

## Nota 13

<p>Ipolipemizzanti:</p> <p>Fibrati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bezafibrato</li> <li>- fenofibrato</li> <li>- gemfibrozil</li> </ul> <p>Statine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- atorvastatina</li> <li>- fluvastatina</li> <li>- lovastatina</li> <li>- pravastatina</li> <li>- rosuvastatina</li> <li>- simvastatina</li> <li>- simvastatina + ezetimibe</li> </ul> <p>Altri:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- omega 3 etilesteri</li> </ul>	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dislipidemie familiari <i>bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe omega 3 etilesteri</i></li> <li>- ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni <math>\geq</math> 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità) (prevenzione primaria)</li> <li>▪ in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria)</li> </ul> <i>atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)</li> </ul> <i>omega 3 etilesteri</i> </li> <li>- iperlipidemie non corrette dalla sola dieta:             <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)</li> <li>▪ in pazienti con insufficienza renale cronica</li> </ul> <i>atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil omega 3 etilesteri</i> </li> </ul>
--	---

### Background

La corretta alimentazione rappresenta, assieme all'aumento dell'attività fisica ed alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare. Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo oppure patologie HIV correlate) si può valutare il Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) e, se superiore al 20% a 10 anni, iniziare una terapia ipolipemizzante. Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica insieme con la sospensione del fumo devono essere significativi, permanenti e mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica.

L'ultima revisione della nota 13 è stata caratterizzata dall'introduzione delle carte di rischio italiane prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Nelle carte di rischio italiane si fa riferimento al RCGA stimato a 10 anni sia per gli uomini che per le donne per eventi fatali e non fatali riferibili a malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro e possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione). A questo proposito è importante ricordare che il calcolo del RCGA per la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria si è basato fino al 2004 su differenti carte di rischio sviluppate su popolazioni statunitensi, carte che tendevano a sovrastimare il RCGA nella nostra popolazione.

### *Dislipidemie familiari*

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o co-dominante a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche del sangue e da una grave e precoce insorgenza di malattia coronarica. Le dislipidemie sono state finora distinte secondo la classificazione di Frederickson,

basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Questa classificazione è stata superata da una genotipica.

Ad oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

Tra le forme familiari quelle che più frequentemente si associano a cardiopatia ischemica prematura sono l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbetalipoproteinemia.

#### Ipercolesterolemia familiare monogenica (prevalenza 1:500)

Malattia genetica in genere dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL.

Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui ai fini diagnostici esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici

I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- *Colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl  
più*
- *Trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del probando*

(in questo caso l'indagine biomolecolare praticamente sempre conferma la diagnosi)

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl ci sono:

- *Presenza di xantomatosi tendinea nel probando  
oppure*
- *un'anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o anche se presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi*

#### Iperlipidemia combinata familiare (prevalenza 1:100)

Espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche (nello studio EUFAM se ne sono contate per 27 geni) con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle VLDL.

Eziologia non è stata ancora chiarita e 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 nella stessa famiglia (I grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli)*

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

E' indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare:

- *Escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia*
- *Escludere tutte le forme di iperlipidemie secondarie (da malattie endocrine, epato-biliari, renali, da farmaci)*

#### Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apoE2 in modo omozigote <1:10.000.

I criteri diagnostici includono:

- *Valori di colesterolemia e trigliceridemia intorno ai 400 mg/dl per entrambi  
più*
- *Presenza di banda larga (broad  $\beta$  alla elettroforesi)*

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).*

### **Avvertenza**

I centri specialisti, già identificati per le certificazioni, per le iperlipidemie possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

### ***Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta***

Nelle malattie cardiovascolari non è individuabile una causa unica. Sono noti diversi fattori che aumentano nella persona il rischio di sviluppare la malattia e predispongono l'organismo ad ammalarsi. I più importanti sono: abitudine al fumo di sigaretta, diabete, valori elevati della colesterolemia, valori elevati della pressione arteriosa, età e sesso e, inoltre, la scarsa attività fisica, l'obesità e la familiarità alla malattia.

L'entità del rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia dipende dalla combinazione dei fattori di rischio o meglio dalla combinazione dei loro livelli; il fattore più importante è l'età, pertanto il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, ma, attraverso un sano stile di vita, è possibile mantenerlo a un livello favorevole.

La nuova nota 13 stabilisce per il trattamento ipocolesterolemizzante non un valore soglia verticale ma un valore decisionale basato sul RCGA. Per convenzione internazionale è considerato a rischio elevato un paziente con rischio  $\geq 20\%$  a 10 anni.

Le carte del Progetto Cuore non consentono la valutazione del rischio cardiovascolare per la popolazione con età superiore a 70 anni. Ciò anche in assenza di una serie di studi specificatamente dedicati a questa fascia di età. Per tale motivo si ritiene che in questi casi la valutazione del rischio debba essere lasciata alla valutazione del singolo medico che terrà conto delle comorbidità.

### ***Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta***

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). La National Kidney Foundation, nello stabilire le Linee Guida per il trattamento dell'IRC, ritiene che l'incidenza di danno aterosclerotico in pazienti con IRC sia superiore a quella della popolazione generale. Per tale motivo richiede un accurato controllo dei fattori di rischio, tra cui la dislipidemia.

Per pazienti adulti con IRC in stadio 5 (GRF $<15$ ml/min o trattamento sostitutivo della funzione renale) il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita, per livelli di trigliceridi  $\geq 500$  mg/dL con fibrati, per livelli di LDL-C  $\geq 130$  mg/dL con statine a basse dosi e per livelli di LDL-C  $<100$  mg/dL, trigliceridi  $\geq 200$  mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C)  $\geq 130$  mg/dL.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici e con moderata IRC e sono in grado di rallentare la progressione della malattia renale. Viene raccomandata la riduzione del dosaggio in funzione del filtrato glomerulare.

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.

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 consigliati dalla Carta del Rischio Cardiovascolare dell'ISS e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto.

### **Evidenze disponibili**

Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che, in base alla combinazione dei 6 principali fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia), abbiano un rischio uguale o maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni. Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare elaborata dall'Istituto Superiore di Sanità. In alternativa è possibile utilizzare l'algoritmo elettronico cuore.exe dell'Istituto Superiore di Sanità, scaricabile gratuitamente dal sito del Progetto Cuore, ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Tale algoritmo è puntuale e considera in aggiunta ai sei fattori della carta la HDL-colesterolemia e la terapia antipertensiva.

Starà al giudizio del medico modulare verso il basso la stima del rischio nei pazienti ipercolesterolemici nei quali è già in atto un controllo farmacologico o non farmacologico di altri fattori di rischio (obesità, ipertensione, diabete). In tali

casi, il medico potrà decidere quale o quali trattamenti farmacologici privilegiare, anche in base ai livelli dei diversi fattori considerati, non essendo proponibile assumere medicine per ognuno di essi.

### Particolari avvertenze

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, va inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).

La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita, in prevenzione primaria, in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di Rischio Cardiovascolare elaborate dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Le Carte del Rischio dell'ISS saranno sottoposte a continua verifica ed aggiornamento e sono collegate con un progetto di ricerca denominato RiACE (Rischio Assoluto Cardiovascolare-Epidemiologia) promosso e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), per verificare nella pratica assistenziale della Medicina Generale la trasferibilità, l'applicabilità, i carichi assistenziali e gli esiti della prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

### Bibliografia

1. Anderson JW. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. *JAMA*. 2003;**290**:531-3.
2. Arner P. Is familial combined hyperlipidaemia a genetic disorder of adipose tissue? *Curr Opin Lipidol*.1997;**8**:89-94.
3. Austin MA, Brunzell JD, Fitch WL, Krauss RM. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990;**10**:520-530.
4. Austin MA, Horowitz H, Wijsman E, Krauss RM, Brunzell J. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992;**92**:67-77.
5. Babirak SP, Brown BG, Brunzell JD. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb* 1992;**12**:1176-1183.
6. Brunzell JD, Albers JJ, Chait A, Grundy SM, Groszek E, McDonald GB. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983;**24**:147-155.
7. Cullen P, Farren B, Scott J, Farrall M. Complex segregation analysis provides evidence for a major gene acting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994;**14**:1233-1249.
8. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro, DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; **279**: 1615-22.
9. 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 (Adult Treatment Panel III) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001;**285**:2486-2497.
10. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;**354**:447-455.
11. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;**52**:1544-1568
12. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; **339**: 229-34.
13. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-convertingenzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; **342**: 145-53.
14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial." *Lancet* 2002; **360**: 7-22
15. Il Progetto CUORE – Studi longitudinali. *Ital Heart J* 2004; **5**: 94S-101S
16. Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ. Low density lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia: mechanism of the multiple lipoprotein phenotypic expression. *Arteriosclerosis* 1984;**4**:614-624.
17. L. Palmieri, C. Donfrancesco, S. Giampaoli et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardio Prev* 2006; **13**:562-570
18. L. Palmieri, S. Panico, D. Vanuzzo et al. per il Gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Sup Sanità* 2004; 40(4).
19. M. Ferrario, P. Chiodini, L.E. Chambless et al. for the CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005;**19**:1-9

20. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; **102**: 1014-9.
21. National Institutes of Health. 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. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; VII-1.
22. National Institutes of Health. 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. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; II-50.
23. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamaki J, Porkka K, Laakso M, Viikari J, Ehnholm C, Taskinen MR, Peltonen L. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999; **64**: 1453-1463.
24. Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syvanne M, Lehtimäki T, Lahdenkari AT, Lahdenpera S, Ylitalo K, Antikainen M, Perola M, Raitakari OT, Kovanen P, Viikari JS, Peltonen L, Taskinen MR. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997; **133**: 245-253.
25. Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2004; **1**: 19-23.
26. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; **341**: 410-8.
27. S. Giampaoli, L. Palmieri, S. Panico et al. Favorable cardiovascular risk profile (Low Risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings on 12 Italian population samples. *Am J Epidemiol* 2006; **163**: 893-902
28. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, Keech A, Packard C, Simes J, Byington R, Furberg CD, for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; **102**: 1893-900.
29. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-9.
30. Sever PS, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; **361**: 1149-1158.
31. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-7
32. Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006; **385**: 337-51.
33. Venkatesan S, Cullen P, Pacy P, Halliday D, Scott J. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; **13**: 1110-1118.

Data aggiornamento **novembre 2006**

Prossimo aggiornamento previsto **giugno 2007**