 1) Secondo il Codice di Deontologia medica, il medico agisce secondo il principio di efficacia delle cure nel rispetto dell'autonomia della persona tenendo conto dell'uso appropriato delle risorse (articolo 6). L'articolo 13 ribadisce che le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità.

OBIETTIVI DI APPROPRIATEZZA CLINICA ED ECONOMICA

Gli obiettivi di appropriatezza clinica ed economica sono applicati da parte di tutti gli operatori sanitari per quanto di competenza alla dimissione dal ricovero (ordinario, DH, Day Surgery) e durante la visita ambulatoriale (prima visita, visita di controllo).

PRINCIPI ATTIVI PREFERIBILI: farmaci per cui è dimostrabile maggiore sicurezza e/o maggiore efficacia terapeutica relativa e minor costo per l'erario (ovvero con il miglior rapporto tra costo ed efficacia) alla luce delle indicazioni normative e delle documentazioni scientifiche disponibili. L'efficacia terapeutica relativa teorica è peraltro un riferimento di massima e mai puntuale che deve sempre essere interpretato nel singolo paziente, dal momento che la risposta terapeutica nel singolo è determinata anche da numerosi altri fattori genetici e fisiopatologici (variabilità biologica).

AREA TERAPEUTICA	Dimissione	Visita
Eparine a basso peso molecolare (EBPM) <i>(limitatamente alle indicazioni chirurgiche):</i> intero 1° ciclo alla dimissione nel rispetto delle indicazioni AIFA	X	
Inibitori di pompa protonica (IPP): principi attivi preferibili (Omeprazolo, Lansoprazolo, Pantoprazolo, Esomeprazolo ai dosaggi minimi efficaci), in subordine altri principi attivi (Rabeprazolo)	X	X
Statine e associazioni fisse contenenti una Statina: principi attivi preferibili (Simvastatina, Pravastatina, Fluvastatina; Statina ad alta intensità costo-efficace per sindrome coronarica acuta), in subordine altri principi attivi	X	X
ACE-Inibitori o Sartani: principi attivi preferibili per la prevenzione del rischio CV nei pazienti ipertesi (ACE-Inibitori o Sartani equivalenti; Sartani per i pazienti per i quali sia stata verificata intolleranza ad ACE-Inibitori), in subordine altri principi attivi	X	X
Antibioticoterapia: possibilmente ciclo completo (vasta gamma di scelta tra i principi attivi)	X	X

AMBITI DI APPLICAZIONE

Gli *ambiti* di applicazione sono due: dimissione e visita ambulatoriale.

ALLA DIMISSIONE il *suggerimento prescrittivo* oppure la *prescrizione* (e, laddove prevista, la *distribuzione diretta*) avviene con le seguenti modalità:

- In caso di nuova prescrizione o modifica di terapia in atto, **il medico specialista** indica (nella lettera di dimissione) oppure prescrive direttamente (su ricettario rosso regionale) in linea di massima i farmaci contenenti *principi attivi preferibili* ovvero di minor costo a parità di sicurezza ed efficacia o di maggior sicurezza ed efficacia a parità di costo, nel rispetto delle indicazioni di immissione in commercio.
- La struttura consegna al paziente un quantitativo del farmaco di nuova prescrizione sufficiente per garantire la copertura del dosaggio indicato per un periodo non inferiore ai 30 gg di terapia per le EPBM di indicazione chirurgica (Prot.per la gestione della prevenzione della TVP...rev. 1 del 18 nov 2008 Fondaz IRCCS S.Matteo) e non superiore ai 60 gg di terapia in tutti gli altri casi (L.405/2001) , e in ogni caso sufficiente a garantire la copertura terapeutica fino alla prima visita del medico di Medicina Generale.(DGR n.VII /10246 del 6 agosto 2002; Nota R.L. h1 2002 02598).
- Qualora sussistano controindicazioni specifiche ai *principi attivi preferibili* o indicazioni specifiche per altri principi attivi, lo specialista indica (nella lettera di dimissione) oppure prescrive direttamente (su ricettario rosso regionale) altri farmaci e ne dà informazione al medico curante per garantire la correttezza del percorso di continuità assistenziale.

AL TERMINE DELLA VISITA SPECIALISTICA AMBULATORIALE il *suggerimento prescrittivo* avviene con le seguenti modalità:

- In caso di nuova prescrizione o modifica di terapia in atto, **il medico specialista** indica (nel referto della visita) oppure prescrive direttamente (su ricettario rosso regionale) in linea di massima i farmaci contenenti *principi attivi preferibili* ovvero di minor costo a parità di sicurezza ed efficacia o di maggior sicurezza ed efficacia a parità di costo, nel rispetto delle indicazioni di immissione in commercio.
- Qualora sussistano controindicazioni specifiche ai *principi attivi preferibili* o indicazioni specifiche per altri principi attivi, lo specialista indica (nel referto della visita) oppure prescrive direttamente (su ricettario rosso regionale) altri farmaci e ne dà informazione (nel referto della visita) al medico curante per garantire la correttezza del percorso di continuità assistenziale.

Le *tipologie generali* di pazienti interessati dagli obiettivi di appropriatezza raccolti nel PUD sono due:

- 1) tutti i pazienti di *nuova osservazione* (*naïve*) che non presentino specifiche controindicazioni a principi attivi preferibili (in tal caso vengono riportate in cartella clinica o nella lettera di dimissione o nel referto di visita) e per i quali, a giudizio del clinico, sia indicato un trattamento farmacologico con un farmaco appartenente alle categorie terapeutiche elencate nel PUD;
- 2) tutti i pazienti già in trattamento con farmaci appartenenti alle categorie terapeutiche elencate nel PUD che, a giudizio del clinico, necessitino di *sostituzione attiva* con un altro farmaco (della medesima o di altra categoria terapeutica) per uno dei seguenti motivi di inefficacia del trattamento in corso:
 - a) **non sono clinicamente controllati** dalla terapia in atto, seppur inizialmente aderenti e poi persistenti nell'uso della medesima;
 - b) **non sono persistenti, sebbene inizialmente aderenti**, e quindi non sono controllati e non si presume possano divenire persistenti se non previa modifica della prescrizione.

La distinzione tra mancata adesione (*compliance*) e mancata persistenza alle prescrizioni di medicinali è riportata nella pagina successiva. L'osservazione diretta della mancata persistenza ai medicinali non è agevole nell'ambito ospedaliero, ed è difficile anche nell'ambito territoriale.

ADESIONE (COMPLIANCE) E PERSISTENZA ALLA CURA

Adesione alla cura (compliance): con questo termine si intende l'adesione alla terapia e alle prescrizioni mediche da parte del paziente. Rispettare le prescrizioni nella posologia, nei tempi e nei modi di assunzione di un farmaco è indispensabile per ottenere il massimo del risultato terapeutico. Una percentuale di malati che oscilla fra il 30% e il 50% non aderisce alla posologia prescritta, rischiando di rendere vana l'azione terapeutica. *Tratto da Servizio di Epidemiologia e farmacologia Preventiva (www.sefap.it) Università di Milano, dipartimento di Scienze farmaceutiche.*

Adesione ai medicinali: grado di volontaria cooperazione del paziente nell'assumere le medicine prescritte. L'adesione riguarda i dosaggi, i tempi e la frequenza di assunzione. *Tratto da PUBMED, Medication Adherence (MeSH introdotto nel 2009; 1378 citazioni indicizzate "major")*

La non-adesione può essere classificata come parziale o completa: nel primo caso consiste nell'assunzione di una dose considerevolmente minore, nel secondo nella mancata assunzione (talvolta denominata non-persistenza)*. La non-adesione aumenta col tempo dall'inizio del trattamento: la prevalenza di non-adesione alle statine nei pazienti di età maggiore di 65 anni è stata stimata essere al 29%, 38%, 42%, e 56% rispettivamente dopo sei, mesi, uno, due e cinque anni di trattamento†. Gruppi differenti di pazienti manifestano tassi differenti di non-adesione: entro due anni dall'inizio di un trattamento con statine, il 75% dei pazienti in prevenzione primaria e il 40% dei pazienti con pregressa sindrome coronarica acuta non aderisce più alla terapia‡. Molti pazienti infine assumono i medicinali ma non al dosaggio prescritto: ad esempio, in uno studio si è notato che tra i pazienti che assumevano almeno il 20% dei medicinali loro prescritti, circa 4 su 10 assumevano meno dell'80% di questi farmaci dopo un anno³. *Adattato con modifiche da: Bell KJ, Kirby A, Hayen A, Irwig L, Glasziou P.: Monitoring adherence to drug treatment by using change in cholesterol concentration: secondary analysis of trial data. BMJ. 2011 Jan 21;342:d12. doi: 10.1136/bmj.d12.*

Persistenza ai medicinali: varie definizioni sono riportate in ambito specialistico. In sostanza e dal punto di vista operativo, quando i pazienti inizialmente aderenti ai trattamenti terminano del tutto l'assunzione dei medicinali prescritti, o li assumono saltuariamente intervallando più o meno ampi periodi di non assunzione con periodi di assunzione, vengono considerati casi di non-persistenza.

Perché i pazienti possano avvantaggiarsi dei benefici osservati negli studi clinici, sia l'adesione iniziale che la persistenza nel tempo ai trattamenti, soprattutto per le terapie croniche, devono essere aumentate nel limite del possibile. Per poter vigilare ed intervenire sui pazienti meno aderenti e meno persistenti§, è necessario che i clinici possano diagnosticare in modo affidabile la non-adesione e la non-persistenza. Sono disponibili metodi diretti, ad esempio l'osservazione clinica e la misurazione dei lipidi sierici durante le visite o i ricoveri, e metodi indiretti quali questionari, conteggi di farmaci, controlli sulla frequenza di rinnovo delle ricette, misure di marcatori fisiologici (es. il colesterolo) e sistemi di monitoraggio elettronico delle prescrizioni**. *Adattato con modifiche da: Bell KJ et al, citato.*

La identificazione della non persistenza negli assistiti della ASL di Pavia è possibile grazie all'utilizzo della Banca Dati Assistito (BDA) e dei Ritorni Informativi Periodici Personalizzati (RIPP), disponibili nella area interattiva del sito web aziendale, da anni utilizzati per il miglioramento dell'appropriatezza d'uso dei farmaci nel contesto della Medicina Generale.

** Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-35.

† Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-61.

‡ Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462-7.

§ Schedlbauer A, Schroeder K, Peters T, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004371.

** Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.

Allegato 1

INDICATORI, MONITORAGGI, VERIFICHE E CONTROLLI

I seguenti indicatori, attualmente riferiti alla scheda “MMG consumi farmaceutici” disponibile nel sito ASL per ogni MMG e PLS, verranno monitorati, discussi e verificati anche nell’ambito del tavolo tecnico permanente per la il PUD:

INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP)

<i>Indicatore</i>
9- Spesa, per 100 assistibili pesati, di farmaci 'IPP' (ATC A02BC e A02BD)
10 - % Pezzi di farmaco equivalente 'IPP' / Tot pezzi farmaci 'IPP'

STATINE

<i>Indicatore</i>
13 - Spesa, per 100 assistibili pesati, di 'Statine' (ATC A10AA)
14 - % Pezzi di farmaco equivalente 'STATINE' / Tot pezzi 'STATINE'

ACE INIBITORI E SARTANI

<i>Indicatore</i>
12 - Spesa, per 100 ass.bili pesati, di 'Sartani' (ATC C09C e C09D)
12a - % DDD sartani / tot. ATC 'C09'

ANTIBIOTICI

<i>Indicatore</i>
15 - Spesa, per 100 ass.bili pesati, di farmaci antimicrobici per uso sistemico (ATC J)

15a - di cui per J01 - J02 - J04 (antimicrobici per uso sistemico)

15b - di cui per J05 (antivirali per uso sistemico)

15c - di cui per J06 (sieri ed immunoglobuline)

Nuovo possibile indicatore: % pezzi di antibiotico equivalente /Tot pezzi

Esempio di scheda MMG

Periodo: Gennaio - Dicembre 2010 Medico XY	MMG	Distretto	ASL	Scost. ASL
1 - Media assistibili in carico nel periodo	1137	123669	466350	
2 - Media assistibili pesati nel periodo	1653	180194	640964	
3 - Numero di ricette per 100 assistibili pesati	545	659	657	-17
4 - Numero di ricette per 100 assistiti	1210	1349	1313	-8
5 - Spesa per 100 assistibili pesati	13790	16697	16343	-16
6 - % Spesa per farmaci equivalenti / Spesa farmaceutica complessiva	31	31	32	-1
7 - % Pezzi farmaco equivalente / Tot pezzi farmaci	56	56	57	-1
8 - Spesa, per 100 ass.bili pesati, di farmaci per l'apparato gastroint. (ATC A)	2430	2315	2347	4
9 - Spesa, per 100 ass.bili pesati, di farmaci 'IPP' (ATC A02BC e A02BD)	1111	1105	1031	8
10 - % Pezzi di farmaco equivalente 'IPP' / Tot pezzi farmaci 'IPP'	83	83	83	1
11 - Spesa, per 100 ass.bili pesati, di farmaci per il sistema cardiov. (ATC C)	5572	6083	6164	-10
12 - Spesa, per 100 ass.bili pesati, di 'Sartani' (ATC C09C e C09D)	1691	1875	1732	-2
12a - % DDD sartani / tot. ATC 'C09'	34	37	34	-0
13 - Spesa, per 100 ass.bili pesati, di 'Statine' (ATC A10AA)	1315	1290	1412	-7
14 - % Pezzi di farmaco equivalente 'STATINE' / Tot pezzi 'STATINE'	51	46	45	6
15 - Spesa, per 100 ass.bili pesati, di farmaci antimicrobici uso sist. (ATC J)	576	897	861	-33
15a - di cui per J01 - J02 - J04 (antimicrobici per uso sistemico)	564	812	771	-27
15b - di cui per J05 (antivirali per uso sistemico)	12	51	49	-75
15c - di cui per J06 (sieri ed immunoglobuline)	0	33	41	-100
16 - Spesa, per 100 ass.bili pesati, di farmaci antineopl. e immunomod. (ATC L)	1129	931	920	23
16a - di cui antineoplastici (L01)	89	95	99	-11
16b - di cui terapia endocrina (L02)	665	609	592	12
16c - di cui immunostimolanti (L03)	77	29	35	124
16d - di cui immunosoppressori (L04)	299	199	194	54
17 - Spesa, per 100 assistibili pesati, di farmaci antinfiammatori (M01A)	160	187	180	-11
18 - % Pezzi 'Coxib' (ATC(M01AH) / Tot pezzi FANS (ATCM01A)	12	13	12	0
19 - Spesa, per 100 assistibili pesati, di farmaci del sistema nervoso (ATC N)	1330	2359	2157	-38
19a - di cui oppioidi (N02A)	171	184	210	-19
19b - di cui inibitori sel. della serotonina-ricapt. (N06AB)	192	409	412	-53
20 - Spesa, per 100 assistibili pesati, di farmaci del sistema respiratorio (ATC R)	789	1266	1145	-31

Allegato 2a

*Sintesi delle virtù terapeutiche delle statine e di associazioni fisse contenenti statine
in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN*

STATINE DI PRIMA SCELTA

in assenza di specifiche controindicazioni – RIVISTA ALLA LUCE DELLA NOTA 13 2011 (AIFA)

Sei statine sono autorizzate alla commercializzazione in Italia: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina e simvastatina. L'ezetimibe da luglio 2011 è disponibile in fascia A sia da solo che in associazione fissa con simvastatina. Per simvastatina, pravastatina e fluvastatina la copertura brevettuale è scaduta rispettivamente ad aprile 2007, dicembre 2007 e agosto 2008 e sono disponibili come farmaco equivalente. La scadenza della copertura brevettuale per atorvastatina è prevista per maggio 2012.

Le statine, e l'associazione fissa simvastatina-ezetimibe, differiscono tra loro riguardo ad efficacia clinica (riduzione di mortalità globale, mortalità cardiovascolare, di rischio di IMA non fatale, di angina, di ictus cerebrali o di necessità di rivascularizzazione: bypass, angioplastica o stenting), ad efficacia biologica (riduzione di colesterolo LDL, C-LDL, aumento di colesterolo HDL, C-HDL) e a costo.

Riguardo all'efficacia clinica, la seguente tabella sintetizza le conoscenze disponibili negli studi clinici che hanno confrontato due statine tra loro in modo diretto (senza considerare cioè le comparazioni indirette desumibili dagli studi in cui il controllo è il placebo)^{1, 2}.

Efficacia clinica delle statine negli studi comparativi diretti (una statina vs un'altra statina)

Le statine:	Sono equipotenti sulla riduzione di eventi CV	Riducono mortalità totale	Riducono mortalità CV	Riducono eventi CV	Riducono ictus	Sono efficaci nei diabetici
In prevenzione primaria	Non esistono studi comparativi tra dosi equipotenti di due o più statine riguardo al rischio di eventi coronarici, di ictus o di morte	Prava, Simva, Rosuva	Prava, Simva	Atorva, Lova, Prava, Simva, Rosuva	Atorva, Prava, Simva, Rosuva	Sovrapponibile all'efficacia clinica nei non diabetici
In prevenzione secondaria		Atorva, Prava, Simva	Atorva, Simva	Atorva, Prava, Simva		

Riguardo alla efficacia biologica, le statine differiscono tra loro in termini di potenza ipolipemizzante. Le diverse molecole determinano, infatti, diversi effetti su i valori di C-LDL:

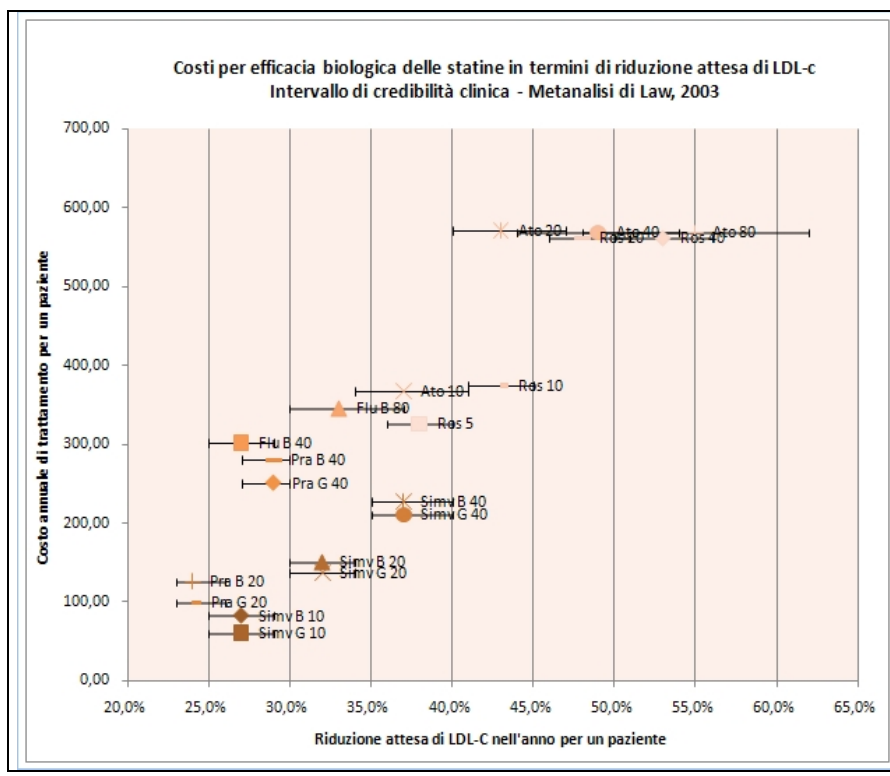
1. "Statine di 1° livello" (nel linguaggio della Nota 13) ovvero quelle determinano una riduzione del C-LDL fino a un massimo del 40% circa; rientrano in questo gruppo la simvastatina (10,20, 40 mg), la pravastatina, la fluvastatina e la lovastatina.
2. "Statine di 2° livello" ovvero quelle possono determinare una riduzione del C-LDL superiore al 40% circa (indicate anche come statine ad alta intensità di azione); rientrano in questo gruppo la simvastatina (80 mg), l'atorvastatina, la rosuvastatina e l'associazione fissa simvastatina/ezetimibe.

Le dosi di statine (a bassa o ad alta intensità di azione) cui conseguono riduzioni percentuali di C-LDL di comparabile entità sono riportate nella tabella seguente, ed i valori medi oltre che minimo e massimo (che consentono di apprezzare l'intervallo di credibilità dell'effetto biologico ricercato) delle statine sono riportati nel successivo grafico. Ogni riga riporta le dosi sostanzialmente equipotenti di statine¹.

Equipotenza: dosi di statine cui conseguono riduzioni % di C-LDL di comparabile entità (efficacia biologica)*

Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
--	40 mg	20 mg	20 mg	--	10 mg
10 mg	80 mg	40 o 80 mg	40 mg	--	20 mg
20 mg	--	80 mg	80 mg	5 o 10 mg	40 mg
40 mg	--	--	--	--	80 mg
80 mg	--	--	--	20 mg	--
--	--	--	--	40 mg	--

*Queste stime sono basate sui risultati degli studi comparativi esistenti. In grassetto le dosi considerate "di 2° livello" nella Nota 13 AIFA 2011.



Rielaborazione grafica ASL Pavia. Il costo medio dei farmaci è stato calcolato sulla base del prezzo al pubblico per DDD pesato per l'effettivo consumo di farmaci registrato nell'anno 2009 nella provincia di Pavia. I valori medi e l'intervallo di credibilità della efficacia biologica sono stati ricavati dai valori riportati nella metanalisi di Law (2003) e nello studio STELLAR.

L'efficacia biologica delle statine è stata indagata anche per la capacità di ridurre lo spessore dell'intima-media carotidea, la rigidità vascolare ed altri marcatori di aterosclerosi subclinica, ma le documentazioni a riguardo non sono sufficienti per indirizzare la pratica clinica.

Riguardo al costo, il costo per confezione ed il costo medio annuale in base al prezzo al pubblico per DDD (range dei costi tra farmaci coperti da brevetto e farmaci privi di brevetto) sono riportati nella seguente tabella, ordinati in funzione della riduzione di C-LDL teorica attesa. In grassetto sono evidenziate le statine dominanti, ovvero quelle con il miglior rapporto costo/efficacia, per ogni classe di riduzione teorica di colesterolo LDL.

Costo per efficacia biologica delle statine e dell'associazione fissa simvastatina-ezetimibe

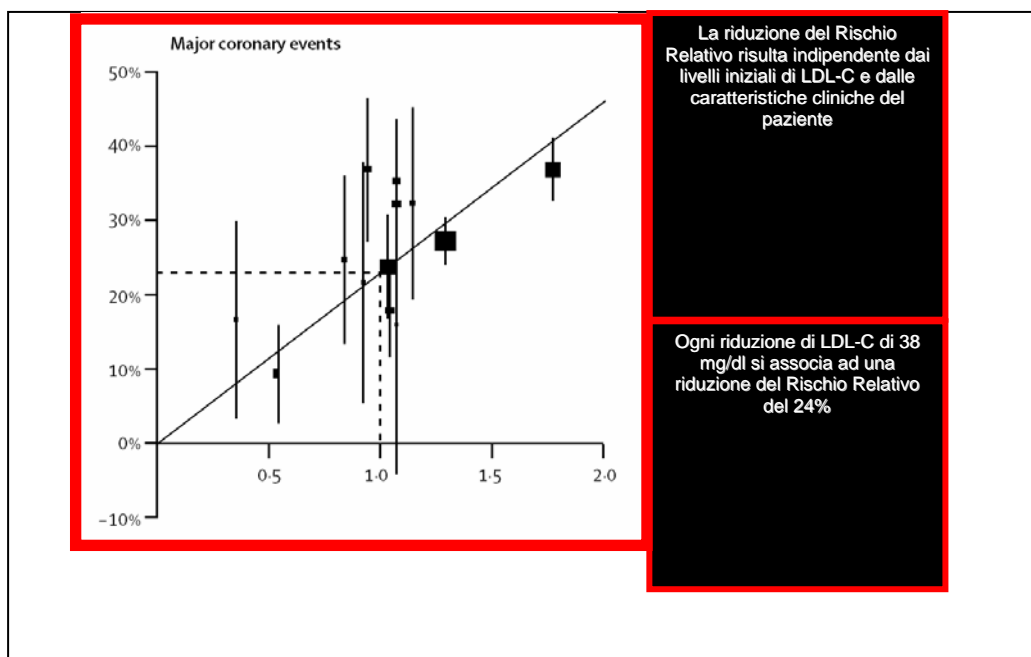
Classe di riduzione C-LDL attesa	Statina	Costo confezione in € (n. compresse)	Costo medio annuale in €
< 30%	Simvastatina 10 mg	3.19-4.27 (20)	60-80
	Pravastatina 20mg	2.35-4.00 (10)	90-145
	Pravastatina 40 mg	8.10-10.68 (20)	150-190
	Fluvastatina 40 mg	11.56 (14)	300
30-35%	Simvastatina 20 mg	9.24-10.74 (28)	120-140
	Fluvastatina 80 mg	28.46 (28)	370
35-40%	Simvastatina 40 mg	14.70-16.20 (28)	210-225
	Rosuvastatina 5 mg	24.99 (28)	325
	Atorvastatina 10 mg	29.72 (30)	360
40-45%	Rosuvastatina 10 mg	28.73 (28)	370
	Atorvastatina 20 mg	46.73 (30)	570
	Simvastatina 10 + ezetimibe 10 mg	63.84 (30)	775
> 45%	Rosuvastatina 20 mg	43.09 (28)	560
	Rosuvastatina 40 mg	43.09 (28)	560
	Atorvastatina 40 mg	46.73 (30)	570
	Atorvastatina 80 mg	46.73 (30)	570
	Simvastatina 20 + ezetimibe 10 mg	75.24 (30)	915
	Simvastatina 40 + ezetimibe 10 mg	86.64 (30)	1050

SCelta DEL PRINCIPIO ATTIVO PER L'INIZIO DEL TRATTAMENTO

Le conoscenze disponibili riguardo ad efficacia clinica, efficacia biologica e al costo delle diverse statine facilitano la scelta del trattamento farmacologico più appropriato, che andrà sempre personalizzato in funzione delle caratteristiche cliniche e delle preferenze dei singoli pazienti:

- Le statine per cui è stata dimostrata efficacia clinica** (riduzione di mortalità globale e CV, riduzione di eventi CV) **dovrebbero essere preferite** rispetto alle statine per cui è stata dimostrata solo l'efficacia biologica (la riduzione del C-LDL)
- A parità di efficacia biologica, **dovrebbero essere preferite le statine con più favorevole rapporto tra efficacia e probabilità di eventi avversi indesiderati**
- A parità di efficacia biologica, infine, **dovrebbe essere preferita la prescrizione di statine a minor costo di acquisto per il servizio sanitario e per il paziente.**

In studi su terapia con statina a maggiore intensità vs statine a minore intensità di riduzione del colesterolo LDL (C-LDL), l'ulteriore riduzione media del C-LDL a 1 anno è stata di 0,51 mmol/L. Regimi più intensivi hanno prodotto una ulteriore riduzione del 15% (IC 95% 11-18; $p < 0.001$) degli eventi vascolari maggiori, ovvero riduzioni delle morti coronariche o degli infarti miocardici non fatali del 13% (IC 95% 7-19; $p < 0.0001$), delle rivascolarizzazioni coronariche del 19% (IC 95% 15-24; $p < 0.0001$), e dell'ictus ischemico del 16% (IC 95% 5-26; $p = 0.005$). Per una riduzione del C-LDL di 1.0 mmol/L queste ulteriori riduzioni del rischio sono risultate simili alle riduzioni proporzionali negli studi su statine vs controlli.



Più rilevante della riduzione del rischio relativa è la misura della riduzione del rischio assoluto, che, a differenza della prima, dipende dalle condizioni effettive del singolo paziente, tra cui il livello di rischio basale, determinato da numerosi altri fattori modificabili oltre al livello di C-LDL.

ALGORITMO PER LA PRESCRIZIONE NEI PAZIENTI IPERCOLESTEROLEMICI (nelle note le specifiche prescrittive)

1) Il paziente assume immunosoppressori, antiretrovirali o inibitori delle aromatasi?³

→ **Qualsiasi statina** in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci.

Se il paziente non assume immunosoppressori, antiretrovirali o inibitori delle aromatasi:

2) Il paziente ha una insufficienza renale cronica (IRC)?⁴

→ Se trigliceridi > 500 mg/dl: **omega-3 sostituti**

→ Se C-LDL è > 130: **atorvastatina**

→ Se C-LDL è <100, trigliceridi > 200 e colesterolo non HDL (totale meno HDL-C) >130: **atorvastatina**.

Se il paziente non assume immunosoppressori, antiretrovirali o inibitori delle aromatasi e non ha una IRC:

3) Il paziente ha una dislipidemia familiare?⁵

IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI: Statine 2° livello a dose massima + ezetimibe

IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE: Statine 2° livello a dose massima + ezetimibe

DISBETALIPOPROTEINEMIA: Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe

IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA: Statine 2° livello + omega 3

IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE: Omega 3 + fibrati

Se il paziente non assume immunosoppressori, antiretrovirali o inibitori delle aromatasi, non ha una IRC e non ha alcuna dislipidemia familiare né ha altre cause di ipercolesterolemia secondaria (ad es. ipotiroidismo):

4) Il paziente ha una ipercolesterolemia (poligenica)?

Prescrivere una terapia di prima scelta adatta al rischio cardiovascolare del paziente:

→ Se rischio basso: modifiche del comportamento alimentare e della attività fisica (non occorrono farmaci)

→ Se rischio moderato: puntare a C-LDL < 130 usando statine di 1° livello

→ Se rischio alto: puntare a C-LDL < 100 usando statine di 1° livello

→ Se rischio molto alto: puntare a C-LDL < 70 usando statine di 2° livello.

Nei pazienti intolleranti alla dose considerata ottimale di statina, e nei pazienti non rispondenti (cioè tolleranti alla dose considerata ottimale, ma che non lo raggiungono comunque l'obiettivo) usare una statina di 2° livello.

Nei pazienti non rispondenti ad una statina di 2° livello aggiungere ezetimibe.

In tutti i casi precedenti:

❖ laddove possibile preferire statine (di 1° o 2° livello) a brevetto scaduto

❖ se necessaria ezetimibe, evitare l'associazione fissa preconstituita, più costosa e non più efficace.

La determinazione del rischio necessita di particolare attenzione. Nella annotazione a margine della tabella 1 nella stessa Nota 13 AIFA vengono elencati *“I maggiori fattori individuali di rischio considerati nella linea guida AHA/ACCe dell'ESC/EASD sono (secondo le indicazioni Adult Treatment Panel III) per il trattamento della dislipidemia: età > 50 anni nei maschi e 60 nelle femmine, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica > 135 e diastolica > 85, o trattamento antipertensivo in atto, bassi valori di colesterolo HDL (< di 40 mg/dl nei maschi e < di 50 mg/dl nelle femmine), storia familiare di cardiopatia ischemica prematura in un familiare di 1° grado (prima di 55 anni nei maschi e prima di 65 anni nelle femmine).”*.

Preso alla lettera, questo elenco potrebbe indurre a considerazioni discutibili. Infatti, c'è fattore di rischio e fattore di rischio, e i metodi per determinare il livello individuale di rischio variano a seconda degli autori e dei contesti clinici da cui vengono ricavati i dati. **La sommatoria dei singoli fattori non equivale alla verifica dell'impatto di fattori multipli su dati sperimentali.** E' importante quindi tenere conto di conoscenze di alta qualità e per esiti clinici davvero importanti per i pazienti e non limitarsi a “fare la conta” dei fattori.

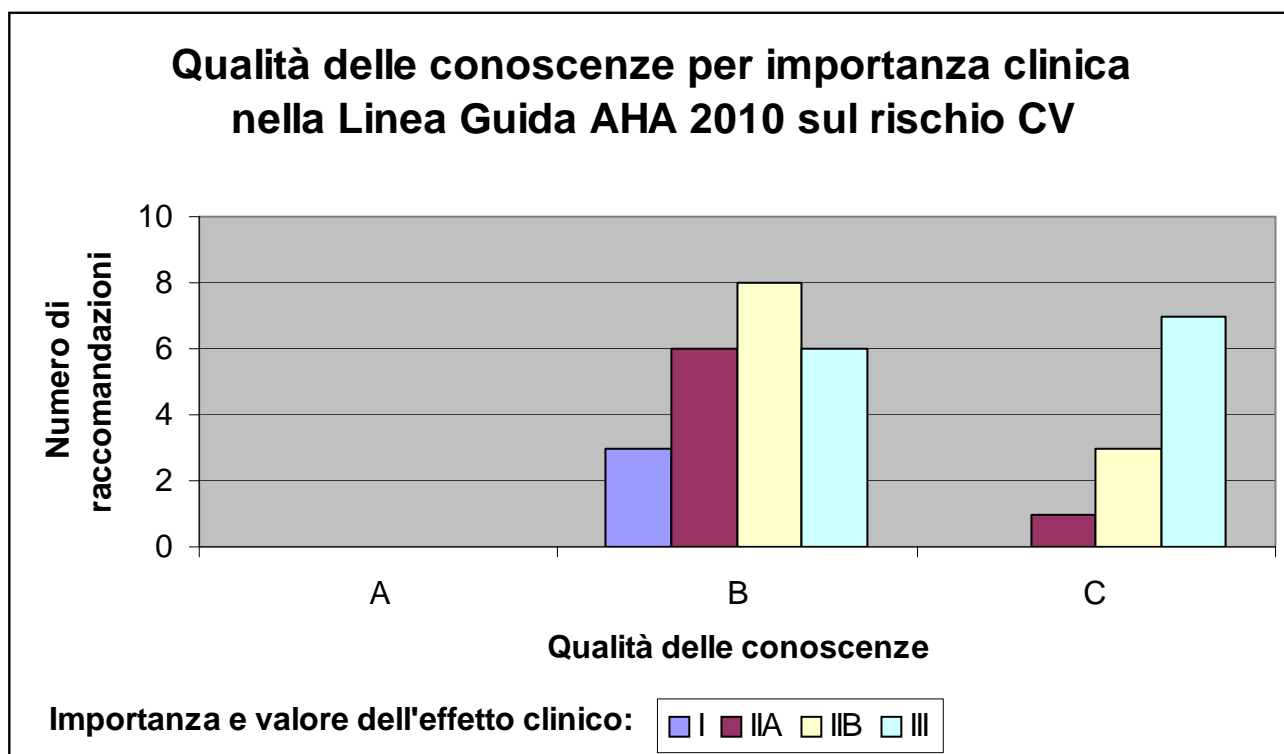
Cosa dicono le fonti citate nell'elenco di fattori di rischio riportati nella Nota 13? Quella più recente, della associazione statunitense di cardiologia: 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults (Circulation 2010, 122:2748-2764 e disponibili sul sito web della AHA), classifica le raccomandazioni cliniche in diverse aree, che vanno dalla anamnesi familiare al calcolo del punteggio

globale di rischio, a misurazioni dello spessore intimale carotideo o della proteina C reattiva o del peptide natriuretico, al riscontro di diabete o di emoglobina glicosilata HbA1c, all'ECG, alla microalbuminuria, a tecniche radiologiche avanzate, a tecniche genetiche.

L'importanza dell'effetto clinico che si può ottenere applicando ciascuna di queste tecniche è classificata, in questa linea guida, da I (benefici molto maggiori dei danni) a III (nessun beneficio o danni maggiori dei benefici), mentre la qualità di queste conoscenze (cioè la stima di quanto attendibili possano essere questi effetti clinici) è classificata da A (molti studi su popolazioni diverse) a C (pochissimi studi su poche popolazioni e/o soltanto pareri di esperti).

In pratica, le raccomandazioni IA sarebbero di alta qualità per effetti clinici importanti, mentre quelle IIC sarebbero di molto bassa qualità e per effetti negativi o nulli.

Se si esamina il numero di raccomandazioni riportate da questa aggiornata linea guida, si ottiene il grafico seguente.



In sostanza: sul totale di 35 raccomandazioni, nessuna è di qualità A, mentre tra quelle di qualità B solo tre raccomandazioni hanno un valore I di importanza e validità. E quali sono queste tre? Si tratta di:

- fare l'anamnesi familiare specifica in tutti gli adulti asintomatici;
- calcolare un punteggio di rischio CV globale, con qualsiasi metodo, in tutti gli adulti asintomatici che non siano già stati colpiti da un evento CV (in tal caso, sono già ad alto rischio)
- fare le due cose precedenti anche nelle femmine, non solo nei maschi.

La raccomandazione di considerare l'anamnesi familiare è desunta da due studi di un decennio fa su coorti variabili da 5.000 a 25.000 pazienti. La raccomandazione del calcolo del rischio CV è basata su circa 5.000 pazienti USA (Framingham), fino a oltre 200.000 pazienti europei (SCORE). L'algoritmo italiano CUORE, inspiegabilmente scomparso nella nuova versione della Nota 13, è stato costruito sulla osservazione di oltre 20.000 italiani fino al decesso o all'accertamento in vita. CUORE dovrebbe essere lo strumento più sensibile e specifico per determinare il rischio CV in pazienti italiani. L'alternativa potrebbe essere l'algoritmo europeo SCORE nella versione per paesi a basso rischio CV, come l'Italia. In entrambi i casi si tratta di evitare di "fare la conta" dei fattori ma di esaminare, dati alla mano, il probabile rischio futuro del paziente: un modo semplice ed efficace per fare medicina personalizzata.

Prevenzione primaria nel paziente ad alto rischio cardiovascolare (secondo la Carta del RCV > 20% a 10 anni)⁶. Se dopo 90 giorni sono insufficienti le norme igieniche ben condotte:

- l'obiettivo cui tendere per il C-LDL è di 100 mg/dl
- se il paziente presenta C-LDL < 160 mg/dl è sufficiente Simvastatina fino a 40 mg o statina equipotente. Se non si è raggiunto l'obiettivo passare a statine a maggiore intensità di azione
- se il paziente presenta C-LDL >160 mg/dl⁷ iniziare con statine a maggiore intensità di azione.

Prevenzione secondaria nel paziente con malattia coronarica cronica stabile o nel paziente diabetico senza malattia cardiovascolare

- l'obiettivo cui tendere per il C-LDL è di 100 mg/dl
- se il paziente presenta C-LDL < 160 mg/dl è sufficiente Simvastatina fino a 40 mg o statina equipotente. Se non si è raggiunto l'obiettivo passare a statine a maggiore intensità di azione
- se il paziente presenta C-LDL >160 mg/dl⁸ iniziare con statine a maggiore intensità di azione.

Tuttavia nei paziente con diabete senza malattia cardiovascolare le documentazioni di efficacia clinica sono meno evidenti.

Prevenzione secondaria nel paziente con malattia cronica stabile e affetto da diabete oppure da insufficienza renale cronica

- l'obiettivo cui tendere per il C-LDL è di 80 mg/dl
- se il paziente presenta C-LDL < 130 mg/dl è sufficiente Simvastatina fino a 40 mg o statina equipotente. Se non si è raggiunto l'obiettivo passare a statine a maggiore intensità di azione
- se il paziente presenta C-LDL >130 mg/dl⁹ iniziare con statine a maggiore intensità di azione.

L'obiettivo per il C-LDL va temperato con la necessità di garantire il miglior grado possibile di aderenza e persistenza al trattamento. Qualora il trattamento con statina a maggiore intensità non venga tollerato o mantenuto dal paziente (registrazione nel follow up) è raccomandata la prosecuzione con statina a minore intensità con l'obiettivo di mantenere il paziente il più vicino possibile all'obiettivo lipidico di 100 mg/dl.

Prevenzione secondaria nel paziente con sindrome coronarica acuta

- l'obiettivo cui tendere per il C-LDL è di 80 mg/dl
- Iniziare con statine a maggiore intensità di azione a dosaggio adeguato^{10,11} (previa titolazione) indipendentemente dai valori basali di C-LDL
- La sostituzione nel tempo di statina a maggiore intensità di azione con Simvastatina 40 mg o statina equipotente non è giustificata.

Tuttavia le documentazioni di efficacia clinica sono al momento più robuste per atorvastatina che per rosuvastatina o altre forme (comprese le associazioni fisse contenenti una statina).

Ezetimibe (associazione precostituita: simvastatina + ezetimibe)

In attesa di nuovi trial, l'utilizzo di simvastatina + ezetimibe deve essere riservato alle ipercolesterolemie resistenti e/o ai pazienti che non tollerano alte dosi di statine e va in ogni caso valutato con attenzione, dal momento che l'associazione simvastatina + ezetimibe è stata riscontrata essere^{12,13}:

- clinicamente meno efficace di simvastatina da sola in soggetti con ipercolesterolemia familiare¹⁴;
- clinicamente meno efficace del placebo (89 morti con l'associazione vs 86 col placebo) in soggetti con stenosi aortica¹⁵
- clinicamente meno efficace di niacina + simvastatina in soggetti obesi cardiopatici o con equivalenti di RCV (7 morti con l simvastatina + ezetimibe vs 1 con niacina + simvastatina)¹⁶
- biologicamente meno efficace della simvastatina da sola (ma a dosaggio differente) in soggetti ad alto rischio coronarico¹⁷
- clinicamente contraddittoria (con una tendenza a maggiore mortalità rispetto al placebo) in nefropatici cronici non coronaropatici¹⁸.

CITAZIONI INSERITE NEL TESTO

* Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5. *Drug Class Reviews*. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov.

* Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ de Craen AGM, Knop RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW: The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376
doi:10.1136/bmj.b2376.

* Dalla Nota 13 AIFA: Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLVL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60%. Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare l'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GVC (graft coronary vasculopathy), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%

Alla luce di questi dati nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido si è reso indispensabile laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolare modificabili non sia stata sufficiente per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati e laddove non sia proponibile l'utilizzo di uno schema alternativo di terapia antirigetto.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppabili anche in giovane età.

Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia (indotta in particolare dall'interferone).

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti presenti nel box e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto. In questi casi si possono utilizzare statine di 2° livello in eventuale associazione con gli omega 3.

* Dalla Nota 13 AIFA: Il danno aterosclerotico nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), a parità di livello dei fattori di rischio, è superiore a quello che si osserva nella popolazione generale; le malattie cardiovascolari sono infatti la principale causa di morte dei pazienti con IRC. Per tale motivo è necessario, in questi pazienti, un controllo particolarmente accurato dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tra cui la dislipidemia.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici con IRC e sono in grado di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale. Per pazienti adulti con IRC in stadio 3-4 (GFR < 60ml/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo della funzione renale), così come per coloro che pur con una GFR > 60 ml/min presentino segni di malattia renale in atto (proteinuria dosabile), va considerato un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante, nel caso di insuccesso della correzione dello stile di vita, con l'obiettivo di raggiungere un TT per LDL-col almeno < 100 mg/dL; secondo alcuni autorevoli enti internazionali, il TT può essere fissato a < 70-80 mg/dL (specie in presenza di condizioni che aumentano ulteriormente il rischio, come una storia clinica di eventi cardiovascolari accertati o diabete mellito).

Se i livelli della trigliceridemia sono ≥ 500 mg/dL, va considerato un trattamento con fibrati, tenendo conto dell'esigenza di adeguare il dosaggio di questi farmaci, escreti per via renale, alla funzione renale residua.

Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recentissimo risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-C, il trattamento con statina non era associato ad una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

* Dalla Nota 13 AIFA: Dislipidemie familiari. Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV.

Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata: il loro riconoscimento va quindi

effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. E' essenziale per la diagnosi di dislipidemia familiare escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci le principali delle quali sono elencate nelle già ricordate tabelle III e IV.

Tra le dislipidemia familiari che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemia prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti (ADH1, ADH2, ADH3; geni affetti rispettivamente LDLR, APOBPCSK9), l'iperlipidemia familiare combinata (FCH; gene affetto non conosciuto), la disbetalipoproteinemia (gene affetto APOE) e le gravi iperchilomicronemie / ipertrigliceridemie (Geni affetti LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1, l'ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH (gene affetto LDLRAP1) e la sitosterolemia (gene affetto ABCG5/ABCG8) come indicate nel box. In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia a valori più bassi possibile.

Criteri clinici per la diagnosi clinica dell'ipercolesterolemia familiare ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 13 sono i seguenti:

- Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH

Malattia genetica (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:500) frequentemente dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare, questa dislipidemia, nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL più

- trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure

- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Dati recenti suggeriscono che un appropriato trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare conduce ad un sostanziale abbattimento del loro eccesso di rischio cardiovascolare.

- Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati ad un'iperproduzione di apo B-100, e quindi delle VLDL.

I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più

- documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

- Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:10.000) che si manifesta in soggetti omozigoti per l'isoforma E2 dell'apolipoproteina E. La patologia si manifesta in realtà solamente in una piccola percentuale dei pazienti E2/E2, per motivi non ancora ben noti.

I criteri diagnostici includono:

- valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl più

- presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- xantomi tuberosi,

- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

* Istituto Superiore di Sanità: Progetto CUORE - Carta del rischio cardiovascolare. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>

* Documentazione in cartella: colesterolo basale (prima dell'applicazione di stili di vita salubri), descrizione degli interventi sugli stili di vita (con privilegio per la attività fisica), colesterolo a tre mesi.

* Documentazione in cartella: colesterolo prima della prescrizione alla dimissione, descrizione degli interventi sugli stili di vita (con privilegio per la attività fisica) raccomandati oltre alla terapia farmacologica.

* Documentazione in cartella: C-LDL prima della prescrizione alla dimissione, descrizione degli interventi sugli stili di vita (con privilegio per la attività fisica) raccomandati oltre alla terapia farmacologica.

- * Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. Apr 8 2004;350(15):1495-1504. Finanziato da Bristol-Meyers Squibb e Sanyko.
- * LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. The New England journal of medicine. 2005;352(14):1425-1435.
- * Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D.: Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Combinations of Lipid-Modifying Agents and High-Dose Statin Monotherapy. Ann Intern Med. 2009 Aug 31.
- * Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Paisley S, Chilcott J.: Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008 May;12(21):iii, xi-xiii, 1-212.
- * Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358:1431-43. [PMID: 18376000].
- * Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1343-56. Epub 2008 Sep 2.
- * Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ.: The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 15;55(24):2721-6.
- * Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A, Meaney E.: The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. J Clin Pharmacol. 2009 Jul;49(7):838-47. Epub 2009 May 14.
- * Sharp Collaborative Group: Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J. 2010 Nov;160(5):785-794.e10. Epub 2010 Sep 18.

Allegato 2b

*Sintesi delle virtù terapeutiche dei farmaci attivi sull'asse Renina-Angiotensina-Aldosterone
in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN*

ACE-INIBITORI E SARTANI DI PRIMA SCELTA

in assenza di specifiche controindicazioni

Numerosi inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina (ACE-inibitori) e inibitori recettoriali dell'angiotensina (sartani) sono autorizzati alla commercializzazione in Italia. Per la maggior parte degli ACE-inibitori la copertura brevettuale è scaduta, come per il sartano losartan. La scadenza della copertura brevettuale per valsartan è prevista per il 2011 e per altri sartani nel 2012. Alcune associazioni fisse (sartano + diuretico) hanno una copertura brevettuale più estesa nel tempo.

Gli ACE-inibitori ed i sartani non differiscono in modo clinicamente significativo tra loro riguardo ad efficacia clinica (riduzione di mortalità globale, mortalità ed eventi cerebro-cardiovascolari)¹⁹ e ad efficacia biologica (riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica) mentre differiscono riguardo al costo.

Al momento attuale, le condizioni cliniche per le quali il Sistema Sanitario Nazionale garantisce la rimborsabilità (oltre all'indicazione) di farmaci inibitori dell'angiotensina II, sono, oltre all'ipertensione arteriosa, le seguenti:

1. Ipertensione arteriosa ed ipertrofia VS all'ECG (losartan)
2. Nefropatia diabetica e proteinuria (irbesartan)
3. Infarto miocardico recente (12 ore-10 giorni) in presenza di disfunzione VS (valsartan)
4. Insufficienza cardiaca cronica (in pazienti ≥ 60 anni), quando il trattamento con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina non è considerato adatto (losartan)
5. Scompenso cardiaco e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$). In aggiunta al trattamento con ACE-inibitori o quando gli ACE-inibitori non siano tollerati (candesartan).

Nei pazienti con ipertensione arteriosa di qualsiasi grado o affetti da una delle condizioni sopra elencate, quando è indicato un intervento farmacologico per la inibizione dell'asse renina-angiotensina-aldosterone, si raccomanda la prescrizione di ACE-inibitori come prima scelta, riservando la prescrizione dei sartani:

- in sostituzione degli ACE-inibitori: nei pazienti con tosse prolungata non risolvibile (ovvero non responsiva a trattamento sintomatico) o con anamnesi di angioedema;
- in aggiunta agli ACE-inibitori: nei pazienti con scompenso cardiaco e alterata funzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 40\%$). Quest'ultima combinazione terapeutica va condotta sotto la sorveglianza degli Ambulatori specialistici dedicati.

Allegato 2c

*Sintesi delle virtù terapeutiche degli inibitori di pompa protonica (IPP)
in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN*

INIBITORI DI POMPA PROTONICA (IPP) DI PRIMA SCELTA

in assenza di specifiche indicazioni o controindicazioni

In preparazione

Allegato 2d

*Sintesi delle virtù terapeutiche degli antibiotici
in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN*

ANTIBIOTICI DI PRIMA SCELTA

in assenza di specifiche indicazioni o controindicazioni

In preparazione

Allegato 3

OSSERVAZIONI, PROPOSTE E RICHIESTE DI MODIFICA DEI CONTENUTI DEL PUD

Sezione **DIMISSIONE**

(SUGGERIMENTO PRESCRITTIVO E DISTRIBUZIONE DIRETTA)

Osservazioni, proposte e richieste di modifica:

Sezione **VISITA AMBULATORIALE**

(SUGGERIMENTO PRESCRITTIVO)

Osservazioni, proposte e richieste di modifica:

Sezione **ALLEGATI**

Sintesi delle virtù terapeutiche dei farmaci in funzione della loro efficacia relativa e del loro costo per il SSN

- STATINE ED ALTRI FARMACI ANTIDISLIPIDEMICI DI PRIMA SCELTA**
- ACE-INIBITORI E SARTANI DI PRIMA SCELTA**
- INIBITORI DI POMPA PROTONICA DI PRIMA SCELTA**
- ANTIBIOTICI DI PRIMA SCELTA**

Osservazioni, proposte e richieste di modifica:

Dott./sig. _____

UO/Struttura _____

Azienda _____

Data ___/___/___

BIBLIOGRAFIA E CITAZIONI INSERITE NEL TESTO**BIBLIOGRAFIA STATINE**

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. Appropriateness in health care services. Report on a WHO workshop, Koblenz, Germany; 23–25 March 2000.
2. Hicks NR. Some observations on attempts to measure appropriateness of care. *Br Med J* 1994; 309: 730–733.
3. Britten N, Jenkis L, Barber N, Bradley C, Stevenson F. Developing a measure for the appropriateness of prescribing in general practice. *Qual Saf Health Care* 2003; 12: 246-50.
4. Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Codice di Deontologia Medica. 16 Dicembre 2006.
5. European Cardiovascular Disease Statistics 2008; British Heart Foundation, Health Promotion Research Group, Department of Public Health, University of Oxford.
6. Quarta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre società sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica (traduzione italiana). *G Ital Cardiol* 2008; 9: 11-59.
7. Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2009. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010.
8. Nota 13 AIFA, GU no. 72 del 27 marzo 2007 – Serie Generale.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
10. Regione Puglia, Deliberazione della Giunta Regionale no.1384 del 22/07/2008. Interventi in materia farmaceutica in attuazione dell'art. 3, C. 26 della legge regionale 31.12.2007, n. 10.
11. Regione Campania, Deliberazione della Giunta Regionale no.1883 del 26/11/2008. Piano di contenimento della spesa farmaceutica, Promozione dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica nelle dislipidemie e dei farmaci equivalenti nella classe C10AA degli inibitori dell' HGM-CoA Reduttasi.
12. Decreto del Presidente in qualità di Commissario ad acta; 2 luglio 2009, n. 45. Promozione dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica nelle dislipidemie e dei farmaci equivalenti nelle classi C10AA e C10BA degli inibitori del HGM-coa Reduttasi singoli o in associazione. *Boll. Uff. Reg. Lazio* 2009; supplemento ordinario no. 135 al no.29.
13. Regione Toscana, Deliberazione della Giunta Regionale no. 986 del 22/11/2010. Allegato A. Linee di indirizzo sulla terapia farmacologica della ipercolesterolemia.
14. Neaton JD, Wentworth D. Serum Cholesterol, Blood Pressure, Cigarette Smoking, and Death From Coronary Heart Disease Overall Findings and Differences by Age for 316099 White Men. *Arch Intern Med.* 1992;152:56-64.
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366:1267-78.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-81.
17. Mahley RW, Bersot T. Terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia e delle dislipidemie. In Goodman & Gilman ed. *Le basi farmacologiche della terapia*; 11ma edizione, 2006.
18. Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5. *Drug Class Reviews.* Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov.
19. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel, III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143.
20. Task Force per la Diagnosi e il Trattamento delle Sindromi Coronariche Acute Senza Sopraslivellamento del Tratto ST della Società Europea di Cardiologia. Linee guida per la diagnosi e il trattamento delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (traduzione italiana). *G Ital Cardiol* 2007; 8: 599-675.
21. Task Force per il Trattamento dell'Infarto Miocardico Acuto con Sopraslivellamento del Tratto ST della Società Europea di Cardiologia. Trattamento dell'infarto miocardico acuto nei pazienti con sopraslivellamento persistente del tratto ST alla presentazione (traduzione italiana). *G Ital Cardiol* 2009; 10: 450-489.
22. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495–1504.

23. Lablanche JM, Leone A, Merkely B, Morais J, Alonso J, Santini M, Eha J, Demil N, Licour M, Tardif JC, for the CENTAURUS investigators. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with acute coronary syndrome: Results of the CENTAURUS study. *Arch Cardiovasc Dis* 2010
24. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152–160.
25. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Carter PJ. Meta-analysis of Comparative Efficacy of Increasing Dose of *Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin* on Lowering Levels of Atherogenic Lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105: 69-76.
26. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHBLI clinical advisory on the use and safety of statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
27. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-Associated Myopathy. *JAMA* 2003; 289:1681-1690.
28. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelas ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-22.
29. Colivicchi F, Uguccioni M, Ragonese M et al: Cardiovascular risk factor control among diabetic patients attending community-based diabetics care clinics in Italy. *Diab Res Clin Prac.* 2007; 75: 176-183.
30. Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, Pecchioli S, Mazzaglia G, Cricelli C. Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10:714-8.
31. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2652-2657.
32. Deambrosis P, Saramin C, Terrazzani G, et al: Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994-2003. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:197-203.
33. Simpson RJ, Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: A systematic review. *J Clin Lipidol* 2010; 4:462-471
34. Moon JC, Bogle RC. Switching statins. *BMJ* 2006;332:1344–5.
35. Atar D, Carmena R, Clemmensen P, Laflamme AK, Wassmann S, Lansberg P, Hobbs R. Clinical review: impact of statin substitution policies on patient outcomes. *Ann Med* 2009; 41:242-256.
36. Aronow HD, Hess G, Hill J, Kuznik A, Liu LZ. Switching from atorvastatin to simvastatin in patients at high cardiovascular risk: effects on low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Ther* 2010; 17:167-175.
37. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. To switch (statins) or not to switch? That is the question. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:2943-6.
38. Thiebaud P, Patel BV, Nichol MB, Berenbeim DM. The effect of switching on compliance and persistence: The case of statin treatment. *Am J Manag Care* 2005; 11:670-674.
39. Chapman RH, Benner JS, Girase P, Benigno M, Axelsen K, Liu LZ, Nichol MB. Generic and therapeutic statin switches and disruptions in therapy. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25:1247-60.
40. Thomas M, Mann J. Increased thrombotic vascular events after change of statin. *Lancet* 1998; 352: 1830–1831.
41. Phillips B, Roberts C, Rudolph AE, Morant S, Aziz F, O'Regan CP. Switching statins: the impact on patient outcomes. *Br J Cardiol* 2007; 14: 280-285.
42. Butler R, Wainwright J. Cholesterol lowering in patients with CHD and metabolic syndrome [Letter]. *Lancet.* 2007;369:27.
43. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2010 Jul 30. [Epub ahead of print]
44. Catapano AL. Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:431–447.
45. McCormack T, Harvey P, Gaunt R, Allgar V, Chipperfield R, Robinson P. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1052–1061.
46. Willey VJ, Reinhold JA, Willey KH, Kelly BL, Cziraky MJ.: Clinical and economic outcomes in patients switched to simvastatin in a community-based family medicine practice. *Int J Clin Pract.* 2010 Aug;64(9):1235-8.
47. Rublee DA, Burke JP.: LDL-C goal attainment in patients who remain on atorvastatin or switch to equivalent or non-equivalent doses of simvastatin: a retrospective matched cohort study in clinical practice. *Postgrad Med.* 2010 Mar;122(2):16-24.
48. Insull W Jr, Ghali JK, Hassman DR, Y As JW, Gandhi SK, Miller E; SOLAR Study Group: Achieving low-density lipoprotein cholesterol goals in high-risk patients in managed care: comparison of rosuvastatin, atorvastatin, and simvastatin in the SOLAR trial. *Mayo Clin Proc.* 2007 May;82(5):543-50. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2007 Jul;82(7):890. Comment in: *Mayo Clin Proc.* 2007 May;82(5):539-42.

49. Harley CR, Gandhi SK, Anoka N, Bullano MF, McKenney JM.: Understanding practice patterns and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment implications of switching patients from simvastatin in a health plan setting. *Am J Manag Care*. 2007 Dec;13 Suppl 10:S276-81.
50. Health Economics and Outcomes, i3 Innovus, 12125 Technology Drive, Minnesota, MN 55244, USA.
51. Usher-Smith JA, Ramsbottom T, Pearmain H, Kirby M.: Evaluation of the cost savings and clinical outcomes of switching patients from atorvastatin to simvastatin and losartan to candesartan in a Primary Care setting. *Int J Clin Pract*. 2007 Jan;61(1):15-23.
52. Usher-Smith JA, Ramsbottom T, Pearmain H, Kirby M.: Evaluation of the clinical outcomes of switching patients from atorvastatin to simvastatin and losartan to candesartan in a primary care setting: 2 years on. *Int J Clin Pract*. 2008 Mar;62(3):480-4.
53. Analisi "I FARMACI EQUIVALENTI – ATTUALITÀ E PROSPETTIVE". Marzo 2010. SEXTANTFARMA
54. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Clinical guideline 67. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (2008). La linea guida è accompagnata da alcuni algoritmi aggiornati al marzo 2010.
55. All Wales Medicines Strategy Group - Statin Template Guidance. Approved by AWMSG 11th December 2008. Use of statins in the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Aggiornato al dicembre 2009.
56. Haute Autorité de Santé (Paris): Place des hypolipémiants dans le traitement des hypercholestérolémies et la prévention cardio-vasculaire. Septembre 2010.
57. NICE – TA 94 Statins for the prevention of cardiovascular events. Issue date: January 2006 - Review date: November 2008 (confermato 2009 senza modifiche).
58. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ de Craen AGM, Knop RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW: The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376 doi:10.1136/bmj.b2376.
59. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. Apr 8 2004;350(15):1495-1504. Finanziato da Bristol-Meyers Squibb e Sanyko.
60. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. Nov 16 2005;294(19):2437-2445. Finanziato da Pfizer.
61. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *The New England journal of medicine*. 2005;352(14):1425-1435.
62. Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D.: Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Combinations of Lipid-Modifying Agents and High-Dose Statin Monotherapy. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 31.
63. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwiderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43. [PMID: 18376000]
64. Sharp Collaborative Group: Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):785-794.e10. Epub 2010 Sep 18.
65. Melloni C, Shah BR, Ou FS, Roe MT, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Ohman M, Gibler WB, Peterson ED, Alexander KP.: Lipid-lowering intensification and low-density lipoprotein cholesterol achievement from hospital admission to 1-year follow-up after an acute coronary syndrome event: results from the Medications Applied aNd SusTAINED Over Time (MAINTAIN) registry. *Am Heart J*. 2010 Dec;160(6):1121-9, 1129.e1.
66. Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A, Meaney E.: The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. *J Clin Pharmacol*. 2009 Jul;49(7):838-47. Epub 2009 May 14.
67. Meaney Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ.: The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jun 15;55(24):2721-6
68. Istituto Superiore di Sanità: Progetto CUORE - Carta del rischio cardiovascolare. Disponibile all'indirizzo: <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>

BIBLIOGRAFIA SARTANI

1. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):995-1003.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-869.
3. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klinger GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582-1587.
4. Dickstein K, Kjeldsen SE. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9335):752-760.
5. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-860.
6. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1893-1906.
7. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675.
8. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-771.
9. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003;362(9386):772-776.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-1559.
11. Norris S, Weinstein J, Peterson K, Thakurta S, McDonagh M, Helfand M: Drug Class Review - Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers. Final Report January 2010. Copyright © 2009 by Oregon Health & Science University Portland, Oregon 97239.
12. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, Reinhart KM, Talati R, Quercia R, Phung OJ, White CM. Systematic Review: Comparative Effectiveness of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II-Receptor Blockers for Ischemic Heart Disease. *Ann Intern Med*, 2009; 151:861-71
13. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B, Samsa GP, Gray RN. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008 Jan 1;148(1):16-29.
14. The ONTARGET Investigators; Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-1559.

CITAZIONI INSERITE NEL TESTO

¹ Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug Class Review: HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins) and Fixed-dose Combination Products Containing a Statin: Final Report Update 5. *Drug Class Reviews*. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov.

² Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ de Craen AGM, Knop RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW: The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376 doi:10.1136/bmj.b2376.

³ Dalla Nota 13 AIFA: Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLDL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60%. Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare l'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GVC (graft coronary vasculopathy), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%

Alla luce di questi dati nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido si è reso indispensabile laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolare modificabili non sia stata sufficiente per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati e laddove non sia proponibile l'utilizzo di uno schema alternativo di terapia antirigetto.

Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), è frequente l'insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali che, nel tempo, può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardio-vascolari, sviluppabili anche in giovane età.

Da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV positivi è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale, comunque è intorno al 25% per la colesterolemia e oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia (indotta in particolare dall'interferone).

Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale si è reso necessario, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i limiti presenti nel box e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto. In questi casi si possono utilizzare statine di 2° livello in eventuale associazione con gli omega 3.

⁴ Dalla Nota 13 AIFA: Il danno aterosclerotico nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), a parità di livello dei fattori di rischio, è superiore a quello che si osserva nella popolazione generale; le malattie cardiovascolari sono infatti la principale causa di morte dei pazienti con IRC. Per tale motivo è necessario, in questi pazienti, un controllo particolarmente accurato dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tra cui la dislipidemia.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici con IRC e sono in grado di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale. Per pazienti adulti con IRC in stadio 3-4 (GFR < 60ml/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo della funzione renale), così come per coloro che pur con una GFR > 60 ml/min presentino segni di malattia renale in atto (proteinuria dosabile), va considerato un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante, nel caso di insuccesso della correzione dello stile di vita, con l'obiettivo di raggiungere un TT per LDL-col almeno < 100 mg/dL; secondo alcuni autorevoli enti internazionali, il TT può essere fissato a < 70-80 mg/dL (specie in presenza di condizioni che aumentano ulteriormente il rischio, come una storia clinica di eventi cardiovascolari accertati o diabete mellito).

Se i livelli della trigliceridemia sono ≥ 500 mg/dL, va considerato un trattamento con fibrati, tenendo conto dell'esigenza di adeguare il dosaggio di questi farmaci, escreti per via renale, alla funzione renale residua.

Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recentissimo risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-C, il trattamento con statina non era associato ad una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

⁵ Dalla Nota 13 AIFA: Dislipidemie familiari. Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV.

Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata: il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. E' essenziale per la diagnosi di dislipidemia familiare escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci le principali delle quali sono elencate nelle già ricordate tabelle III e IV.

Tra le dislipidemia familiari che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemia prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti (ADH1, ADH2, ADH3; geni affetti rispettivamente LDLR, APOBPCSK9), l'iperlipidemia familiare combinata (FCH; gene affetto non conosciuto), la disbetalipoproteinemia (gene affetto APOE) e le gravi iperchilomicronemie / ipertrigliceridemie (Geni affetti LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1, l'ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH (gene affetto LDLRAP1) e la sitosterolemia (gene affetto ABCG5/ABCG8) come indicate nel box. In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia a valori più bassi possibile.

Criteri clinici per la diagnosi clinica dell'ipercolesterolemia familiare ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 13 sono i seguenti:

- Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH

Malattia genetica (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:500) frequentemente dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare, questa dislipidemia, nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL più

- trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure

- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Dati recenti suggeriscono che un appropriato trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare conduce ad un sostanziale abbattimento del loro eccesso di rischio cardiovascolare.

- Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati ad un'iperproduzione di apo B-100, e quindi delle VLDL.

I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più

- documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

- Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:10.000) che si manifesta in soggetti omozigoti per l'isoforma E2 dell'apolipoproteina E. La patologia si manifesta in realtà solamente in una piccola percentuale dei pazienti E2/E2, per motivi non ancora ben noti.

I criteri diagnostici includono:

- valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl più

- presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- xantomi tuberosi,

- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

⁶ Istituto Superiore di Sanità: Progetto CUORE - Carta del rischio cardiovascolare. Disponibile all'indirizzo:

<http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp>

-
- ⁷ Documentazione in cartella: colesterolo basale (prima dell'applicazione di stili di vita salubri), descrizione degli interventi sugli stili di vita (con privilegio per la attività fisica), colesterolo a tre mesi.
- ⁸ Documentazione in cartella: colesterolo prima della prescrizione alla dimissione, descrizione degli interventi sugli stili di vita (con privilegio per la attività fisica) raccomandati oltre alla terapia farmacologica.
- ⁹ Documentazione in cartella: C-LDL prima della prescrizione alla dimissione, descrizione degli interventi sugli stili di vita (con privilegio per la attività fisica) raccomandati oltre alla terapia farmacologica.
- ¹⁰ Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. Apr 8 2004;350(15):1495-1504. Finanziato da Bristol-Meyers Squibb e Sanyko.
- ¹¹ LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. The New England journal of medicine. 2005;352(14):1425-1435.
- ¹² Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, Yazdi F, Tsertsvadze A, Moher D.: Systematic Review: Comparative Effectiveness and Harms of Combinations of Lipid-Modifying Agents and High-Dose Statin Monotherapy. Ann Intern Med. 2009 Aug 31.
- ¹³ Ara R, Tumor I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, Paisley S, Chilcott J.: Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2008 May;12(21):iii, xi-xiii, 1-212.
- ¹⁴ Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2008;358:1431-43. [PMID: 18376000].
- ¹⁵ Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. N Engl J Med. 2008 Sep 25;359(13):1343-56. Epub 2008 Sep 2.
- ¹⁶ Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Turco M, Miller M, Weissman NJ, Griffen L, Taylor AJ.: The ARBITER 6-HALTS Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun 15;55(24):2721-6.
- ¹⁷ Meaney A, Ceballos G, Asbun J, Solache G, Mendoza E, Vela A, Meaney E.: The VYtorin on Carotid intima-media thickness and overall arterial rigidity (VYCTOR) study. J Clin Pharmacol. 2009 Jul;49(7):838-47. Epub 2009 May 14.
- ¹⁸ Sharp Collaborative Group: Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. Am Heart J. 2010 Nov;160(5):785-794.e10. Epub 2010 Sep 18.
- ¹⁹ Cosa risulta dal confronto tra i farmaci (estratto dal PDT ASL Pavia "Ipertensione arteriosa 2010"):
- a) Ipertensione – Monoterapia – Mortalità: l'effetto sulla mortalità è stato riportato solo da 8 studi per un totale di 3.492 pazienti. Nessuno di questi studi era stato progettato per misurare la mortalità per qualsiasi causa come esito clinico primario. Nello studio di maggiore durata (12 mesi di osservazione per 369 pazienti) non sono accaduti decessi nel gruppo trattato con Valsartan o nel gruppo di confronto trattato con Ramipril. Negli studi di breve durata il tasso di mortalità variava tra lo 0% e il 2%, con una maggioranza di studi che non riportavano decessi. In nessuno degli studi è stata riscontrata una differenza significativa tra Sartano e ACE- inibitore riguardo alla mortalità.
- b) Ipertensione, scompenso cardiaco e malattia cardiovascolare – Mortalità ed esiti compositi che comprendono la mortalità: Monoterapia: Sartani non inferiori ad ACE-Inibitori (2 studi); Sartani simili ad ACE-Inibitori per la mortalità o per gli esiti primari compositi che comprendono la mortalità (5 studi); il primo studio ELITE riportava un vantaggio del Losartan rispetto al Captopril per la morte cardiaca improvvisa. Terapia di combinazione: Sartani simili ad ACE-Inibitori (3 studi).