



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
Via Cusmano, 1 – 93100 CALTANISSETTA
C.F. e P.I. 01825570854

U.O.C. Servizio Farmacie

AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI CALTANISSETTA Azienda Sanitaria Provinciale di Caltanissetta Protocollo N.0024938/2025 del 07/04/2025	U
--	----------

Trasmissione tramite

Data _____

All.

Prot. _____

Ai Distretti dell'ASP di Caltanissetta

All'Ordine Provinciale dei Medici di Caltanissetta

E p.c. Alla Direzione Sanitaria ASP Caltanissetta

LORO SEDI

OGGETTO: Precisazioni sulla prescrizione di farmaci ipolipidemizzanti soggetti a NOTA 13

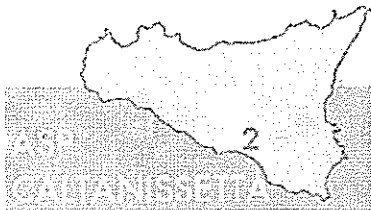
In riferimento al D.A.2024/20 "Soglie prescrittive biennio 2024-2025", e dovendo procedere a monitoraggi sempre più puntuali e frequenti dell'appropriatezza prescrittiva e della spesa farmaceutica, appare utile effettuare qualche puntualizzazione sulla prescrivibilità in regime SSN dei farmaci appartenenti alla categoria ATC C10, "sostanze modificatrici dei lipidi", oggetto, insieme ad altre categorie di farmaci, del sopracitato D.A. .

In merito alla appropriatezza prescrittiva, di seguito si riportano le attuali regole prescrittive da seguire ai fini della valutazione della prescrivibilità /erogabilità a carico del SSN dei farmaci soggetti a NOTA AIFA 13 in riferimento ai valori di C-LDL e della Classe di Rischio Cardiovascolare.

Secondo le ultime linee guida ESC/EAS del 2019 nei pazienti a rischio alto si è passati da un target di c-LDL < 100 mg/dL nel 2016 a < 70 mg/dL nel 2019, in associazione a una riduzione >50% rispetto al valore di c-LDL basale. Nei pazienti a rischio molto alto (rischio di evento cardiovascolare fatale a 10 anni >10%), si è passati da un target di c-LDL <70 mg/dl a <55 mg/dl.

U.O.C. Servizio Farmacie
Via G. Cusmano, 1 - 93100 Caltanissetta
T.+39 0934 506193 – 506113 – 506191
T. Segreteria +39 0934 506036

farmaspesa@asp.ci.it
segreteria.farmacie@asp.ci.it
PEC: farmaspesa@pec.asp.ci.it



AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE
Via Cusmano, 1 – 93100 CALTANISSETTA
C.F. e P.I. 01825570854

U.O.C. Servizio Farmacie

Nei pazienti che presentano un secondo evento cardiovascolare entro due anni nonostante terapia medica massima tollerata con statine (rischio estremo), si può considerare un target <40 mg/dl.

Tuttavia, si evidenzia che il testo della nota AIFA 13 ad oggi non è stato ancora aggiornato ed è consultabile al seguente link

https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728026/Determina_19_01_2013_nota13.pdf (allegato in forma cartacea)

In Italia i farmaci ipolipemizzanti vengono prescritti dai MMG e/o dagli specialisti dotati di ricettario, in conformità alla Nota AIFA 13, che ne limita la rimborsabilità per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Nella Nota 13 i farmaci ipolipemizzanti sono classificati in base a tre parametri:

- 1- tipologia di dislipidemia da trattare (primo, secondo o terzo livello);
- 2- raggiungimento del target terapeutico;
- 3- tollerabilità.

Appare opportuno ricordare che il trattamento di prima linea deve sempre prevedere un adeguamento dello stile alimentare e di vita, ed il trattamento farmacologico consente l'impiego di una statina alla quale successivamente, al controllo del valore di C-LDL, può essere aggiunto un secondo farmaco secondo lo schema riportato in nota AIFA al seguente link <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728026/nota-13.pdf>, che si allega in supporto cartaceo.

Al fine di ottemperare alla normativa vigente e nell'ottica di limitare le inapproprietezze prescrittive e migliorare l'impiego delle risorse economiche si raccomanda la collaborazione tra Specialisti e MMG.

Si rimane a disposizione per ogni eventuale necessità di confronto.

Il Dirigente Farmacista

Dr.ssa Maria Gellina

Il Diretto U.O.C. Farmacie

Dr.ssa M.C. Bellio

**Aggiornamento della Nota AIFA 13 di cui alla determinazione AIFA n. DG 560 del 01/12/2022****IL DIRETTORE GENERALE**

Visto l'art. 48 del decreto legge 30 settembre 2003, n. 269, recante "Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici", convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia Italiana del Farmaco e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e Produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e delle Finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della Salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana – Serie Generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso "Regolamento");

Visto il decreto del Ministro della Salute del 15 gennaio 2020, con cui il Dott. Nicola Magrini è stato nominato Direttore Generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente "Interventi correttivi di finanza pubblica", con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano";

Vista la determinazione AIFA del 29 ottobre 2004 "Note AIFA 2004 - Revisione delle note CUF", pubblicata nel Supplemento Ordinario alla Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana del 4 novembre 2004, Serie Generale, n. 259;

Vista la determinazione AIFA del 4 gennaio 2007 "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento Ordinario n. 6;

Vista la determinazione AIFA n. DG 560/2022 del 01/12/2022 di "Aggiornamento della Nota AIFA 13 di cui alla determinazione AIFA n. 191 del 06/05/2022", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 286 del 07/12/2022;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva Tecnico-Scientifica nella sua seduta del 07-09/11/2022, con cui si è ritenuto di aggiornare la Nota AIFA 13;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'Allegato alla presente determinazione, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'Allegato alla determinazione AIFA n. DG 560/2022 del 01/12/2022, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 13,

DETERMINA

ART. 1 (aggiornamento Nota 13)

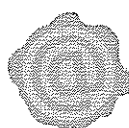
L'Allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 13, annesso alla determinazione AIFA n. DG 560/2022 del 01/12/2022, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 286 del 07/12/2022.

ART. 2 (disposizioni finali)

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, lì

**Il Direttore Generale
Nicola Magrini**



MAGRINI NICOLA
AIFA - AGENZIA
ITALIANA DEL
FARMACO
2.10.3.1 Direttore
19.01.2023 17:45:22
GMT+00:00

Precisazioni

La categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL.

Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score $\geq 5\%$ e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score $\geq 10\%$, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

Ipolipemizzanti:

Fibrati:

- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

Statine:

- simvastatina
- pravastatina
- fluvastatina
- lovastatina
- atorvastatina
- rosuvastatina

Altri:

- PUFA-N3
- ezetimibe

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico
CATEGORIE DI RISCHIO*		Trattamento di 1° livello
Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi
Pazienti con rischio moderato: - score 4-5%	Colesterolo LDL < 115	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)
Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)
		rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)
		Preferenzialmente atorvastatina se

Pazienti con rischio molto alto: - score $\geq 10\%$	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50% atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§ rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituata) (**)
PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI			
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		fibrati^	

(°) La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL > 70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL > 100 mg/dL.

(*) Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0-1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita.

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia § Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥ 40 mg).

^ Il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

DISLIPIDEMIA	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello	Trattamento di 3° livello
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina(**)	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti agli acidi biliari
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina PUFA-N3 ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	
DISBETALIPOPROTEINEMIA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) fibrati	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti agli acidi biliari
IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	fibrati PUFA N3	fibrati in associazione a PUFA N3	

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave

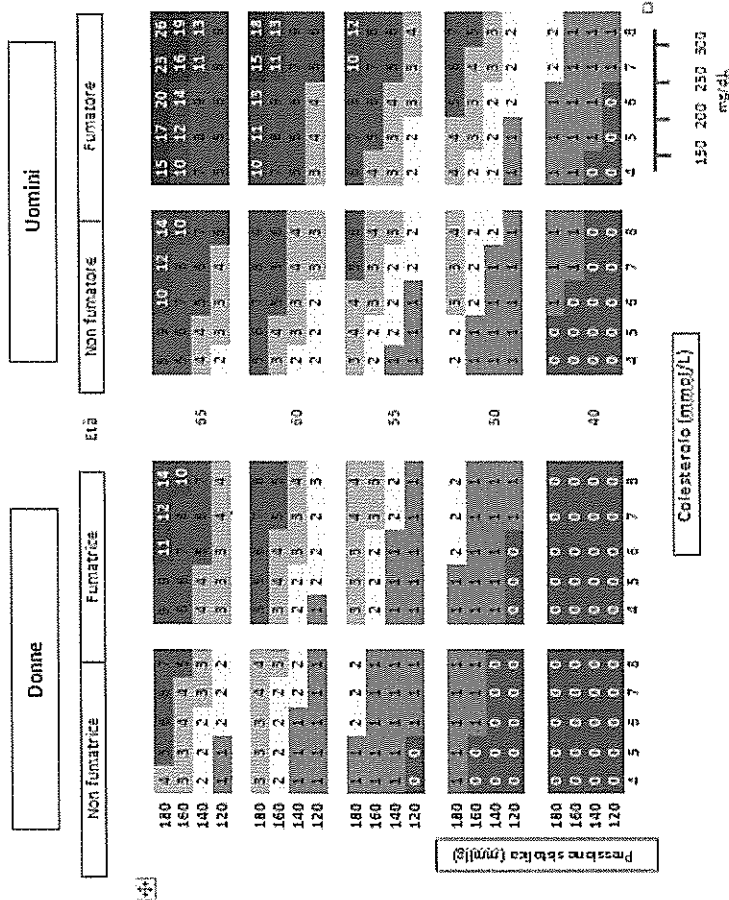
	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
• per livelli di Trigliceridi ≥ 500 mg/dL	PUFA-N3
• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	I ^a scelta: simvastatina + ezetimibe II ^a scelta: altre statine a minima escrezione renale ⁴

Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
<u>Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi</u>	Statine considerando con la massima attenzione l'interferenza con il trattamento antiretrovirale altamente attivo (HAART). Fibrati nel caso sia predominante l'iperTG Ezetimibe in monoterapia per i pazienti che non tollerano il trattamento con statine o non possono eseguirlo.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).

Carta del rischio



Rischio di eventi CV entro 10 anni
2-15%
15-10%
10-5%
5-3%
3-1%
1%
<1%

Approfondimenti e basi teoriche della nota

1. Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e ipercolesterolemia poligenica

La tabella in box definisce i criteri per l'ammissione iniziale dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico (TT) e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento rimborsabile.

Solo dopo tre mesi di dieta e di modifica dello stile di vita adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le dislipidemie dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo) si può valutare l'inizio della terapia farmacologica. La terapia dovrebbe tuttavia essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di LDL-C >100 mg/dL.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come la modifica dello stile di vita. E' inoltre raccomandabile, nell'ambito di ciascuna classe di farmaci, la scelta dell'opzione terapeutica meno costosa.

Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il trattamento di prima scelta per la terapia d'ingresso. E' sempre necessario assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione. L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo LDL e/o della riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL o abbia indotto effetti collaterali.

Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente con l'obiettivo di prevenire gli eventi CV, sarà essenziale il monitoraggio clinico per poter documentare il momento e le cause che richiedono la sostituzione della terapia o la sua associazione con altri farmaci.

Per i pazienti con dislipidemia aterogenica (TG>200 mg/dL, HDL<34 mg/dL) e per quelli con ipertrigliceridemia i farmaci di seconda linea da somministrare in associazione alle statine sono i fibrati. Tra questi, il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

La nota 13 ha riconsiderato, su aggiornate basi farmaco-terapeutiche, il ruolo dell'associazione tra ezetimibe e statine; infatti l'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo e che, utilizzato in monoterapia, riduce i livelli di LDL-C dal 15% al 22% dei valori di base.

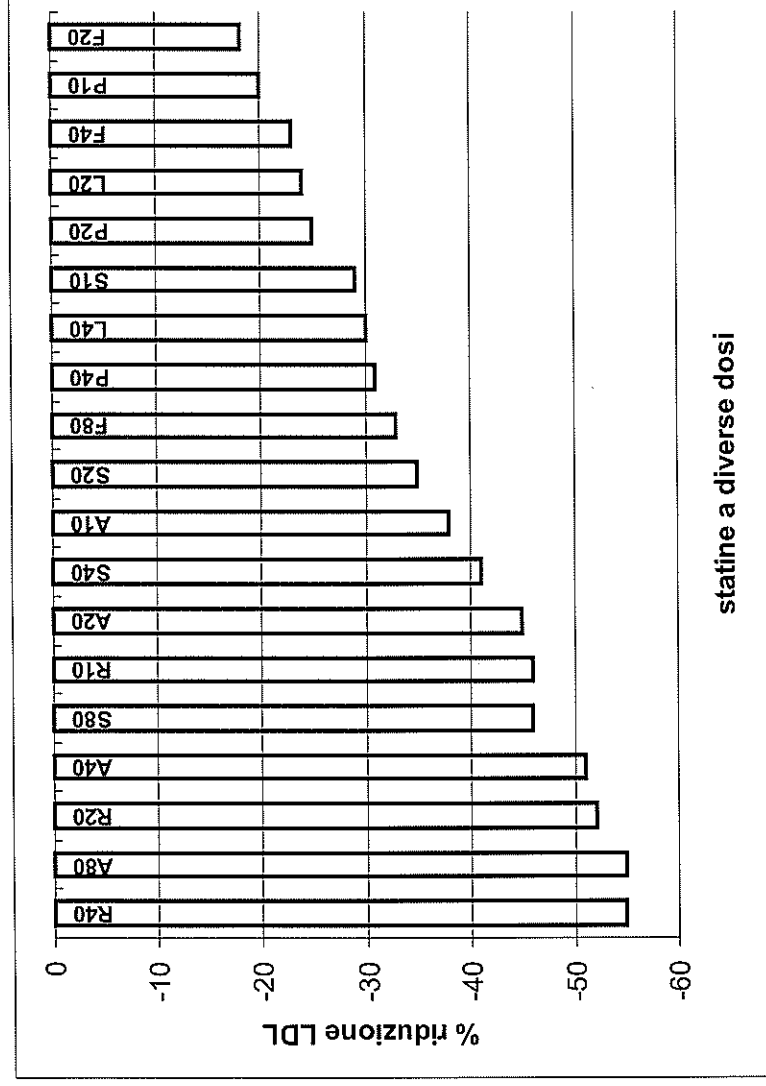
Mentre il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è, perciò, molto limitato, l'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale; l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo tende ad aumentare la sua biosintesi a livello epatico.

Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione a una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C (indipendentemente dalla statina utilizzata e dalla sua posologia) del 15%-20%. Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine sia in forma preconstituita che estemporanea è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali le statine a dose considerata ottimale non consentono di raggiungere il target terapeutico.

Nei pazienti che siano intolleranti alle statine è altresì ammessa, a carico del SSN, la monoterapia con ezetimibe.

La seguente figura presenta l'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.

Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006).



I principi attivi più efficaci sono sulla sinistra del grafico (A=atorvastatina, F=fluvastatina, P=pravastatina, R=rosuvastatina, S=simvastatina, L=lovastatina). La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco.

Classificazione in base al livello di rischio

In accordo con le Linee Guida dell'ESC/EAS per il trattamento della dislipidemia, e dei successivi aggiornamenti (Atherosclerosis, 2012), è stato possibile procedere a una stratificazione del rischio (e relativa identificazione del TT) come di seguito specificato.

I pazienti con risk score $\leq 1\%$ per CVD fatale a 10 anni (vedi carta del rischio allegata) sono considerati a rischio basso. Il trattamento di tali pazienti consiste nella modifica dello stile di vita. I pazienti con risk score $> 1\%$ e $< 4\%$ sono da considerare a rischio medio; per tali pazienti è indicata la modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi prima di prendere in esame il trattamento farmacologico. I pazienti con risk score 4-5% sono considerati a rischio moderato.

Sono da considerare pazienti a rischio alto, oltre a coloro che presentano un risk score $\geq 5\%$ e $< 10\%$ per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari o con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, e i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). Sono infine da considerarsi individui a rischio molto alto, oltre ai soggetti con uno score $\geq 10\%$, i pazienti con malattia coronarica (CHD), stroke ischemico, arteriopatie periferiche (PAD), pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria), i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

Particolari categorie di pazienti

Pazienti di età > 65 anni.

In accordo alle raccomandazioni delle linee guida, in considerazione dei risultati dello studio PROSPER, nonché delle metanalisi in cui è stata valutata l'efficacia delle statine nei pazienti anziani, il trattamento con farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con età > 65 anni con aumentato rischio cardiovascolare è da considerarsi rimborsabile dal SSN. La rimborsabilità si intende estesa, in prevenzione primaria, fino agli 80 anni. Oltre tale età, invece, non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del trattamento. Nei pazienti con età > 65 anni ma con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è a carico del SSN per definizione, dovendosi considerare questi pazienti in prevenzione secondaria.

- ❖ Per quanto riguarda i pazienti diabetici va considerato che in questa tipologia di pazienti le LDL sono impoverite in colesterolo e arricchite in trigliceridi; pertanto il dosaggio del colesterolo LDL non fornisce una adeguata informazione sul suo reale valore e quindi anche sul TT che deve essere raggiunto. In questi pazienti dovrebbe quindi essere considerato anche il dosaggio dell'ApoB sia per stabilire il momento di inizio della terapia, sia per quanto riguarda il TT da raggiungere (≤ 80 mg/dl nei pazienti diabetici). L'ApoB infatti è indicativo del numero di particelle circolanti dato che ogni particella di LDL contiene una molecola di ApoB. Il dosaggio dell'ApoB sarebbe utile anche nei soggetti con sindrome metabolica e nei pazienti con insufficienza renale cronica. Il colesterolo non HDL, inoltre, la cui determinazione può essere utile se non è possibile il dosaggio dell'Apo B, si calcola facilmente dal colesterolo totale (TC) meno HDL-C.
- ❖ Anche isolati elevati livelli di trigliceridi costituiscono un fattore di rischio. Recenti meta-analisi hanno infatti dimostrato che l'aumento dei trigliceridi aumenta il rischio CV anche dopo aggiustamento per le variabili interferenti incluso il colesterolo HDL. Le ragioni del rischio associate ad una trigliceridemia > 150 mg/dl sono verosimilmente da attribuire a 2 fattori: 1) persistenza in circolo di lipoproteine post/prandiali ad alta potenzialità aterogena per l'elevato contenuto in colesterolo e captazione da parte dei macrofagi; 2) modificazioni composite che inducono sulle altre lipoproteine in particolare sulle LDL.

Altre categorie di pazienti a rischio sono le seguenti:

- ❖ Pazienti con livelli elevati di LP(a) > 50 mg/dl
- ❖ Pazienti con HDL basse (< 40 mg/dl M e < 50 mg/dl F). Si consideri a tale proposito che più del 50% dei pazienti con coronaropatia documentata ha bassi livelli di HDL.

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.

Tra le dislipidemie familiari dominanti e recessive che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemica prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti (ADH1, ADH2, ADH3) e recessive, l'iperlipidemia familiare combinata (FCH), la disbetalipoproteinemia e le gravi iperchilomicronemie/ipertrigliceridemie, come indicate nel box con il relativo difetto genico. In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia a valori più bassi possibile.

Rimandando alle Linee Guida dell'ESC/EAS per una descrizione più dettagliata dei criteri diagnostici, ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 13 si riportano di seguito i principali criteri clinici per la diagnosi delle forme familiari più comuni.

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 (oggi possibili presso centri specializzati), 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 di una diagnosi 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:

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

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

Per il trattamento ipocolesterolemizzante dei pazienti con insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73m²) è necessario prestare attenzione alla scelta della terapia a seconda del grado di insufficienza renale.

Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti con insufficienza renale cronica, di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale.

Tutte le statine sono prevalentemente escrete attraverso il fegato nelle vie biliari e quindi con le feci nell'intestino. Una parte minore, meno del 13 %, viene eliminata attraverso il rene, in percentuale diversa a seconda della statina (*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1996, pag. 887).

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 recente 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.

Iperlipidemia indotta da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLDL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati:

- 1 nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina,
- 2 nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.
- 3 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 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.

Nei pazienti in trattamento con farmaci anti-retrovirali il trattamento con simvastatina è controindicato.

E' stato dimostrato che gli inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo ed exemestane) possono aumentare il livello del colesterolo sierico in meno del 7% dei pazienti trattati. Poiché l'anastrozolo a dosi molto elevate è un inibitore del CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C8/9 e il letrozolo è un modesto inibitore del CYP2C19, se tali inibitori dell'aromatasi sono associati alla rosuvastatina, si può osservare una ridotta attivazione o un ridotto metabolismo della rosuvastatina. Essendo la pravastatina un debole induttore del CYP3A4 riduce i livelli plasmatici dei su citati inibitori dell'aromatasi.

Prosecuzione del trattamento con statine nell'ambito di terapie di combinazione con farmaci non ipolipemizzanti.

Sono ammesse alla rimborsabilità le seguenti combinazioni di principi attivi a dose fissa limitatamente a pazienti adulti affetti da dislipidemie già incluse nella Nota 13 ed esclusivamente nei casi in cui il paziente sia già adeguatamente trattato e controllato dall'assunzione contemporanea ed estemporanea dei medesimi principi attivi, agli stessi dosaggi, presenti nelle combinazioni fisse, in aderenza alle indicazioni terapeutiche riportate nei rispettivi RCP

- atorvastatina, perindopril e amlodipina
- rosuvastatina e amlodipine
- rosuvastatina e acido acetilsalicilico
- rosuvastatina e ramipril
- ramipril, amlodipina e atorvastatina

Bibliografia

- Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5
- Brunzell JD Hypertriglyceridemia *N Engl J Med* 2007; 357:1009-1017
- Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*. 2010 Jul 20;122(3):300-10.
- Cooney MT, Kotseva K, Dudina A, De Backer G, Wood D, Graham I. Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease : a report from the EUROASPIRE III investigators. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Apr 18.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.
- European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 223 (2012) 1-68.
- Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407. Epub 2009 Mar 30. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1450.
- Ferns G, Ketis V, Griffin B. Investigation and management of hypertriglyceridaemia. 1. *Clin Pathol*. 2008 Nov;61(11):1174-83.
- Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1996
- "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" NHS Foundation Trust (2006).
- Leaf DA Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med*. 2008 Jan;121(1):10-2.
- Naoumova RP Soutar AK Mechanisms of Disease: Genetic Causes of Familial Hypercholesterolemia *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* CME. 2007;4(4):214-225.
- Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Harttala J, Ylitalo K, Pihlajamäki 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.
- Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without Knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Am. Intern Med*. 2009;150:474-84

Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994 Oct;15(10):1300-31.

Porikka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syväne M, Lehtimäki T, Lahdenperä 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.

Reiner Z, Catapano AL, de Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart Journal*, 2011; 32:1769-1818.

Schenner MT, Sieverding P, Shekelle PG: Delivery of genomic medicine for common chronic adult disease: a systematic review. *JAMA*, 2008;299:1320-34,

Soutar AR Rare genetic causes of autosomal dominant or recessive hypercholesterolaemia IUBMB Life Volume 62, Issue 2, pages 125–131, February 2010

Suviolahti E, Lijja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006;385:337-51.

Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010 May 8;375(9726):1634-9

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.

Wierzbicki AS, Humphries ES, Minhas R Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance BMJ 2008; 337:a1095

NOTA 13

Ipolepizzanti		
Fibrati	Statine	Altri
• bezafibrato • fenofibrato • gemfibrozil	• simvastatina • pravastatina • fluvastatina • lovastatina • atorvastatina • rosuvastatina	• PUFA-N3 • ezetimibe

PRECISAZIONI

La categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL. Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score $\geq 5\%$ e <10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score $\geq 10\%$, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di d'anno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

**Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi°,
e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo**

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dL)	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
CATEGORIE DI RISCHIO*		Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello
Pazienti con rischio medio: score 2-3%	Colesterolo LDL <130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina (**)

Pazienti con rischio moderato: score 4-5%	Colesterolo LDL <115	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina (**)	
Pazienti con rischio alto: score >5% <10%	Colesterolo LDL <100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina (**) Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione del colesterolo LDL >50%	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)
Pazienti con rischio molto alto: score ≥10%	Colesterolo LDL <70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina (**) rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)
PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI			
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (>200mg/dL)		fibrati [^]	

(*) La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL.

(*) Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0-1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita.

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia

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

^ Il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

DISLIPIDEMIA	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento di 1° livello	Trattamento di 2° livello	Trattamento di 3° livello
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina (**)	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina (**)	rosuvastatina PUFA-N3 ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	
DISBETALIPOPROTEINEMIA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina (**) fibrati	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	fibrati PUFA N3	fibrati in associazione a PUFA N3	

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica moderata e grave

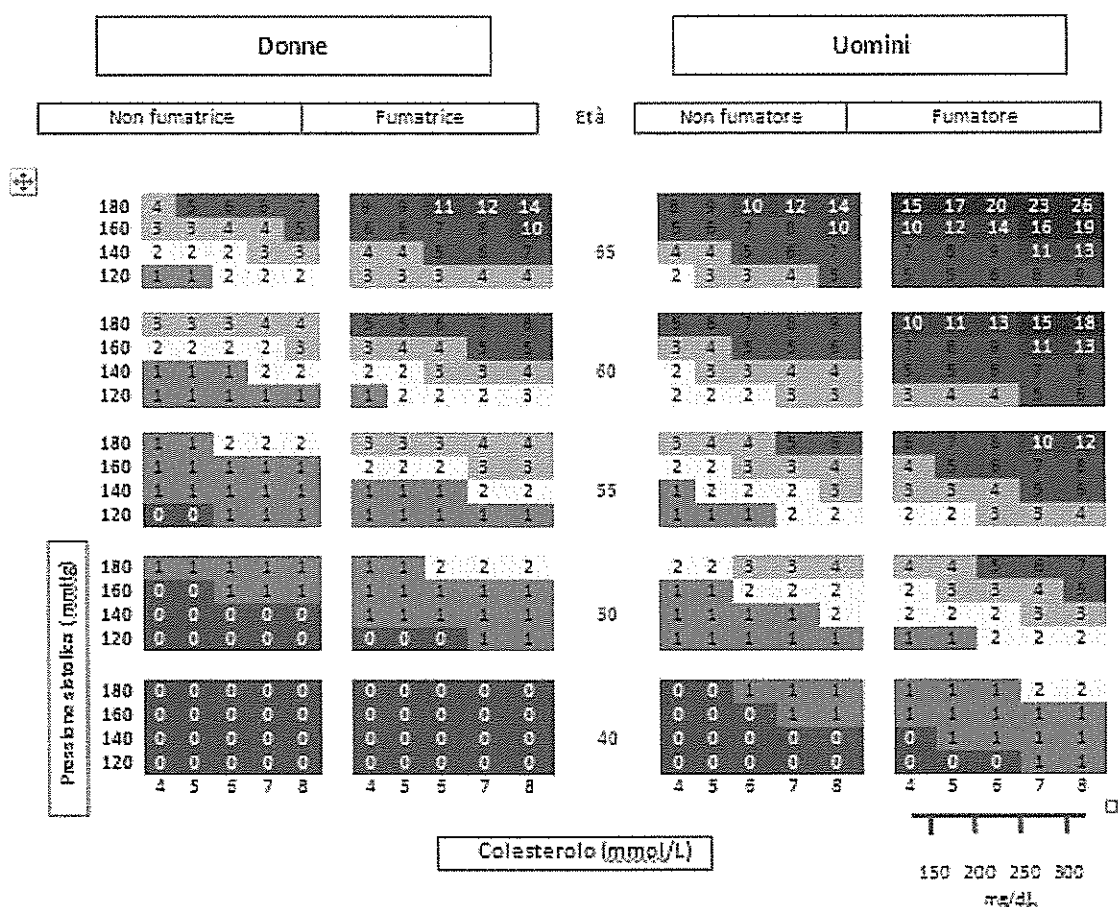
	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
• per livelli di Trigliceridi ≥ 500 mg/dL	PUFA-N3
• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	I scelta: simvastatina + ezetimibe II scelta: altre statine a minima escrezione renale*

Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo

	Farmaci prescrivibili a carico del SSN
Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi	Statine considerando con la massima attenzione l'interferenza con il trattamento antiretrovirale altamente attivo (HAART). Fibrati nel caso sia predominante l'iperTG. Ezetimibe in monoterapia per i pazienti che non tollerano il trattamento con statine o non possono eseguirlo.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, etc.).

Carta del rischio



Rischio di eventi CV fetali a 10 anni	
	≥15%
	10-14%
	5-9%
	3-4%
	2%
	1%
	<1%

APPROFONDIMENTI E BASI TEORICHE DELLA NOTA

1. Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta e ipercolesterolemia poligenica

La tabella in box definisce i criteri per l'ammissione iniziale dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico (TT) e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento rimborsabile. Solo dopo tre mesi di dieta e di modifica dello stile di vita adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le dislipidemie dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo) si può valutare l'inizio della terapia farmacologica. La terapia dovrebbe tuttavia essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL >70 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di LDL-C >100 mg/dL.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale così come la modifica dello stile di vita. È inoltre raccomandabile, nell'ambito di ciascuna classe di farmaci, la scelta dell'opzione terapeutica meno costosa.

Accanto a ciascun target terapeutico la Nota 13 identifica il trattamento di prima scelta per la terapia d'ingresso. È sempre necessario assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione. L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo LDL e/o della riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL o abbia indotto effetti collaterali.

Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente con l'obiettivo di prevenire gli eventi CV, sarà essenziale il monitoraggio clinico per poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la sua associazione con altri farmaci.

Per i pazienti con dislipidemia aterogenica (TG>200 mg/dL, HDL<34 mg/dL) e per quelli con ipertrigliceridemia i farmaci di seconda linea da somministrare in associazione alle statine sono i fibrati. Tra questi, il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza di uso nei pazienti in terapia con statine; la combinazione di statine e gemfibrozil è invece associata ad un aumentato rischio di miopatia.

La Nota 13 ha riconsiderato, su aggiornate basi farmaco-terapeutiche, il ruolo dell'associazione tra ezetimibe e statine; infatti l'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo e che, utilizzato in monoterapia, riduce i livelli di LDL-C dal 15% al 22% dei valori di base. Mentre il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è, perciò, molto limitato, l'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale; l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo tende ad aumentare la sua biosintesi a livello epatico.

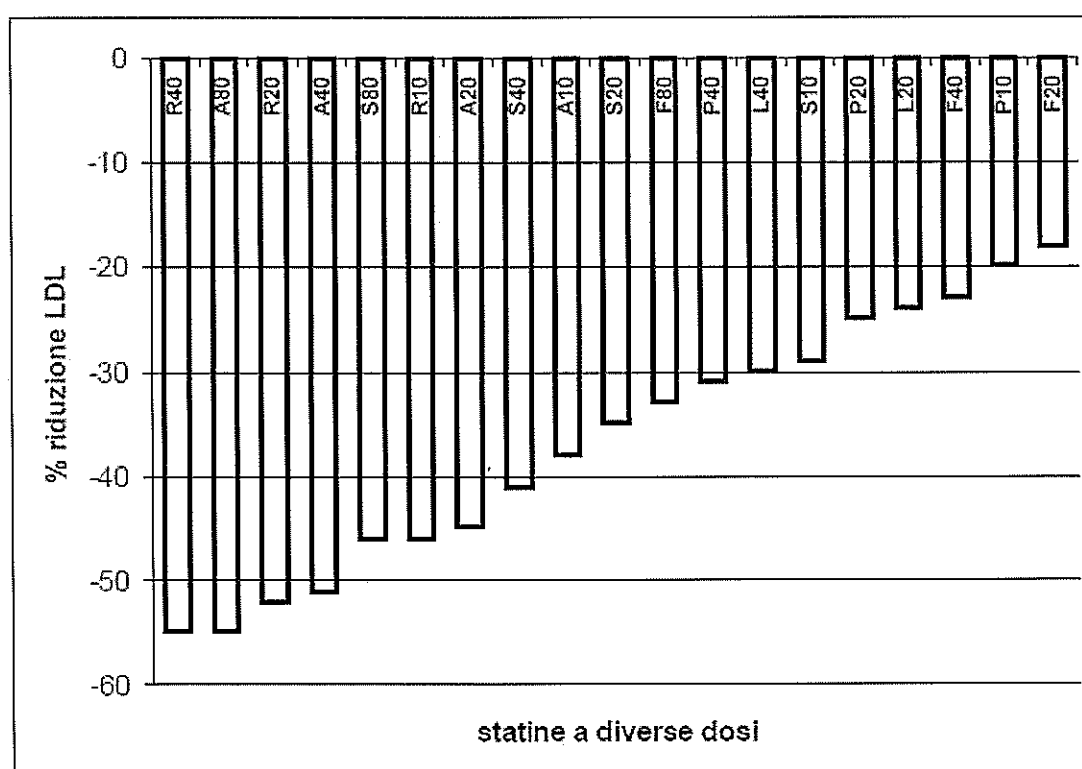
Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione a una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C (indipendentemente dalla statina utilizzata e dalla sua posologia) del

15%-20%. Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine sia in forma precostituita che estemporanea è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali le statine a dose considerata ottimale non consentono di raggiungere il target terapeutico.

Nei pazienti che siano intolleranti alle statine è altresì ammessa, a carico del SSN, la monoterapia con ezetimibe.

La seguente figura presenta l'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.

Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006).



I principi attivi più efficaci sono sulla sinistra del grafico (A=atorvastatina; F=fluvastatina; P=pravastatina; R=rosuvastatina; S=simvastatina; L=lovastatina). La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco.

Classificazione in base al livello di rischio

In accordo con le Linee Guida dell'ESC/EAS per il trattamento della dislipidemia, e dei successivi aggiornamenti (Atherosclerosis, 2012), è stato possibile procedere a una stratificazione del rischio (e relativa identificazione del TT) come di seguito specificato. I pazienti con risk score $\leq 1\%$ per CVD fatale a 10 anni (vedi carta del rischio allegata) sono considerati a rischio basso. Il trattamento di tali pazienti consiste nella modifica dello stile di vita. I pazienti con risk score $>1\%$ e $<4\%$ sono da considerare a rischio medio; per tali pazienti è indicata la modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi prima di prendere in esame il trattamento farmacologico. I pazienti con risk score 4-5% sono considerati a rischio moderato.

Sono da considerare pazienti a rischio alto, oltre a coloro che presentano un risk score $\geq 5\%$ e $< 10\%$ per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari o con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, e i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²). Sono infine da considerarsi individui a rischio molto alto, oltre ai soggetti con uno score $\geq 10\%$, i pazienti con malattia coronarica (CHD), stroke ischemico, arteriopatie periferiche (PAD), pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria), i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

Particolari categorie di pazienti

Pazienti di età > 65 anni.

In accordo alle raccomandazioni delle linee guida, in considerazione dei risultati dello studio PROSPER, nonché delle metanalisi in cui è stata valutata l'efficacia delle statine nei pazienti anziani, il trattamento con farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con età > 65 anni con aumentato rischio cardiovascolare è da considerarsi rimborsabile dal SSN. La rimborsabilità si intende estesa, in prevenzione primaria, fino agli 80 anni. Oltre tale età, invece, non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del trattamento. Nei pazienti con età > 65 anni ma con evidenza di malattia coronarica, vascolare o diabete mellito la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è a carico del SSN per definizione, dovendosi considerare questi pazienti in prevenzione secondaria.

- Per quanto riguarda i pazienti diabetici va considerato che in questa tipologia di pazienti le LDL sono impoverite in colesterolo e arricchite in trigliceridi; pertanto il dosaggio del colesterolo LDL non fornisce una adeguata informazione sul suo reale valore e quindi anche sul TT che deve essere raggiunto. In questi pazienti dovrebbe quindi essere considerato anche il dosaggio dell'ApoB sia per stabilire il momento di inizio della terapia, sia per quanto riguarda il TT da raggiungere (≤ 80 mg/dL nei pazienti diabetici). L'ApoB infatti è indicativo del numero di particelle circolanti dato che ogni particella di LDL contiene una molecola di ApoB. Il dosaggio dell'ApoB sarebbe utile anche nei soggetti con sindrome metabolica e nei pazienti con insufficienza renale cronica. Il colesterolo non HDL, inoltre, la cui determinazione può essere utile se non è possibile il dosaggio dell'ApoB, si calcola facilmente dal colesterolo totale (TC) meno HDL-C.
- Anche isolati elevati livelli di trigliceridi costituiscono un fattore di rischio. Recenti meta-analisi hanno infatti dimostrato che l'aumento dei trigliceridi aumenta il rischio CV anche dopo aggiustamento per le variabili interferenti incluso il colesterolo HDL. Le ragioni del rischio associate ad una trigliceridemia > 150 mg/dL sono verosimilmente da attribuire a 2 fattori: 1) persistenza in circolo di lp remnants post/prandiali ad alta potenzialità aterogena per l'elevato contenuto in colesterolo e captazione da parte dei macrofagi; 2) modificazioni compositive che inducono sulle altre lp in particolare sulle LDL.

Altre categorie di pazienti a rischio sono le seguenti:

- Pazienti con livelli elevati di LP(a) >50 mg/dL
- Pazienti con HDL basse (<40 mg/dL M e <50 mg/dL F). Si consideri a tale proposito che più del 50% dei pazienti con coronaropatia documentata ha bassi livelli di HDL

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. È essenziale per la diagnosi di dislipidemia familiare escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci.

Tra le dislipidemie familiari dominanti e recessive che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemica prematura, vanno ricordate le ipercolesterolemie familiari autosomiche dominanti (ADH1, ADH2, ADH3) e recessive, l'iperlipidemia familiare combinata (FCH), la disbetalipoproteinemia e le gravi iperchilomicronemie/ipertigliceridemie, come indicate nel box con il relativo difetto genico. In tutti questi pazienti l'obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia a valori più bassi possibile. Rimandando alle Linee Guida dell'ESC/EAS per una descrizione più dettagliata dei criteri diagnostici, ai fini dell'appropriatezza prescrittiva dei medicinali in Nota 13 si riportano di seguito i principali criteri clinici per la diagnosi delle forme familiari più comuni.

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 (oggi possibili presso centri specializzati), 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 ApoB-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 di una diagnosi 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)

Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

Per il trattamento ipocolesterolemizzante dei pazienti con insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73m²) è necessario prestare attenzione alla scelta della terapia a seconda del grado di insufficienza renale. Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari nei pazienti con insufficienza renale cronica, di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale.

Tutte le statine sono prevalentemente escrete attraverso il fegato nelle vie biliari e quindi con le feci nell'intestino. Una parte minore, meno del 13 %, viene eliminata attraverso il rene, in percentuale diversa a seconda della statina (*Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1996, pag. 887).

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 recente 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.

Iperlipidemia indotte da farmaci

(immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLDL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati:

1. nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina;
2. nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato;
3. 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 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.

Nei pazienti in trattamento con farmaci anti-retrovirali il trattamento con simvastatina è controindicato. È stato dimostrato che gli inibitori dell'aromatasi (anastrozolo, letrozolo ed exemestane) possono aumentare il livello del colesterolo sierico in meno del 7% dei pazienti trattati. Poiché l'anastrozolo a dosi molto elevate è un inibitore del CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C8/9 e il letrozolo è un modesto inibitore del CYP2C19, se tali inibitori dell'aromatasi sono associati alla rosuvastatina, si può osservare una ridotta attivazione o un ridotto metabolismo della rosuvastatina. Essendo la pravastatina un debole induttore del CYP3A4 riduce i livelli plasmatici dei su citati inibitori dell'aromatasi.

PROSECUZIONE DEL TRATTAMENTO CON STATINE NELL'AMBITO DI TERAPIE DI COMBINAZIONE CON FARMACI NON IPOLIPEMIZZANTI

Sono ammesse alla rimborsabilità le seguenti combinazioni di principi attivi a dose fissa limitatamente a pazienti adulti affetti da dislipidemie già incluse nella Nota 13 ed esclusivamente nei casi in cui il paziente sia già adeguatamente trattato e controllato dall'assunzione contemporanea ed estemporanea dei medesimi principi attivi, agli stessi dosaggi, presenti nelle combinazioni fisse, in aderenza alle indicazioni terapeutiche riportate nei rispettivi RCP:

- atorvastatina, perindopril e amlodipina
- rosuvastatina e amlodipina
- rosuvastatina e acido acetilsalicilico
- rosuvastatina e ramipril
- ramipril, amlodipina e atorvastatina

Bibliografia

1. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-5.
2. Brunzell JD Hypertriglyceridemia *N Engl J Med* 2007; 357:1009-1017.
3. Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham IM. Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention: do they differ? Do they make a difference? Can we see the future? *Circulation*. 2010 Jul 20;122(3):300-10.
4. Cooney MT, Kotseva K, Dudina A, De Backer G, Wood D, Graham I. Determinants of risk factor control in subjects with coronary heart disease: a report from the EUROASPIRE III investigators. *Eur J Prev Cardiol*. 2012 Apr 18.
5. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.
6. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 223 (2012) 1-68.
7. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407. Epub 2009 Mar 30. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1450.
8. Ferns G, Ketis V, Griffin B. Investigation and management of hypertriglyceridaemia. 1. *Clin Pathol*. 2008 Nov;61(11):1174-83.
9. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 1996.
10. "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" NHS Foundation Trust (2006).
11. Leaf DA Chylomicronemia and the chylomicronemia syndrome: a practical approach to management. *Am J Med*. 2008 Jan;121(1):10-2.
12. Naoumova RP, Soutar AK Mechanisms of Disease: Genetic Causes of Familial Hypercholesterolemia *Nat Clin Pract Cardiovasc Med CME*. 2007;4(4):214-225.
13. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamäki 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.
14. Paynter NP, Chasman DI, Buring JE, et al. Cardiovascular disease risk prediction with and without knowledge of genetic variation at chromosome 9p21.3. *Am. Intern Med*. 2009;150:474-84.

15. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J*. 1994 Oct;15(10):1300-31.
16. 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.
17. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart Journal*, 2011; 32:1769-1818.
18. Schenker MT, Sieverding P, Shekelle PG: Delivery of genomic medicine for common chronic adult disease: a systematic review. *JAMA*, 2008;299:1320-34.
19. Soutar AR Rare genetic causes of autosomal dominant or recessive hypercholesterolaemia *IUBMB Life* Volume 62, Issue 2, pages 125–131, February 2010.
20. Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006;385:337-51.
21. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010 May 8;375(9726):1634-9.
22. 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.
23. Wierzbicki AS, Humphries ES, Minhas R Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance *BMJ* 2008; 337:a1095.