

# **Criteria di interpretazione della nota AIFA n. 13** *emanata in aprile 2013*

**A cura del Gruppo di lavoro multidisciplinare  
della Commissione Regionale del Farmaco**

Maggio 2013

**Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali**

## Gruppo di lavoro multidisciplinare della Commissione Regionale del Farmaco per la stesura del documento

---

Dr. Giorgio Ballardini - *internista, Azienda USL di Rimini*  
Prof. Marco Bertolotti - *geriatra, Università di Modena e Reggio Emilia - Azienda Usl di Modena*  
Dr. Giuliano Ermini - *medico di medicina generale, Azienda USL di Bologna*  
Dr.ssa Lorenza Gamberini - *farmacista, Azienda Usl di Modena*  
Dr. Nicola Magrini - *farmacologo clinico, Agenzia Sanitaria Regionale*  
Dr.ssa Anna Maria Marata - *farmacologo clinico, Agenzia Sanitaria Regionale*  
Dr. Alessandro Navazio - *cardiologo, Azienda Usl di Reggio Emilia*  
Dr.ssa Ester Sapigni - *farmacista, Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia Romagna*  
Dr. Paolo Schianchi - *medico di medicina generale, Azienda USL di Parma*  
Dr.ssa Maria Trapanese - *farmacista, Servizio Politica del Farmaco Regione Emilia Romagna*  
Dr. Stefano Urbinati - *cardiologo, Azienda USL di Bologna*  
Dr. Giovanni Vigna - *lipidologo, Azienda Ospedaliera di Ferrara*

.....

© Regione Emilia-Romagna 2013

Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco dell'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale, in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco.

Impaginazione ed editing: Barbara Paltrinieri, *Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale*

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare Regione Emilia-Romagna. Criteri di interpretazione della nota AIFA n.13. Emanata in aprile 2013. *Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, maggio 2013.*

## PREMESSA

---

La nuova nota AIFA 13, entrata in vigore nel luglio 2011, le successive interpretazioni del dicembre 2011, la modifica del novembre 2012 e da ultimo quella di aprile 2013<sup>1,2,2bis</sup> hanno radicalmente e discutibilmente variato la precedente.<sup>3</sup>

Nel 2005, in occasione della pubblicazione della nota 13, nella Regione Emilia Romagna è stato prodotto un documento interpretativo che si proponeva di esprimere considerazioni circa la sua applicazione in ambiti clinici non approfonditi dalla nota stessa e in particolare in pazienti con Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) a 10 anni, secondo le carte del Progetto CUORE, fra il 10% e il 20%, nei pazienti anziani e nei diabetici.<sup>4</sup>

In coerenza e in continuità con quanto realizzato nel 2005, la Regione Emilia Romagna ha nuovamente attivato nel 2012 un Gruppo di Lavoro Multidisciplinare allo scopo di puntualizzare alcuni aspetti della allora "nuova nota 13" sulla base delle più recenti evidenze, approfondire alcuni scenari clinici e favorire la definizione di un corretto bilancio fra i rischi e i benefici dei trattamenti farmacologici.<sup>5</sup> Dopo la pubblicazione a novembre 2012 e aprile 2013 di un'ulteriore revisione della nota è stato riconvocato il Gruppo di Lavoro per aggiornare il documento regionale di interpretazione della nota stessa pubblicato nel maggio 2012.

Il documento si articola in due parti:

- confronto fra la versione del luglio 2011 e quella del novembre 2012, aggiornata ad aprile 2013;
- approfondimenti su alcuni specifici scenari clinici di applicazione della nota.

L'interesse per questa nota e per le statine in particolare deriva dal loro ampio e variabile utilizzo nelle varie realtà nazionali e internazionali;<sup>6</sup> in Emilia Romagna nel periodo gennaio-dicembre 2012 la prescrizione territoriale di statine è stata di circa 68 DDD/1000 ab. die con la seguente distribuzione fra i vari principi attivi: atorvastatina è stata prescritta nel 39% dei casi, simvastatina nel 30%, rosuvastatina nel 21%, pravastatina nel 6%, fluvastatina nel 3% e lovastatina nel 1%.

Il confronto di questi dati con quelli di altri Paesi Europei ha mostrato un'ampia differenza nella scelta della statina e in particolare la simvastatina rappresenta oltre il 70% delle DDD prescritte in Germania e oltre il 50% nel Regno Unito. La quota di atorvastatina è spesso simile a quella italiana (e dell'Emilia Romagna), ma mai superiore, mentre la rosuvastatina è penetrata negli altri mercati in percentuali molto inferiori rispetto al nostro Paese (15% in media, dove è rimborsata).<sup>7</sup>

Tale variabilità geografica testimonia di approcci diversi nella scelta del principio attivo al fine di raggiungere gli stessi target terapeutici.

## INDICE

---

<b>Confronto fra le modifiche precedenti e quella di aprile 2013</b>	
- Carte del rischio cardiovascolare: utili nella decisione terapeutica	5
- Prevenzione primaria e rischio cardiovascolare nei pazienti a rischio basso, medio o moderato	6
- Colesterolo LDL: i target da raggiungere sono importanti, ma lo sono anche i valori di partenza	8
- Fra le statine preferire quelle a brevetto scaduto	8
- Stile di vita: essenziale per tutti, prioritario per i pazienti a basso rischio	9
- Fibrati: quali prove di efficacia?	9
- Pochi i grandi anziani da trattare	11
- Diabete, non sempre è un equivalente ischemico	11
<b>Principali scenari clinici di applicazione della Nota 13</b>	
- Prevenzione primaria	12
- Anziani	13
- Pazienti diabetici	14
<b>Bibliografia</b>	15
Allegato 1. <i>Le dislipidemie secondarie più frequenti</i>	16

### Carte del rischio cardiovascolare: utili nella decisione terapeutica

La modifica della nota 13 in adeguamento alle recenti LG europee, di fatto reintroduce in prevenzione primaria le carte del Rischio Cardiovascolare (RCV). Tuttavia rispetto alla versione della nota AIFA n.13 del 2005 raccomanda, senza fornire alcuna spiegazione, l'uso delle carte del RCV europee (Progetto SCORE)<sup>8</sup> contenute nelle LG europee di prevenzione cardiovascolare anziché quelle italiane (Progetto CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità). Tali carte sono state realizzate su un campione di popolazione tra i 40 e 65 anni di età, senza precedenti eventi CV, rappresentativo delle popolazioni dei paesi europei o ad essi assimilabili per il basso rischio di popolazione (Grecia, Spagna, Italia, Francia, Portogallo, Israele, ma anche Svizzera, Austria, Belgio, Danimarca, Olanda, Norvegia, Finlandia, Regno Unito ecc.).

Rispetto alle carte del Progetto CUORE (nota 13/2005), le carte SCORE considerano esclusivamente la comparsa di un evento CV fatale a 10 anni.

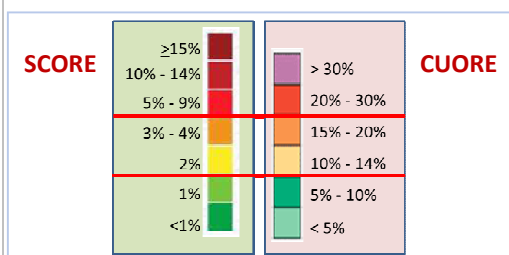
Se si confrontano i livelli di rischio definiti dal Progetto SCORE rispetto a quelli definiti dalla attuale nota 13 (pubblicata nel novembre 2012, aggiornata ad aprile 2013) e si paragonano con i livelli di rischio di Malattia Cardiovascolare del Progetto CUORE, si possono evidenziare importanti differenze e corrispondenze.

È stato infatti dimostrato che a un rischio di eventi CV fatali >5% delle carte SCORE corrisponde un rischio  $\geq 20\%$  del Progetto CUORE. Uno studio specifico di confronto fra le carte italiane (Progetto CUORE) e quelle europee (Progetto SCORE) ha inoltre consentito di confrontare le carte nei vari livelli di rischio (*figure 1 e 2*).<sup>9</sup>

Eventi CV fatali			Eventi CV totali	
Classe di rischio	Livello di rischio LG ESC	Livelli di rischio Nota 13	Livelli di rischio Progetto CUORE LG APT III	Classe di rischio
$\geq 10\%$	Molto alto	Molto alto	Alto	$\geq 20\%$
$\geq 5\% < 10\%$	Alto	Alto	Intermedio	10% - 20%
$\geq 1\% < 5\%$	Moderato	Moderato (4%-5%) Medio (2%-3%)	Basso	< 10%
< 1%	Basso	Basso		

**Figura 1.** Confronto fra i livelli di rischio definiti dalle carte e dalla nuova nota 13

La Figura 2 confronta le singole classi di rischio definite dal Progetto SCORE e dal Progetto CUORE; come si può vedere il primo definisce 7 classi di rischio, mentre sono 6 quelle del secondo. Le corrispondenze per valori di rischio di eventi fatali <5% sono meno definite rispetto a quelle >5%; per analogia si può affermare che un rischio di eventi fatali >1% corrisponde a un rischio di eventi totali >10%, in particolare un rischio di eventi fatali del 2% corrisponde a un rischio di eventi totali >10 e <15%; del 3-4% corrisponde a un rischio di eventi fatali  $\geq 15\%$  e <20%.



**Figura 2.** Classi di rischio di eventi CV fatali secondo il progetto SCORE e fatali e non fatali secondo il Progetto CUORE e loro corrispondenza

### Commento critico del gruppo di lavoro

La reintroduzione delle carte (e dei calcolatori) del rischio, seppure riferite a una popolazione europea comparabile per rischio a quella italiana, mette nuovamente a disposizione del MMG uno strumento importante per una valutazione globale del paziente.

Tuttavia il testo della nota non riporta le motivazioni che hanno portato a scegliere le carte europee invece di quelle prodotte nel nostro paese che derivano da 12 coorti composte da circa 20.000 persone (13.000 donne e 7.500 uomini) seguite per più di 10 anni e rappresentative dell'intero territorio nazionale.

È inoltre importante sapere che:

- l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha confrontato i livelli di rischio calcolati con le carte del rischio italiane con quelli del Progetto SCORE per le popolazioni europee a rischio più basso e dal confronto emerge una sostanziale sovrapponibilità dei risultati in particolare in presenza di RCV basso o moderato;<sup>9-10</sup>
- il contributo italiano alla coorte utilizzata per definire le carte europee è stata del 6% dei soggetti valutati per gli uomini e dell'8% per le donne e i tempi di follow up di soli 6 anni, rispetto ai 10-15 anni del Progetto CUORE;<sup>9</sup>
- come già indicato sopra, a un rischio di eventi CV fatali  $\geq 5\%$  delle carte SCORE corrisponde un rischio  $\geq 20\%$  delle carte CUORE.<sup>10</sup>

Rispetto alla definizione dei livelli di rischio il Gruppo di lavoro concorda sulla opportunità di utilizzare quelli definiti dalla LG europea senza considerare le piccole differenze presenti nella nota 13 in quanto non condizionano la prescrizione; ribadisce inoltre la validità delle carte italiane e la possibilità di continuare a impiegarle nella pratica clinica utilizzando le corrispondenze definite nella Figura 1.

La valutazione degli eventi CV fatali e non fatali che le caratterizza consente inoltre un miglior trasferimento degli esiti degli studi clinici.

### Raccomandazione

**Le carte del rischio dovrebbero essere sempre utilizzate quale strumento utile nella decisione terapeutica. Le carte europee del Progetto SCORE si riferiscono al rischio di eventi CV fatali, quelle italiane del Progetto CUORE al rischio di eventi CV fatali e non fatali. (vedi anche scenari 1 e 2)**

### Prevenzione primaria e rischio cardiovascolare nei pazienti a rischio basso, medio o moderato

La modifica della nota 13 di aprile 2013 raccomanda:

- nei pazienti con livello di rischio basso (SCORE <1%) solamente la modifica dello stile di vita;
- nei pazienti con livello di rischio medio (secondo la nota 13) la modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi prima di considerare il trattamento farmacologico e un target C-LDL <130mg/dL. Tale classe di rischio non è presente con questa definizione nella stratificazione del rischio delle LG europee (ESC), ma è compresa in quella da esse indicata a rischio moderato (SCORE  $\geq 1\%$  e <5%), dove il target indicato di C-LDL è <115mg/dL;
- nei pazienti con livello di rischio moderato (secondo la nota 13) è previsto il ricorso alla terapia farmacologica con target C-LDL <115mg/dL.

### Commento critico del gruppo di lavoro

**Attenendosi alla stratificazione del rischio delle LG ESC, rispetto ai pazienti a basso rischio CV (<1% per le carte SCORE e <10% per le carte del Progetto CUORE) il Gruppo di lavoro ribadisce che i pochi studi disponibili depongono per un rapporto beneficio/rischio non piena-**

mente favorevole al trattamento farmacologico mentre molto consistenti sono le evidenze favorevoli alle modifiche dello stile di vita.<sup>11,12</sup> Solo se il colesterolo LDL è >190 mg/dL vi è indicazione a iniziare una terapia con farmaci ipolipemizzanti (vedi anche scenario 3).

Per quanto riguarda la prevenzione primaria in pazienti con un livello di rischio **intermedio/moderato** (tra il 10% e 20% per le carte del Progetto CUORE e  $\geq 1\%$  <5% delle carte SCORE) il gruppo di lavoro ribadisce quanto già affermato nei documenti regionali precedenti<sup>4,5</sup> e cioè che in base alle evidenze disponibili è giustificato l'inizio di un trattamento con farmaci ipolipemizzanti dopo aver seguito un adeguato periodo di dieta e un corretto stile di vita per almeno 6 mesi in presenza di valori di colesterolo LDL fra 130 mg/dL e 160 mg/dL e di **specifiche condizioni cliniche** (vedi anche scenario 1). Per tale livello di rischio infatti sono disponibili scarse evidenze di efficacia e solo sulla riduzione degli eventi CV non fatali e le segnalazioni di un aumentato rischio di diabete in seguito al trattamento con statine giustificano l'uso di tali farmaci solo nei pazienti in cui il quadro clinico evidenzia chiari segni dell'esistenza di un danno vascolare o una familiarità positiva\* per cardiopatia ischemica (non considerata dalle carte del rischio).

Per quanto riguarda i pazienti ad **alto rischio** secondo il progetto CUORE (>20% di eventi CV fatali e non fatali), che fa riferimento alla stratificazione del rischio dello studio di Framingham, sono compresi sia i pazienti che la LG ESC definisce a alto rischio, che quelli a rischio molto alto.

**La LG ESC invece definisce come:**

- a **rischio alto** i pazienti con un rischio di eventi CV fatali  $\geq 5\%$  e <10%, oppure i portatori di dislipemia familiare, di ipertensione arteriosa grave, di diabete (tipo 1 e 2) senza fattori di rischio CV o danno d'organo, di insuff. renale moderata (VFG 30-59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- a **rischio molto alto** i pazienti con un rischio di eventi CV fatali  $\geq 10\%$ , quelli con una patologia aterosclerotica (pregresso IMA o ictus ischemico, PCI, bypass aorto coronarico, coronaropatia diagnosticata con coronarografia o altra tecnica, arteriopatia periferica, diabete mellito (tipo 1 o 2) con 1 o più fattori di rischio CV o danno d'organo, insuff. renale grave (VFG <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).<sup>8</sup>

\* riscontro anamnestico di un ictus o un infarto miocardico in un familiare di primo grado prima dei 55 anni, se uomo, o dei 65 anni, se donna.

## Raccomandazione

**Nei pazienti in prevenzione primaria:**

- ad alto/molto alto rischio CV con colesterolo LDL non a target, si dovrebbe sempre intraprendere un trattamento con farmaci ipolipemizzanti (vedi anche scenario 2).
- a basso rischio CV, solo se il colesterolo LDL è >190 mg/dL vi è indicazione ad iniziare una terapia con farmaci ipolipemizzanti (vedi anche scenario 3).
- a rischio intermedio/moderato è indicato iniziare una terapia con farmaci ipolipemizzanti:
  - in presenza di valori di colesterolo LDL fra 130 mg/dL e 160 mg/dL e di specifiche condizioni cliniche (vedi anche scenario 1).
  - se colesterolo LDL >160 mg/dL

## **Colesterolo LDL: i target da raggiungere sono importanti, ma lo sono anche i valori di partenza e...**

La nota AIFA 13 del novembre 2012 (modifica di aprile 2013) per ogni livello di rischio, continua a indicare i valori target di colesterolo LDL da raggiungere e li adegua a quelli raccomandati dalle LG europee senza fare alcun riferimento alla concentrazione di partenza. Viene inoltre mutuato dalle LG ESC la raccomandazione di ridurre i valori di LDL di almeno il 50% nei pazienti a rischio alto o molto alto.

### **Commento critico del gruppo di lavoro**

*La sola identificazione dei livelli target da raggiungere non favorisce una valutazione complessiva del paziente e può rappresentare un'induzione alla prescrizione. L'approccio proposto risulta criticabile e da non raccomandare.*

*La maggior parte delle LG,<sup>8,13-15</sup> raccomanda fortemente, per i pazienti a rischio alto, di raggiungere il valore target di colesterolo LDL di 100 mg/dL poiché sono forti le evidenze a sostegno di tale valore. La scelta di valori target di colesterolo LDL <70 mg/dl invece deriva da un numero relativamente limitato di studi che hanno utilizzato dosi di statina più elevate di quelle utilizzate per l'uso a lungo termine nella pratica clinica, e con benefici significativi, ma più marginali; in nessuno studio inoltre l'esito primario era rappresentato dalla mortalità CV, ma piuttosto dagli eventi CV maggiori<sup>16-20</sup>. Il raggiungimento di tale obiettivo può essere considerato ragionevolmente perseguibile qualora il bilancio rischio/beneficio della terapia da intraprendere sia favorevole. Per quanto riguarda la scelta dei valori target di colesterolo LDL <130 mg/dL o <115 mg/dL rispettivamente per il rischio medio e moderato è da ritenere arbitraria, così come arbitraria è la suddivisione del rischio moderato (carte SCORE) in queste sottoclassi.*

*Nella pratica medica il valore di colesterolo LDL di partenza può condizionare la scelta della strategia terapeutica, farmacologica o non, anche in rapporto al valore target da raggiungere.*

## **... fra le statine preferire quelle a brevetto scaduto**

La nota AIFA 13 del novembre 2012 elimina la precedente classificazione delle statine in 1° e 2° livello e introduce un 1° ed un 2° livello di trattamento in rapporto alla risposta alla dose terapeutica ottimale in termini di raggiungimento del target atteso. Raccomanda inoltre la scelta di specifiche statine a seconda del target da raggiungere e dell'entità della riduzione di LDL da ottenere.

Negli stadi 3 e 4 dell'IRC indica come 1° scelta l'associazione simvastatina + ezetimibe e come 2° scelta statine a minima escrezione renale.

### **Commento critico del gruppo di lavoro**

*La scelta di raccomandare, come trattamento di 1° livello, statine a brevetto scaduto è condivisibile ed applicabile nella maggior parte dei casi. Le statine infatti condividono tutte lo stesso meccanismo d'azione e presentano, oltre a una diversa potenza, caratteristiche farmacocinetiche differenti che possono solo in un numero limitato e selezionato di casi risultare utili nella scelta clinica del principio attivo da utilizzare. Alcune statine, ad esempio, sono inibitori del CYP450 3A4 e devono quindi essere utilizzate con prudenza quando associate ad altro farmaco metabolizzato attraverso lo stesso citocromo.*

*Rispetto alla scelta di specifiche statine nei pazienti a rischio CV più elevato (pazienti con sindrome coronarica acuta o sottoposti a rivascolarizzazione percutanea), gli studi disponibili hanno in realtà confrontato statine ad alta dose (non esclusivamente atorvastatina, ma anche simvastatina) verso dosi tradizionali dimostrando che lo spostamento delle LDL verso i 70 mg/dL determina solo ulteriori modeste riduzioni degli eventi CV maggiori senza ridurre la mortalità CV rispetto a quanto ottenuto con le dosi abituali. Inoltre la dose impiegata di atorvastatina è, nella maggior parte dei casi, di 80 mg/die.<sup>16-20</sup> Ezetimibe in monoterapia o associata ad altre statine non dispone attualmente di studi clinici che ne dimostrino l'efficacia su esiti clinicamente rilevanti.*

*Rispetto al trattamento farmacologico dell'iperlipemia nei pazienti con insufficienza renale cro-*



nica, la nuova versione precisa l'inefficacia della terapia ipolipemizzante negli stadi avanzati (VFG <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o in corso di dialisi; l'indicazione è di preferire come prima scelta ezetimibe associata a simvastatina. Tale indicazione è basata sui risultati dello studio SHARP<sup>21</sup> che ha confrontato ezetimibe + simvastatina vs placebo e pur non dimostrando alcuna riduzione della mortalità totale e CV, ha evidenziato, nei pazienti non sottoposti a dialisi, una minore frequenza di eventi aterosclerotici maggiori e in particolare una riduzione dei casi di stroke non emorragico e di rivascolarizzazioni coronariche mentre era invariata la frequenza di eventi coronarici maggiori fatali e non fatali. Alla luce delle evidenze disponibili con altre statine in casistiche simili<sup>22,23</sup> e alla mancanza di studi di confronto diretto, si ritiene che il trattamento con ezetimibe + simvastatina non sia necessariamente quello con il miglior rapporto costo-efficacia.

### Raccomandazione

**La scelta della statina e del dosaggio dovrebbe tener conto del colesterolo LDL di partenza, del target che si intende raggiungere, della tollerabilità e delle potenziali interazioni farmacologiche sfavorevoli.**

**In armonia con la nuova nota 13 il gruppo di lavoro raccomanda di privilegiare le statine a brevetto scaduto e fra queste quelle col miglior rapporto costo/beneficio.**

### Stile di vita: essenziale per tutti, prioritario per i pazienti a basso rischio

Nella nota AIFA 13 del novembre 2012, a differenza della precedente, viene adeguatamente valorizzato il messaggio che le modifiche dello stile di vita sono parte integrante del trattamento della iperlipemia.

#### Commento critico del gruppo di lavoro

*Il gruppo di lavoro ribadisce comunque che il trattamento della dislipidemia deve sempre essere inserito in un programma di prevenzione "globale" che inizia con la promozione di un adeguato stile di vita (attività fisica, alimentazione sana e astensione dal fumo) e che, nel paziente con rischio CV basso, può costituire l'unico provvedimento con cui raggiungere i valori target di LDL.<sup>8,13-15,24</sup>*

### Raccomandazione

**Prima di intraprendere un trattamento farmacologico, in particolare nei soggetti a RCG moderato o basso, va proposto un intervento rivolto a correggere lo stile di vita. Tale approccio non è limitato alle sole misure dietetiche e deve essere continuato anche durante il trattamento farmacologico (vedi scenari 1 e 2).**

### Fibrati: quali prove di efficacia?

Nella nota 13 del Novembre 2012 i fibrati sono concedibili a carico del SSN in:

- **Particolari categorie di pazienti** (non presente nella precedente versione): pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg negli uomini e 50 nelle donne) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)
- Pazienti con **iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie** anche da soli come 1° Livello di trattamento o in associazione con PUFA come 2° livello
- Pazienti con **iperlipidemie indotte da farmaci non corrette dalla sola dieta**, nel caso sia predominante l'ipertrigliceridemia.

### Commento critico del gruppo di lavoro

*I fibrati possono essere utilizzati in alternativa agli acidi grassi omega3 (e occasionalmente in associazione) nelle ipertrigliceridemie, specie se gravi. Esistono prove di efficacia anche in caso di iperlipemia combinata, di intolleranza alle statine o in associazione a queste ultime.<sup>25</sup>*

### Raccomandazione

**I fibrati sono farmaci di seconda linea nell'ambito delle dislipidemie, ma mantengono una precisa indicazione clinica in corso di ipertrigliceridemia severa o iperlipemia combinata (soprattutto nel soggetto diabetico).**

### La posizione dell'AIFA sugli Omega3: che cosa è cambiato?

L'attuale nota 13 (aggiornamento di aprile 2013) prevede che gli omega3 siano rimborsati dal SSN nel trattamento delle ipertrigliceridemie/iperchilomicronemie, quando prescritti nell'ambito degli scenari che comprendono le dislipidemie familiari o le iperlipidemie in pazienti con IRC moderata e grave mentre non ne prevede la rimborsabilità in prevenzione secondaria.

Con un comunicato pubblicato sulla G.U. n.50 del 28 febbraio 2013, AIFA ha stabilito la non concedibilità degli omega3 in prevenzione secondaria successivamente confermata con l'aggiornamento di aprile 2013 della nota stessa.

Il comunicato, ormai superato dalla nota attualmente in vigore, è stato oggetto di un ricorso da parte dell'industria farmaceutica rispetto al quale è prevista una decisione definitiva del TAR per dicembre 2013; nel frattempo, quindi, viene confermata la non concedibilità a carico del SSN degli omega3 in prevenzione secondaria.

### Commento critico del gruppo di lavoro

*Un'analisi della letteratura più recente sulle evidenze disponibili evidenzia la pubblicazione nel 2012 dei risultati di due revisioni sistematiche con metanalisi<sup>33,34</sup>. Tali revisioni hanno analizzato gli studi pubblicati anche successivamente al GISSI-Prevenzione<sup>35</sup> con l'obiettivo di valutare globalmente l'efficacia degli omega3 nel prevenire un nuovo evento CV.*

*La prima metanalisi<sup>33</sup> ha considerato i risultati di 14 RCT tutti in doppio cieco (20.485 pazienti) e tutti su studi esclusivamente in prevenzione secondaria, osservando che una integrazione della dieta con acidi grassi omega3 alle dosi utilizzate, non riduce il rischio di nuovi eventi CV in modo statisticamente significativo rispetto al placebo [RR, 0.99 - 95% CI, 0.89 -1.09]. Tale revisione comprendeva lo studio GISSI-HF ma, avendo fra i criteri di esclusione la mancanza della cecità, lo studio GISSI-Prevenzione è stato escluso.*

*La seconda metanalisi<sup>34</sup> ha analizzato i risultati di 20 RCT di cui solo 13 (23.412 pazienti) esclusivamente in prevenzione secondaria, osservando che l'assunzione di omega3 a integrazione di un regime dietetico non riduce la mortalità per tutte le cause in modo statisticamente significativo [RR 0.96 - 95% CI, 0.91 - 1.02] indipendentemente dal setting valutato (studi esclusivamente in prevenzione secondaria, studi misti di prevenzione primaria e secondaria, studi su pazienti con defibrillatori impiantati), dalle dosi di omega3 somministrate e dal disegno dello studio (in cieco o meno). Tale revisione comprendeva sia lo studio GISSI-HF che lo studio GISSI-Prevenzione.*

### **Pochi i grandi anziani da trattare**

Anche nella nuova nota AIFA 13 non viene affrontato il problema dell'uso delle statine nell'anziano sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria.

#### **Commento critico del gruppo di lavoro**

*Nella popolazione anziana disabilità, frequenti comorbidità e polifarmacoterapia possono limitare il ruolo di un trattamento con farmaci ipolipemizzanti che andrà attentamente valutato soppesando rischi e benefici attesi. Nel contempo, essendo in tale popolazione elevata la prevalenza attesa di malattia cardiovascolare, il trattamento dell'ipercolesterolemia può teoricamente associarsi ad una significativa riduzione del RCG.<sup>26,27</sup>*

#### **Raccomandazione**

**La scelta della strategia terapeutica nel paziente anziano e molto anziano dovrebbe tener conto di una serie di elementi quali l'età, l'esistenza di pregressi eventi CV, le condizioni generali del paziente, le sue comorbidità e le terapie associate (vedi anche scenari 4, 5, 6).**

### **Diabete, non sempre è un equivalente ischemico**

Nella nota AIFA 13 la presenza di diabete viene considerata equivalente a quella della malattia coronarica nel determinare un alto RCG.

#### **Commento critico del gruppo di lavoro**

*Non esistono dati certi in letteratura sul fatto che il diabete rappresenti sempre una condizione ad alto RCG e dunque sulla opportunità di trattare tutti i soggetti diabetici come un gruppo omogeneo.<sup>28</sup> Anche i target di colesterolo LDL da raggiungere non sono, di conseguenza, completamente definiti.*

*La disponibilità delle nuove carte del rischio del Progetto CUORE, di prossima pubblicazione, in cui la variabile glicemia è stata considerata come variabile continua potrà essere un utile ausilio per scegliere il comportamento terapeutico da adottare nel singolo caso.*

#### **Raccomandazione**

**Nel paziente diabetico giovane, in buon controllo metabolico e in assenza di eventi CV, la valutazione del RCG attraverso le carte del rischio italiane può rappresentare una guida nella scelta della strategia di prevenzione (vedi anche scenari 7, 8, 9).**

## Principali scenari clinici di applicazione della nota 13

*Il gruppo di lavoro ha deciso di offrire una chiave di lettura della nota 13 attraverso la identificazione di alcuni scenari clinici partendo dal documento regionale del 2005, ormai parte integrante della pratica clinica nella nostra Regione. Ha concordato inoltre di raccomandare l'uso delle carte del rischio italiane nella valutazione clinica globale del paziente.*

### PREVENZIONE PRIMARIA

Si ritiene che il calcolo del RCG attraverso le carte o i calcolatori rappresenti tuttora un importante supporto alla valutazione del paziente in prevenzione primaria cardiovascolare e favorisca l'individuazione della strategia di prevenzione più appropriata.

La scelta del Gruppo di Lavoro di non abbandonare le carte del rischio italiane è motivata oltre che dalla abitudine ormai consolidata dei clinici e dalla conoscenza acquisita degli score di rischio CV dalla osservazione che la predittività dei fattori di rischio considerati nelle carte (ad esempio la colesterolemia, la pressione sistolica, ecc.) è diversa nelle varie popolazioni in relazione a differenze genetiche o geoambientali e alle abitudini di vita.<sup>29</sup> Il confronto effettuato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) fra i livelli di rischio calcolati con le carte del rischio italiane e con quelle del sistema SCORE per le popolazioni europee a rischio più basso (sistema SCORE utilizzato dalle linee guida ESC/EAS) mostra una sostanziale sovrapposibilità dei risultati in particolare in presenza di RCG basso o moderato.<sup>9</sup>

È inoltre importante ricordare che l'ISS sta aggiornando le attuali carte del rischio e che tale aggiornamento comporterà, verosimilmente, un allargamento della fascia di età in cui effettuare il calcolo e una migliore definizione delle caratteristiche cliniche del soggetto diabetico

#### Scenario 1

Soggetto in prevenzione primaria con RCV intermedio/moderato (a 10 anni: eventi CV fatali e non fatali fra il 10% e il 20%, eventi CV fatali  $\geq 1$  e  $< 5\%$ ).

**È giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti dopo aver seguito un adeguato periodo di dieta e un corretto stile di vita per almeno 6 mesi:**

- **se il colesterolo LDL è fra 130 mg/dL e 160 mg/dL**
  - in presenza di una **malattia aterosclerotica diagnosticata con valutazione clinica e/o documentata da indagini strumentali** (ad esempio un ecodoppler arterioso dei TSA che mostri la presenza di una placca aterosclerotica carotidea); in questi casi il paziente verrà considerato in prevenzione secondaria. Il semplice ispessimento miointimale non è un elemento sufficiente per iniziare la prescrizione di una statina.
  - in presenza di una **familiarità per malattia cardiovascolare precoce**, intesa come il riscontro anamnestico di un ictus o un infarto miocardico in un familiare di primo grado prima dei 55 anni, se uomo, o dei 65 anni, se donna.

**In tutti gli altri casi in cui il colesterolo LDL è compreso fra 130 mg/dL e 160 mg/dL, sia per i pazienti a rischio intermedio (10%-20%) sia per i pazienti a rischio basso (<10%), il trattamento farmacologico non ha evidenziato un rapporto rischio-beneficio favorevole.**

- **se il colesterolo LDL > 160 mg/dL** (vedi scenario 3)

#### Scenario 2

Soggetto in prevenzione primaria con RCG alto/molto alto (a 10 anni: eventi CV fatali e non fatali  $\geq 20\%$ , eventi CV fatali  $\geq 5\%$ ).

**È giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti dopo aver seguito un adeguato periodo di dieta e un corretto stile di vita per almeno 6 mesi:**

- **se il colesterolo LDL è > 130 mg/dL**

### Scenario 3 Soggetto in prevenzione primaria con sospetta o accertata dislipidemia familiare.

- **Livelli di colesterolo LDL nell'adulto >190 mg/dL sono probabilmente espressione di dislipidemia familiare** (dopo esclusione di iperlipidemie secondarie le cui possibili cause sono illustrate nell'*allegato 1*). In tal caso se viene posta la diagnosi di dislipidemia genetica secondo i criteri stabiliti dalla Nota **il soggetto ricade nell'ambito applicativo della nota AIFA 13 nel capitolo dislipidemie familiari.**
- **Nel caso vi sia il sospetto di forme genetiche gravi o complesse**, in cui possono essere necessari trattamenti a dosi massimali di farmaci o con associazione di più farmaci o LDL aferesi o in presenza di marcate alterazioni dei lipidi nei bambini o nei giovani adulti **è fortemente raccomandato l'invio ai centri di riferimento.**

## ANZIANI

Anche nel soggetto anziano è importante consigliare un corretto stile di vita, sebbene ciò possa risultare problematico per la presenza di criticità tipiche dell'età geriatrica (problemi di masticazione o di gusto, difficoltà a praticare attività fisica costante, sarcopenia, errate abitudini inveterate, ...) e perché consigli alimentari perentori possono comportare indebite restrizioni alimentari e aumentare il rischio di malnutrizione. I principali elementi da considerare per decidere se intraprendere/continuare una terapia farmacologica ipolipemizzante sono:

- l'età (maggiore o minore di 80 anni);
- la prevenzione primaria o secondaria;
- la presenza di condizioni di fragilità e/o disabilità e le inerenti ripercussioni sulla prognosi;
- i fattori sociali e clinici che possono interferire con l'ottimale adesione al trattamento;
- la stima, talora opportuna, del RCG (utilizzando, ad esempio, carte o algoritmi di rischio relativi alla decade precedente) e, in casi selezionati, la valutazione, strumentale (oltre che clinica), della presenza di aterosclerosi (ECG, ecodoppler carotideo, ecc..).

Quando, nel soggetto di età > 80 anni, il trattamento farmacologico ipolipemizzante risulta indicato è raccomandato il ricorso ai dosaggi più bassi della statina scelta (anche se non in grado di raggiungere il target terapeutico ideale) poiché le evidenze sull'efficacia di un trattamento aggressivo sono scarse e non conclusive.

### Scenario 4 Anziano < 80 anni.

**Il rapporto rischi/benefici sembra essere simile a quello del soggetto più giovane, per cui può essere ragionevole, al di fuori di particolari situazioni di disabilità e/o di criticità prognostica, attenersi a scelte terapeutiche simili.**

### Scenario 5 Anziano > 80 anni SENZA storia clinica di malattia cardiovascolare (prevenzione primaria).

**L'indicazione a iniziare o continuare una terapia farmacologica ipolipemizzante è estremamente limitata e da riservare a pazienti selezionati** (ad es. soggetti a rischio elevato per la presenza di multipli fattori di rischio cardiovascolare, e con aterosclerosi strumentale ma in ottimo stato funzionale).

**Oltre gli 85 anni non esistono evidenze sulla utilità delle statine in prevenzione primaria.** Inoltre nei pazienti che assumono altri farmaci si segnala la aumentata probabilità di interazioni farmacologiche e di effetti collaterali.

### Scenario 6 Anziano > 80 anni CON storia clinica di malattia cardiovascolare (prevenzione secondaria).

**Il rapporto rischi/benefici favorevole (anche se basato su scarse evidenze) può indurre a prescrivere una terapia ipolipemizzante (o a mantenerla)**

Fanno eccezione: insufficienza cardiaca, scadenti condizioni cliniche generali, elevato livello di fragilità e comorbilità, polifarmacoterapia, intolleranza farmacologica, ridotta speranza di vita.

**Oltre gli 85 anni non esistono evidenze sulla utilità delle statine in prevenzione secondaria.**

## PAZIENTI DIABETICI

La nota AIFA 13, al pari delle più accreditate linee guida, considera il diabete come un "equivalente ischemico coronarico" a prescindere dalla durata di malattia o dal grado di compenso metabolico. Le prove che il diabete sia un equivalente ischemico coronarico non appaiono però univoche. Se viene mantenuto un adeguato compenso metabolico il soggetto diabetico, specie nei primi anni dopo l'insorgenza della malattia, sembra presentare un RCG inferiore rispetto al paziente con pregressa malattia coronarica.<sup>27</sup>

In effetti le carte del rischio cardiovascolare consentono la valutazione del rischio nel soggetto diabetico in prevenzione primaria anche se sembra essere presente una sottostima generale del rischio cardiovascolare, soprattutto nel sesso femminile.<sup>30</sup>

Il cattivo compenso metabolico è considerato, di per sé, un potente determinante della dislipidemia sia nel diabete di tipo 1 che di tipo 2: frequente la presenza di ipertrigliceridemia, LDL piccole e dense (particolarmente aterogene) e bassi livelli di colesterolo HDL. È stato evidenziato che il miglioramento del grado di compenso glucidico comunque ottenuto (modifiche dello stile di vita, antidiabetici orali, insulina) si associa ad un miglioramento del profilo lipidico del soggetto diabetico.

Sarebbe estremamente utile, a questo riguardo, poter disporre di strumenti per la valutazione del rischio cardiovascolare che tengano in considerazione anche la severità della malattia diabetica. In assenza di tali strumenti, secondo le linee guida internazionali sul diabete,<sup>31</sup> e in particolare secondo il Position Statement dell'American Diabetes Association del 2012,<sup>32</sup> tre potrebbero essere gli scenari da considerare.

### Scenario 7 Paziente diabetico CON complicanze cardiovascolari.

**È sempre giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti; il trattamento farmacologico, non deve sostituire, ma affiancarsi ad una dieta corretta e a un appropriato stile di vita.**

Il target raccomandato di colesterolo LDL da raggiungere è < 70 mg/dL (*si vedano le considerazioni espresse in premessa al punto 3*).

### Scenario 8 Soggetto diabetico > 40 anni SENZA complicanze CV, ma con almeno un ulteriore fattore di rischio cardiovascolare.

**È giustificato iniziare un trattamento con farmaci ipolipemizzanti. Il trattamento farmacologico, non deve sostituire, ma affiancarsi ad una dieta corretta e a un appropriato stile di vita.**

Il target raccomandato di colesterolo LDL da raggiungere è < 100 mg/dL

### Scenario 9 Soggetto diabetico < 40 anni SENZA complicanze CV, ma con:

- almeno altri 2 fattori di rischio CV
- oppure*
- mancato raggiungimento del target di colesterolo LDL < 100 mg/dL (attraverso la modifica dello stile di vita)

**Il trattamento con farmaci ipolipemizzanti può essere preso in considerazione, anche se non obbligatoriamente, in aggiunta ad una dieta corretta e a un appropriato stile di vita.**

## Bibliografia

1. Determinazione 6 giugno 2011 (GU 15 luglio 2011, n. 163): modifica alla nota AIFA 13 di cui alla determinazione 23 febbraio 2007, in vigore dal 16 luglio 2011. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-13> (ultimo accesso 28/04/2012)
2. Determinazione 14 novembre 2012 (GU 27 novembre 2012, n. 277): modifica alla nota AIFA 13 di cui alla determinazione 15 luglio 2011, in vigore dal 28 novembre 2012
- 2<sup>bis</sup> Determinazione 26 marzo 2013 (GU 9 aprile 2013, n. 83): modifica della nota 13 di cui alla determina del 14 novembre 2012 (determina n. 319/2013).
3. Le note AIFA 2009. Una guida per l'uso appropriato dei farmaci. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/definitivobif5\\_2009\\_0.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/definitivobif5_2009_0.pdf) (ultimo accesso 28/04/2012)
4. Criteri di interpretazione della nota AIFA n.13 dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) maggio 2005. <http://www.saluter.it/documentazione/ptr/elaborati/18-nota-13-aifa/view> (ultimo accesso 28/04/2012)
5. Gruppo di lavoro multidisciplinare Regione Emilia-Romagna. Criteri di interpretazione della nuova nota AIFA n.13. Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali, maggio 2012
6. Rapporto OSMED 2010. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporti-osmed-luso-dei-farmaci-italia> (ultimo accesso 28/04/2012)
7. Points de repere N°12 - Comparaisons européennes sur huit classes de médicaments. <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/points-de-repere/index.php> (ultimo accesso 28/4/2012)
8. 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). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* 2012;33:1635-1701. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cvd-prevention.aspx> (ultimo accesso 08/02/2013)
9. Donfrancesco C et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2010;17:403-9
10. Giampaoli S et al. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008;9(1):60-67
11. Ridker PM et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207
12. Kelley GA et al. Comparison of aerobic exercise, diet or both on lipids and lipoproteins in adults: a meta-analysis of randomized controller trials. *Clin Nutr* 2012;31(2):156-67
13. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP Final Report). NIH-NHLBI. 2002 (update 2004). <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm> (ultimo accesso 28/04/2012)
14. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11982/40689/40689.pdf> (ultimo accesso 28/04/2012)
15. Smith SC et al. American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC). Guidelines for Secondary Prevention for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease. 2011 Update. *Circulation* 2011;124:2458-73. <http://circ.ahajournals.org/content/124/22/2458.full.pdf+html> (ultimo accesso 12/02/2013)
16. Cannon CP et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction- Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504
17. Pedersen TR et al. High-dose atorvastatin vs usual dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45
18. La Rosa JC et al. Treating to New Targets investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35
19. De Lemos JA et al for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. Phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16
20. Di Sciascio G et al. Efficacy of Atorvastatin Reload in Patients on Chronic Statin Therapy Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(6):558-65
21. Baigent C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92
22. Chonchol M et al. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007;49:373-82
23. Shepherd J et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(15):1448-54
24. Urbinati S, Giampaoli S. Non solo fattori di rischio: le priorità e le nuove sfide della prevenzione cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2010;11(Suppl 3):7-14
25. Fievet C et al. Combination therapy of statins and fibrates in the management of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:505-11
26. Weverling-Rijnsburger AW et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119-23
27. Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30
28. Bulugahapitiya U et al. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2009;26:142-8
29. Diverse Populations Collaborative Group. Prediction of mortality from coronary heart disease among diverse populations: is there a common predictive function? *Heart* 2002;88:222-8
30. Pellegrini E et al. Risk for cardiovascular events in an Italian population of patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:885-92
31. Inzucchi SE et al. Management of Hyperglycemia in Type2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79
32. Standards of Medical Care in Diabetes 2013 *Diabetes Care* 2013; 36, supplement 1
33. Mi Kwak S et al. Efficacy of Omega-3 Fatty Acid Supplements (Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid) in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease-A Meta-analysis of Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2012;172(9):686-94
34. Rizos EC et al. Association Between Omega-3 Fatty Acid Supplementation and Risk of Major Cardiovascular Disease Events—A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2012;308(10):1024-33
35. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-55

Allegato 1.

**Le dislipidemie secondarie più frequenti**

<b>Iperlipidemia</b>	<b>Malattia o condizione</b>	<b>Caratteristiche</b>
<b>Ipercolesterolemia</b>	Colestasi	Ipercolesterolemia anche molto marcata. HDL elevate o ridotte.
	Anoressia nervosa	
	Ipotiroidismo	
<b>Ipertrigliceridemia</b>	Colelitiasi	Spesso coesistono molteplici alterazioni metaboliche (sdr. metabolica).
	Diabete mellito	La dislipidemia può configurare una iperchilomicronemia, in particolare nei casi di scompenso metabolico del diabete di tipo I.
	Obesità	
	Insufficienza renale cronica	
	Emodialisi	
	Etilismo	
	Paraproteinemie	
	Malattie autoimmuni	
	Pancreatite	Ipertrigliceridemia in un quinto dei pazienti (elevate VLDL e chilomicroni).
	Farmaci b-bloccanti diuretici estrogeni antipsicotici atipici (olanzapina, clozapina) glucocorticoidi interferoni ciclosporina inibitori delle proteasi retinoidi (isotretinoina)	
<b>Iperlipidemia combinata</b>	Epatiti acute	
	Ipotiroidismo	L'aumento della colesterolemia è un indice sensibile di ridotta funzione tiroidea.
	Sdr. nefrosica	
	Acromegalia	
	Sdr. Cushing e ipercorticismi	