

Editoriale

Rischio cardiovascolare e terapia ipolipemizzante. Quali criteri seguire tra linee guida, carte del rischio e note ministeriali?

A. Tiengo

Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Padova, Padova

Corrispondenza: prof. Antonio Tiengo, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Divisione Malattie del Metabolismo, via Giustiniani 2, 35128 Padova
e-mail: antonio.tiengo@unipd.it

G It Diabetol Metab 2007;27:1-3

La recente revisione della nota 13 del 10/1/2007 comparsa nella Gazzetta Ufficiale ravviverà sicuramente il dibattito su una tematica che negli ultimi anni ha coinvolto l'intero mondo del Sistema Sanitario Nazionale.

La quantificazione del rischio cardiovascolare, l'introduzione delle carte del rischio, la prescrivibilità dei farmaci ipolipemizzanti e in particolare delle statine sono state oggetto di discussioni interminabili, di molteplici prese di posizione dei gestori del Sistema Sanitario Nazionale e delle comunità scientifiche, di incertezze e di turbamento dei medici di medicina generale e dei pazienti.

Le linee guida sulla prevenzione cardiovascolare si basano oggi sulla determinazione del "rischio cardiovascolare globale" del soggetto considerato per modulare la scelta e l'entità dell'intervento terapeutico e non più sul concetto classico della "soglia di normalità diagnostica" che ha invece rappresentato nel passato l'approccio al problema dell'ipercolesterolemia. La decisione di considerare elevato il valore del colesterolo se va oltre la concentrazione soglia predefinita (per es., 200 mg/dl) appare infatti inadeguato alla luce della nuova impostazione basata sul livello del rischio globale.

Questo approccio ha evidenti implicazioni pratiche. Il calcolo del rischio coronarico o cardiovascolare globale permette di concentrare l'intervento preventivo nei soggetti a maggiore probabilità di malattie che ne beneficeranno in misura proporzionale maggiore.

Il rischio globale può essere stimato mediante l'uso di opportuni algoritmi, o mediante la loro trasformazione grafica (carte del rischio) basandosi su alcuni fattori predittivi (fattori di rischio), e di alcune caratteristiche dei soggetti (sesso ed età).

I differenti algoritmi attualmente disponibili nella letteratura scientifica, sviluppati in differenti popolazioni, utilizzano diversi parametri per la stima del rischio coronarico o cardiovascolare. Nell'algoritmo di Framingham¹, su cui si basano le carte del rischio delle Società Scientifiche Europee di Cardiologia, dell'Ipertensione Arteriosa, dell'Aterosclerosi e del National Cholesterol Education Program (ATP III)² i parametri considerati sono il sesso, l'età, il valore del colesterolo totale e del colesterolo HDL, la pressione sistolica e in una variante anche la diastolica, la presenza o meno di diabete e dell'abitudine al fumo di sigaretta. Nel modello PROCAM³, in chiave innovativa, si utilizza il valore del colesterolo LDL invece del colesterolo totale e si considera anche la trigliceridemia. L'adozione dell'uno o dell'altro algoritmo influenza in modo significativo la predizione degli eventi. Si è visto infatti che l'algoritmo di Framingham sovrastima la probabilità di malattia nella popolazione italiana che presenta, a parità dei principali fattori di rischio, una incidenza più bassa di eventi coronarici rispetto alla popolazione anglosassone o scandinava⁴. Nel 2003 le Società Europee di Cardiologia, dell'Aterosclerosi e dell'Ipertensione hanno redatto un nuovo documento di linee guida basato su una nuova carta del rischio, tratta dai dati ottenuti dal progetto epidemiologico internazionale Score su duecentomila soggetti europei⁵. L'algoritmo del progetto Score permette di stimare la probabilità di un soggetto, in base all'aggregazione dei fattori di

rischio, di presentare nei dieci anni successivi un evento cardiovascolare fatale.

Nel nostro Paese la prima edizione della Carta del Rischio di infarto risale al gennaio 2003 e si basava sul Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità e sulla Carta Italiana del Rischio Cardiovascolare prodotta dal Gruppo di Ricerca per la stima del rischio cardiovascolare in Italia (Gruppo Riskard)⁵. Tale carta del rischio comparve su internet associata a un calcolo del punteggio del rischio che teneva conto di due fattori di rischio supplementari rispetto alla carta quali colesterolo-HDL e terapia antipertensiva. Tale carta del rischio venne successivamente modificata, migliorata e denominata "Carta del rischio cardiovascolare globale" e applicata alla popolazione in un follow-up di 10 anni sia per le donne sia per gli uomini. All'inizio del 2004 sono state presentate alla comunità scientifica le carte del rischio cardio-cerebrovascolare sviluppate dall'Istituto Superiore di Sanità che si basano su una serie di 17 studi di coorte condotti nel nostro Paese a partire dagli anni '80 su circa 300.000 annuomano^{7,8}. Questi studi hanno permesso di strutturare carte del rischio specifiche per soggetti di sesso maschile e femminile, fumatori e non fumatori, diabetici e non diabetici e limitate a soggetti di età compresa tra 40 e 70 anni. Su queste carte vi è stato in questi anni un ampio dibattito, in particolare sulla scelta di stimare il rischio in classi anziché in forma continua, per una variabile continua qual è la colesterolemia, con possibile conseguente sovrastima, sulla valutazione dell'abitudine al fumo come una variabile dicotomica (sì o no) e non quantitativa (è lo stesso fumare 4 o 20 sigarette al dì?) e, infine, sul valore della terapia antipertensiva la cui presenza induce paradossalmente un incremento del rischio con una possibile svalutazione del suo ruolo benefico e preventivo.

Inoltre, anche secondo una recente consensus di esperti italiani⁹, gli algoritmi per la stima del rischio globale non dovrebbero essere impiegati in alcune situazioni comportando una sottostima del rischio reale: in pazienti con iperlipoproteinemica di carattere familiare, nei portatori di sindrome metabolica e nei pazienti con danno d'organo. Anche i soggetti con età inferiore ai 50 anni potrebbero essere penalizzati dai criteri delle carte del rischio dal momento che in tale fascia di età il parametro rischio cardiovascolare globale è piuttosto basso nonostante che proprio in questa fase della vita si sviluppino le prime lesioni anatomiche dell'aterosclerosi.

Nonostante questi limiti, gli algoritmi per il calcolo del rischio hanno rappresentato una svolta positiva per migliorare la prevenzione cardiovascolare e, se utilizzati con raziocinio e nello stesso tempo con flessibilità, sono degli strumenti importanti per la classe medica. La loro costante applicazione potrà dare informazioni epidemiologiche molto utili anche nel nostro Paese e determinare una migliore utilizzazione delle risorse messe a disposizione per la prevenzione.

La stima del rischio cardiovascolare è stata applicata, non solo in Italia, per l'impiego dei farmaci in prevenzione cardiovascolare e per la loro rimborsabilità, soprattutto per quanto riguarda le statine. La cosiddetta "nota 13" ha regolato negli ultimi anni la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti. L'ultima versione della nota 13 utilizzava le

carte del rischio italiane dell'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore⁶⁻⁸. Prima della revisione del gennaio 2007 la nota 13 poneva alcune restrizioni discutibili e opinabili nella prescrizione rimborsabile dei farmaci ipolipemizzanti e introduceva la formula del "piano terapeutico" per le statine ad alto dosaggio e per i nuovi farmaci come l'ezetimibe, affidato ai centri specialistici. La difficile interpretazione della nota 13 stimolava il medico di medicina generale a ricorrere e scaricare la responsabilità della decisione terapeutica e della formulazione dei piani terapeutici sui centri specialistici che a loro volta sono stati sovrachiati da tali richieste con lunghe e sgradevoli attese da parte del paziente.

L'attuale versione della nota 13 è sicuramente migliorativa rispetto alla precedente avendo eliminato il piano terapeutico che non si era dimostrato efficace per le suddette motivazioni. L'impostazione attuale rimane concentrata sulla limitazione delle prescrizioni alle "dislipidemie familiari" con una interpretazione della familiarità non sempre facile che peraltro giustamente viene estesa alla presenza di cardiopatia ischemica precoce nei familiari di primo grado. Tra le forme ammesse di dislipidemie sono comprese l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia combinata familiare, la disbetalipoproteinemia familiare. Non è citata l'ipertrigliceridemia familiare che potrebbe rientrare, a mio avviso, almeno in una larga percentuale di casi nelle forme combinate. Contraddice tale interpretazione il concetto della nota 13 che "è indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui sono presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia". Tale incongruenza potrebbe ingenerare perplessità sulla scelta della terapia con fibrati nelle ipertrigliceridemie familiari isolate. Un dato positivo è l'estensione della prescrivibilità ad alcune forme di iperlipidemie secondarie e in particolare a quelle presenti in corso di insufficienza renale cronica e nei pazienti con infezione da HIV.

Al di là delle forme di "dislipidemie familiari" la prevenzione primaria è ammessa nelle ipercolesterolemie associate ad altri fattori di rischio con un rischio globale superiore al 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni, in accordo con la carta del rischio dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) già citato^{8,9} e con l'algoritmo elettronico cuore.ex sempre dell'ISS che tiene conto, oltre che dei 6 fattori di rischio classici, anche dell'HDL-colesterolo e della presenza di terapia antipertensiva. L'ultima avvertenza della nota 13 attuale è estremamente opportuna poiché richiama alla necessità della continuità nel tempo della terapia ipolipemizzante, principio che purtroppo non è rispettato né dal medico né dal paziente con il venir meno degli obiettivi della terapia ipocolesterolemizzante.

Le regole introdotte dall'ISS e l'applicazione delle carte del rischio in termini di farmaco-prescrivibilità devono essere seguite dal medico di medicina generale e dallo specialista che peraltro non deve rinunciare alla sua responsabile autonomia decisionale e alla considerazione del paziente come "persona" con la propria irripetibile individualità, ma inserita nel suo contesto familiare e ambientale. La terapia ipocole-

sterolemizzante con statine ha dimostrato inequivocabilmente la riduzione del rischio relativo di incorrere in eventi coronarici fatali e non fatali del 25-35%. La riduzione del rischio assoluto è direttamente proporzionale ai livelli del rischio cardiovascolare globale dei soggetti trattati: si può oggi affermare che la riduzione del colesterolo totale ed LDL rappresenta uno degli interventi più efficaci nella prevenzione cardiovascolare.

Le nuove indicazioni delle linee guida internazionali^{10,11} alla luce dei più recenti trial ci suggeriscono un atteggiamento più aggressivo nei confronti dei livelli di colesterolo LDL che nei soggetti a elevato rischio deve essere ridotto al di sotto di 100 mg/dl. Ciò è oggi raggiungibile grazie alla disponibilità di farmaci come le statine e alle loro combinazioni con i bloccanti l'assorbimento del colesterolo come l'ezetimibe. Il trattamento deve essere precoce e deve mirare a raggiungere valori più bassi di colesterolo LDL, al crescere del rischio cardiovascolare, fino a valori inferiori a 70 mg/dl in prevenzione secondaria.

In tale condizione di prevenzione secondaria rientra la popolazione diabetica. Anche le più recenti prese di posizione delle società scientifiche internazionali tra cui l'American Heart and Diabetes Association^{12,13} e l'European Society of Cardiology and of the Study of Diabetes¹⁴ suggeriscono che nel diabetico adulto il valore di colesterolo LDL deve essere tenuto al di sotto di 100 mg/dl (HDL superiore a 50 mg e trigliceridi inferiori a 150 mg/dl). Per i pazienti sopra i 40 anni è raccomandabile comunque che la terapia con statine riduca il colesterolo LDL del 30-40% rispetto ai valori basali. Nei diabetici con cardiopatia clinica si auspica, come opzione terapeutica, un valore di colesterolo LDL sotto i 70 mg/dl con statine ad alte dosi o con terapie combinate. Comunque nei diabetici con cardiopatia e colesterolo LDL superiore a 100 mg/dl la terapia farmacologica deve essere iniziata consensualmente all'intervento sullo stile di vita. Tale atteggiamento aggressivo nei confronti del colesterolo LDL deve peraltro associarsi a un altrettanto impegno nel normalizzare il compenso glicemico, nel normalizzare la pressione arteriosa e possibilmente il peso corporeo.

Ci si è chiesto se è un lusso per la nostra società l'uso di più farmaci per la prevenzione cardiovascolare e se tale spesa potrà essere sostenibile a lungo termine.

Una recente valutazione del costo/beneficio di una terapia farmacologica del rischio cardiovascolare globale nei Paesi sviluppati è risultata ampiamente positiva e testimonia la validità anche in termini di economia sanitaria della prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari¹⁵.

Bibliografia

1. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. *Prediction of coronary heart disease using risk categories*. Circulation 1998;97:1837-47.
2. Anonymous. *Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood: cholesterol in adults*. JAMA 2001;285:2486-97.
3. Assmann G, Cullen P, Schulte H. *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10 years follow-up of the PROCAM study*. Circulation 2002;105:310-5.
4. Menotti A, Lanti M, Puddu PE. *Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study*. Eur Heart J 2000;21:365-70.
5. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer et al. for the SCORE project group. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. Eur Heart J 2003;24:987-1003.
6. www. cuore. iss. it. *Carta del Rischio Cardiovascolare Globale. Progetto Cuore*. Istituto Superiore di Sanità. Dicembre 2003.
7. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, Cesana G, Ferrario M, Panico S et al. e il Gruppo di Ricerca del Progetto Cuore. *La carta del rischio cardiovascolare globale*. Ital Heart J Suppl 2004;5:177-85.
8. Anonimo. *Il Progetto Cuore. Studi longitudinali*. Ital Heart J 2004;5(suppl 3):94S-101S.
9. Consensus. *Ruolo del controllo della colesterolemia nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari*. EDIMES 2006.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines*. Circulation 2004;110:227-39.
11. Nissen SE, Tuzcu EM, Schenhausen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. *Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial*. JAMA 2004;291:1071-80.
12. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes*. 2007. Diabetes Care 2007;30(suppl 1).
13. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R et al. *Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association*. Diabetes Care 2007;30:162-72.
14. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Guidelines on diabetes, prediabetes and cardiovascular diseases: executive summary*. Eur Heart J 2007;28:88-136.
15. Graziano TA, Opie LH, Weinstein MC. *Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis*. Lancet 2006;368:679-86.