



Regione
Lombardia

ASL Milano 2

PROTOCOLLI DI FARMACOUTILIZZAZIONE
REVISIONE 2011 *(Luglio 2011)*

L'ASL della Provincia di Milano Due ha avviato già dal 2004 un percorso condiviso con i medici prescrittori (MMG/PLS e specialisti di Strutture accreditate) volto all'uso appropriato del farmaco.

In particolare sono state prese in considerazione alcune classi terapeutiche ad alto impatto clinico ed economico (Antisecretivi, Antinfiammatori non steroidei, Antibatterici, Statine).

La presenza ed i sempre nuovi inserimenti, all'interno di queste classi terapeutiche, di farmaci a brevetto scaduto, rende indispensabile una revisione dei protocolli di farmacoutilizzazione a suo tempo condivisi quali utile strumento di governo clinico. L'utilizzo, laddove clinicamente risulta possibile, del farmaco a brevetto scaduto, infatti, permette di liberare risorse per il SSN da dedicare al rimborso di farmaci maggiormente innovativi e generalmente più costosi.

Il percorso di revisione dei protocolli di farmacoutilizzazione ha visto l'insediamento di un tavolo tecnico composto da MMG, specialisti ospedalieri del territorio, farmacisti e medici ASL.

Il documento condiviso contiene la revisione delle raccomandazioni cliniche e prescrittive per le classi farmacologiche sopra citate, alle quali è stato aggiunto il protocollo di farmacoutilizzazione delle Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM).

Inoltre sul sito della ASL MI 2 e delle strutture accreditate è consultabile il Prontuario alla Dimissione con revisione a Maggio 2011.

**FARMACI APPARTENENTI AL GRUPPO ATC A01B
(ANTISECRETIVI)**

PATOLOGIA	DOSAGGIO E DURATA DELLA TERAPIA	OSSERVAZIONI
Ulcera duodenale o gastrica positiva per helicobacter pilori: durata trattamento 4 settimane, occasionalmente 6 settimane (NOTA AIFA n. 48)	IPP dose piena due volte/die per una settimana con concomitante terapia antibiotica (amoxicillina os 1 gr. 2 volte/die, claritromicina os 500 mg 2 volte/die o, in alternativa, amoxicillina os 1 gr. 2 volte/die, metronidazolo os 250 mg 2 volte/die), seguito da IPP, dose piena, 1 volta/die per 4 settimane <u>Oppure</u> Esomeprazolo 20 mg 2 volte/die per una settimana con concomitante terapia antibiotica (come sopra)	
Ulcera duodenale o gastrica negativa per helicobacter pilori (primo episodio): durata trattamento 4 settimane, occasionalmente 6 settimane (NOTA AIFA n. 48)	IPP dose piena due volte/die per una settimana <u>Oppure</u> Esomeprazolo 40 mg/die	Terapia idonea per ulcere da FANS (sospendendo la terapia con FANS). L'ulcera refrattaria h.p. negativa non dovuta a FANS è molto rara. La pratica clinica prevede trattamenti superiori a 6 settimane. <u>SECONDO QUANTO PREVISTO DALLA NOTA AIFA N. 48 LA TERAPIA SUPERIORE ALLE 6 SETTIMANE NON È RIMBORSABILE DAL SSN.</u>
Malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio): durata trattamento 4 settimane, occasionalmente 6 settimane (NOTA AIFA n. 48)	La MRGE con sintomi solo "tipici" può essere trattata con IPP a seconda della gravità. - La MRGE senza esofagite o con esofagite di primo grado (A, class. Los Angeles) o di secondo grado (B) richiede IPP a dose piena 2 volte/die per 15 gg, seguita da 1 volta/die per 45 gg. - La MRGE con esofagite di terzo (C) e quarto grado (D) richiede IPP a dose piena 2 volte/die per 15 gg, seguita da dose piena 1 volta/die per 45 gg. Seguita da 6 mesi a dose dimezzata.	La MRGE con esofagite di terzo e quarto grado si presenta raramente. La MRGE con prevalenti sintomi "atipici" (es. asma) è più difficile da standardizzare e la terapia deve essere stabilita in base alle caratteristiche individuali del paziente e alle patologie concomitanti. Vedi norme igieniche nel trattamento della MRGE(AII. 1)
MRGE con o senza esofagite (recidivante): terapia prolungata da rivalutare dopo un anno (NOTA AIFA n. 48)	- IPP a dose piena 2 volte/die per 15 gg, seguita da 1 volta/die per 45 gg. - Farmaci antiacidi in sciroppo	
Sindrome di Zollinger-Ellison: terapia prolungata da rivalutare dopo un anno (NOTA AIFA n. 48)	IPP a dose piena	Sindrome rara
Ulcera duodenale o gastrica h.p. negativa recidivante: <u>terapia prolungata da rivalutare dopo un anno</u> (NOTA AIFA n. 48)	- IPP a dose piena 2 volte/die per 15 gg, seguita da 1 volta/die per 45 gg. - Farmaci antiacidi in sciroppo	
Prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore nei soggetti a rischio in trattamento cronico con FANS o in terapia antiaggregante con ASA. Soggetti a rischio: - età avanzata - pazienti con storia documentata di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante	IPP a dose piena 1 volta/die per tutta la durata del trattamento con FANS	<u>INDICAZIONE NON PREVISTA PER RABEPRAZOLO</u> Particolare attenzione nei pazienti in TAO

- pazienti in concomitante terapia con anticoagulanti, cortisonici (NOTA AIFA n. 1)		
- Pazienti in chemioterapia - Pazienti cardiopatici - Pazienti in trattamento dialitico	Queste condizioni non sono previste dalle note AIFA e talvolta nemmeno dalle schede tecniche. Il loro uso non è rimborsato dal SSN, quindi si richiama a un'attenta valutazione del loro utilizzo che resta a carico del paziente.	<u>TERAPIA NON PREVISTA DALLE NOTE AIFA E NON RIMBORSABILE A CARICO DEL SSN</u>

Di seguito vengono riportati i testi delle Note AIFA n. 1 e 48 attualmente in vigore:

NOTA 48	
<p><u>FARMACI:</u></p> <p><u>ANTI H₂:</u> CIMETIDINA, FAMOTIDINA, NIZATIDINA, RANITIDINA, ROZATIDINA</p> <p><u>INIBITORI DI POMPA PROTONICA:</u> ESOMEPRAZOLO, LANSOPRAZOLO, OMEPRAZOLO, PANTOPRAZOLO, RABEPRAZOLO</p>	<p>LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSN E' LIMITATA AI SEGUENTI PERIODI DI TRATTAMENTO ED ALLE SEGUENTI CONDIZIONI:</p> <p><u>DURATA DI TRATTAMENTO 4 SETTIMANE (OCCASIONALMENTE 6 SETTIMANE):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ULCERA DUODENALE O GASTRICA POSITIVE PER EHLCOBACTER PYLORI (HP); PER LA PRIMA O LE PRIME DUE SETTIMANE IN ASSOCIAZIONE CON FARMACI ERADICANTI L'INFEZIONE; • ULCERA DUODENALE O GASTRICA HP-NEGATIVA (PRIMO EPISODIO); <p>• MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO CON O SENZA ESOFAGITE (PRIMO EPISODIO)</p> <p><u>DURATA DI TRATTAMENTO PROLUNGATA, DA RIVALUTARE DOPO UN ANNO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • SINDROME DI ZOLLINGER-ELLISON; • ULCERA DUODENALE O GASTRICA HP-NEGATIVA RECIDIVANTE; • MALATTIA DA REFLUSSO GASTROESOFAGEO CON O SENZA ESOFAGITE (RECIDIVANTE)
NOTA 1	
<p><u>GASTROPROTETTORI</u></p> <p>MISOPROSTOLO, ESOMEPRAZOLO, LANSOPRAZOLO, OMEPRAZOLO, PANTOPRAZOLO, MISOPROSTOLO+DICLOFENAC*</p> <p>* La prescrizione dell'associazione misoprostolo + diclofenac è rimborsata alle condizioni previste dalla Nota 66</p>	<p>LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSN E' LIMITATA ALLA PREVENZIONE DELLE COMPLICANZE GRAVI DEL TRATTO GASTROINTESTINALE SUPERIORE:</p> <ul style="list-style-type: none"> - IN TRATTAMENTO CRONICO CON FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI; - IN TERAPIA ANTIAGGREGANTE CON ASA A BASSE DOSI <p><u>PURCHE' SUSSISTA UNA DELLE SEGUENTI CONDIZIONI DI RISCHIO:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - STORIA DI PREGRESSE EMORRAGIE DIGESTIVE O DI ULCERA PEPTICA NON GUARITA CON TERAPIA ERADICANTE; - CONCOMITANTE TERAPIA CON ANTICOAGULANTI O CORTISONICI; - ETA' AVANZATA

ANNOTAZIONI

1. Pur non potendo affermare che non esistono differenze di efficacia tra i diversi IPP, nella pratica clinica si è verificato che esiste una risposta individuale del paziente alla terapia.
2. La dispepsia non costituisce indicazione appropriata al trattamento con IPP.
3. All'interno di ciascuna categoria terapeutica omogenea occorre valutare il farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia e, laddove sia possibile, prescrivere il farmaco equivalente.
4. Lo specialista, nel prescrivere e o suggerire terapie, dovrà attenersi a una di queste possibilità:
 - suggerimento della classe terapeutica e non della molecola o nome commerciale;
 - prescrizione sul ricettario SSN del farmaco equivalente, ove clinicamente possibile;
 - in alternativa alla ricettazione, per le strutture pubbliche che effettuano la distribuzione di farmaci in dimissione, secondo quanto previsto dalla L. 405/2001, sarà cura della farmacia interna approvvigionarsi e mettere a disposizione il farmaco equivalente.

Tra i farmaci attualmente in commercio appartenenti al gruppo ATC A02B quelli con il miglior rapporto costo/efficacia risultano essere i seguenti:

Principio attivo	Dosaggio mg	Prezzo		Indicazione			
				Eradicazione HP (Nota 48)	Ulcera Peptica 1° Episodio Fase Acuta	Trattamento cronico (GERD) (Nota 48)	Profilassi ulcera in tratt. FANS (Nota 1)
				1 settimana	4 Settimane	1 anno	1 anno
		Scatola	Dose				
Omeprazolo*	14 cp 10	€ 3,22	€ 0,23			€ 167,44	
	14 cp 20	€ 6,08	€ 0,43	€ 6,08	€ 12,16	€ 158,08	€ 158,08
Lansoprazolo*	14 cp 15	€ 4,09	€ 0,29			€ 106,34	€ 106,34
	14 cp 30	€ 6,65	€ 0,48	€ 6,65	€ 13,30		€ 172,90
Pantoprazolo*	14 cp 20	€ 4,31	€ 0,31			€ 112,06	€ 112,06
	14 cp 40	€ 7,79	€ 0,56	€ 7,79	€ 15,58		
Esomeprazolo*	14 cp 20	€ 6,08	€ 0,43	€ 6,08	no indicazione in foglietto illustrativo	€ 158,08	€ 158,08
	14 cp 40	€ 7,89	€ 0,56				
Rabeprazolo	14 cp 10	€ 10,02	€ 0,72			€ 260,52	no indicazione in foglietto illustrativo
	14 cp 20	€ 18,42	€ 1,32	€ 18,42	€ 36,84		

* Farmaci a brevetto scaduto (equivalenti)

All. 1

Norme igieniche nel trattamento della MRGE
--

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • ridurre il peso corporeo; • innalzare la testata del letto di 10 cm. creando un piano inclinato; • abolire le cause in grado di aumentare la pressione intraddominale; • eliminare il fumo di sigaretta e l'apporto di cibi ricchi in grassi animali, caffè, cioccolato, alcol, menta, spremuta d'agrumi; • evitare l'assunzione di abbondanti quantità di liquidi durante i pasti evitando bevande gasate; • utilizzare durante la giornata e ai pasti acque minerali carbonatate. |
|--|

rif. bibl. http://www.airge.it/index.asp
--

La classificazione Los Angeles per la valutazione endoscopica dell'esofagite da reflusso

- | | |
|----------|--|
| Grado A: | Una (o più) lesioni mucose, lunghe meno di 5 mm, che non si estendono tra la sommità di due pliche mucose. |
| Grado B: | Una (o più) lesioni mucose, lunghe più di 5 mm, che non si estendono tra la sommità di due pliche mucose. |
| Grado C: | Una (o più) lesioni mucose, continue tra la sommità di due o più pliche mucose, ma che interessano meno del 75% della circonferenza. |
| Grado D: | Una (o più) lesioni mucose, continue tra la sommità di due o più pliche mucose, ma che interessano meno del 75% della circonferenza. |

Lundell et al 1999.

FARMACI APPARTENENTI AL GRUPPO ATC M01A
(ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI)

UTILIZZO	FANS	FANS+IPP	COXIB
Utilizzo appropriato	Soggetti non in terapia con ASA e senza precedenti eventi GI	Soggetti <ul style="list-style-type: none"> - con precedenti gravi eventi GI - in terapia con steroidi - in terapia cronica con anticoagulanti 	Soggetti <ul style="list-style-type: none"> - in terapia con steroidi o con precedenti gravi eventi GI oppure <ul style="list-style-type: none"> - in terapia cronica con anticoagulanti oppure <ul style="list-style-type: none"> - per terapie di lunga durata (>3 settimane)
Utilizzo inappropriato	<ul style="list-style-type: none"> - Pazienti con precedenti eventi GI - Pazienti con patologia cardiovascolare - Pazienti con ridotta funzionalità epatica e/o renale 	Soggetti che non presentino rischi legati all'età o a terapia concomitanti e senza eventi GI pregressi	<ul style="list-style-type: none"> - Terapie in acuto e/o di breve durata - Soggetti senza fattori di rischio

ANNOTAZIONI

1. Vanno attentamente valutati sia il rapporto costo/beneficio sia i fattori di rischio nell'utilizzo a lungo termine nell'artrite reumatoide e nelle altre artropatie infiammatorie.
2. Nelle patologie osteoarticolari degenerative, i FANS non sono farmaci di prima scelta.
3. All'interno di ciascuna categoria terapeutica omogenea occorre valutare il farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia e, laddove sia possibile, prescrivere il farmaco equivalente.
4. Vi sono modeste differenze nell'attività antinfiammatoria dei diversi FANS, ma differenze notevoli della risposta individuale del paziente, soprattutto per quanto riguarda gli effetti collaterali.
5. Prima di prescrivere qualunque antinfiammatorio occorre valutare attentamente il rischio cardiovascolare, gastrointestinale (HP + /-) e renale.
6. Le note AIFA non prevedono l'associazione COX IB + IPP nella gastroprotezione.
7. **Etoricoxib** (inibitore della COX-2) è indicato per il trattamento sintomatico **dell'artrosi (OA)** al dosaggio di **60 mg** in monosomministrazione giornaliera e non deve essere superata, **dell'artrite reumatoide (AR) al dosaggio di 90 mg** in monosomministrazione giornaliera e non deve essere superata e **del dolore e dei segni di infiammazione associati all'artrite gottosa acuta al dosaggio di 120 mg** solo durante la fase acuta della sintomatologia, limitato ad un massimo di 8 giorni. Nel marzo 2010 al termine di una revisione sui benefici e sui rischi dei medicinali contenenti Etoricoxib, il farmaco ha ottenuto l'estensione dell'indicazione nel **trattamento sintomatico della spondilite anchilosante al dosaggio di 90 mg una volta al giorno.** Il Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato di aggiornare l'attuale **controindicazione nei pazienti con ipertensione non adeguatamente controllata** per precisare che i pazienti la cui pressione arteriosa è persistentemente sopra 140/90 mmHg e non è stata adeguatamente

controllata non devono prendere questo medicinale. Inoltre, il CHMP ha concluso che alle informazioni del prodotto per i medicinali contenenti Etoricoxib devono essere aggiunte delle avvertenze che precisino che l'alta pressione sanguigna deve essere controllata prima di iniziare il trattamento, deve essere monitorata per due settimane dopo l'inizio del trattamento e periodicamente in seguito.

8. **Celecoxib** (inibitore delle Cox-2) è indicato per il trattamento sintomatico dell'osteartrosi, dell'artrite reumatoide e della spondilite anchilosante al dosaggio di 200 mg al giorno.
9. Lo specialista, nel prescrivere e o suggerire terapie, dovrà attenersi a una di queste possibilità:
 - suggerimento della classe terapeutica e non della molecola o nome commerciale;
 - prescrizione sul ricettario SSN del farmaco equivalente, ove clinicamente possibile;
 - in alternativa alla ricettazione, per le strutture pubbliche che effettuano la distribuzione di farmaci in dimissione, secondo quanto previsto dalla L. 405/2001, sarà cura della farmacia interna approvvigionarsi e mettere a disposizione il farmaco equivalente.

Tra i farmaci attualmente in commercio appartenenti al gruppo ATC M01A quelli con il miglior rapporto costo/efficacia risultano essere i seguenti

ATC	GRUPPO TERAPEUTICO	PRINCIPIO ATTIVO
M01AB	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI/DERIVATI AC.ACETICO E SOST. CORRELATE	DICLOFENAC (FARMACO EQUIVALENTE)
M01AX	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI/ALTRI	NIMESULIDE (FARMACO EQUIVALENTE)
M01AC	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI/OXICAM DERIVATI	PIROXICAM (FARMACO EQUIVALENTE)
M01AE	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI	FLURBIPROFENE (FARMACO EQUIVALENTE)
M01AE	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI	IBUPROFENE (FARMACO EQUIVALENTE)
M01AC	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI/OXICAM DERIVATI	MELOXICAM (FARMACO EQUIVALENTE)
M01AE	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI	NAPROSSENE (FARMACO EQUIVALENTE)
M01AC	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI/OXICAM DERIVATI	TENOXICAM (FARMACO EQUIVALENTE)
M01AB	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI/DERIVATI AC.ACETICO E SOST. CORRELATE	KETOROLAC (FARMACO EQUIVALENTE)
M01AE	ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI	KETOPROFENE FARMACO EQUIVALENTE)

Di seguito viene riportato il testo della Nota AIFA n. 66 attualmente in vigore:

Nota 66	
<p>FARMACI:</p> <p>Aceclofenac, Acetaminicina, Acido mefenamico, Acido tiaprofenico, Amtolmetina, Dexibufene, Diclofenac, Diclofenac+misoprostolo Fentiazac, Flurbiprofene, Furprofene, Ibuprofene, Indometacina, Ketoprofene, Lornoxicam, Meloxicam, Nabumetone, Naprossene, Nimesulide, Oxaprozina, Piroxicam, Proglumetacina, Sulindac, Tenoxicam, Celecoxib; Etoricoxib</p>	<p>La prescrizione dei farmaci antinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - artropatie su base connettivica - osteoartrosi in fase algica o infiammatoria - dolore neoplastico - attacco acuto di gotta

**FARMACI APPARTENENTI AL GRUPPO ATC J01
(ANTIBATTERICI)**

CRITERI DI SCELTA DELL'ANTIBIOTICO IN ETÀ ADULTA

- sensibilità del microrganismo
- caratteristiche del paziente (età, sesso, peso)
- tipo di infezione (sede, gravità)
- risposta al trattamento

CRITERI PER L'UTILIZZO DI ASSOCIAZIONI DI ANTIBIOTICI

- i trattamenti che richiedono l'utilizzo di più farmaci antibatterici di norma vengono utilizzati in ambiente ospedaliero
- l'utilizzo di più farmaci antibatterici per la terapia domiciliare deriva di norma da prescrizione specialistica e/o da valutazione epidemiologica

NB - È UTILE CHIEDERE AI LABORATORI DEI NOSTRI OSPEDALI LA CLASSIFICAZIONE DELLE FARMACORESISTENZE

PATOLOGIA	RACCOMANDAZIONI TERAPEUTICHE
Infezioni delle basse vie aeree	<ul style="list-style-type: none"> - macrolide orale - fluorochinolone con buona attività antipneumococcica
Infezioni delle alte vie aeree	<p>La maggior parte delle infezioni delle alte vie aeree è di origine virale, pertanto la prescrizione di antibiotici è consigliabile solo a seguito di valutazione clinico / epidemiologica e, ove possibile tampone e/o antibiogramma.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Penicilline/Betalattamici - Macrolidi <p>Gocce otologiche</p>
otiti interne, sinusiti	<ul style="list-style-type: none"> - Prima scelta: <ul style="list-style-type: none"> → Penicilline/Betalattamici → Macrolidi → Fluorochinoloni - Seconda scelta: <ul style="list-style-type: none"> → Cefalosporine
Infezioni delle vie urinarie	<ul style="list-style-type: none"> - Acute non complicate femminili - Batteriurie asintomatiche in gravidanza - Cistiti ricorrenti (3 o più episodi/anno) - Infezioni urinarie complicate o prostatiche <ul style="list-style-type: none"> - Fluorochinoloni - Penicilline + inibitori betalattamasi - Fosfomicina anche in terapie di breve durata <p>Penicilline + inibitori betalattamasi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluorochinoloni - Cotrimoxazolo <p>Fluorochinoloni e comunque secondo antibiogramma</p> <p>Si raccomanda:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. assunzione di adeguato quantitativo di liquidi e vitamina C 2. cautela nell'utilizzo nell'anziano ed in soggetti con precedenti comiziali e con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi 3. cautela nell'associazione con <ul style="list-style-type: none"> - anticoagulanti orali - teofillina - caffeina - sucralfato - alluminio - magnesio - ferro - zinco

ANNOTAZIONI

1. All'interno di ciascuna categoria terapeutica omogenea occorre valutare il farmaco con il miglior rapporto costo/efficacia e, laddove sia possibile, prescrivere il farmaco equivalente.
2. La terapia iniettabile, rispetto a quella orale, comporta maggiori precauzioni d'uso ed avvertenze, maggior disagio per il paziente e maggiori costi, a parità di efficacia.
3. Lo specialista nel prescrivere e o suggerire terapie, dovrà attenersi a una di queste possibilità:
 - suggerimento della classe terapeutica e non della molecola o nome commerciale;
 - prescrizione sul ricettario SSN del farmaco equivalente, ove clinicamente possibile;
 - in alternativa alla ricettazione, per le strutture pubbliche che effettuano la distribuzione di farmaci in dimissione, secondo quanto previsto dalla L. 405/2001, sarà cura della farmacia interna approvvigionarsi e mettere a disposizione il farmaco equivalente.

Tra i farmaci attualmente in commercio appartenenti al gruppo ATC M01A quelli con il miglior rapporto costo/efficacia risultano essere i seguenti

ATC	GRUPPO TERAPEUTICO	PRINCIPIO ATTIVO
J01AA	TETRACICLINE	DOXICICLINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/PENICILLINE AMPIO SPETTRO	AMPICILLINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/PENICILLINE AMPIO SPETTRO	AMPICILLINA + SULBACTAM (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/PENICILLINE AMPIO SPETTRO	AMOXICILLINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/PENICILLINE AMPIO SPETTRO	PIPERACILLINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/PENICILLINE AMPIO SPETTRO	BACAMPICILLINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CR	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/ASSOCIAZIONI PENICILLINE	AMOXICILLINA + AC. CLAVULANICO (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CR	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/ASSOCIAZIONI PENICILLINE	AMPICILLINA + SULBACTAM (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CR	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/ASSOCIAZIONI PENICILLINE	AMPICILLINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01MB	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO	ACIDO NALIDISSICO (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CE	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/PENICILL. SENSIBILI β LATTAM.	BENZILPENICILLINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CE	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/PENICILL. SENSIBILI β LATTAM.	BENZILPENICILLINA BENZATINICA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01CF	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/PENICILL. RESISTENTI β LATTAM.	FLUCLOXACILLINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFACLOR (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFADROXIL (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFALEXINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFALOTINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFAMANDOLO (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFATRIZINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFAZOLINA (FARMACO EQUIVALENTE)

J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFONICID (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFTRIAXONE (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFOPERAZONE (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFOTAXIMA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01DA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/CEFALOSPORINE	CEFTAZIDIMA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01GB	AMINOGLICOSIDI	AMIKACINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01GB	AMINOGLICOSIDI	GENTAMICINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01GB	AMINOGLICOSIDI	TOBRAMICINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01FA	MACROLIDI	JOSAMICINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01FA	MACROLIDI	ERITROMICINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01FF	LINCOSAMIDI	CLINDAMICINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01MA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/FLUOROCHINOLONI	NORFLOXACINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01MA	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/FLUOROCHINOLONI	CIPROFLOXACINA (FARMACO EQUIVALENTE)
J01MB	ANTIBATTERICI PER USO SISTEMICO/ALTRI CHINOLONI	AC. PIPEMIDICO (FARMACO EQUIVALENTE)

Di seguito viene riportato il testo della Nota AIFA n. 55 attualmente in vigore:

Nota 55	
ANTIBIOTICI INIETTABILI PER USO EXTRA-OSPEDALIERO:	LA PRESCRIZIONE CARICO DEL SSN DEGLI ANTI-BIOTICI INIETTABILI PER L'USO EXTRA-OSPEDALIERO, È LIMITATA ALLE SEGUENTI CONDIZIONI:
<ul style="list-style-type: none"> - ceftazidima - cefepime - mezlocillina - piperacillina - ampicillina+ sulbactam - piperacillina+ tazobactam - amikacina - gentamicina - netilmicina - tobramicina 	<ul style="list-style-type: none"> - trattamento iniettivo di infezioni gravi delle vie respiratorie, delle vie urinarie, dei tessuti molli, intra-addominali, ostetrico-ginecologiche, ossee e articolari - trattamento iniettivo delle infezioni causate da microrganismi resistenti ai più comuni antibiotici, particolarmente nei pazienti immunocompromessi

**FARMACI APPARTENENTI AL GRUPPO ATC C10A
(STATINE)**

PREVENZIONE PRIMARIA	SIMVA	PRAVA	ATORVA	ROSUVA	FLUVA	LOVA
IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA E IPERLIPIDEMIA MISTA <i>(In aggiunta alla dieta che non ha corretto l'ipercolesterolemia, a trattamenti non farmacologici e ad esercizio fisico)</i>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
DISLIPIDEMIA FAMILIARE <i>(In aggiunta alla dieta e a trattamenti non farmacologici)</i>						
❖ TIPO ETEROZIGOTE		✓	✓	✓		✓
❖ TIPO OMOZIGOTE	✓		✓	✓		
Riduzione di mortalità e morbilità CV in pazienti con IPERCOLESTEROLEMIA da MODERATA A GRAVE e con ALTO RISCHIO di un PRIMO EVENTO CV, in aggiunta alla dieta		✓	✓			✓
IPERLIPIDEMIA POST-TRAPIANTO in pazienti sottoposti a terapia immunosoppressiva a seguito di trapianto d'organo		✓				
PREVENZIONE SECONDARIA						
Riduzione della mortalità e morbilità CV in pazienti con LIVELLI NORMALI o ELEVATI di C e con MALATTIA ATEROSCLEROTICA	✓		✓			
Riduzione della mortalità e morbilità CV in pazienti con LIVELLI NORMALI o ELEVATI di C e/o con DIABETE	✓					
RIDUZIONE DEL RISCHIO di MORTALITA' in pazienti con CARDIOPATIA CORONARICA o ISCHEMICA con storia di IM o AP, di IM, di EVENTI CEREBROVASCOLARI e con LIVELLI NORMALI o ELEVATI di C		✓	✓			✓

In base alla % di LDL da abbassare si può fare riferimento alle tabelle seguenti dove sono indicate le statine più appropriate con il dosaggio opportuno e quelle con il miglior rapporto costo/efficacia.

Dosaggi richiesti per ridurre del 30-40% i livelli di colesterolo LDL (standard dose)

Principio attivo	Dose standard	% riduzione LDL
Atorvastatina	10 mg	37
Lovastatina	40 mg	37
Pravastatina	40 mg	29
Simvastatina	20-40 mg	32-37
Fluvastatina	40-80 mg	27-33
Rosuvastatina	5-10 mg	30-43

Dosaggi richiesti per ridurre più del 30-40% i livelli di colesterolo LDL (standard dose)

Principio attivo	Dose standard	% riduzione LDL
Atorvastatina	20 - 40 mg	43 - 49
Lovastatina	80 mg	45
Simvastatina	80 mg	42
Rosuvastatina	20-80 mg	48 - 58

	DDD	Nota	Dosaggio (mg)	N° Unità per conf.	Prezzo Conf.	Prezzo Unitario
Simvastatina farmaco a brevetto scaduto	30	13	20	28	€ 5,64	€ 0,20
			40	28	€ 8,82	€ 0,32
Pravastatina farmaco a brevetto scaduto	30	13	20	10	€ 1,41	€ 0,14
			40	14	€ 7,36	€ 0,53
Fluvastatina farmaco a brevetto scaduto	60	13	20	28	€ 22,13	€ 0,79
			40	14	€ 11,56	€ 0,83
			80	28	€ 11,64	€ 0,42
Atorvastatina	20	13	10	30	€ 20,81	€ 0,69
			20	30	€ 37,37	€ 1,25
			40	30	€ 46,73	€ 1,56
			80	30	€ 46,73	€ 1,56
Rosuvastatina	10	13	5	28	€ 22,49	€ 0,80
			10	28	€ 27,35	€ 0,98
			20	28	€ 41,36	€ 1,48
			40	28	€ 43,09	€ 1,54
Simvastatina+Ezetimibe		13	10+10	30	€ 63,84	€ 2,13
			20+10	30	€ 75,24	€ 2,51
			40+10		€ 86,64	€ 2,89

COSTO DELLE STATINE IN BASE ALLA % DI LDL DA ABBASSARE		
% riduzione LDL	Molecola e dose (mg/die)	Costo/ paziente per un anno di terapia
over 50 %	Atorva - 80	€ 560,76
41-50 %	Atorva - 40	€ 560,76
41-50 %	Simva - 80	€ 229,32
36-40 %	Atorva - 20	€ 448,44
36-40 %	Simva - 40	€ 114,66
31-35 %	Atorva 10	€ 249,72
31-35 %	Simva - 20	€ 73,32
31-35 %	Prava - 40	€ 191,36
26-30 %	Simva - 10	€ 62,21
26-30 %	Prava - 20	€ 73,32

ANNOTAZIONI

1. L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale.
2. 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 (vedi allegato a) al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare (vedi allegato b) o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo, l'insufficienza renale cronica oppure l'assunzione di farmaci retro virali per patologie HIV correlate o di contraccettivi orali) 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.
3. La miopatia e la possibile progressione a rabdomiolisi sono dose-dipendenti. Quando le statine sono prescritte in monoterapia, l'incidenza della miopatia è di circa lo 0,1-0,5 %.
4. La miopatia indotta dalle statine è spesso provocata da interazioni farmacologiche o dietetiche (succo di pompelmo) legate al blocco del loro catabolismo di primo passaggio da parte del CYP450 a livello epatico (allegato c). La Pravastatina è la più idrosolubile delle statine ed è un debole induttore del CYP3A4, per tale motivo ha un potenziale minimo di interazioni farmacocinetiche. Subisce un metabolismo epatico ed enterico che non coinvolge il citocromo P450. La sua principale via di escrezione è il rene.
5. L'aumento delle transaminasi è dose dipendente, in genere precoce (primi tre mesi di terapia), lieve e dimostra una frequenza da 0,05 al 2,0%. L'aumento delle transaminasi non appare in ogni caso associato a danni epatici permanenti ed anche in caso di epatopatia attiva non sono state evidenziate esacerbazioni di quest'ultima nei casi in cui il farmaco è stato somministrato.
6. E' bene eseguire un controllo della funzionalità epatica e renale prima di iniziare il trattamento; un controllo periodico (ogni 3-6 mesi) delle transaminasi e del CPK per il primo anno e ad ogni aumento della dose; raccomandare al paziente di riferire sintomatologia persistente caratterizzata da debolezza muscolare inspiegabile e crampi; si deve decidere di sospendere la Statina se transaminasi sono permanentemente > 3 volte la norma e se CPK è > 10 volte la norma.

Schema qualitativo alimentare per ipercolesterolemie.

Gli alimenti da ridurre drasticamente dalla dieta sono i cibi ricchi in grassi animali. Si stima, infatti, che per ciascun 1% di assunzione energetica globale sotto forma di acidi grassi, il livello di colesterolo plasmatico aumenta di 2.7 mg/dl. Quindi vanno evitati formaggi, salumi (compresi prosciutti e/o bresaola), uova, burro, lardo, strutto: ricordare che i cosiddetti dolciumi del commercio sono in realtà ricchi in grassi animali. Da ciò deriva che non vanno consumati biscotti, brioches, crackers e i vari succedanei del pane. Le carni, meglio bianche che rosse, vanno consumate fresche e con moderazione: non più di tre porzioni complessive settimanali.

Liberamente pane, pasta, riso o polenta: purché siano conditi con verdura o pesce.

Liberamente verdura e frutta.

Come secondo piatto pesce (in tranci o azzurro) fresco o surgelato almeno tre quattro volte alla settimana e legumi (fagioli, piselli, ceci, lenticchie, fave, cornetti verdi, piattoni, taccole, soia) freschi, surgelati o secchi, almeno due o tre volte alla settimana.

Il pesce può essere cucinato in umido, arrosto, alla brace, fritto (utilizzando farina ed olio), al cartoccio.

I legumi vanno serviti quindi come secondo piatto al posto della carne o del pesce, cucinati in umido o in insalata e non vanno considerati "contorno".

Utilizzare olio d'oliva. Per condire la verdura è utile utilizzare anche olio di soia o di mais (sempre al crudo perché tali oli non "tengono" la cottura).

E' bene, anche se più utile per le ipertrigliceridemie, limitare l'alcool a non più di mezzo bicchiere di vino ai pasti ed evitare l'uso delle bevande del commercio, che, per la loro ricchezza in zucchero, tendono a facilitare l'aumento di tali grassi nel sangue. In alternativa bere acqua, infusi quali il tè (prepararlo con la teiera evitando quelli già pronti e i liofilizzati), spremute di frutta fresca preparate al momento (evitare i succhi già pronti).

A cura dell' Ambulatorio di Malattie Metaboliche del P.O. di Melzo

Schema per l'identificazione clinica delle Dislipemie familiari

DIAGNOSI CON ≥ 4 PUNTI

<i>Anamnesi Familiare</i>	
Presenza prematura (55aa per i maschi; < 65aa per le donne) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di I grado	1
Presenza di livelli di colesterolo LDL > al 95° percentile nella parentela di grado di età adulta	2
Figli di età inferiore ai 16 anni con livelli di colesterolo > 95° percentile	2
Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di I grado	2

<i>Anamnesi personale</i>	
Presenza prematura (<55 per i maschi; < 65 le donne) di malattie coronariche	2
Presenza prematura (<55 per i maschi; < 65 le donne) di malattie cerebrovascolari	1

<i>Esame Obiettivo</i>	
Xantoma	8
Arco corneale non senile	2

<i>Esami ematochimici</i>	
LDL > 320	8
LDL 250-319	5
LDL 193-249	3
LDL 155-192	1

Schema interazioni farmacologiche nel catabolismo delle statine*

Simvastatina	Fluvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	Lovastatina
CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C9 – CYP2C19	CYP3A4
Amiodarone Chinidina Verapamil Diltiazem Claritromicina Eritromicina Ketoconazolo Itraconazolo Warfarin Clopidrogel Lacidipina Nifedipina Felodipina Misazolam Triazolam CiclosporinaA In. Proteasi Niacina	Warfarin Fenitoina Diclofenac	Amiodarone Chinidina Verapamil Diltiazem Claritromicina Eritromicina Ketoconazolo Itraconazolo Warfarin Clopidrogel Lacidipina Nifedipina Felodipina Misazolam Triazolam CiclosporinaA In. Proteasi Niacina	Warfarin Fenitoina Diclofenac Fenobarbitale Diazepam Ibuprofene Omeprazolo	Amiodarone Chinidina Verapamil Diltiazem Claritromicina Eritromicina Ketoconazolo Itraconazolo Warfarin Clopidrogel Lacidipina Nifedipina Felodipina Misazolam Triazolam CiclosporinaA In. Proteasi Niacina

* Tre delle statine attualmente disponibili (atorvastatina, simvastatina e fluvastatina) sono dei composti lipofili che necessitano di essere metabolizzati a prodotti maggiormente polari prima di essere escrete dai reni. La pravastatina e rosuvastatina sono statine idrofile caratterizzate da una minore distribuzione nelle cellule non epatiche. Ad esclusione della pravastatina, tutte le statine sono soggette, a livello epatico, al metabolismo di fase 1 mediato dagli isoenzimi del CYP 450. L'isoenzima CYP3A4 è responsabile del metabolismo di atorvastatina, lovastatina e simvastatina, mentre fluvastatina e rosuvastatina vengono metabolizzate principalmente dall'isoenzima CYP2C9. Anche la rosuvastatina viene metabolizzata dal CYP2C9 e in minor misura dal CYP2C19, ma il suo metabolismo è minimo dato che solo il 10% della dose somministrata viene ritrovata sottoforma di metaboliti.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta l'atorvastatina trova indicazione ad alti dosaggi (80 mg) fin dal momento del ricovero in quanto permette di ottenere, rispetto ad altre statine a basso dosaggio, una riduzione degli eventi cardiovascolari nel follow-up. Questo effetto è conseguenza sia della riduzione dei valori di LDL sia dell'effetto pleiotropico di stabilizzazione della placca e riduzione dei valori di PCR.

La dose della statina va sempre adeguata al raggiungimento del target terapeutico e nei pazienti che non raggiungono l'ottimizzazione del quadro lipidico si potrà utilizzare una statina più potente.

Nei pazienti che mostrano intolleranza ad una statina per rialzo delle CPK si potrà ridurre il dosaggio della statina associata a ezetimibe o un fibrato o sostituire la molecola.

Sulla scorta di tali evidenze si propone alla dimissione:

- 1) Utilizzo di atorvastatina nei pazienti con episodio di sindrome coronarica acuta
- 2) eventuale sostituzione di molecola o uso di statina+ezetimibe o fibrato nei pazienti che non hanno raggiunto il target terapeutico o che hanno mostrato intolleranza alla statina in uso.

Rif.: <http://www.farmacovigilanza.org/corsi/061130-02.asp>

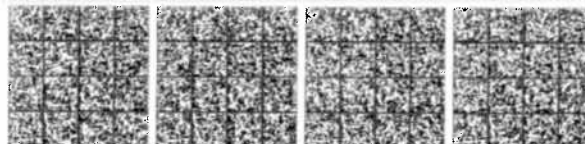
Con la Determina AIFA del 06/06/2011 (G.U. n.163 del 15/07/2011) sono state apportate modifiche alla Nota 13.

Si sintetizzano di seguito le maggiori novità della riformulazione della Nota, rimandando alla più attenta lettura del testo integrale allegato:

- Le statine vengono definite di 1° e 2° livello
- Vengono identificati, per ogni situazione patologica e clinica, i farmaci di prima e seconda scelta, oltre ad eventuali farmaci di terzo livello.
- Le indicazioni all'impiego della terapia farmacologica vengono riformulate e sono contemplate l'ipercolesterolemia poligenica, le dislipidemie familiari, le iperlipidemie in pazienti con IRC e le iperlipidemie indotte da farmaci
- Per la determinazione del rischio cardiovascolare (pazienti con ipercolesterolemia poligenica) scompaiono le Carte del Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità, e vengono utilizzati i criteri delle Linee Guida della AHA/ACCE e dell'ESC/EASD che stratificano il rischio cardiovascolare individuale in base alla presenza o meno di alcune patologie (malattia coronarica, arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale, disturbo cerebrovascolare, diabete mellito) e/o fattori di rischio (età, abitudine al fumo, PA sistolica > 135 e PA diastolica > 85 o trattamento antipertensivo in atto, HDL < 40 mg/dl nei maschi e < 50 mg/dl nelle femmine, storia familiare di cardiopatia ischemica prematura – prima dei 55 anni nei maschi e dei 65 nelle femmine – in un familiare di 1°); in base a questi criteri il rischio individuale può risultare moderato, alto o molto alto.

Nota 13

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:																											
Ipolipemizzanti: Fibrati: -bezafibrato -fenofibrato -gemfibrozil Statine di 1° livello: -simvastatina 10-20-40 mg -pravastatina -fluvastatina -lovastatina	<p>• Ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 1) che costituisce parte integrante della presente prescrizione</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Pazienti (individuazione del livello di rischio in Tabella I)</th> <th>Target terapeutico Colesterolo LDL in mg/dl</th> <th colspan="3">Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target scelta.</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <th>Farmaco di 1° scelta (*)</th> <th>Farmaco di 2° scelta o associazione</th> <th>Farmaco di 3° livello</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Pazienti con rischio moderato</td> <td>Colesterolo LDL < 130</td> <td>Statine di 1° livello</td> <td>Statine di 2° livello(*)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Pazienti con rischio alto compresi i pazienti diabetici senza eventi cardiovascolari</td> <td>Colesterolo LDL < 100</td> <td>Statine di 1° livello</td> <td>Statine di 2° livello(*)</td> <td>In aggiunta Ezetimibe</td> </tr> <tr> <td>Pazienti con rischio molto alto compresi i pazienti diabetici con eventi cardiovascolari</td> <td>Colesterolo LDL < 70</td> <td>Statine di 2° livello</td> <td>In aggiunta Ezetimibe</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>(*) Nei pazienti che siano intolleranti alla dose ottimale di statina per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento aggiuntivo con ezetimibe</p>	Pazienti (individuazione del livello di rischio in Tabella I)	Target terapeutico Colesterolo LDL in mg/dl	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target scelta.					Farmaco di 1° scelta (*)	Farmaco di 2° scelta o associazione	Farmaco di 3° livello	Pazienti con rischio moderato	Colesterolo LDL < 130	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello(*)		Pazienti con rischio alto compresi i pazienti diabetici senza eventi cardiovascolari	Colesterolo LDL < 100	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello(*)	In aggiunta Ezetimibe	Pazienti con rischio molto alto compresi i pazienti diabetici con eventi cardiovascolari	Colesterolo LDL < 70	Statine di 2° livello	In aggiunta Ezetimibe		
	Pazienti (individuazione del livello di rischio in Tabella I)	Target terapeutico Colesterolo LDL in mg/dl	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target scelta.																								
			Farmaco di 1° scelta (*)	Farmaco di 2° scelta o associazione	Farmaco di 3° livello																						
	Pazienti con rischio moderato	Colesterolo LDL < 130	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello(*)																							
	Pazienti con rischio alto compresi i pazienti diabetici senza eventi cardiovascolari	Colesterolo LDL < 100	Statine di 1° livello	Statine di 2° livello(*)	In aggiunta Ezetimibe																						
Pazienti con rischio molto alto compresi i pazienti diabetici con eventi cardiovascolari	Colesterolo LDL < 70	Statine di 2° livello	In aggiunta Ezetimibe																								
Statine di 2° livello: -simvastatina 80 mg -atorvastatina -rosuvastatina Altri: -Omega3 etilesteri -Ezetimibe	<p>• Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 2) che costituisce parte integrante della presente prescrizione</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI</th> <th>Farmaci prescrivibili a carico del SSN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ADH1 (Ipercolesterolemia familiare classica) ADH2 (Ipercolesterolemia da APOB difettiva) ADH3 (Ipercolesterolemia da mutazione con guadagno di funzione del PCSK3) </td> <td>Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe</td> </tr> <tr> <th>IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE</th> <td></td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH Sitosterolemia </td> <td>Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe</td> </tr> <tr> <th>DISBETALIPOPROTEINEMIA</th> <td>Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe</td> </tr> <tr> <th>IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA</th> <td>Statine 2° livello associate ad omega 3</td> </tr> <tr> <th>IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE</th> <td>Omega 3 associati a fibrati</td> </tr> </tbody> </table> <p>• Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo 3) che costituisce parte integrante della presente prescrizione</p> <p>Per pazienti adulti con IRC il trattamento farmacologico delle dislipidemie è indicato, nel caso di insuccesso di dieta e cambiamento di abitudini di vita:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Farmaci prescrivibili a carico del SSN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• per livelli di trigliceridi ≥500 mg/dL</td> <td>omega 3</td> </tr> <tr> <td>• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL</td> <td>atorvastatina</td> </tr> <tr> <td>• per livelli di LDL-C < 100 mg/dL, trigliceridi ≥200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 130 mg/dL</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>• Iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta secondo i criteri esplicativi specificati al relativo paragrafo 4) che costituisce parte integrante della prescrizione</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Farmaci prescrivibili a carico del SSN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi</td> <td>Statine di 1° e 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci</td> </tr> </tbody> </table>	IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI	Farmaci prescrivibili a carico del SSN	<ul style="list-style-type: none"> ADH1 (Ipercolesterolemia familiare classica) ADH2 (Ipercolesterolemia da APOB difettiva) ADH3 (Ipercolesterolemia da mutazione con guadagno di funzione del PCSK3) 	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe	IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE		<ul style="list-style-type: none"> Ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH Sitosterolemia 	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe	DISBETALIPOPROTEINEMIA	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe	IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	Statine 2° livello associate ad omega 3	IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	Omega 3 associati a fibrati		Farmaci prescrivibili a carico del SSN	• per livelli di trigliceridi ≥500 mg/dL	omega 3	• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	atorvastatina	• per livelli di LDL-C < 100 mg/dL, trigliceridi ≥200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 130 mg/dL			Farmaci prescrivibili a carico del SSN	Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi	Statine di 1° e 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci
	IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE DOMINANTI	Farmaci prescrivibili a carico del SSN																									
	<ul style="list-style-type: none"> ADH1 (Ipercolesterolemia familiare classica) ADH2 (Ipercolesterolemia da APOB difettiva) ADH3 (Ipercolesterolemia da mutazione con guadagno di funzione del PCSK3) 	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe																									
	IPERCOLESTEROLEMIE AUTOSOMICHE RECESSIVE																										
	<ul style="list-style-type: none"> Ipercolesterolemia da difetto della proteina ARH Sitosterolemia 	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe																									
	DISBETALIPOPROTEINEMIA	Statine 2° livello a dose massima associate ad ezetimibe																									
	IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	Statine 2° livello associate ad omega 3																									
	IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	Omega 3 associati a fibrati																									
		Farmaci prescrivibili a carico del SSN																									
	• per livelli di trigliceridi ≥500 mg/dL	omega 3																									
• per livelli di LDL-C ≥ 130 mg/dL	atorvastatina																										
• per livelli di LDL-C < 100 mg/dL, trigliceridi ≥200 mg/dL e colesterolo non HDL (tot C meno HDL-C) ≥ 130 mg/dL																											
	Farmaci prescrivibili a carico del SSN																										
Farmaci immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi	Statine di 1° e 2° livello in rapporto alla tolleranza individuale e all'interferenza con altri farmaci																										



1) Ipercolesterolemia poligenica

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

La seguente tabella è stata redatta riprendendo i criteri, limitatamente alle classi di interesse riportate nel precedente box, delle Linee Guida della AHA/ACCe dell'ESC/EASD per il trattamento della dislipidemia e i maggiori fattori di rischio elencati nell'Adult Treatment Panel III(*).

TABELLA 1

Livello di Rischio del Paziente	Stratificazione del rischio cardiovascolare	TT LDL Colesterolo
Pazienti con rischio moderato	≥ 2 maggiori fattori di rischio (*)	<130 mg/dl
Pazienti con alto rischio	Malattia Coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea PTCA, ischemia miocardica) o rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica, diabete mellito)	<100mg/dl
Pazienti con rischio molto elevato	Malattia coronarica più: <ul style="list-style-type: none"> • multipli fattori di rischio (*) • fattori di rischio scarsamente controllati, • sindrome metabolica, • diabete mellito, • sindrome coronarica acuta 	≤ 70mg/dl

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

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, a partire dai soggetti con rischio moderato, l'inizio della terapia farmacologica per la quale è di norma sufficiente l'impiego di una statina di prima generazione.

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

La nota 13, secondo l'approccio terapeutico indicato in box, identifica nella presenza di ipercolesterolemia LDL non corretta dalla sola dieta, la condizione necessaria per l'ammissione dei pazienti al trattamento rimborsabile; essa non identifica un valore soglia per l'inizio della terapia ma stabilisce, in via principale, il target terapeutico (TT LDL colesterolo) in base alla associazione di Fattori di Rischio di malattia coronarica o di malattia rischio equivalente e a loro combinazioni.

Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il farmaco appropriato di prima scelta per la terapia d'ingresso che nella maggioranza dei casi è rappresentato da statine indicate come di 1° livello; solo in casi limitati è ammissibile la prescrizione iniziale di statine indicate come di 2° livello.

In questa prima fase è necessario assicurare l'ottimizzazione della statina scelta prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione.

In seguito, l'impiego di altri medicinali (statine di 2° livello o di ezetimibe) possono essere prescritte solo quando il trattamento con una statina di 1° livello a dosaggio adeguato si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del LDL-C.

Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente, sarà essenziale il monitoraggio clinico del paziente al fine di poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la terapia di associazione.

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; utilizzato in monoterapia, la massima efficacia dell'ezetimibe nell'abbassare i livelli di LDL-C è non superiore al 15%-20% dei valori di base.

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 ad una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C indipendentemente dalla statina utilizzata; questa ulteriore riduzione è stata stimata non superiore a al 15%-20% ed è praticamente la stessa qualunque sia la dose della statina associata.~~

Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali la dose di statine considerata ottimale non consente di raggiungere il target terapeutico atteso ovvero nei pazienti che siano ad essa intolleranti.

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

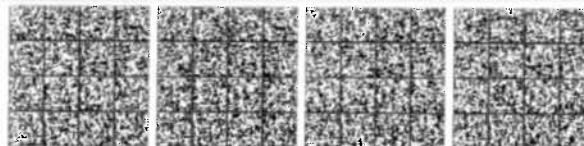
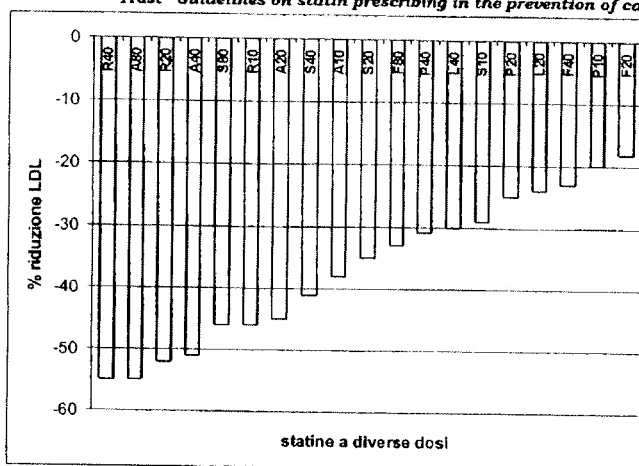


Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006).



I principi attivi più potenti 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)

Sulla base di questi elementi individuali, in accordo con le Linee Guida della AHA/ACCe dell'ESC/EASD per il trattamento della dislipidemia, è stato possibile procedere a una stratificazione del rischio associando a ciascuno strato un target terapeutico come nella tabella I.

Secondo i criteri sopra stabiliti, sono considerati a rischio moderato i pazienti che presentano più di 2 fattori di rischio; in questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <130 mg/dl.

Sono considerati pazienti con rischio alto i pazienti con malattia coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica Coronarica Transluminale Percutanea PTCA, ischemia miocardica) o con rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare) o diabete. In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <100 mg/dl.

Infine, sono da considerarsi individui a rischio particolarmente elevato i soggetti con malattia coronarica più multipli fattori di rischio, fattori di rischio gravi scarsamente controllati, sindrome metabolica, diabete mellito, sindrome coronarica acuta.

In questi soggetti la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore <70 mg/dl.

In base alle numerose risultanze cliniche di trial controllati che hanno utilizzato gli inibitori dell'HMGCoA reductasi (statine) questi farmaci sono da considerarsi di prima scelta per il raggiungimento dei Target terapeutico del colesterolo LDL. L'attuale disponibilità di statine di 2° livello permette di raggiungere i target terapeutici in una percentuale di pazienti superiore a quella ottenibile con le statine di 1° livello laddove esse sono espressamente indicate tenendo presente però che con i dosaggi più elevati è possibile lo sviluppo di eventi avversi a livello epatico e muscolare. In tali casi è possibile praticare una associazione plurifarmacologica consistente in dosi intermedie di una statina associate all'inibitore dell'assorbimento intestinale di colesterolo (ezetimibe) e/o con i sequestranti degli acidi biliari. In generale, è appropriato assicurare l'ottimizzazione della statina prima di prendere in considerazione l'aggiunta di ezetimibe.

In questo articolato contesto, è stata redatta la tabella in box che definisce i criteri per l'ammissione iniziale dei pazienti alla terapia rimborsabile, associando alla stratificazione del rischio il relativo target terapeutico e, in funzione di entrambi, la relativa proposta di trattamento rimborsabile.

A titolo di chiarimento riassuntivo valgono le seguenti considerazioni:

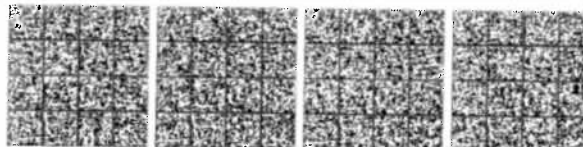
❖ Pazienti con rischio moderato: si deve iniziare la terapia con statine di 1° livello, aumentando progressivamente il dosaggio. Se alla posologia massimale in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il Target terapeutico passare alle statine di 2° livello.

❖ Pazienti con rischio alto: si deve iniziare la terapia con statine di 1° livello, aumentando progressivamente il dosaggio. Se alla posologia massimale in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il Target terapeutico passare alle statine di 2° livello. In questa classe di paziente è possibile, per il raggiungimento del target terapeutico l'aggiunta di ezetimibe quale farmaco di terza scelta.

❖ Pazienti con rischio molto alto: si deve iniziare la terapia con statine di 2° livello; se alla posologia massimale in rapporto alla tollerabilità del paziente non si è raggiunto il Target terapeutico è possibile l'aggiunta di ezetimibe quale farmaco di seconda scelta.

❖ Pazienti intolleranti alla dose ottimale di statina: il raggiungimento del Target Terapeutico può essere ottenuto con dosi intermedie di statine (di 1° o 2° livello) associate all'inibitore dell'assorbimento del colesterolo.

Con riferimento a varianti delle lipoproteine a bassa densità, per sola ragione di completezza di informazione, si fa presente che nessuno dei principi attivi inclusi in Nota 13 riduce in maniera specifica e riproducibile i livelli circolanti di Lp(a). La terapia con statine non è associata a significative riduzioni della concentrazione sierica di Lp(a). La niacina a dosi farmacologiche ha dimostrato di ridurre i livelli sierici di Lp(a) dal 20% al 25%. Tuttavia, non sono attualmente disponibili studi prospettici che dimostrano che il trattamento di pazienti che hanno elevati livelli di Lp(a) con dosi farmacologiche di niacina riduca il rischio di eventi cardiovascolari. Pertanto, tali pazienti sono di norma affidati alla competenza di centri specialistici.



2) Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV.

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

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

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

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

-Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH

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

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL

più

-

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

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

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando

oppure

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

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

-Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

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

I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

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

più

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

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

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

-Disbetalipoproteinemia familiare

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

I criteri diagnostici includono:

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

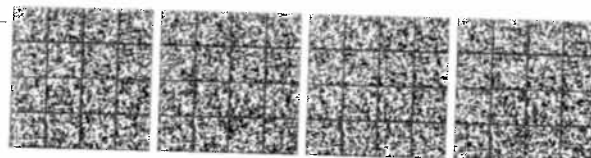
più

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

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

- xantomi tuberosi,

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



3) Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC)

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

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

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

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

4) 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 nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60%. Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare. L'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GVC (graft coronary vasculopathy), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%.

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

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, sviluppiabili anche in giovane età.

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

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

Bibliografia

1. National Cholesterol Education Program: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health NIH Publication No. 02-5215 September 2002 <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm>
2. ATP III Update 2004: Implications of Recent Clinical Trials for the ATP III Guidelines Circulation July 13, 2004 <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3upd04.htm>
3. AHA/ACC Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2006 Update Circulation. 2006;113:2363-2372
4. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins, J Am Coll Cardiol 2002;40:567-72; Circulation 2002;106:1024-8; www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/statins.htm
5. 29-30 June 2007: ESC-EASD Guidelines on Diabetes, Pre-diabetes and Cardiovascular Diseases Implementation Meeting Identification of subjects at high risk for cardiovascular disease or diabetes <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/implementation/Pages/diabetes-esceasd-june07.aspx>
6. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation, 2010;122:2748-2764 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/122/25/2748>)
7. Pajukanta P, Terwilliger JD, Perola M, Hiekkalinna T, Nuotio I, Ellonen P, Parkkonen M, Hartiala J, Ylitalo K, Pihlajamaki J, Porkka K, Laakso M, Vuolteenaho T, 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.
8. Porkka KV, Nuotio I, Pajukanta P, Ehnholm C, Suurinkeroinen L, Syvanne M, Lehtimäki T, Lähdenkari AT, Lähdenperä S, Ylitalo K, Antikainen M, Perola M, Raitakari OT, Kovanen P, Viikari JS, Peltonen L, Taskinen MR. Phenotypic expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997;133:245-253

