

Volume 17 – Suppl. 1 al n. 6
Giugno 2016
www.giornaledicardiologia.it

GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

Documento di consenso intersocietario
ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/
GICR-IACPR/SICI-GISE/SIBioC/SIC/SICOA/
SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA
**Colesterolo e rischio cardiovascolare:
percorso diagnostico-terapeutico in Italia**

GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

Organo Ufficiale di
Federazione Italiana di Cardiologia
Società Italiana di Chirurgia Cardiaca

Indexed in
MEDLINE/PubMed
Scopus

Editor
Maria Frigerio

Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis"
A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale Maggiore, 3 - 20162 Milano
e-mail: maria.frigerio@ospedaleniguarda.it

Deputy Editor
Giuseppe Musumeci

Associate Editors
Aritmologia
Maurizio Lunati
Cardiochirurgia
Piersilvio Gerometta

Consulting Editor
Livio Dei Cas

Comitato Editoriale
Enrico Ammirati
Aldo Cannata
Benedetta De Chiara
Renata De Maria
Luna Gargani
Stefano Ghio
Simona Sarzi Braga
Francesco Tona

Past Editor
Attilio Maseri
Pantaleo Giannuzzi
Giuseppe Ambrosio
Leonardo Bolognese

Ufficio Editoriale
Paola Luciolli
Il Pensiero Scientifico Editore
via San Giovanni Valdarno, 8
00138 Roma
e-mail: p.luciolli@pensiero.it

Comitato Scientifico

Enrico Agabiti Rosei
(Brescia)
Ottavio Alfieri
(Milano)
Gianfranco Alunni
(Perugia)
Antonio F. Amico
(Copertino)
Felicità Andreotti
(Roma)
Piero Anversa
(Boston, USA)
Eloisa Arbustini
(Pavia)
Fabio Barili
(Cuneo)
Luigi M. Biasucci
(Roma)
Alessandro Boccanelli
(Roma)
Roberto Bolli
(Louisville, USA)
Claudio Borghi
(Bologna)
Paolo G. Camici
(Milano)
Maurizio C. Capogrossi
(Roma)
Roberto Caporale
(Cosenza)
Mario Carminati
(San Donato Milanese)
Giancarlo Casolo
(Lido di Camaiore)
Alberico L. Catapano
(Milano)
Claudio Cavallini
(Perugia)
Giampaolo Cerisano
(Firenze)
Francesco Chiarella
(Genova)
Furio Colivicchi
(Roma)
Antonio Colombo
(Milano)
Chiara Comoglio
(Torino)
Filippo Crea
(Roma)
Raffaele De Caterina
(Chieti)
Leonardo De Luca
(Roma)
Stefano De Servi
(Pavia)
Giovanni de Simone
(Napoli)

Roberto Di Bartolomeo
(Bologna)
Andrea Di Lenarda
(Trieste)
Carlo Di Mario
(Londra, UK)
Michele Di Mauro
(L'Aquila)
Giuseppe Di Pasquale
(Bologna)
Germano Di Sciascio
(Roma)
Giuseppe Di Tano
(Cremona)
Giovanni Falsini
(Arezzo)
Francesco Fattirolli
(Firenze)
Francesco Fedele
(Roma)
Roberto Ferrari
(Ferrara)
Aureliano Fraticelli
(Arezzo)
Fiorenzo Gaita
(Asti)
Lorenzo Galletti
(Bergamo)
Marcello Galvani
(Forlì)
Antonello Gavazzi
(Bergamo)
Giovanna Geraci
(Palermo)
Paolo Golino
(Caserta)
Cesare Greco
(Roma)
Ernesto Greco
(Roma)
Giulio Guagliumi
(Bergamo)
Michele M. Gulizia
(Catania)
Licia Iacoviello
(Campobasso)
Sabino Iliceto
(Padova)
Ciro Indolfi
(Catanzaro)
Giovanni La Canna
(Milano)
Maria Teresa La Rovere
(Montescano)
Roberto Latini
(Milano)

Federico Lombardi
(Milano)
Roberto Lorusso
(Brescia)
Gianni Losano
(Torino)
Aldo Pietro Maggioni
(Firenze)
Giuseppe Mancia
(Monza)
Pier Mannuccio Mannucci
(Milano)
Roberto Marchioli
(S. Maria Imbaro)
Bruno Marino
(Roma)
Paolo Marino
(Novara)
Luigi Martinelli
(Milano)
José Milei
(Buenos Aires, Argentina)
Alessandro Mugelli
(Firenze)
Gian Francesco Mureddu
(Roma)
Bruno Murzi
(Massa)
Francesco Musumeci
(Roma)
Federico Nardi
(Verbania)
Gian Luigi Nicolosi
(Pordenone)
Salvatore Novo
(Palermo)
Iacopo Olivetto
(Firenze)
Davide Pacini
(Bologna)
Domenico Paparella
(Bari)
Carlo Pappone
(Cotignola)
Guido Parodi
(Firenze)
Oberdan Parodi
(Milano)
Alessandro Parolari
(Milano)
Nunzia R. Petix
(Empoli)
Eugenio Picano
(Pisa)
Andrea Picchi
(Grosseto)
Massimo F. Piepoli
(Piacenza)

Maurizio Pieroni
(Arezzo)
Maria Vittoria Pitzalis
(Greenville, USA)
Italo Porto
(Roma)
Silvia G. Priori
(Pavia)
Paolo Raggi
(New Orleans, USA)
Claudio Rapezzi
(Bologna)
Antonio Raviele
(Mestre)
Carmine Riccio
(Caserta)
Francesco Romeo
(Roma)
Francesco Saia
(Bologna)
Alessandro Salustri
(Abu Dhabi, Emirati Arabi)
Massimo Santini
(Roma)
Stefano Savonitto
(Lecco)
Peter J. Schwartz
(Pavia)
Gianfranco Sinagra
(Trieste)
Paolo Spirito
(Genova)
Pier Luigi Stefàno
(Firenze)
Giuseppe Steffenino
(Cuneo)
Luigi Tavazzi
(Cotignola)
Pier Luigi Temporelli
(Veruno)
Gaetano Thiene
(Padova)
Lucia Torracca
(Ancona)
Bruno Trimarco
(Napoli)
Isabella Tritto
(Perugia)
Corrado Vassanelli
(Verona)
Paolo Verdecchia
(Assisi)
Massimo Volpe
(Roma)
Guerrino Zuin
(Mestre)



Federazione Italiana di Cardiologia
c/o Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico
Ospedale San Donato - Azienda Ospedaliera Arezzo
via Pietro Nenni, 20 - 52100 Arezzo
tel. 06.86282332, fax 06.86282250
e-mail: segreteria@federcardio.it



Società Italiana di Chirurgia Cardiaca
viale Cortina d'Ampezzo, 170 - 00135 Roma
tel. 06.85305059, fax 06.99701344
e-mail: conor@conor.it

Notizie amministrative

Abbonamento

L'abbonamento decorre
dal gennaio al dicembre.

Le richieste ed i versamenti
devono essere effettuati a:

Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Abbonamenti
via San Giovanni Valdarno, 8
00138 Roma

tel. 06.86282324

fax 06.86282250

e-mail: abbonamenti@pensiero.it

Per l'Italia

– Privati

€ 140,00

– Istituti, Enti, Biblioteche,

Ospedali, ASL

€ 250,00

Per l'Estero

€ 300,00

La quota di abbonamento può essere
pagata a mezzo assegno circolare,
assegno di conto corrente,
vaglia postale, o versamento
sul c/c postale n. 902015.
Per addebito su carta di credito
si prega inviare richiesta con firma
autorizzata, numero della carta (16 cifre)
e data di scadenza della stessa.
Tramite bonifico bancario
IT 28 U 02008 05058 000500033273
Unicredit.

Gli Enti, Istituti, Biblioteche, Ospedali,
ASL che desiderino la fattura
dovranno farne richiesta al momento
dell'ordine di abbonamento.
Questo sarà attivato dopo il saldo
della fattura. L'IVA è compresa
nel prezzo di abbonamento
(art. 74/C DPR 633/72).

Garanzia di riservatezza per gli abbonati

L'Editore garantisce la massima
riservatezza dei dati forniti
dagli abbonati e la possibilità
di richiederne gratuitamente
la rettifica o cancellazione
scrivendo a:

Il Pensiero Scientifico Editore
Ufficio Promozione
via San Giovanni Valdarno, 8
00138 Roma

Le informazioni custodite nell'archivio
elettronico de: Il Pensiero Scientifico
Editore verranno utilizzate
al solo scopo di inviare agli abbonati
vantaggiose proposte commerciali
(D.Lgs. 196/2003 tutela dati personali).

Inserzioni pubblicitarie, supplementi ed estratti

Le richieste vanno indirizzate a:

Il Pensiero Scientifico Editore

Livia Costa

tel. 06.86282342

e-mail: l.costa@pensiero.it

Maria Nardoiani

tel. 06.86282337

e-mail: m.nardoiani@pensiero.it

Copyright

© 2016 Il Pensiero Scientifico Editore.

Tutti i diritti riservati.

Il materiale pubblicato non può
essere riprodotto in alcuna forma,
né in parte né per intero, senza previa
autorizzazione da parte dell'Editore.

L'Editore non risponde
delle opinioni, dei dati e del contenuto
in generale degli articoli pubblicati,
i quali esprimono unicamente
il parere degli autori.

Copie. Si autorizzano singole copie
di singoli articoli per uso personale,
non commerciale senza previa
autorizzazione da parte dell'Editore.
Per qualsiasi altro uso, siano esse
copie multiple o sistematiche o copie
per fini pubblicitari, promozionali
o di vendita è richiesta l'autorizzazione
da parte dell'Editore e il pagamento
della relativa royalty per la riproduzione
del materiale.

Documento di consenso intersocietario ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/ GICR-IACPR/SICI-GISE/SIBioC/SIC/SICOA/ SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA

Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia

Michele Massimo Gulizia¹ (Coordinatore), Furio Colivicchi¹, Gualtiero Ricciardi², Simona Giampaoli², Aldo Pietro Maggioni³, Maurizio Averna⁴, Maria Stella Graziani⁵, Ferruccio Ceriotti⁵, Alessandro Mugelli⁶, Francesco Rossi⁶, Gerardo Medea⁷, Damiano Parretti⁷, Maurizio Giuseppe Abrignani¹, Marcello Arca⁴, Pasquale Perrone Filardi⁸, Francesco Perticone⁹, Alberico Catapano⁴, Raffaele Griffo¹⁰, Federico Nardi¹, Carmine Riccio¹, Andrea Di Lenarda¹, Marino Scherillo¹, Nicoletta Musacchio¹¹, Antonio Vittorio Panno¹², Giovanni Battista Zito¹³, Mauro Campanini¹⁴, Leonardo Bolognese¹⁵, Pompilio Massimo Faggiano¹⁰, Giuseppe Musumeci¹⁶, Enrico Pusineri¹⁷, Marcello Ciaccio⁵, Enzo Bonora¹⁸, Giorgio Cantelli Forti⁶, Maria Pia Ruggieri¹⁹, Claudio Cricelli⁷, Francesco Romeo⁸, Roberto Ferrari⁸, Attilio Maseri²⁰

¹Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO)

²Istituto Superiore di Sanità (ISS)

³Centro Studi ANMCO

⁴Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (SISA)

⁵Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (SIBioC)

⁶Società Italiana di Farmacologia (SIF)

⁷Società Italiana di Medicina Generale (SIMG)

⁸Società Italiana di Cardiologia (SIC)

⁹Società Italiana di Medicina Interna (SIMI)

¹⁰Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva (GICR-IACPR)

¹¹Associazione Medici Diabetologi (AMD)

¹²Cardiologia Italiana del Territorio (ANCE)

¹³Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali (ARCA)

¹⁴Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI)

¹⁵Federazione Italiana di Cardiologia (FIC)

¹⁶Società Italiana di Cardiologia Interventistica (SICI-GISE)

¹⁷Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata (SICOA)

¹⁸Società Italiana di Diabetologia (SID)

¹⁹Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU)

²⁰Fondazione "per il Tuo cuore" HCF Onlus

Revisori del Documento

Antonio Francesco Amico, Gianfranco Alunni, Pasquale Caldarola, Roberto Caporale, Giancarlo Casolo, Giacomo Chiarandà, Giuseppe Di Tano, Domenico Gabrielli, Giovanna Geraci, Giovanni Gregorio, Gian Francesco Mureddu, Guerrino Zuin, Francesco Barillà, Mauro Borzi, Paolo Guido Camici, Livio Dei Cas, Matteo Di Biase, Francesco Fedele, Ciro Indolfi, Giuseppe Mercuro, Vincenzo Montemurro, Luigi Padeletti, Carmine Dario Vizza, Carlo Bruno Giorda, Calogero Calculli, Leonardo Costa, Ettore Antoncetti, Achille Giuseppe Dato, Giuseppe Augello, Salvatore Lenti, Alberto Mazza, Roberto Franco Enrico Pedretti, Alfredo Marchese, Roberta Rossini, Pasquale Guarini, Aldo Clerico, Martina Zaninotto, Giovanni Annuzzi, Carla Giordano, Francesco Purrello, Gian Alfonso Cibinel, Francesco Rocco Pugliese, Francesco Cipollone, Pietro Amedeo Modesti, Sebastiano Calandra

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr. Michele Massimo Gulizia U.O.C. Cardiologia, Ospedale Garibaldi-Nesima, Azienda di Rilievo Nazionale e Alta Specializzazione "Garibaldi",
Via Palermo 636, 95122 Catania
e-mail: michele.gulizia@alice.it

Atherosclerotic cardiovascular disease still represents the leading cause of death in western countries. A wealth of scientific evidence demonstrates that increased blood cholesterol levels have a major impact on the outbreak and progression of atherosclerotic plaques. Moreover, several cholesterol-lowering pharmacological agents, including statins and ezetimibe, have proven effective in improving clinical outcomes. This document is focused on the clinical management of hypercholesterolemia and has been conceived by 16 Italian medical associations with the support of the Italian National Institute of Health. The authors have considered with particular attention the role of hypercholesterolemia in the genesis of atherosclerotic cardiovascular disease. Besides, the implications of high cholesterol levels in the definition of the individual cardiovascular risk profile have been carefully analyzed, while all available therapeutic options for blood cholesterol reduction and cardiovascular risk mitigation have been considered. Finally, this document outlines the diagnostic and therapeutic pathways for the clinical management of patients with hypercholesterolemia.

Key words. Atherosclerosis; Diagnostic and therapeutic pathways; Hypercholesterolemia; PCSK9 inhibitors; Statins; Sustainable healthcare.

G Ital Cardiol 2016;17(6 Suppl 1):3S-57S

1. Ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare	5S	5.1.2 Sintesi operativa per la pratica clinica	26S
1.1. Fondamenti della prevenzione	5S	5.2 Mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici: the lower, the better; the earlier, the better	27S
1.2 Il valore dei target lipidici nella gestione del rischio cardiovascolare	7S	5.3 Mancata aderenza alle prescrizioni terapeutiche	28S
1.3 Il ruolo dello stile di vita nell'approccio al paziente con dislipidemia	8S	5.3.1 Dimensioni del fenomeno	29S
1.3.1 Alimentazione e colesterolo	8S	5.3.2 Valutazione clinica	29S
1.3.2 Attività fisica e colesterolo	9S	5.3.3 Interventi per migliorare l'aderenza	29S
1.3.3 Altri interventi	10S	5.4 Le proposte nei documenti di consenso dell'ANMCO	30S
1.4 La terapia ipolipemizzante personalizzata sul livello di rischio cardiovascolare: le indicazioni delle Autorità Regolatorie Italiane	10S	5.4.1 Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza muscolare alle statine (Figura 8)	30S
1.4.1 Valore target del trattamento e scelta del farmaco	10S	5.4.2 Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza epatica alle statine (Figura 9)	31S
1.4.2 Paziente in prevenzione cardiovascolare secondaria	11S	6. I nuovi farmaci per la terapia delle dislipidemie	31S
1.4.3 Paziente con diabete mellito	11S	6.1 Introduzione	31S
1.4.4 Paziente con insufficienza renale cronica	11S	6.2 I farmaci per il trattamento delle dislipidemie genetiche severe	32S
1.4.5 Paziente con dislipidemia familiare	11S	6.3 Gli inibitori di PCSK9	33S
1.4.6 Paziente in prevenzione cardiovascolare primaria	13S	6.3.1 Alirocumab: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici	33S
1.4.7 Principi generali sulla terapia con statine	13S	6.3.1.1 Studi clinici di alirocumab	33S
1.4.8 Peculiarità della dislipidemia diabetica	14S	6.3.1.2 Tollerabilità di alirocumab	33S
1.4.8.1 Rilevanza clinica	14S	6.3.2 Evolocumab: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici	34S
1.4.8.2 Dislipidemia diabetica aterogena	14S	6.3.2.1 Studi clinici di evolocumab	35S
1.4.8.3 Gestione della dislipidemia diabetica	14S	6.3.2.2 Tollerabilità di evolocumab	35S
1.4.8.4 Statine	15S	6.3.3 Altri inibitori di PCSK9	35S
1.4.8.5 Ezetimibe	15S	6.4 Conclusioni	35S
1.4.8.6 Resine	15S	7. Eleggibilità alla terapia con inibitori di PCSK9	35S
1.4.8.7 Fibrati	16S	7.1 Come identificare i pazienti da trattare	35S
1.4.8.8 Niacina	16S	7.2 Possibili criteri di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale dei nuovi inibitori di PCSK9	37S
1.4.8.9 Inibitori di PCSK9	16S	7.3 Valutazione delle comorbidità: il paziente internistico	37S
1.4.8.10 Considerazioni per i pazienti diabetici	17S	7.3.1 Introduzione	37S
1.4.9 Il ruolo degli integratori alimentari nel trattamento delle dislipidemie	17S	7.3.2 Comorbidità e multimorbidità	38S
1.4.9.1 Nutraceutici e dislipidemie	17S	7.3.3 La dipendenza funzionale	39S
1.4.9.2 Acidi grassi polinsaturi omega-3	17S	7.3.4 La fragilità	39S
1.4.10 Gestione del paziente ad alto rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia	18S	7.3.5 La definizione di complessità	39S
1.4.11 Perché è necessaria l'abolizione della nota 13 AIFA	18S	7.3.6 L'over-diagnosis e la crescita delle comorbidità	40S
2. La diagnosi clinica delle dislipidemie familiari: nota 13 AIFA e algoritmi clinici	18S	7.4 Valutazione delle comorbidità: casi clinici patologici di frequente riscontro	40S
2.1 Le ipercolesterolemie	19S	7.4.1 La dislipidemia aterogena	40S
2.2 La prevalenza e la diagnosi di ipercolesterolemia familiare in Italia: sensibilità e specificità dell'algoritmo diagnostico AIFA in Medicina Generale	20S	7.4.2 Il paziente ipercolesterolemico e con comorbidità neurologica	41S
3. Epidemiologia clinica dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote in Italia	22S	7.4.3 Il paziente ipercolesterolemico e con stato trombofilico	43S
3.1 Criteri clinici per lo screening	23S	7.4.4 Ruolo della terapia con statine negli anziani	43S
3.2 Ruolo dei test genetici	23S	7.4.5 Il paziente diabetico	43S
4. Raccomandazioni per la refertazione di laboratorio dei parametri lipidici	24S	7.5 Criteri clinici e di laboratorio per l'appropriatezza prescrittiva in attesa dei dati di esito	43S
4.1 Indicazioni per la refertazione dei parametri del profilo lipidico	24S	7.5.1 Ipercolesterolemia familiare eterozigote	43S
4.1.1 Presentazione dei risultati	24S	7.5.2 Pazienti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica e diabete mellito	43S
4.1.2 Sistema di riferimento	24S	7.5.3 Considerazioni finali	44S
4.2 Refertazione	25S	8. I dati emergenti di "real world" in Italia sull'uso di farmaci ipocolesterolemizzanti in pazienti con eventi cardiovascolari recenti	44S
5. Le necessità cliniche insoddisfatte nella gestione dell'ipercolesterolemia	25S	8.1 Introduzione	44S
5.1 Intolleranza alle statine	25S	8.2 Metodologia dell'analisi	44S
5.1.1 Le definizioni internazionali	26S	8.2.1 La coorte analizzata	44S

8.2.2 Utilizzo delle statine e valutazione dei costi	455
8.2.3 Risultati	455
8.2.4 Utilizzo di statine	455
8.2.5 Aderenza al trattamento con statine	465
8.2.6 Nuovi ricoveri	465
8.2.7 Analisi dei costi	465
8.2.8 Discussione e conclusioni	485
9. Da efficacia e sicurezza a efficienza clinica.	
La sfida degli anticorpi monoclonali alla prevenzione cardiovascolare sostenibile: il reimpiego dei costi risparmiati sulle riospedalizzazioni	485
10. Riassunto	495
11. Bibliografia	505

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ACC	American College of Cardiology
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
AHA	American Heart Association
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
AIM-HIGH	Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes
AKKA	Efficacy and Safety Study of Eprotriome in HeFH Patients Who Are on Optimal Standard of Care
ALA	acido alfa-linolenico
AMD	Associazione Medici Diabetologi
ANCE	Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri
ANMCO	Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri
ApoA1	apolipoproteina A1
ApoB	apolipoproteina B
ARCA	Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali
BIP	Bezafibrate Infarction Prevention
CARDIA	Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults
CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
CARE	Cholesterol and Recurrent Events
CETP	proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo
CHA	Chicago Heart Association Detection Project in Industry
CHD	malattia coronarica
C-HDL	colesterolo HDL
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK	creatininasi
C-LDL	colesterolo LDL
CPPT	Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial
CT	colesterolo totale
CTTC	Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration
DHA	acido docosaesaenoico
EAS	Società Europea per l'Aterosclerosi
EPA	acido eicosapentaenoico
ESC	Società Europea di Cardiologia
DLCN	Dutch Lipid Clinic Network
EMA	European Medicines Agency
FADOI	Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti
FCHL	iperlipidemia familiare combinata
FDA	Food and Drug Administration
FH	ipercolesterolemia familiare
FIELD	Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes
GICR-IACPR	Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva
GFR	velocità di filtrazione glomerulare
GMP	Good Manufacturing Practices
HCF	Heart Care Foundation
HDL	lipoproteine ad alta densità
HeFH	ipercolesterolemia familiare eterozigote
HHS	Helsinki Heart Study
HMG-CoA	3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A
HoFH	ipercolesterolemia familiare omozigote
HPS	Heart Protection Study
HPS2-THRIVE	Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events
HR	hazard ratio
IC	intervallo di confidenza
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
ICIDH ICIDH	International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps
IDL	lipoproteine a densità intermedia
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

IS	intolleranza alle statine
ISS	Istituto Superiore di Sanità
LDL	lipoproteine a bassa densità
LDLR	recettore per le LDL
Lp(a)	lipoproteina(a)
MCV	disturbo cerebrovascolare
MMG	medico di medicina generale
MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
MTP	proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi
NLA	National Lipid Association
NPC1L1	Niemann-Pick C1-Like Protein 1
ODYSSEY LONG TERM	Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy
OEC/HES	Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey
OR	odds ratio
OSLER	Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol
PAD	arteriopatia obliterante periferica
PCSK9	proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9
PROCAM	Prospective Cardiovascular Münster
PROFICIO	Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different POPulations
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PUFA	acidi grassi polinsaturi
RCT	trial randomizzato controllato
REPOSI	Registro POLiterapie SIMI
REVEAL	Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification
RR	rischio relativo
4S	Scandinavian Simvastatin Survival Study
SCA	sindrome coronarica acuta
SIBioC	Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica
SIC	Società Italiana di Cardiologia
SICI-GISE	Società Italiana di Cardiologia Interventistica
SICOA	Società Italiana della Cardiologia Ospedaliera
SID	Accreditata
SIF	Società Italiana di Diabetologia
SIMEU	Società Italiana di Farmacologia
SIMG	Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza
SIMI	Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie
SISA	Società Italiana di Medicina Interna
SSN	Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi
STAR	Servizio Sanitario Nazionale
TG	Statins Target Assessment in Real practice
TIA	trigliceridi
VA-HIT	attacco ischemico transitorio
VLDL	Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial
	lipoproteine a densità molto bassa

1. IPERCOLESTEROLEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

1.1. Fondamenti della prevenzione

Nonostante l'osservata, progressiva riduzione della mortalità cardiovascolare nei paesi industrializzati, le malattie conseguenti all'aterosclerosi della parete arteriosa e alla trombosi (specificamente la cardiopatia ischemica, l'ictus ischemico e l'arteriopatia periferica) rimangono ancora patologie molto frequenti e sono fra le maggiori cause di morte prematura e invalidità permanente nella popolazione europea¹. Le cause di queste malattie sono multifattoriali, alcune modificabili con gli interventi sullo stile di vita, come l'inattività fisica, il fumo e le cattive abitudini alimentari, altre anche con un trattamento farmacologico, come le dislipidemie, l'ipertensione arteriosa, il diabete. Il metabolismo lipidico può essere alterato in diversi modi, in relazione ad altre patologie (forme secondarie), ad anomalie genetiche (forme familiari) o per l'interazione tra fattori predisponenti e ambientali, causando alterazioni dei livelli e in alcuni casi delle funzioni delle lipoproteine plasma-

tiche, che a loro volta, in sinergia con altri fattori di rischio, possono influenzare negativamente lo sviluppo delle malattie cardiovascolari. Nel plasma i lipidi, come colesterolo totale (CT) e trigliceridi (TG), sono legati a diverse apoproteine per formare le lipoproteine. Le lipoproteine ad alta densità (HDL) non sono associate all'insorgenza di aterosclerosi, anzi hanno proprietà antiaterogene. Quelle a bassa densità (LDL), che trasportano la maggior parte del colesterolo plasmatico, invece sono aterogene, mentre chilomicroni e lipoproteine a densità molto bassa (VLDL), ricche di TG, non sono aterogene, ma in alte concentrazioni possono causare pancreatiti.

Studi genetici, anatomico-patologici, osservazionali e d'intervento hanno stabilito il ruolo cruciale delle dislipidemie, e in particolar modo dell'ipercolesterolemia, nello sviluppo delle malattie cardiovascolari. I grandi studi epidemiologici della seconda metà dello scorso secolo, caratterizzati da popolazioni molto ampie come l'MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial)², o con periodi di osservazione estremamente lunghi, come lo studio di Framingham³, hanno dimostrato, in modo inconfutabile, l'esistenza di una relazione lineare, forte e continua, tra colesterolemia, mortalità e incidenza delle malattie cardiovascolari, specie della cardiopatia ischemica, che si riduce in termini relativi con l'avanzare dell'età⁴, osservata sia in soggetti senza pregresse malattie cardiovascolari sia nei pazienti con malattia nota. Inoltre, in un ampio range di concentrazioni di CT vi è una correlazione anche tra colesterolo LDL (C-LDL) e rischio cardiovascolare², per cui, in particolare, livelli elevati di C-LDL sono considerati uno dei principali fattori di rischio modificabili⁵.

La prevenzione e il trattamento delle dislipidemie devono essere quindi considerati parte integrale degli interventi di prevenzione cardiovascolare individuale, che dovrebbero essere indirizzati prioritariamente ai soggetti con rischio più elevato, che ne traggono il maggior beneficio. L'identificazione dei soggetti a elevato rischio cardiovascolare, pertanto, rappresenta il punto di partenza per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, al cambiamento dello stile di vita e all'inizio di un intervento farmacologico.

Tra il 2008 e il 2012 è stata condotta una indagine sulla popolazione generale adulta, l'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey (OEC/HES) nell'ambito dell'accordo di collaborazione ISS-ANMCO-HCF. Tale indagine, condotta su campioni rappresentativi di 23 comuni, almeno uno per ciascuna regione, ha esaminato 7912 adulti, di età compresa fra 35 e 74 anni, più un sottocampione di 802 anziani (75-79 anni) e uno di 397 giovani (25-34 anni). Nel campione di adulti la prevalenza di ipercolesterolemia (≥ 240 mg/dl, determinata su siero a digiuno da 12h in un unico laboratorio, o con valore inferiore ma in terapia specifica) si attestava intorno al 34% (intervallo di confidenza [IC] 33-36) degli uomini e al 36% (IC 35-38) nelle donne con un incremento percentuale rispetto alla precedente indagine del 1998-2002 del 39% per gli uomini e del 33% per le donne (nel 1998-2002 la prevalenza era del 21%, IC 20-22, negli uomini e del 25%, IC 23-26, nelle donne). La colesterolemia LDL è stata calcolata applicando la formula di Friedewald, escludendo le persone con trigliceridemia >400 mg/dl; il 26% degli uomini e il 27% delle donne hanno evidenziato un valore ≥ 155 mg/dl. Delle persone risultate affette da dislipidemia circa il 40% non sapeva di esserlo, e una quota superiore al 35%, pur sapendolo, non seguiva né dieta

né terapia specifica adeguata^{6,7}. Le persone che seguivano terapia ipolipemizzante presentavano consumi alimentari che poco si discostavano dalla popolazione generale nonostante le raccomandazioni delle linee guida della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea per l'Aterosclerosi (ESC/EAS)⁸ (11.8% di grassi saturi, 328 mg/die di colesterolo alimentare, a fronte di un consumo che non dovrebbe superare il consumo giornaliero del 7% di grassi saturi e di colesterolo alimentare non superiore a 300 mg).

Recenti studi longitudinali condotti negli Stati Uniti (MRFIT, CARDIA, CHA [Chicago Heart Association Detection Project in Industry]), hanno dimostrato che nella popolazione generale il profilo di rischio favorevole (pressione arteriosa $<120/80$ mmHg, CT <200 mg/dl, senza terapia specifica, indice di massa corporea <25 kg/m², non fumo e non diabete) sono le persone che presentano la mortalità totale e specifica per causa cardiovascolare più bassa, hanno migliore qualità di vita in età avanzata e costano di meno in termini di assistenza^{2,9-12}. Di qui il nuovo orientamento della prevenzione cardiovascolare rivolto non solo a identificare e orientare le persone ad alto rischio cardiovascolare, ma anche a mantenere basso il rischio nel corso della vita attraverso la scelta di sani stili di vita¹³. Il minor rischio di evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nelle persone con profilo di rischio favorevole è stato dimostrato anche dopo 10 anni di follow-up nelle coorti del progetto CUORE^{14,15}.

I pazienti che hanno già subito una sindrome coronarica acuta (SCA) o un ictus sono a rischio aumentato di futuri eventi e si qualificano automaticamente come meritevoli di una valutazione accurata e di un trattamento intensivo di tutti i loro fattori di rischio, compreso il C-LDL. Classicamente, per indicare gli interventi rivolti a una riduzione del rischio di futuri eventi in questi pazienti si usa il termine di prevenzione secondaria, mentre il termine di prevenzione primaria è ristretto agli stessi interventi praticati in soggetti che non hanno in precedenza manifestato alcun evento cardiovascolare. Tuttavia, individui con numerosi fattori di rischio in combinazione possono possedere livelli inaspettatamente alti di rischio cardiovascolare, a volte sovrapponibili a quelli dei pazienti in prevenzione secondaria, a volte anche superiori. Tutte le attuali linee guida sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica raccomandano, quindi, la valutazione del rischio cardiovascolare globale^{5,8,16} in quanto, nella maggior parte degli individui, aterosclerosi e trombosi sono il prodotto dell'interazione tra diversi fattori di rischio. Sono disponibili diversi algoritmi di valutazione del rischio globale, basati su studi osservazionali, tra cui quello statunitense di Framingham³, l'europeo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) per le regioni europee ad alto e basso rischio e le carte del rischio italiane del Progetto CUORE, che includono tutti la colesterolemia. Le carte del rischio hanno lo scopo di facilitare la stima della probabilità di andare incontro ad un evento cardiovascolare maggiore fatale/non fatale (infarto del miocardio, SCA, ictus) in individui apparentemente sani senza segni o sintomi di malattia. Il sistema europeo SCORE, in particolare, stima il rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico fatale (infarto miocardico acuto, sindrome coronarica acuta, ictus, arteriopatia periferica e morte improvvisa). Sulla scorta di tale rischio i soggetti sono classificati a rischio basso, moderato, alto o molto alto (Tabella 1)⁵. Nel nostro Paese, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha eseguito un confronto tra le carte del Progetto CUORE, in precedenza

utilizzate in Italia, e le carte europee SCORE, da cui emerge una sostanziale sovrapposibilità dei risultati (Tabella 2)^{17,18}. La scelta delle carte SCORE, per quanto comprensibile nell'ambito dell'adesione alle linee guida europee, non deve far dimenticare che il continuo cambiamento del metodo di valutazione comporta disagi e potenziali confusioni. In particolare, non si può non evidenziare come le carte SCORE non rappresentino necessariamente un vantaggio nell'accuratezza della stima del rischio o nella facilità di calcolo rispetto al precedente algoritmo CUORE; peraltro si ricorda che un criterio generale di scelta dello strumento di stima del rischio è che sia stato sviluppato nella popolazione che poi dovrà effettivamente utiliz-

zarlo. Del resto le linee guida europee suggeriscono l'utilizzo di algoritmi basati su dati locali, se disponibili.

La valutazione del rischio totale per mezzo delle carte del rischio, qualsiasi esse siano, non va praticata nei pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH), patologia conseguente a una mutazione del recettore LDL, poiché livelli di C-LDL >240 mg/dl o di CT >320 mg/dl pongono tali pazienti, per definizione, in una condizione di alto rischio. Parimenti, pazienti portatori di diverse altre condizioni cliniche sono considerati, dalle linee guida ESC, a rischio alto e molto alto e non rientrano nei criteri di applicazione delle carte SCORE (Tabella 1).

1.2 Il valore dei target lipidici nella gestione del rischio cardiovascolare

Nell'indagine OEC/HES la prevalenza dell'elevato rischio ($\geq 5\%$ SCORE, $\geq 20\%$ CUORE) è risultata negli uomini di età 35-69 anni dell'8.5% e dell'1.1% nelle donne; purtroppo va tenuto presente che risultano a rischio più basso le persone in terapia ipocolesterolemizzante in quanto sia l'algoritmo SCORE che l'algoritmo CUORE non considerano le terapie specifiche per dislipidemia. Risultano a basso rischio il 53% degli uomini e l'83% delle donne; il resto della popolazione è a rischio intermedio.

Riguardo ai target di C-LDL, va ricordato che la prevalenza di C-LDL non ottimale (≥ 115 mg/dl) nella stessa popolazione generale OEC/HES esaminata nel 2008-2012 è risultata superiore al 65%; più del 25% aveva un valore elevato (≥ 155 mg/dl). Una frequenza così elevata nella popolazione generale indica che non è sufficiente l'azione rivolta alle persone ad elevato rischio, ma è necessaria un'azione comunitaria preventiva sugli stili di vita molto più incisiva rivolta a migliorare le abitudini alimentari, a moderare il consumo di alcool, a ridurre l'abitudine al fumo (che riguarda ancora oggi più del 20% della popolazione adulta) e ad aumentare l'attività fisica (il 40% delle donne adulte e il 32% degli uomini non fa quotidianamente alcun tipo di attività fisica). La modifica dello stile di vita, che, come indicato in tutte le linee guida, dovrebbe accompagnare sempre anche la terapia farmacologica, viene vissuta spesso dall'assistito/paziente come privazione e non come modalità per ritornare al profilo di rischio favorevole (basso rischio) e per mantenersi in forma, in quanto i benefici non sono evidenti in tempi brevi, ma sono importanti per la prevenzione di tutte le patologie cronico-degenerative.

Le linee guida affermano, dunque, che ridurre il C-LDL è uno degli interventi più importanti allo scopo di diminuire il rischio di eventi cardiovascolari prematuri. L'incremento dei valori di CT e C-LDL può essere modificato con variazioni dello stile di vita o con terapia farmacologica. Purtroppo le modifiche dello stile di vita non si sono rivelate in grado, da sole, di ridurre significativamente tali livelli, mentre molti farmaci sviluppati in passato non sono stati, nel contempo, efficaci e sicuri. Le statine, attraverso l'inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, si sono dimostrate in grado di ridurre significativamente il C-LDL in assenza di eventi avversi significativi o comunque con un rapporto rischi/benefici del tutto favorevole, rappresentando una pietra miliare nella prevenzione cardiovascolare. Vi sono prove inconfutabili che questi farmaci diminuiscono il rischio di infarto miocardico e ictus, in prevenzione sia primaria sia secondaria. Già negli anni '90 è stato dimostrato^{19,20} che una terapia con statine riduce la mortalità e la ricorrenza di eventi ischemici. In seguito è stata dimostrata l'efficacia di una terapia an-

Tabella 1. Target di colesterolo LDL secondo le condizioni di rischio.

Rischio	Condizioni	Target C-LDL
Basso	Punteggio secondo le carte del rischio SCORE <1%.	<115 mg/dl
Moderato	Punteggio secondo le carte del rischio SCORE $\geq 1\%$ e <5%.	<115 mg/dl
Alto	Pazienti con dislipidemie familiari o ipertensione severa, diabetici senza fattori di rischio cardiovascolare e senza danno d'organo e pazienti con insufficienza renale cronica moderata (GFR 30-59 ml/min/1.73 m ²). Punteggio secondo le carte del rischio SCORE $\geq 5\%$ e <10%.	<100 mg/dl
Molto alto	Pazienti con malattia cardiovascolare documentata (da coronarografia, ecocardiografia da stress, imaging con radionuclidi, evidenza ultrasonografica di placca carotidea), pregresso infarto miocardico, pregressa SCA, pregresso intervento di rivascularizzazione coronarica (con BPAC o PCI) o periferica, pregresso ictus ischemico e arteriopatie periferiche, diabetici con uno o più fattori di rischio cardiovascolare e/o marker di danno d'organo (es. microalbuminuria) e con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1.73 m ²). Punteggio secondo le carte del rischio SCORE >10%.	<70 mg/dl

BPAC, bypass aortocoronarico; C-LDL, colesterolo LDL; GFR, velocità di filtrazione glomerulare; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta.

Riadattata da Perk et al.⁵.

Tabella 2. Corrispondenza dei livelli di rischio tra carte SCORE e CUORE.

SCORE	CUORE
<1	<5
1	5-10
2	10-14
3-4	15-20
5-9	20-30
≥ 10	>30

Riadattata da Donfrancesco et al.¹⁸.

cora più intensiva (C-LDL sotto i 70 mg/dl) nella cardiopatia ischemica^{21,22}. I benefici del trattamento con statine sono stati confermati da registri di popolazione nel mondo reale²³ e da successive metanalisi di numerosi trial randomizzati controllati (RCT) su oltre 170 000 pazienti della Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration^{24,25}, evidenziando che una riduzione di 1 mmol/l (circa 38 mg/dl) di C-LDL è associata a una riduzione del 20-25% del rischio relativo di nuovi eventi cardiovascolari maggiori (mortalità cardiovascolare e infarto non fatale). È plausibile che tale trattamento abbia contribuito significativamente alla considerevole riduzione dei tassi di mortalità cardiovascolare standardizzati per età che si è osservata negli ultimi anni (da 62/100 000 abitanti/anno nel 1980 a 19 nel 2008 negli uomini, da 13 a 4 rispettivamente nelle donne), ferma restando l'elevata mortalità totale per cause cardiovascolari nella popolazione¹.

A differenza del rischio relativo, la cui riduzione è uguale per ogni condizione di partenza, il beneficio assoluto del trattamento è però tanto maggiore quanto più elevati sono il rischio assoluto di base dei pazienti e i livelli di C-LDL. Sulla base di queste evidenze, le più recenti linee guida europee, come sopra riportato, hanno indicato con chiarezza che esistono diverse categorie di rischio cardiovascolare e che a ognuna di queste deve corrispondere un determinato target di C-LDL, tanto minore quanto maggiore è il rischio. I target del trattamento delle dislipidemie sono basati soprattutto sui risultati degli studi clinici mirati alla riduzione dei lipidi, nella maggior parte dei quali i livelli di C-LDL sono stati usati come indicatori di risposta alla terapia, per cui il C-LDL rimane il principale target delle strategie di gestione delle dislipidemie.

Estrapolando i dati disponibili, la riduzione assoluta di C-LDL sotto i 70 mg/dl o la riduzione relativa di almeno il 50% forniscono i migliori benefici in termini di riduzione delle malattie cardiovascolari, pertanto per i pazienti a rischio cardiovascolare molto alto il target è <70 mg/dl o una riduzione superiore al 50% del C-LDL basale^{5,8}. Nei soggetti a rischio alto e moderato dovrebbe essere preso in considerazione un target di C-LDL rispettivamente <100 e 115 mg/dl. Negli individui asintomatici, il primo passo consiste nel valutare il rischio cardiovascolare e identificare eventuali elementi modificabili. Tale valutazione va ripetuta ad intervalli di 5 anni se il rischio cardiovascolare assoluto è basso e non vi sono variazioni significative nei valori raccomandati dei maggiori fattori di rischio⁸. I clinici ovviamente dovrebbero esercitare il loro giudizio per evitare un'implementazione prematura o non necessaria di una terapia ipolipemizzante. Gli interventi sullo stile di vita, infatti, possono avere un importante impatto a lungo termine sulla salute, mentre gli effetti a lungo termine della farmacoterapia devono essere bilanciati con i potenziali effetti collaterali e con la multimorbilità, condizione che ovviamente aumenta con l'avanzare dell'età.

Di recente si è sviluppata, tra le due sponde dell'Atlantico, una controversia tra la strategia basata su uso di statine ad alti dosaggi/alta efficacia e quella basata sui target. Le recentissime linee guida statunitensi hanno, infatti, criticato il beneficio del raggiungimento di specifici target per il C-LDL, arrivando a negare l'opportunità di un loro utilizzo nella pratica clinica: piuttosto, viene proposta un'appropriata intensità di trattamento con statine, rispetto a tutti gli altri agenti ipocolesterolemizzanti, per ridurre il rischio cardiovascolare nei soggetti con maggiore probabilità di beneficio, come i coronaropatici¹⁶. In questi pazienti, queste linee guida suggeriscono l'uso

di statine ad alta intensità (riduzione di C-LDL di circa il 50%) se <75 anni e di moderata intensità (riduzione di C-LDL da 30% a 50%) sopra i 75 anni¹⁶. Questa strategia è stata fortemente contestata²⁶. L'aderenza al trattamento, infatti, è significativamente maggiore nei pazienti con una strategia rivolta a uno specifico target rispetto a quella "fire and forget" consigliata negli Stati Uniti. Inoltre il beneficio di ottenere livelli di C-LDL ben inferiori a 70 mg/dl, anche con agenti diversi dalle statine, è stato dimostrato dallo studio IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)²⁷, che ha valutato l'effetto dell'ezetimibe in associazione a simvastatina in confronto alla sola simvastatina in pazienti con cardiopatia ischemica stabile con livelli di C-LDL già bassi in partenza. I risultati dello studio IMPROVE-IT, quindi, sembrano dare ragione agli esperti del nostro continente.

1.3 Il ruolo dello stile di vita nell'approccio al paziente con dislipidemia

La riduzione dei tassi di mortalità per malattie cardiovascolari standardizzata per età osservata in tutti i paesi sviluppati negli ultimi decenni, è legata in gran parte a modifiche degli stili di vita, che devono sempre precedere ed accompagnare qualsiasi approccio farmacologico al controllo delle dislipidemie²⁸. Nello studio di Palmieri et al.²⁹ è stato esaminato il peso relativo della riduzione dei fattori di rischio rispetto agli interventi della fase acuta nello spiegare la riduzione dei tassi di mortalità tra il 1980 e il 2000 in Italia. La riduzione dei decessi per cardiopatia ischemica tra il 1980 e il 2000 era dovuta agli effetti derivanti dai trattamenti e dalla riduzione dei fattori di rischio. Approssimativamente 23 660 (55%) meno morti per cardiopatia ischemica erano attribuibili alle modifiche dei fattori di rischio nella popolazione (range: 20 260-28 455). In particolare la riduzione del CT (-0.35 mmol/l) ha impedito o ritardato 10 045 (23%) decessi per cause coronariche. La riduzione seppur contenuta (-10%) dello stile di vita sedentario ha impedito o posticipato circa 2490 morti. Al contrario, l'aumento dello 0.1% in prevalenza del diabete ha provocato circa 945 decessi aggiuntivi, mentre l'aumento, per quanto contenuto, dell'obesità (incremento dell'indice di massa corporea) si stima abbia provocato circa 245 decessi aggiuntivi.

1.3.1 Alimentazione e colesterolo

È ormai documentata una relazione tra colesterolo alimentare e mortalità cardiovascolare^{8,30,31}. In particolare, tra i fattori correlati all'alimentazione sono gli acidi grassi saturi ad avere il maggiore impatto sul C-LDL. Si calcola che per ogni incremento dell'1% di apporto di acidi grassi saturi, si determina un aumento di 0.8-1.6 mg/dl di C-LDL³². Gli acidi grassi parzialmente idrogenati di origine industriale rappresentano la maggior fonte di origine di grassi trans-insaturi nell'alimentazione: dal 2% al 5% dell'apporto quotidiano alimentare nei paesi occidentali. Il loro effetto sui valori di C-LDL è simile a quello degli acidi grassi saturi³³.

Si calcola che se una quota pari all'1% dell'apporto alimentare di acidi grassi saturi fosse sostituito da acidi grassi monoinsaturi, acidi grassi polinsaturi (PUFA) n-6 e carboidrati, i valori di C-LDL potrebbero ridursi rispettivamente di 1.6, 2.0 e 1.2 mg/dl³².

I PUFA n-3 non hanno effetto diretto ipocolesterolemizzante, anzi il loro effetto di riduzione dei TG può portare a un lieve incremento della quota di C-LDL, quando calcolata con la formula di Friedewald. L'effetto protettivo cardiovascolare

di un'alimentazione ricca di pesce, che li contiene, si esplica con altri meccanismi. Il GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per la Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)³⁴ che ha studiato, tra l'altro, gli effetti dell'apporto supplementivo di 1 g/die di PUFA n-3, ha documentato, infatti, una riduzione significativa della morte improvvisa aritmica in oltre 11 000 pazienti reduci da un infarto miocardico.

Anche i carboidrati non incidono sul C-LDL, pertanto la sostituzione di quote di grassi saturi con carboidrati rappresenta un'opzione vantaggiosa²⁸. Un'alimentazione ricca di fibre, legumi, frutta, verdure e cereali integrali ha un effetto diretto ipocolesterolemizzante e, pertanto, va incentivata in modo che, sostituendo gli acidi grassi saturi, si ottimizzino gli effetti dell'alimentazione sul C-LDL e si minimizzino i possibili effetti sfavorevoli dei carboidrati sulle altre lipoproteine³⁵.

Le evidenze derivanti dai RCT sul beneficio della dieta in termini di riduzione del rischio cardiovascolare e del tipo di dieta da adottare, riguardano principalmente la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) e la dieta mediterranea³⁶⁻³⁹. Entrambe hanno dimostrato efficacia nella riduzione del rischio cardiovascolare³⁰ e la dieta mediterranea in particolare ha dimostrato di ridurre il rischio cardiovascolare sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria.

Si ricorda che la dieta mediterranea come descritta da Ancel e Margaret Keys⁴⁰ nel loro libro pubblicato nel 1975 così riportava l'alimentazione tipica di quegli anni «...un abbondante piatto di pasta e fagioli, molto pane, senza alcun tipo di aggiunta di grasso spalmabile, grandi quantità di verdure fresche, una modesta porzione di carne o di pesce due volte a settimana, vino...; sempre frutta fresca come dolce... Per la prevenzione della cardiopatia coronarica sarebbe difficile trovare qualcosa di meglio dell'alimentazione comune della popolazione Napoletana dei primi anni '50». Negli stessi anni Fidanza⁴¹ registrava nell'indagine sulle abitudini alimentari a Nicotera un consumo di grassi saturi del 7%. Questo è il consumo medio di grassi saturi nelle popolazioni con più elevata aspettativa di vita ed è anche il quantitativo riportato nella dieta dello studio DASH⁴².

Il fatto che le linee guida europee raccomandino un consumo non superiore al 10% non deve ingannare: l'Italia è un paese considerato a basso rischio coronarico grazie ai benefici derivati dalla nostra alimentazione, e il modello alimentare italiano suggerisce (e raccomanda) consumi più vicini alle caratteristiche culturali mediterranee di quelli rilevati in Europa. Purtroppo la recente indagine OEC/HES ha indicato che i livelli medi del consumo di grassi nella popolazione adulta è cambiato rispetto a quello degli anni '60, in particolare oggi il consumo dei grassi saturi raggiunge il 12% delle calorie totali, il consumo medio di colesterolo è >350 mg/die (rispetto ai meno di 300 mg raccomandati) e scarso è il consumo di fibre (meno di 20 g/die rispetto ai 30-45 g raccomandati)⁴³.

Un interessante editoriale recentemente pubblicato⁴⁴ prende in considerazione i punti "deboli" della dieta mediterranea (alto consumo di sale aggiunto nella conservazione e preparazione dei cibi in cucina, alto consumo di olio extravergine di oliva e di vino, entrambi elementi molto calorici, utilizzo di cereali raffinati) e stila un interessante decalogo che definisce le caratteristiche dell'alimentazione mediterranea moderna per il XXI secolo: poiché nel nostro Paese la prevalenza di sovrappeso-obesità in età adulta supera il 70% della popolazione⁴³, l'uso di alimenti altamente calorici, ricchi di

grassi saturi, colesterolo, con elevato contenuto di sale vanno usati con moderazione.

Le raccomandazioni delle linee guida ESC sull'alimentazione sono sintetizzate nella Tabella 3.

1.3.2 Attività fisica e colesterolo

Un adeguato stile di vita deve combinare gli effetti positivi dell'alimentazione a quelli dell'attività fisica, in grado di migliorare il profilo di rischio cardiovascolare mediante una riduzione dei valori dei lipidi, della glicemia e della pressione arteriosa⁴⁵⁻⁴⁷.

L'esercizio fisico, regolarmente svolto, incrementa il colesterolo HDL (C-HDL) e diminuisce i TG, con conseguente miglioramento dei livelli di CT e C-LDL, sebbene di minore entità. Un esercizio fisico moderato è in grado di determinare un aumento del C-HDL dal 4% al 43%. Gli atleti che praticano sport di resistenza hanno livelli di HDL più elevati del 40-50% e TG inferiori del 20% rispetto ad una corrispettiva popolazione sedentaria. Il meccanismo attraverso il quale l'attività fisica determina questi effetti sembra essere associato a un incremento della lipoproteinlipasi e ad una diminuzione della lipasi epatica, che porta al catabolismo dei TG e ad un aumento del C-HDL. Inoltre, anche senza variazione del C-LDL è stato dimostrato un aumento delle dimensioni delle particelle LDL, con ovvia riduzione delle LDL piccole e dense, notoriamente più aterogene.

Il miglioramento del C-HDL non sembra essere correlato al tipo di esercizio fisico, ma piuttosto ad una correlazione dose-risposta: un'attività fisica moderata, svolta raggiungendo una frequenza cardiaca compresa tra il 40% e il 60% della frequenza cardiaca massimale, per 30-40 min, 5 volte la settimana, o ancor meglio, quotidianamente è in grado di ottenere gli effetti sovradescritti sul quadro lipidico. I benefici dell'attività fisica si hanno negli uomini e nelle donne, in queste ultime in misura ridotta, soprattutto in post-menopausa. Altri meccanismi, tra i quali il miglioramento della funzione endoteliale, la riduzione del consumo di ossigeno, la modulazione del profilo infiammatorio, concorrono a determinare un'azione protettiva anche nei pazienti con anamnesi positiva per precedenti eventi cardiovascolari.

Pertanto, il praticare regolarmente attività fisica svolge un ruolo protettivo nei confronti delle malattie cardiovascolari, sia in prevenzione primaria che secondaria, ritagliandosi un

Tabella 3. Raccomandazioni delle linee guida ESC sull'alimentazione⁸.

- Ridurre gli acidi grassi saturi a meno del 10% dell'apporto calorico totale, mediante sostituzione con acidi grassi polinsaturi.
- Acidi grassi trans-insaturi: eliminare o ridurre a quanto meno possibile quelli di origine industriale, meno dell'1% se di origine naturale.
- Sale meno di 5 g
- 30-45 g di fibre al giorno
- 200 g di frutta al giorno
- 200 g di verdure al giorno
- Pesce almeno 2 volte la settimana
- Ridurre l'assunzione di alcool: non superare i due bicchieri di vino al giorno per gli uomini ed un bicchiere per le donne.

ruolo di primo piano tra gli interventi sullo stile di vita che maggiormente incidono sul profilo di rischio cardiovascolare (Tabella 4).

1.3.3 Altri interventi

Sicuramente efficace, ma di entità relativamente minore, è l'effetto della perdita di peso: una perdita di circa 10 kg riduce il C-LDL di circa 8 mg/dl. Maggiori saranno i benefici di una perdita di peso ottenuta attraverso una dieta a basso contenuto di grassi^{47,48}.

Un'assunzione moderata di alcool (non superiore 20-30 g/dl negli uomini e 10-20 mg/dl nelle donne), in soggetti che non presentano ipertrigliceridemia, può essere accettabile.

Il fumo è in grado di agire sul profilo lipidico determinando l'ossidazione delle particelle di LDL piccole e dense maggiormente aterogene. La sua sospensione, oltre a determinare una serie di benefici effetti su altri aspetti del rischio cardiovascolare, si inserisce nel novero di misure da raccomandare per migliorare lo stile di vita⁸.

Tabella 4. Raccomandazioni per l'attività fisica.

- L'attività fisica è in grado di migliorare il profilo lipidico.
- Incoraggiare tutti gli adulti a svolgere un'attività fisica moderata, raggiungendo una frequenza cardiaca compresa tra il 40% e il 60% della frequenza cardiaca massimale, per 30-40 min, 5 volte la settimana.
- Stimolare i soggetti sedentari ad avviare attività fisica.
- L'attività fisica è fortemente suggerita anche nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, angina, infarto, interventi di rivascularizzazione percutanea o chirurgica e nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. L'intensità dell'esercizio, le modalità di esecuzione vanno tarate sulle caratteristiche individuali del paziente e definite dopo una valutazione cardiologica o un adeguato periodo di riabilitazione cardiovascolare.

1.4 La terapia ipolipemizzante personalizzata sul livello di rischio cardiovascolare: le indicazioni delle Autorità Regolatorie Italiane

Le note dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ben lungi dall'essere linee guida, devono essere conosciute e considerate come disposizioni normative nate per il controllo della spesa. La nota 13 AIFA, dalla sua istituzione, è stata considerata a ragione tra le più complesse per la molteplicità delle situazioni cliniche considerate nella normativa legata alla rimborsabilità dei farmaci antilipidemici e per le numerose modifiche che via via si sono susseguite.

Ricordiamo come per il calcolo del rischio cardiovascolare siano state adottate, in tempi diversi, prima le carte di Framingham, poi le carte del Progetto CUORE, e in ultimo le carte europee SCORE. L'utilizzo di questi farmaci, e in particolare delle statine, si deve estendere trasversalmente a pazienti con rischio cardiovascolare moderato, elevato e molto elevato, che possono trovarsi in prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria, con presenza variabile e spesso contemporanea di danni d'organo, patologie cardiovascolari associate, diabete mellito, insufficienza renale, alterazioni genetiche e altre situazioni di comorbidità e di complessità clinica e gestionale.

1.4.1 Valore target del trattamento e scelta del farmaco

Quando dobbiamo decidere il trattamento di un paziente con ipercolesterolemia, dobbiamo porci alcune domande (Figura 1):

- Quali sono le condizioni cliniche del paziente?
- Qual è il rischio cardiovascolare globale del paziente?
- Qual è il suo target di C-LDL?
- Con quali farmaci può essere raggiunto?

Alla luce di questi quesiti, occorre conoscere prima di tutto la storia clinica personale e familiare, avere i dati di sesso, età, peso, indice di massa corporea, abitudine al fumo, pressione arteriosa; occorre avere i dati di glicemia, colesterolemia frazionata e trigliceridemia, creatininemia con il calcolo della clearance della creatinina; occorre valutare eventualmente la

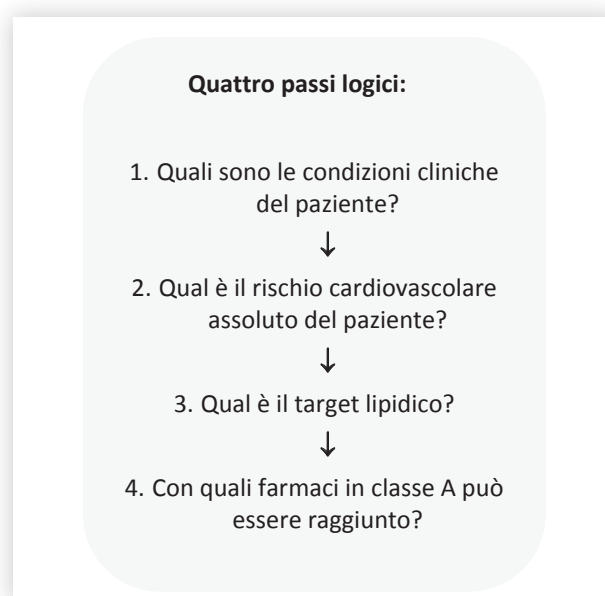


Figura 1. Algoritmi per la prescrizione a carico del Servizio Sanitario Nazionale delle statine in conformità alla nota 13 AIFA.

presenza di danni d'organo, tipo microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra, presenza di placche ateromasiche.

A questo punto deve essere individuata la presenza di una o più delle seguenti condizioni:

1. prevenzione cardiovascolare secondaria;
2. diabete mellito;
3. insufficienza renale cronica stadio III o IV (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] <60 ml/min);
4. dislipidemia familiare;
5. prevenzione cardiovascolare primaria con rischio cardiovascolare globale moderato o elevato.

Se il paziente presenta contemporaneamente più di una delle precedenti condizioni, va assegnato per il trattamento a quella a maggiore rischio cardiovascolare globale.

1.4.2 Paziente in prevenzione cardiovascolare secondaria

Documentazione clinica di malattia aterosclerotica già diagnosticata (angina cronica stabile, pregressa SCA = pregresso infarto miocardico con o senza sopraslivellamento del tratto ST, angina instabile), interventi di rivascolarizzazione coronarica (bypass aortocoronarico, angioplastica), ictus ischemico, arteriopatia aterosclerotica periferica (Figura 2).

1.4.3 Paziente con diabete mellito

Sappiamo che la presenza di diabete mellito rappresenta una condizione a elevato rischio cardiovascolare, che tuttavia risulta essere diverso, a seconda della presenza o meno di altri fattori di rischio cardiovascolare, di danno d'organo o di altre patologie associate. Queste variabili differenziano i target di LDL da considerare (Figura 3).

L'argomento viene ampiamente sviluppato nella successiva Sezione 1.4.8.

1.4.4 Paziente con insufficienza renale cronica

La prevalenza di questa condizione è molto superiore a quanto abitualmente ritenuto. Consideriamo che, come risulta

anche da dati Health Search, una media del 10% di tutti gli assistiti di un medico di medicina generale (MMG) presenta un GFR <60 ml/min, e quindi una insufficienza renale stadio III DOQI o superiore, e che se noi consideriamo solo la sottopopolazione di ultrasessantacinquenni, diabetici e ipertesi, la percentuale dei soggetti con insufficienza renale raggiunge il 33-35%. Sappiamo inoltre che questi soggetti presentano un rischio cardiovascolare elevato, che deve essere opportunamente trattato.

Il Panel del Documento ritiene che, in disaccordo a quanto raccomandato dalla nota 13 AIFA, bisogna valutare l'opportunità dell'intervento statinico raccomandato anche in una fase precoce dell'insufficienza renale cronica, risultando in un'efficace prevenzione degli eventi cardiovascolari senza tuttavia rallentare la progressione della malattia renale (Figura 4).

1.4.5 Paziente con dislipidemia familiare

Le dislipidemie familiari sono malattie genetiche, caratterizzate da elevati valori di frazioni lipidiche plasmatiche e da insorgenza spesso precoce di eventi cardiovascolari. La loro presenza, a motivo delle complicanze a cui sono soggette, deve essere evidenziata, e i pazienti affetti devono essere adeguatamente trattati per l'elevato rischio vascolare presente.

La FH monogenica ha una prevalenza ricompresa tra 1:200-1:500. In assenza di un'analisi molecolare, non sempre di facile esecuzione, se ne ha forte sospetto in presenza di C-LDL >190 mg/dl e trasmissione verticale delle caratteristiche biochimiche, oltreché in presenza all'anamnesi familiare di malattia coronarica (CHD) in età precoce (<55 anni per l'uomo e <65 anni per la donna). Il riscontro di xantomatosi tendinea ne è ulteriore conferma.

L'iperlipidemia familiare combinata (FCHL) ha una prevalenza di 1-2:100, quindi ogni medico deve prevedere di avere diversi soggetti affetti nella propria popolazione di assistiti. È caratterizzata da variabilità fenotipica che si evidenzia spesso con un'alternanza nelle analisi di laboratorio di prevalente ipertrigliceridemia (tipo IV Friederickson), o di prevalente iper-

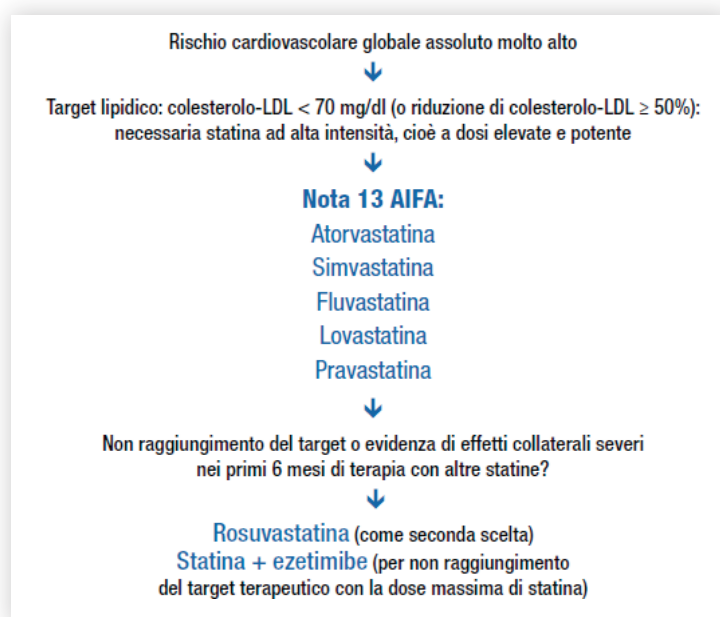


Figura 2. Paziente in prevenzione cardiovascolare secondaria.

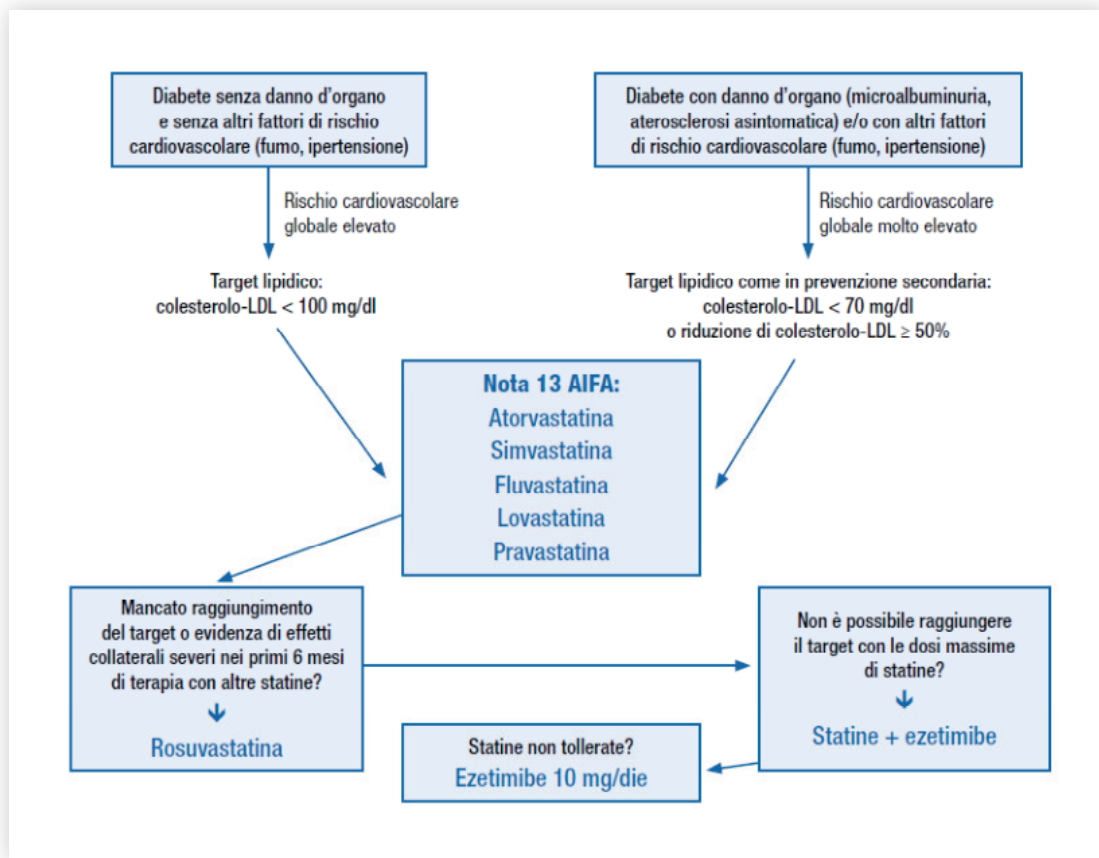


Figura 3. Paziente con diabete mellito.

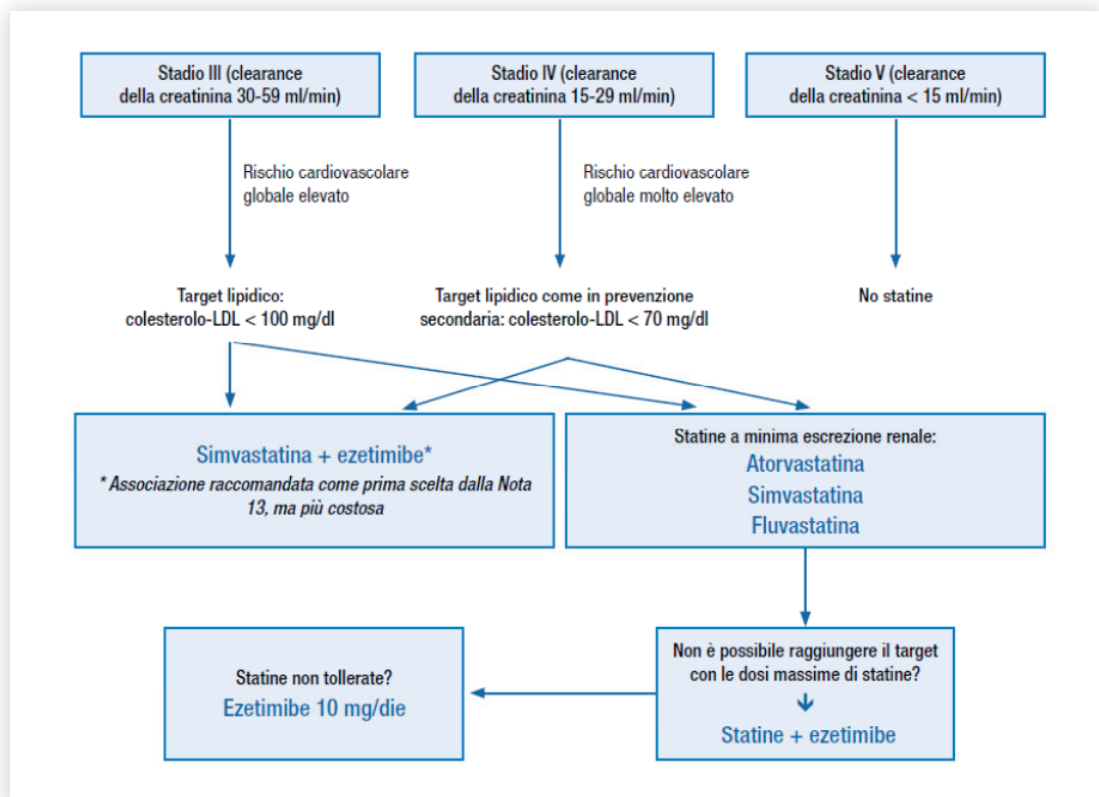


Figura 4. Paziente con insufficienza renale cronica.

colesterolemia (tipo IIB Friederickson). Anche qui, in assenza di diagnosi genetica, forte sospetto si ha in presenza di C-LDL >160 mg/dl e/o TG >200 mg/dl con trasmissione verticale delle stesse caratteristiche lipidiche, e presenza di malattia aterosclerotica in anamnesi familiare (Figura 5).

1.4.6 Paziente in prevenzione cardiovascolare primaria

Nel caso di un paziente con ipercolesterolemia senza pregressi eventi o patologie aterosclerotiche note, non diabetico, con funzione renale normale, senza sospetto di dislipidemia familiare o di ipercolesterolemia secondaria, a causa della presenza di altri fattori di rischio o di danno d'organo, possiamo lo stesso avere di fronte un quadro di rischio cardiovascolare moderato od elevato, da valutare (in ottemperanza alla nota 13) con la carta del rischio europea dello SCORE System, e con tabelle di conversione tra SCORE e carta del Progetto CUORE. Dopo una prima fase di misure non farmacologiche con attenta e intensa azione sugli stili di vita della durata di almeno 3 mesi, in caso di valori di C-LDL >130 mg/dl per i soggetti a rischio moderato, e di C-LDL >100 mg/dl per i soggetti a rischio elevato, deve essere intrapresa un'opportuna terapia.

1.4.7 Principi generali sulla terapia con statine

Le statine non sono tutte uguali. Nella Figura 6 è riportato uno schema di valutazione comparativa del tasso di riduzione percentuale del C-LDL⁴⁹.

Per la riduzione del rischio cardiovascolare, esiste un effetto di classe per tutte le statine, mediato dalla riduzione del C-LDL. La maggior parte dell'effetto clinicamente rilevabile delle statine sulla mortalità e morbilità cardiovascolare e generale è correlata – nell'uso cronico – all'entità della riduzione del C-LDL.

Le statine differiscono nelle caratteristiche farmacocinetiche (assorbimento, legame alle proteine plasmatiche, metabolismo e solubilità) e nell'interazione con altri farmaci, che vanno conosciute per personalizzare la terapia. Di norma, raddoppiando la dose di una statina si ottiene una riduzione ulteriore del C-LDL pari al 4-7%, mentre se si associano alla statina 10 mg di ezetimibe, è possibile ottenere un ulteriore decremento percentuale (almeno il 15%), con migliore possibilità di raggiungere o avvicinarsi al target prefissato.

Nel caso di un paziente che presenti effetti secondari severi o tossicità da statine, la prescrizione di 10 mg di ezetimibe può rappresentare un'alternativa di trattamento,

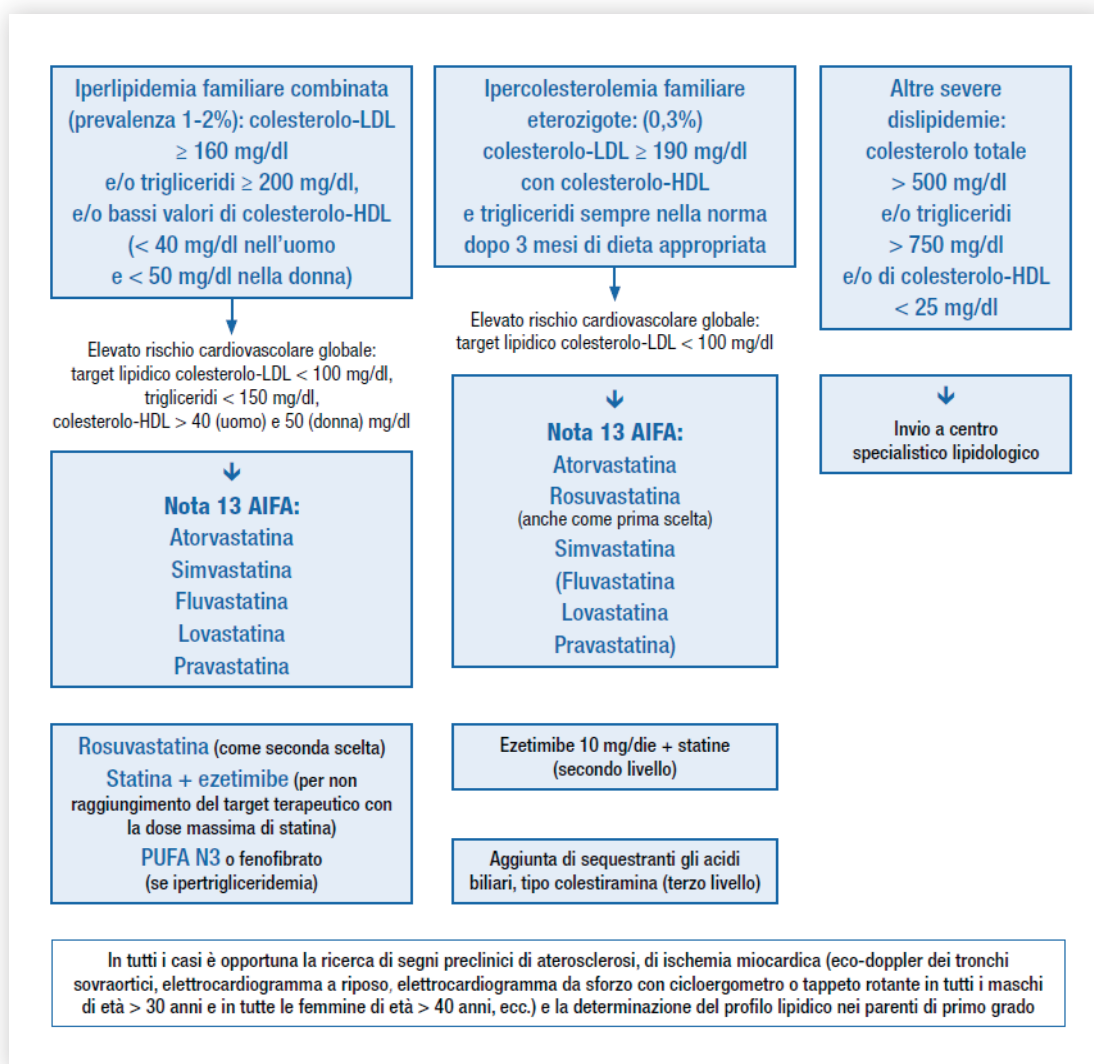


Figura 5. Paziente con dislipidemia familiare.

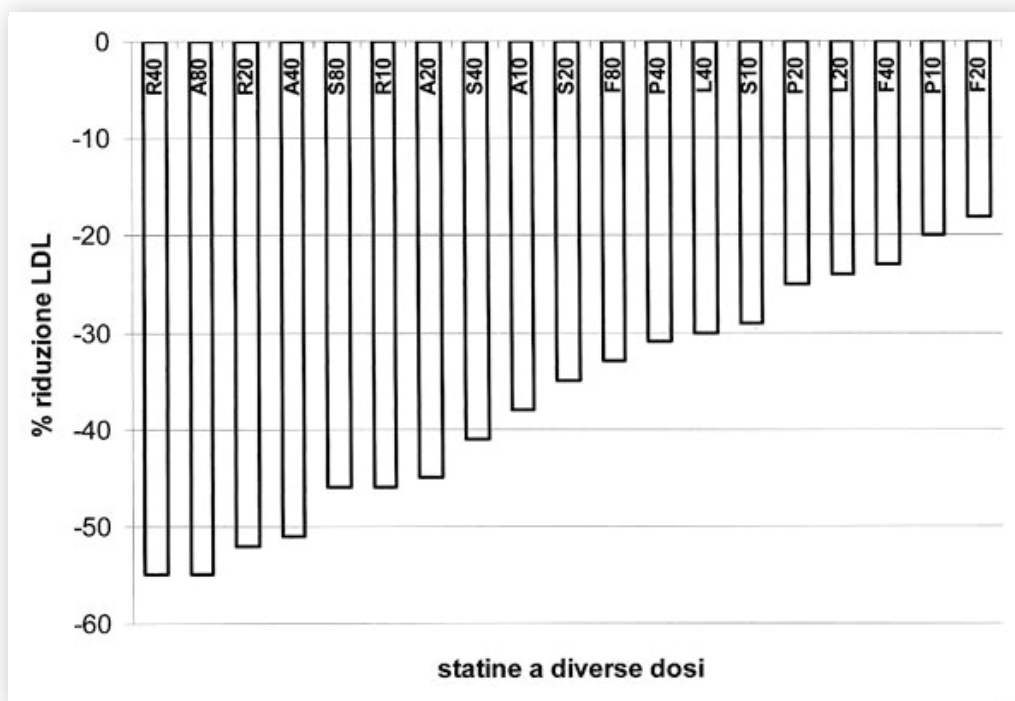


Figura 6. Schema di valutazione comparativa del tasso di riduzione percentuale del colesterolo LDL. A, atorvastatina; F, fluvastatina; L, lovastatina; P, pravastatina; R, rosuvastatina; S, simvastatina. Adattato da NHS Foundation Trust⁴⁹.

certamente meno efficace rispetto alle statine, ma con una minore incidenza degli effetti secondari propri di queste ultime; in queste circostanze sarà più difficile raggiungere il target, ma di volta in volta andranno valutati il rapporto rischio-beneficio, la qualità di vita del paziente e le sue aspettative, la sua complessità clinica e gestionale, l'aderenza attesa e il beneficio ottenibile.

Gli effetti collaterali (miopatia, aumento delle transaminasi) aumentano in modo rilevante con l'aumentare della dose di ciascuna statina. Le statine usate ad alte dosi aumentano in modo modesto ma statisticamente significativo (media 9%; IC 2-17%) l'incidenza di nuovi casi di diabete mellito di tipo 2, soprattutto nei soggetti con fattori di rischio per il diabete (familiarità, obesità, sindrome metabolica, sedentarietà ed età).

Non ci sono dati per affermare che la differente potenza delle statine di aumentare il C-HDL o nel ridurre i TG abbia qualche effetto sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari.

1.4.8 Peculiarità della dislipidemia diabetica

1.4.8.1 RILEVANZA CLINICA

L'incidenza e la prevalenza di diabete mellito sono in notevole aumento in tutto il mondo. In Italia ci sono attualmente circa 4 milioni di persone con diabete⁵⁰. La malattia cardiovascolare è la principale causa di morbidità e mortalità tra i pazienti diabetici, con un rischio aumentato di 1-3 volte negli uomini e 2-5 volte nelle donne rispetto alla popolazione non diabetica⁵¹⁻⁵³. Si stima che i pazienti diabetici presentino un rischio di eventi cardiovascolari pari a quello della popolazione non diabetica con pregressa cardiopatia ischemica, anche se non tutte le evidenze sono concordi su questo punto^{52,54}.

Alla base di questo rischio elevato vi sono una serie di fattori di rischio, tra cui l'obesità, la dislipidemia, l'ipertensione e l'iperglicemia che interagiscono in modo sinergico.

1.4.8.2 DISLIPIDEMIA DIABETICA ATEROGENA

I pazienti con diabete di tipo 2 si caratterizzano per diverse alterazioni del profilo lipidico che fanno parte integrante della malattia: ipertrigliceridemia, diminuzione del C-HDL, aumento delle VLDL e delle LDL che risultano più piccole e dense, aumento postprandiale delle lipoproteine ricche in TG⁵⁵. L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica aterogena", che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici. Diversamente dalle altre alterazioni lipidiche, l'aumento del C-LDL non è strettamente collegato alla presenza del diabete; ciononostante, esso costituisce il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare anche nel paziente diabetico. Nel tentativo di tener conto sia del C-LDL sia delle altre alterazioni lipidiche più tipiche del diabete, al fine di definire meglio il rischio cardiovascolare della malattia, sono stati proposti altri indici, quali il colesterolo non-HDL e il rapporto apolipoproteina B/apolipoproteina A1 (ApoB/ApoA1)⁵⁶.

1.4.8.3 GESTIONE DELLA DISLIPIDEMIA DIABETICA

La correzione dei livelli plasmatici dei lipidi, in particolare con le statine, ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti con diabete⁵⁷. L'intervento sul C-LDL induce nei pazienti diabetici una riduzione della mortalità totale, cardiovascolare e degli eventi cardiovascolari almeno pari a quella ottenuta nei non diabetici. Questa riduzione è indipendente dal livello di C-LDL iniziale ed è presente sia in prevenzione primaria che secondaria.

Tutte le attuali linee guida di trattamento della dislipidemia sottolineano che i pazienti con diabete beneficiano della riduzione del C-LDL, anche se le singole linee guida differiscono rispetto ai target di C-LDL e sulla necessità o meno di basarsi sugli obiettivi lipidemici. Infatti, le recenti linee guida americane consigliano l'uso di statine a moderata/alta intensità nei pazienti con diabete indipendentemente dai livelli ottenuti di C-LDL¹⁶, mentre le linee guida europee e quelle italiane SID/AMD consigliano di abbassare il colesterolo LDL a specifici livelli^{8,58}. Il colesterolo non-HDL può essere utilizzato come obiettivo secondario (30 mg in più rispetto ai valori di C-LDL), in particolare nei pazienti con trigliceridemia >200 mg/dl. Il rapporto ApoB/ApoA1 può costituire un ulteriore indice di rischio cardiovascolare nel diabetico (rischio elevato: uomini >0.9, donne >0.8).

Nei diabetici con dislipidemia sono fondamentali le modificazioni dello stile di vita (dieta povera di grassi saturi e colesterolo, ricca di fibre, incremento dell'attività fisica) e la correzione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare (ottimizzazione del compenso glicemico e della pressione arteriosa, sospensione del fumo). La terapia con statine dovrebbe essere utilizzata, come prima scelta, per i pazienti con diabete di tipo 1 o tipo 2 con livelli di C-LDL non a target con il solo intervento non farmacologico (target raccomandato <100 mg/dl). Nei pazienti con malattia cardiovascolare e/o multipli fattori di rischio cardiovascolare non correggibili, l'obiettivo terapeutico è raggiungere valori di C-LDL <70 mg/dl.

Negli individui che non raggiungono gli obiettivi di C-LDL nonostante la terapia con statine, una combinazione di statine più agenti di seconda linea, e ora ezetimibe in particolare, può aiutare ad ottenere più bassi livelli di C-LDL. Nella dislipidemia mista, si può considerare di associare alla statina i fibrati, evitando il gemfibrozil. In caso di intolleranza alle statine (IS) usare ezetimibe, o resine, o statina al minimo dosaggio tollerato più ezetimibe.

Infine, per gli individui con una trigliceridemia >500 mg/dl dovrebbe essere utilizzato un fibrato per ridurre il rischio di pancreatite.

La terapia farmacologica per la dislipidemia è più efficace nel contesto di un ottimale controllo della glicemia e di interventi sullo stile di vita, strategie nutrizionali ottimali e la riduzione di assunzione di alcol.

1.4.8.4 STATINE

Le statine, inibendo la sintesi del colesterolo intracellulare principalmente nel fegato e riducendo i depositi di colesterolo, portano ad un'aumentata espressione dei recettori epatici per le LDL. Ne consegue un'aumentata endocitosi delle particelle LDL circolanti, con una conseguente diminuzione del colesterolo trasportato nelle LDL dal 30% ad oltre il 50%. Sia l'HPS (Heart Protection Study)⁵⁹ che il CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)⁶⁰ hanno fornito prove convincenti per sostenere l'uso delle statine per i pazienti con diabete di oltre 40 anni di età. Nell'HPS, nei 5 anni dello studio la simvastatina (40 mg) ha ridotto il C-LDL di 1 mmol/l (39 mg/dl), gli eventi cardiovascolari del 27% e l'ictus del 25%⁵⁹. La riduzione del rischio era indipendente dal tipo di diabete, dai livelli di emoglobina glicosilata e dai livelli basali di C-LDL. Lo studio CARDS è stato interrotto per gli evidenti benefici nel gruppo trattato⁶⁰. Dopo un follow-up medio di 3.9 anni l'atorvastatina (10 mg) ha ridotto il rischio di un primo evento cardiovascolare del 37% e di ictus del 48%. Successivamente,

la metanalisi della Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) di 14 RCT di terapia con statine su 18 686 persone con diabete (1466 diabete di tipo 1 e 17 220 di tipo 2) ha rilevato, nel corso di un periodo di trattamento medio di 4.3 anni, una significativa diminuzione della mortalità del 9% e una riduzione del 21% di infarto miocardico o morte coronarica, rivascolarizzazione coronarica o ictus per ogni riduzione del C-LDL di 1.0 mmol/L (39 mg/dl)⁵⁷.

Tali risultati sostengono il principio comune a tutte le linee guida che i pazienti con diabete rappresentano un gruppo ad alto rischio che trae particolare beneficio dal trattamento con statine.

Il chiarissimo beneficio delle statine è sempre stato temperato da preoccupazioni circa gli eventi avversi che, pur reali, sono relativamente di lieve entità nella maggior parte dei pazienti⁶¹. Recenti metanalisi di RCT sembrano indicare un rischio aumentato di nuova insorgenza di diabete associato a trattamento con statine^{62,63}. Tuttavia, anche se reale, questo rischio è piccolo e più probabile con dosi più alte di statine ed è anche in funzione dell'età. In realtà, sembra accelerare di qualche mese l'espressione clinica del diabete in pazienti predisposti, cioè prediabetici o pazienti con sindrome metabolica, per cui tale aumento del rischio è largamente superato dal beneficio della riduzione degli eventi cardiovascolari⁶³.

1.4.8.5 EZETIMIBE

Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di C-LDL si può considerare l'associazione con ezetimibe, che agisce riducendo l'assorbimento del colesterolo mediante il blocco del trasportatore degli steroli Niemann-Pick C1-Like Protein 1 (NPC1L1). Recentemente, nello studio IMPROVE-IT in pazienti con recente SCA, l'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statina ha determinato un'ulteriore riduzione del colesterolo LDL (54 vs 70 mg/dl) che si è accompagnata ad un piccolo ma significativo miglioramento dell'endpoint primario costituito da morte cardiovascolare, infarto non fatale, angina instabile che ha richiesto ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica a 30 giorni dalla randomizzazione o ictus non fatale (32.7% nel gruppo simvastatina-ezetimibe vs 34.7% nel gruppo in monoterapia con simvastatina; hazard ratio [HR] 0.936; IC 95% 0.89-0.99; p=0.016)²⁷. Questo risultato è comunque in linea con quanto dimostrato dalla metanalisi della CTTC. Lo studio includeva il 27% di pazienti affetti da diabete (n=4933). È interessante notare che l'unica analisi per sottogruppi che ha dimostrato un effetto statisticamente significativo è stata quella che ha considerato la presenza di diabete (rischio relativo [RR] 0.86, IC 95% 0.78-0.94) vs l'assenza di diabete (RR 0.98, IC 95% 0.92-1.04). Un possibile meccanismo alla base di questo maggiore effetto nei pazienti diabetici potrebbe essere collegato agli effetti dell'ezetimibe sul potenziale aterogeno del profilo lipoproteico a digiuno e post-prandiale di questi pazienti⁶⁴.

1.4.8.6 RESINE

Un'altra classe di farmaci ipolipidemizzanti che agiscono a livello intestinale, seppur in un sito diverso da quello dell'ezetimibe (ileo terminale vs duodeno/digiuno per ezetimibe) e attraverso un meccanismo diverso (inibizione della ricircolazione enteroepatica degli acidi biliari) è quella delle resine. Lo studio LRC-CPPT (Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial) aveva mostrato che la riduzione del C-LDL con la colestiramina (~20%) era associata ad una riduzione

di circa il 20% di eventi cardiovascolari⁶⁵. Una revisione sistematica di 36 studi ha rilevato che statine a bassa intensità più resine diminuivano i livelli di C-LDL fino al 14% in più di statine a media intensità in monoterapia⁶⁶. I sequestranti gli acidi biliari possono essere utili nel diabete anche perché migliorano il controllo glicemico, probabilmente attraverso un effetto simil-incretinico⁶⁷. Pertanto, nonostante la scarsa compliance alla colestiramina e gli effetti collaterali, come la stipsi, l'aumento dei TG plasmatici e il diminuito assorbimento di farmaci, tra cui le statine, le resine rappresentano una terapia aggiuntiva potenzialmente utile per la riduzione del C-LDL nei pazienti con diabete, anche se è ancora necessario un RCT per determinare gli effetti netti delle resine sugli outcome cardiovascolari nei pazienti diabetici.

1.4.8.7 FIBRATI

Alcuni decenni orsono, RCT come l'HHS (Helsinki Heart Study)⁶⁸ e il VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)⁶⁹ hanno mostrato una riduzione del rischio cardiovascolare con i fibrati rispetto al placebo. Tuttavia, da quando le statine sono diventate lo standard di cura per gli individui ad alto rischio cardiovascolare, i RCT con i fibrati non hanno potuto evitare l'uso contemporaneo delle statine, come nel registro BIP (Bezafibrate Infarction Prevention)⁷⁰ e nel FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)⁷¹. Questi studi non hanno mostrato alcun beneficio della terapia con fibrati rispetto ai loro rispettivi gruppi placebo, in cui le statine erano state utilizzate abbondantemente. Questo si è osservato anche nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)⁷², quando il fenofibrato è stato aggiunto alle statine.

L'abbandono dei fibrati va, tuttavia, riconsiderato, innanzitutto per gli effetti positivi osservati negli studi più vecchi HHS e VA-HIT, che rendono possibile il loro uso nei pazienti che non sono in grado di assumere le statine, ma anche perché, in metanalisi dei principali studi con fibrati, il sottogruppo di pazienti con TG elevati (>2.3 mmol/l) e C-HDL basso (<0.9 mmol/l – 35 mg/dl) ha mostrato una riduzione del rischio cardiovascolare fino al 35%, a prescindere dalla terapia di fondo con statine^{73,74}. I fibrati, pertanto, sembrano essere ideali per il profilo dislipidemico più comunemente osservato nei pazienti con diabete. Questa tipologia di pazienti è stata ampiamente esclusa in studi come FIELD e ACCORD e, pertanto, sarebbe auspicabile un trial con fibrati in pazienti con TG elevati e C-HDL basso. Nel frattempo, i fibrati sono ancora raccomandati nei pazienti con livelli molto elevati di TG (>10 mmol/l – 387 mg/dl) per la profilassi della pancreatite⁷⁵. Inoltre, i fibrati sembrano essere associati ad una ridotta progressione della retinopatia, indipendentemente dai loro effetti sui lipidi⁷⁶, ma questo inaspettato effetto sulla malattia microvascolare necessita di conferme in studi ad hoc.

1.4.8.8 NIACINA

La niacina, che non è attualmente disponibile in Italia, modifica positivamente il profilo lipidemico dei pazienti diabetici⁷⁷. 40 anni fa il Coronary Drug Project mostrò una riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità con niacina a breve durata d'azione rispetto al placebo⁷⁸. Questo effetto benefico non si è osservato quando niacina a rilascio prolungato è stata aggiunta alla terapia di fondo con statine sia nello studio AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global

Health Outcomes)⁷⁹ che nell'HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events)⁸⁰, nel quale un terzo dei partecipanti aveva il diabete (8299 su 25 673). In quest'ultimo studio, al fine di ridurre le vampate di calore alla niacina era aggiunto il laropirant, un bloccante dei recettori prostaglandinici, che potrebbe aver impedito alcuni degli effetti benefici della niacina⁸¹. Inoltre, niacina-laropirant è stato associato ad una maggiore incidenza di perturbazioni nel controllo del diabete (eccesso assoluto rispetto al placebo, 3.7%; $p < 0.001$) e ad una maggiore incidenza di diagnosi di diabete (eccesso assoluto 1.3%; $p < 0.001$).

È stato sostenuto che la durata di AIM-HIGH è stata troppo breve e il campione era sottodimensionato per rilevare un effetto e che abbiamo ancora bisogno di vedere l'analisi dei sottogruppi nell'AIM-HIGH e nello HPS2-THRIVE prima di seppellire definitivamente la niacina⁸². Inoltre, poiché la niacina abbassa il C-LDL dal 20% al 30%, in monoterapia potrebbe essere benefica, ma questo deve essere pesato contro la sua tollerabilità e effetti collaterali, in particolare nei pazienti con diabete. Infine, la niacina può contribuire a ridurre i TG e pertanto potrebbe essere utile nelle persone con livelli elevati di TG al fine di ridurre il rischio di pancreatite acuta, come già discusso per i fibrati. Va comunque ricordato l'effetto della niacina sulla glicemia che risulta aumentata dopo trattamento.

1.4.8.9 INIBITORI DI PCSK9

Gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) sono una nuova classe di farmaci approvati in Europa per la riduzione del C-LDL in pazienti ad alto rischio. Non sono disponibili studi condotti esclusivamente in pazienti con il diabete, ma una metanalisi basata su 3 studi ha evidenziato che evolocumab ha determinato una riduzione media del C-LDL nei 413 pazienti con diabete tipo 2 del 60% vs placebo e 39% vs ezetimibe, e nei 2119 pazienti senza diabete del 66% vs placebo e 40% vs ezetimibe. Nei pazienti diabetici, evolocumab era associato a riduzione del colesterolo non-HDL (55% vs placebo and 34% vs ezetimibe), e di lipoproteina(a) [Lp(a)] (31% vs placebo e 26% vs ezetimibe), e un aumento del C-HDL (7% vs placebo e 8% vs ezetimibe). I risultati erano indipendenti da glicemia, uso di insulina, funzione renale e grado di malattia cardiovascolare⁸³. Gli effetti collaterali sono stati di eguale frequenza rispetto ai non diabetici e sono consistiti prevalentemente in eventi neurocognitivi (indipendenti dai livelli di C-LDL raggiunto) (nell'ordine dell'1 vs 0.5% con placebo), reazioni nel sito di iniezione (nell'ordine del 6 vs 4%), mialgia (nell'ordine del 6 vs. 3%), ed eventi oftalmologici (nell'ordine del 3 vs 2%).

Due studi che hanno arruolato un numero relativamente elevato di soggetti con diabete hanno evidenziato risultati molto simili in termini di riduzione del colesterolo e riduzione degli eventi cardiovascolari, senza differenze di effetto tra soggetti con e senza diabete^{84,85}. Nello studio ODYSSEY LONG TERM (Long-term Safety and Tolerability of Alirocumab in High Cardiovascular Risk Patients with Hypercholesterolemia Not Adequately Controlled with Their Lipid Modifying Therapy), che ha randomizzato 2341 pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare, di cui 818 con diabete (34.9% del campione di studio), a alirocumab 150 mg o placebo somministrati per via sottocutanea ogni 2 settimane per un periodo di 78 settimane, la riduzione del C-LDL con alirocumab è stata del 62%⁸⁴. L'incidenza di eventi cardiovascolari (morte da coronaropatia, infarto miocardico non fatale, ictus

ischemico fatale o non fatale o angina instabile richiedente ospedalizzazione) è stata bassa ma significativamente minore con alirocumab rispetto al placebo (1.7 vs 3.3%; $p=0.02$). Negli studi OSLER (Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol)-1 e -2 combinati, in 4802 pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare, di cui 802 con diabete (17.7% del campione di studio), l'aggiunta di evolocumab ha ridotto il C-LDL del 61% rispetto alla terapia standard da sola⁸⁵. L'effetto su C-LDL, colesterolo non-HDL, Lp(a) e TG era sovrapponibile a quello dei soggetti senza diabete e non era influenzato da genere, tipo di statina utilizzata, trattamento insulinico, presenza di malattia cardiovascolare, GFR e grado di compenso glicemico. L'incidenza di eventi cardiovascolari ad 1 anno è stata significativamente più bassa nel gruppo evolocumab (0.95 vs 2.18%; $p=0.003$).

1.4.8.10 CONSIDERAZIONI PER I PAZIENTI DIABETICI

I pazienti con diabete sono ad alto rischio cardiovascolare. Le statine rimangono terapia fondamentale per la prevenzione cardiovascolare in questi pazienti, sulla base di alcuni RCT eseguiti specificamente in pazienti con diabete e di metanalisi di un gran numero di soggetti con diabete arruolati in molti studi randomizzati con statine. L'analisi prespecificata dell'IMPROVE-IT⁸⁶ suggerisce che l'aggiunta di ezetimibe potrebbe essere particolarmente vantaggiosa per i pazienti con diabete ad alto rischio. Un grado minore di evidenza suggerisce che i fibrati potrebbero ridurre il rischio cardiovascolare in sottogruppi di pazienti con elevati TG e basso C-HDL. Dei trattamenti emergenti, gli inibitori di PCSK9 mostrano una notevolissima efficacia nell'abbassare il colesterolo LDL. Nell'attesa dei risultati di studi effettuati direttamente su pazienti diabetici⁸⁷, è possibile prevedere che gli inibitori di PCSK9 possano trovare impiego in pazienti diabetici con determinate caratteristiche, come ad esempio con concomitante dislipidemia familiare, ricorrenti episodi di eventi cardiovascolari, permanenza di elevati livelli di C-LDL nonostante dosi elevate di statine, o IS.

1.4.9 Il ruolo degli integratori alimentari nel trattamento delle dislipidemie

1.4.9.1 NUTRACEUTICI E DISLIPIDEMIE

Un nutraceutico (neologismo coniato nel 1989, unendo i due termini nutrizionale e farmaceutico) è, nella sua definizione originale, un alimento, o parte di un alimento, che ha come unica finalità quella di mantenere un buono stato di salute. Rientrano nella nutraceutica un grande numero di composti, inclusi gli integratori alimentari e gli alimenti funzionali (alimenti arricchiti da componenti con specifiche funzioni protettive), così come i preparati a base di piante officinali. La maggior parte dei nutraceutici hanno origine vegetale, ma esistono anche sostanze di derivazione animale (es. olio di pesce). Da un punto di vista normativo commercializzare un prodotto come medicinale piuttosto che come integratore alimentare presenta importanti differenze. Questo è chiaramente dimostrato ad esempio da quanto riportato sulle etichette: gli unici prodotti che possono vantare proprietà terapeutiche o preventive sono i medicinali e i dispositivi. Gli integratori, che, secondo la normativa italiana (che ha recepito una normativa europea Regolamento [CE] N. 1924/2006 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 20 dicembre 2006) hanno come unica finalità quella di mantenere un buono stato di salute, con un effetto esclusivamente nutritivo o fisiologico. Per questo, i medicinali hanno un iter regolatorio molto più

complesso, in modo da garantire pazienti e medici che ciò che viene dichiarato sulla loro efficacia terapeutica è stato provato da specifici studi clinici. Gli studi clinici (insieme a tutta la documentazione che fa parte del dossier registrativo) vengono presentati all'autorità regolatoria che, dopo averli adeguatamente valutati, ne autorizza l'immissione in commercio per quelle indicazioni in cui il farmaco ha dimostrato un profilo di beneficio/rischio favorevole.

I nutraceutici vengono quasi sempre utilizzati in assenza di validi studi clinici che ne documentino l'efficacia e la sicurezza. La derivazione naturale di un nutraceutico non rappresenta infatti una garanzia di innocuità; l'assenza di monitoraggio post-marketing non permette inoltre di valutare l'insorgenza di effetti avversi correlati all'utilizzo di questi prodotti. La produzione di un medicinale deve avvenire in un sito di produzione approvato da AIFA e deve seguire le norme di buona pratica di fabbricazione (GMP, Good Manufacturing Practices), che prevedono, oltre ad una valutazione igienico-sanitaria, una rigorosa valutazione tecnica con, per esempio, la garanzia della riproducibilità del lotto, la valutazione della materia prima in ingresso, la convalida di tutti i processi di produzione. La produzione dell'integratore invece può avvenire in un sito che non necessita del rispetto delle GMP, ma solo dell'HCCP (Hazard Analysis and Critical Control Points, Analisi dei Pericoli e dei Punti Critici di Controllo), un insieme di procedure volto unicamente a prevenire i pericoli di contaminazione alimentare: quindi essenzialmente una valutazione igienico-sanitaria analoga a quella che si attua per gli alimenti.

Esistono numerosi cibi funzionali o integratori alimentari che vengono promossi come benefici per i soggetti con dislipidemia o per ridurre il rischio cardiovascolare. Alcuni di questi prodotti sembrano avere potenziali effetti funzionali, ma non sono mai stati studiati in studi clinici di lunga durata e devono essere pertanto utilizzati solo se esistono evidenze cliniche che dimostrino chiaramente i loro effetti positivi sui lipidi plasmatici e la loro sicurezza. In linea generale il loro utilizzo va eventualmente riservato solo a quei soggetti il cui rischio cardiovascolare globale sia tale da non giustificare l'uso di farmaci.

Occorre anche ricordare che, in generale, se si segue una dieta salutare e bilanciata, non c'è alcuna necessità di aggiungere supplementi o integratori alimentari e che il loro eventuale utilizzo non deve sostituire l'assunzione dei cibi "reali" attraverso un'adeguata alimentazione.

1.4.9.2 ACIDI GRASSI POLINSATURI OMEGA-3

Gli omega-3 rappresentano una categoria di acidi grassi essenziali, detti polinsaturi poiché la loro catena comprende diversi doppi legami. Il termine omega-3 deriva dalla posizione del primo doppio legame, che è la terza partendo dal carbonio terminale (carbonio ω).

I tre principali PUFA n-3, l'acido alfa-linolenico (ALA), l'acido eicosapentaenoico (EPA) e l'acido docosaesaenoico (DHA), si differenziano fra loro per la lunghezza della loro catena (rispettivamente di 18, 20 e 22 atomi di carbonio) e per il numero di doppi legami presenti (3, 5 e 6, rispettivamente).

Gli omega-3 possono essere ottenuti direttamente da fonti alimentari o essere sintetizzati per allungamento della catena e desaturazione anaerobica a partire dall'ALA. Quest'ultimo acido è presente in alcuni semi (semi di lino), nelle noci e negli oli vegetali, mentre le principali fonti di EPA e DHA sono di origine marina (fondamentalmente da alcuni tipi di pesce, pesce azzurro, tonno e salmone)⁸⁸.

Numerosi studi epidemiologici hanno confermato l'associazione fra un'elevata assunzione alimentare di omega-3 e riduzione del rischio cardiovascolare. L'American Heart Association (AHA) raccomanda di includere almeno due porzioni di pesce a settimana nell'ambito di una dieta finalizzata alla riduzione degli eventi cardiovascolari e ridurre la progressione dell'aterosclerosi nei pazienti con coronaropatia⁸⁹.

Lo studio GISSI-Prevenzione³⁴ ha dimostrato che la somministrazione di una formulazione farmaceutica contenente una concentrazione altamente purificata di omega-3 (esteri etilici) pari almeno all'85% riduce in modo significativo e clinicamente rilevante l'incidenza di mortalità per cause cardiovascolari. Questo effetto non è però attribuibile ad un'azione sul profilo lipidico, ma piuttosto, presumibilmente, ad un'azione antifibrillatoria, documentata dalla significativa riduzione degli eventi validati nel trial come da "morte improvvisa". Infatti non si sono osservate modifiche importanti del profilo lipidico rispetto al basale, ad eccezione di una modesta (-3.4%) ma significativa riduzione della concentrazione di TG nel gruppo trattato con omega-3. L'utilizzo di dosi farmacologiche >2 g/die di omega-3 riduce i livelli di TG. La riduzione media di TG con un dosaggio di 2-4 g/die è di circa il 30% e il beneficio sembra essere dose-dipendente; la riduzione dei TG è di circa il 45% in soggetti con valori basali >500 mg/dl⁹⁰.

1.4.10 Gestione del paziente ad alto rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia^{5,8,16,91-100}

Nell'affrontare il tema della gestione del paziente a rischio cardiovascolare elevato e molto elevato in medicina generale occorre fare alcune considerazioni preliminari. Deve essere innanzitutto ben inquadrato il contesto clinico e assistenziale nel quale si trova il paziente. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di soggetti in politerapia con comorbidità. I principali problemi che si pongono sono rappresentati dalla necessità di monitoraggio clinico trasversale a tutte le patologie presenti, di scelta e di gestione dei trattamenti farmacologici, con particolare riguardo alla loro efficacia ma anche alle reazioni avverse, alle interferenze tra farmaci e all'aderenza terapeutica. Devono essere identificati gli obiettivi da raggiungere in considerazione delle molteplici variabili cliniche, anagrafiche, culturali, motivazionali che ogni soggetto presenta. A fronte di questa complessità gestionale e di una forte variabilità interindividuale legata alle condizioni sopra riportate, dobbiamo valutare di volta in volta, in base a quale paziente abbiamo di fronte, se tendere a target ideali o solo a target "raggiungibili" nella vita reale. Come muoverci quindi nella scelta dei farmaci e nella gestione complessa delle strategie terapeutiche (politerapie, dosaggi, interferenze, counseling motivazionali)? La risposta è a nostro parere nel trovare un giusto equilibrio tra linee guida/medicina basata sull'evidenza, norme regolatorie riconducibili alle note AIFA e buona pratica clinica, cioè medicina orientata sul paziente.

Nella pratica professionale quotidiana esiste un numero illimitato di pazienti, non selezionati, che sono sottoposti a trattamenti longitudinali senza limiti temporali, portatori di patologie multiple e spesso in politerapia, con compliance variabile.

Da una parte abbiamo dati che evidenziano come livelli di C-LDL molto bassi si correlino a significative riduzioni di eventi cardiovascolari, dall'altra abbiamo la consapevolezza della grande difficoltà di far raggiungere questi livelli di C-LDL alla maggior parte dei pazienti. Ricercare il raggiungimento dei tar-

get è comunque solo una parte del management del paziente a rischio cardiovascolare elevato: la verifica sugli stili di vita è importantissima, e per quanto riguarda la terapia farmacologica è fondamentale monitorare, quando indicate, la terapia antiaggregante e/o anticoagulante, la terapia inotropica, antiaritmica, diuretica. Guardando allora il paziente dall'ottica della gestione della complessità, la cura di un aspetto o il raggiungimento di un target è solo la parte di un insieme, è la componente di un percorso ma non è il centro del percorso.

1.4.11 Perché è necessaria l'abolizione della nota 13 AIFA

La nota 13 AIFA è stata oggetto di grande discussione documentata dal fatto che tre versioni, molto diverse tra di loro, si sono susseguite in tempi relativamente brevi.

Il problema principale, di fondo, è la motivazione per la quale oggi la nota 13 dovrebbe avere significato e quindi necessità di esistere. In sostanza, l'ultima versione della nota 13 si configura come una linea guida per il trattamento delle dislipidemie, sostanzialmente ripetitiva in alcune parti e con alcuni problemi specifici di merito e di congruenza già opportunamente sintetizzati e commentati da documenti della Società Italiana per lo Studio della Arteriosclerosi (SISA), della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e della Regione Emilia-Romagna disponibili in letteratura¹⁰¹⁻¹⁰³.

Gli obiettivi di una nota di tipo regolatorio sono ovviamente diversi da quelli delle linee guida. Le linee guida sono generalmente il frutto di un'approfondita valutazione delle evidenze esistenti e rappresentano, per il medico prescrittore, un'utile base su cui fondare le proprie decisioni cliniche e non sono assolutamente uno strumento vincolante. La nota 13 AIFA, in quanto nota di tipo regolatorio, è invece vincolante, con l'obiettivo principale di razionalizzare, soprattutto dal punto di vista economico, le prescrizioni per la correzione della dislipidemia con farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Se questo tipo di razionalizzazione poteva essere indispensabile alcuni anni or sono, quando l'impegno economico a carico del SSN dovuto alla prescrizione delle statine era molto elevato, nel contesto attuale di grande disponibilità di farmaci equivalenti, questo tipo di razionalizzazione ha sicuramente meno ragione di esistere. In altre parole, le linee guida dovrebbero essere più che sufficienti per orientare le decisioni cliniche dei medici prescrittori senza gravare significativamente, dal punto di vista economico, sui costi del SSN.

2. LA DIAGNOSI CLINICA DELLE DISLIPIDEMIE FAMILIARI: NOTA 13 AIFA E ALGORITMI CLINICI

In generale, per dislipidemia si intende una condizione clinica nella quale sono presenti alterazioni qualitative e/o quantitative dei lipidi e delle lipoproteine plasmatiche. L'aumento dei lipidi può essere assoluto, e in tal modo configurare la presenza di una dislipidemia primitiva (genetica), o secondario ad altra patologia. Esso può anche essere relativo e configurare una condizione nella quale la concentrazione dei lipidi plasmatici è troppo elevata in rapporto al rischio cardiovascolare globale di uno specifico paziente.

Le dislipidemie familiari comprendono un gruppo numeroso di alterazioni del metabolismo lipidico anche se quelle più importanti perché più frequenti e quindi in grado di influenzare il rischio di malattia aterosclerotica sono l'ipercolesterolemia poligenica, la FH e la FCHL.

2.1 Le ipercolesterolemie

L'ipercolesterolemia poligenica è la più comune causa di aumento della colesterolemia. L'aumento del C-LDL è moderato, mentre generalmente la trigliceridemia è nella norma. La maggior parte dei pazienti con ipercolesterolemia poligenica mostra un'alterazione della clearance delle LDL. Alla sua base vi è una predisposizione genetica legata alla presenza di numerose varianti alleliche ad effetto ipercolesterolemizzante in geni in grado di influenzare i livelli plasmatlici del C-LDL. Tale predisposizione genetica è in molti casi aggravata da fattori ambientali fra i quali la dieta ricca in grassi saturi e uno stile di vita sedentario. La colesterolemia totale è di solito compresa tra 240 e 350 mg/dl e la sua trasmissione familiare non mostra le caratteristiche delle malattie monogeniche (cioè i membri delle famiglie mostrano o livelli molto elevati di C-LDL oppure assolutamente normali), ma spesso i livelli di C-LDL si distribuiscono nelle famiglie in modo graduale. Non vi sono criteri clinici diagnostici specifici.

La FH è una malattia monogenica causata da un difetto della funzione dei recettori cellulari per le LDL (LDLR), con conseguente assente o rallentata rimozione di queste lipoproteine dal plasma e aumento nel sangue del C-LDL. La FH viene trasmessa in modo co-dominante esprimendosi quindi con un fenotipo eterozigote (HeFH) e uno omozigote (HoFH). La FH ha come causa mutazioni in geni che possono essere diversi. Infatti esse possono risiedere nel gene che codifica per il LDLR (LDLR), oppure per l'ApoB (*APOB*) che rappresenta lo specifico ligando del LDLR, oppure in quello che codifica la proteina PCSK9 (*PCSK9*) che regola la quantità di recettori presenti sulla superficie delle cellule o infine nel gene che codifica una proteina adattatrice LDLRAP1 (*LDLRAP1*) fondamentale per il corretto funzionamento del LDLR. È noto che mutazioni nel gene *LDLR* costituiscono la causa più frequente di FH (in circa 90% dei casi).

Nella forma eterozigote l'attività degli LDLR è solo in parte compromessa (per circa il 50%). Pertanto essa si manifesta fenotipicamente con valori di C-LDL compresi tra 200 e 350 mg/dl. Inoltre nei pazienti può essere rilevata la presenza di xantomi tendinei, in particolare a livello del tendine di Achille e dei tendini estensori delle mani. Nei pazienti affetti da HeFH si riscontra la presenza di eventi coronarici prematuri (<55 anni) e di un'ipercolesterolemia grave nei familiari di primo grado.

La diagnosi di HeFH può essere sospettata sulla base della presenza di elevati livelli di CT e C-LDL secondo i seguenti valori:

- nell'adulto: C-LDL ≥ 190 mg/dl;
 - in età prepubere: C-LDL ≥ 160 mg/dl.
- Inoltre, per la diagnosi deve essere soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:
- presenza di ipercolesterolemia in un familiare di primo grado (genitori, fratelli, figli);
 - presenza di xantomatosi tendinea;
 - presenza di CHD nel paziente o in un familiare di primo grado prima dei 55 anni nell'uomo e dei 65 nella donna.

Nel loro insieme questi sono i criteri proposti dal Simon Broome Register e che sono stati adottati dalla nota 13 AIFA⁹³. In realtà, esiste un altro algoritmo per eseguire la diagnosi di FH che sembra essere più accurato tanto da essere stato adattato da numerose linee guida internazionali. Questo è un algoritmo a punti basato sui criteri del Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)¹⁰⁴ (Tabella 5).

Tabella 5. Criteri Dutch Lipid Clinic Network per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare negli adulti.

	Punteggio
Storia familiare	
Parenti di primo grado con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne) o Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/l (≥ 310 mg/dl) (o >95° percentile)	1
Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale o Figli <18 anni con colesterolo >6 mmol/l (≥ 230 mg/dl) (o >95° percentile)	2
Storia clinica	
Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	2
Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
Esame obiettivo	
Xantoma tendineo	6
Arco corneale in un soggetto con <45 anni	4
Livelli ematici di colesterolo LDL	
>325 mg/dl	8
251-325 mg/dl	5
191-250 mg/dl	3
155-190 mg/dl	1
Mutazione causativa nota nei geni	8
Stratificazione	
	Punteggio totale
Diagnosi FH certa	≥ 8
Diagnosi FH probabile	6-7
Diagnosi FH possibile	3-5
Diagnosi FH improbabile	0-2

CHD, malattia coronarica; FH, ipercolesterolemia familiare; LDL, lipoproteina a bassa densità.

Nella più rara forma omozigote vi è la pressoché totale assenza dell'attività recettoriale e la CT è particolarmente elevata potendo raggiungere valori compresi fra 500 e 1200 mg/dl. In questo caso la diagnosi è solitamente posta in età pediatrica e sono presenti xantomi tendinei e/o cutanei segni di grave compromissione dell'apparato cardiovascolare già prima dei 10 anni di età. I criteri diagnostici della FH omozigote (Tabella 6) sono quelli suggeriti dal recente documento dell'EAS¹⁰⁴.

Occorre precisare che nel gruppo della HoFH può essere annoverata anche una forma di FH grave che presenta una modalità di trasmissione recessiva (i genitori del paziente affetto sono normocolesterolemici o solo moderatamente ipercolesterolemici) denominata "ipercolesterolemia autosomica recessiva". Questa forma è causata dalla presenza di mutazioni in omozigosi nel gene *LDLRAP1* ed è molto rara. Studi hanno dimostrato che essa risulta particolarmente frequente in Sardegna.

Tabella 6. Criteri diagnostici dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

- Livelli di colesterolo LDL ≥ 500 mg/dl^a.
- Manifestazioni nell'infanzia includono coronaropatia prematura e malattia valvolare aortica
- Xantomi nei tendini delle mani e nei tendini di Achille

^al'ipercolesterolemia familiare omozigote può essere osservata anche in presenza di livelli più bassi di colesterolo LDL alla luce del recente riconoscimento dell'eterogeneità clinica e genetica dell'ipercolesterolemia familiare.

2.2 La prevalenza e la diagnosi di ipercolesterolemia familiare in Italia: sensibilità e specificità dell'algoritmo diagnostico AIFA in Medicina Generale

I MMG nella diagnostica delle dislipidemie familiari si scontrano con alcune criticità:

- il basso livello di “sospetto diagnostico” per alcune forme di dislipidemia familiare “borderline”;
- l’oggettiva difficoltà di identificare in certi casi la presenza di ipercolesterolemia e/o cardiopatia ischemica precoce nei familiari del paziente;
- i non univoci e/o non semplici e/o spesso contraddittori criteri diagnostici e/o diversi valori soglia del C-LDL/CT adottati dai vari algoritmi, che non rendono pratica e rapida l’applicazione nel contesto della Medicina Generale;
- l’assenza in alcuni casi di una specifica codifica ICD9 delle diverse forme di dislipidemia familiare e in particolare della FH. In questo ultimo caso, infatti, il codice (272.0) è comune con altre forme meno gravi di ipercolesterolemia (es. la poligenica). Ciò determina una sovrapposizione di diagnosi e impedisce di calcolare con precisione la vera prevalenza del problema e, quindi, di valutare l’appropriatezza diagnostica;
- l’utilizzo probabilmente ancora non sistematico ed estensivo del calcolo del LDL con formula di Friedwald. Oggi tuttavia molte cartelle informatizzate in uso ai MMG dispongono della possibilità di calcolo automatico o semi-automatico;
- la disomogeneità di refertazione e di commento tra i diversi laboratori dell’assetto lipidico.
- Le conseguenze di tutto ciò sono principalmente tre:
- possibile presenza nella lista degli assistiti di casi di dislipidemia familiare non diagnosticati (sotto-diagnosi);
- sovraregistrazione di diagnosi di FH (per assenza del codice ICD9 specifico, poiché come si è detto, esso comprende altre forme di ipercolesterolemia (come la poligenica);
- possibili diagnosi inappropriate di dislipidemia familiare.

Si è deciso allora di approfondire il problema valutando la sensibilità e la specificità degli algoritmi diagnostici comunemente usati dai MMG per la diagnosi di FH e calcolare con più precisione la prevalenza del FH in Italia. Gli algoritmi testati sono stati tre:

- **Algoritmo 1: ICD9CM-based algorithm.** Questo algoritmo semplicemente adotta il codice specifico ICD9CM (ICD9CM sub-code: 272.0/09 or 272.0/10, o codice 272.0 commentato con il termine “familiare”), che è disponibile nella versione modificata del thesaurus ICD9CM di Health Search.

- **Algoritmo 2: SIMG/SISA.** Questo algoritmo è stato sviluppato dalla SIMG e dalla SISA ed è stato concepito per essere facilmente utilizzato dai MMG nella loro pratica clinica. In pratica, viene definito un caso di FH se un valore del C-LDL ≥ 190 mg/dl si associa nell'anamnesi a un evento cardiovascolare (coronarico, cerebrale o vascolare periferico) prematuro (<55 anni per i maschi e <60 anni per le donne) oppure alla presenza di xantomi o alla familiarità per eventi coronarici precoci nei familiari del paziente (come sopra per i limiti di età). Bisogna ricordare che questo algoritmo corrisponde anche ai criteri diagnostici raccomandati da AIFA nella nota 13⁹³.
- **Algoritmo 3: SIMG/SISA algorithm plus familial history of premature events.** Con questo algoritmo viene definito un caso di FH usando gli stessi criteri dell'Algoritmo 2, ma identificando i casi familiari di eventi cardiovascolari precoci attraverso la ricerca nella cartella clinica delle parole in testo libero: “prematuro”, “giovanile”, “sotto i 60 anni”, associate alle parole “cardio”, “cerebro”, “va-

Tabella 7. Criteri Dutch Lipid Clinic Network modificati per l'applicazione ai dati disponibili nel database Health Search.

	Punteggio
Storia familiare	
Parenti di primo grado con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne) (ICD9CM: 410*-414*) e/o malattia vascolare cerebrale (ICD9CM: 342*, 433*-436*, 438*) o periferica prematura (ICD9CM: 093.0, 440*, 443.1-443.9, 447.1, V43.4).	1
Storia clinica	
Paziente con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne) (ICD9CM: 410*-414*).	2
Paziente (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne) con malattia vascolare cerebrale (ICD9CM: 342*, 433*-436*, 438*) o periferica prematura (ICD9CM: 093.0, 440*, 443.1-443.9, 447.1, V43.4).	1
Esame obiettivo	
Xantoma tendineo (ICD9CM: 272.7 associato a “xantoma*” nella descrizione del codice o nelle parole in testo libero; ICD9CM: 374.51).	6
Arco corneale (ICD9CM: 371.0*; da verificare nella descrizione del codice) in un soggetto con età <45 anni	4
Analisi di laboratorio	
C-LDL >320 mg/dl	8
C-LDL 250-319 mg/dl	5
C-LDL 193-249 mg/dl	3
C-LDL 155-192 mg/dl	1
Diagnosi di FH:	Punteggio totale
Certa	>8
Probabile	6-8
Possibile	3-5

CHD, malattia coronarica; C-LDL, colesterolo LDL; FH, ipercolesterolemia familiare.

scolare". I casi identificati sono stati però validati manualmente, uno per uno. I risultati di questo algoritmo non sono riportati perché praticamente erano identici a quelli dell'Algoritmo 2.

Su un campione di 1 240 000 soggetti presenti nel data base di Health Search al 31 dicembre del 2014 sono stati selezionati tutti i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- presenza di un C-LDL^a registrato nel 2014 ma senza nessuna prescrizione di statine e/o ezetimibe;
- presenza di un C-LDL^a nell'anno precedente la prescrizione di statine e/o ezetimibe.

^aNB: il C-LDL poteva essere già registrato oppure calcolato con formula di Friedewald se i dati fossero stati disponibili.

La prevalenza di FH ottenuta con gli algoritmi, la loro sensibilità e specificità è stata valutata utilizzando come punto di riferimento e "gold standard" il DLCN score¹⁰⁴, sia pur modificato (Tabella 7) per poter essere applicato ai dati disponibili nel database Health Search. Con questo algoritmo sono stati definiti casi certi quelli con un punteggio >8,

probabili quelli con un punteggio 6-8 e casi possibili quelli con un punteggio 3-5.

Con il DLCN score i casi "certi" (n=99) determinano una prevalenza dello 0.01%. L'aggiunta dei casi "probabili" e "possibili" aumentano la prevalenza fino a 0.18 e 1.48%, rispettivamente. Gli Algoritmi 1 e 2 riportano invece una prevalenza di 0.9 e 0.13%, rispettivamente. Anche se non vi è alcuna differenza sostanziale, le femmine generalmente mostrano una maggiore prevalenza rispetto agli uomini, e la più alta prevalenza è stata osservata nel sottogruppo di mezza età (Tabella 8).

Considerando i casi "certi" l'Algoritmo 1 ha riportato una sensibilità del 10.10% (IC 95% 5-17.8%) e una specificità del 99.10% (IC 95% 99.10-99.10%). Invece, l'Algoritmo 2 identifica meglio i veri positivi (sensibilità 85.90% [IC 95% 77.40-92.00%]) mantenendo la stessa specificità dell'Algoritmo 1 (99.9%). Inserendo i casi "probabili" o "possibili", la sensibilità di entrambi gli algoritmi si è sensibilmente ridotta: 5.90% (IC 95% 5.50-6.20%) e 8.20% (IC 95% 7.80-8.60%), rispettivamente (Tabella 9).

Tabella 8. Prevalenza di FH in base al Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) score e agli algoritmi testati.

	DLCN score			Algoritmi testati	
	Certa	Certa/Probabile	Certa/Probabile/Possibile	Algoritmo 1	Algoritmo 2
Sesso					
M	37 (0.01)	591 (0.11)	6485 (1.21)	3770 (0.7)	551 (0.1)
F	62 (0.01)	1452 (0.25)	10002 (1.73)	6272 (1.09)	917 (0.16)
Fasce di età (anni)					
15-24	0 (0)	22 (0.02)	66 (0.06)	156 (0.14)	2 (0)
25-34	0 (0)	67 (0.04)	260 (0.17)	382 (0.25)	11 (0.01)
35-44	6 (0)	237 (0.12)	1076 (0.55)	1005 (0.52)	64 (0.03)
45-54	26 (0.01)	521 (0.25)	3225 (1.56)	2117 (1.02)	262 (0.13)
55-64	35 (0.02)	618 (0.37)	4881 (2.94)	2743 (1.65)	500 (0.3)
65-74	24 (0.02)	382 (0.28)	4099 (2.96)	2216 (1.6)	413 (0.3)
75-84	7 (0.01)	149 (0.15)	2275 (2.28)	1145 (1.15)	190 (0.19)
≥85	1 (0)	47 (0.11)	605 (1.43)	278 (0.66)	26 (0.06)
Totale	99 (0.01)	2043 (0.18)	16487 (1.48)	10042 (0.9)	1468 (0.13)

I dati sono espressi come numero (%).

Tabella 9. Accuratezza degli algoritmi testati in rapporto ai casi certi e totali identificati dal Dutch Lipid Clinic Network score.

	Algoritmo 1		Algoritmo 2	
	Casi certi (DLCN)	Tutti i casi (DLCN)	Casi certi (DLCN)	Tutti i casi (DLCN)
Sensibilità	10.10 (IC 95% 5.00-17.80)	5.90 (IC 95% 5.50-6.20)	85.90 (IC 95% 77.40-92.00)	8.20 (IC 95% 7.80-8.60)
Specificità	99.10	99.20	99.90	100
VPP	0.10 (IC 95% 0.00-0.20)	9.60 (IC 95% 9.10-10.20)	5.80 (IC 95% 4.70-7.10)	91.90 (IC 95% 90.40-93.20)
VPN	100	98.60	100	98.60 (IC 95% 98.60-98.70)
AUC	0.55 (IC 95% 0.52-0.58)	0.53 (IC 95% 0.52-0.53)	0.93 (IC 95% 0.89-0.96)	0.54

Gli IC non sono riportati se il limite superiore o inferiore corrispondeva alla proporzione.

AUC, area sotto la curva; DLCN, Dutch Lipid Clinic Network; IC, intervallo di confidenza; VPN, valore predittivo negativo; VPP, valore predittivo positivo.

I risultati ottenuti con l'Algoritmo 2 sono stati sostanzialmente in linea con la letteratura medica in cui la prevalenza varia da 1:200-1:500, secondo quanto riportato da studi in cui è stato usato anche il test genetico. Questo risultato è chiaramente confermato dal fatto che l'Algoritmo 2 è sensibilmente più efficace nel catturare i casi "certi". La specificità è alta anche per l'Algoritmo 1, ma questa modalità ha molti falsi negativi.

Questi risultati indicano che l'ICD9CM per FH è probabilmente utilizzato per identificare i casi "sospetti" che necessitano di ulteriori approfondimenti diagnostici. Al contrario, l'Algoritmo 2, che comprende criteri più specifici simili allo score DLCN, appare molto più preciso per la diagnosi (sensibilità quasi del 90%). Questo algoritmo ha anche mostrato una migliore accuratezza nel catturare i casi probabili e possibili, cioè coloro che hanno bisogno di ulteriori esami.

Dai risultati dell'indagine Health Search si può concludere che:

- l'applicazione sistematica del DLCN score e l'utilizzo del punteggio ≥ 4 (come da raccomandazione del documento di consenso SISA-SIMG⁹⁶ porterebbe ipoteticamente la prevalenza della FH in Italia a percentuali $>1\%$ (circa 1 caso/100). Questa percentuale comprende però anche i casi probabili e possibili e quindi, soprattutto nei casi con punteggi più bassi (es: tra 4 e 6), il MMG dovrebbe chiedere la conferma diagnostica con test genetico previo invio ai centri di II livello;
- la prevalenza della FH in base alla codifica ICD9 (Algoritmo 1), attuata dai MMG probabilmente applicando soprattutto i criteri AIFA e in minor misura gli altri algoritmi, è dello 0.9%, molto vicina alla situazione precedente e pertanto con le medesime considerazioni operative;
- se l'applicazione automatica dei criteri dell'Algoritmo 2 (anche AIFA) riporta una prevalenza della FH molto bassa (0.13%) ciò è forse dovuto alla bassa sensibilità del test ed è da attribuire alla già riferita difficoltà di ottenere le informazioni relative alla situazione clinica e biochimica dei familiari del paziente. In questo caso eventuali alert opportunamente inseriti nella cartella clinica circa la situazione clinica, biochimica e familiare del paziente potrebbero migliorare enormemente l'appropriata diagnosi di FH;
- entrambi gli algoritmi garantiscono un'alta specificità (cioè escludono quasi al 100% i veri negativi), mentre un'alta sensibilità nell'individuare i veri positivi è stata dimostrata solo per l'Algoritmo 2 relativamente ai casi "certi", rimanendo bassa per tutte le altre situazioni. Operativamente questo vuol dire che, tranne i pochi casi certi, in tutti gli altri casi c'è un'alta possibilità di individuare i casi solo "sospetti", per i quali si renderà necessaria una conferma diagnostica con altri test.

3. EPIDEMIOLOGIA CLINICA DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE IN ITALIA

La HeFH è una frequente causa genetica di CHD precoce, cioè infarto del miocardio e angina pectoris, a causa dell'esposizione per tutta la durata della vita a elevati livelli di C-LDL^{105,106}. Se non trattati, gli uomini e le donne con HeFH con livelli di colesterolo di 8-15 mmol/l (310-580 mg/dl) sviluppano CHD rispettivamente prima dei 55 e dei 60 anni, mentre gli omo-

zigoti con livelli di colesterolo di 12-30 mmol/l (460-1160 mg/dl) sviluppano CHD in età giovanile, e, se non vengono sottoposti a terapia, muoiono prima dei 20 anni (60%). Tuttavia, una volta diagnosticati, gli eterozigoti possono essere efficacemente trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti per attenuare lo sviluppo di aterosclerosi e prevenire la CHD. Infatti, se gli individui con HeFH (generalmente indicata come FH) sono diagnosticati relativamente presto nella vita e sono efficacemente trattati con statine, il loro rischio di infarto miocardico si avvicina a quello della popolazione generale¹⁰⁷.

Si ritiene generalmente che tra i soggetti di razza bianca vi sia una prevalenza di HeFH pari a 1/500 e di HoFH pari a 1/1 000 000^{105,106}; tuttavia, questi individui nella maggior parte dei paesi non vengono diagnosticati¹⁰⁸. Inoltre, questa prevalenza stimata teoricamente rappresenta probabilmente una sottostima, in quanto si basa sui tassi di prevalenza in campioni di pazienti ricoverati in ospedale e su registri di patologia, ed è influenzata dalla morte precoce nei pazienti con FH. Molti individui e famiglie con FH non sono identificati perché se affetti da CHD vengono considerati parte dell'enorme numero di persone con CHD, e di conseguenza sono sotto-diagnosticati e quindi sottotrattati¹⁰⁹. Dati recenti indicherebbero una prevalenza di 1/250 per la HeFH e 1/160 000-1/360 000 per la HoFH¹¹⁰⁻¹¹².

Il grado di sottostima e sottotrattamento di individui con FH nella popolazione generale è in gran parte sconosciuto. La recente indagine dell'OEC/HES 2008-2012⁷ (vedi Sezione 1 per la descrizione dell'OEC/HES) ha riportato la prevalenza delle differenti classi di LDL nella popolazione esaminata (35-79 anni). Ricordiamo che la colesterolemia LDL è stata calcolata applicando la formula di Friedewald, escludendo le persone con trigliceridemia >400 mg/dl su campione di siero prelevato a digiuno da 12h e determinato in un unico laboratorio. Sono stati esclusi dalla determinazione 60 uomini e 10 donne per valori superiori, corrispondenti allo 0.8% del campione totale. La Tabella 10 riporta la prevalenza secondo le classi di valori di LDL. Sono risultati con valori elevati (≥ 155 mg/dl) il 25% degli uomini e il 27% delle donne.

Tabella 10. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012; uomini e donne 35-79 anni. Prevalenza di persone con livelli differenti di colesterolemia LDL.

LDL (mg/dl)	Uomini (n=4555)		Donne (n=4556)	
	%	IC 95%	%	IC 95%
≤ 70	5.0	4.3-5.6	3.1	2.6-3.6
71-100	16.4	15.3-17.5	15.7	14.6-16.7
101-114	12.5	11.5-13.5	13.0	12.1-14.0
115-130	16.7	15.6-17.8	17.3	16.2-18.4
131-154	23.4	22.2-24.7	23.4	22.2-24.7
155-190	19.2	18.0-20.4	20.2	19.1-21.4
191-250	6.7	6.0-7.4	6.7	6.0-7.5
251-325	0.2	0.1-0.3	0.4	0.2-0.6
>325	0.0	–	0.02	0.00-0.1
≥ 155	26.1	24.8-27.4	27.4	26.1-28.7

IC, intervallo di confidenza.

Nello stesso campione di popolazione la prevalenza di familiarità dichiarata per evento coronarico (angina pectoris, infarto del miocardio, bypass aortocoronarico o angioplastica) in età giovane (<55 anni) in parenti di primo grado (padre, madre, sorelle fratelli figli e figlie) era negli uomini del 8.2% (IC 95% 7.4-9.0) e nelle donne del 10.7 (IC 95% 9.8-11.6). La colesterolemia LDL media in coloro che avevano dichiarato positività per familiarità precoce era 130 mg/dl negli uomini e 130 mg/dl nelle donne, non significativamente diversa rispetto a coloro che avevano dichiarato di non avere familiarità (rispettivamente 131 mg/dl negli uomini e 134 mg/dl nelle donne). Se alla familiarità dichiarata per CHD in età precoce associavamo la familiarità dichiarata per ipercolesterolemia/ipertigliceridemia nei parenti di primo grado e un valore determinato al nostro esame di LDL >190 mg/dl, la prevalenza si riduceva negli uomini a 3.2% (IC 95% 2.7-3.7), nelle donne a 3.6 (IC 95% 3.1-4.1). Abbiamo applicato quindi i criteri del DLCN per la diagnosi di dislipidemia familiare (come riportato nella Sezione 3 relativamente ai dati dell'Health Search); nella nostra stima abbiamo dovuto escludere dai criteri diagnostici la presenza di xantomatosi tendinea e arco corneale perché non riportati nella nostra rilevazione. Delle 70 persone escluse per valori della colesterolemia LDL, 6 uomini e 1 donna avevano familiarità per evento coronarico in giovane età. La Tabella 11 riporta i risultati. La popolazione italiana in questa fascia di età (35-79 anni) è di 16 734 434 uomini e di 17 856 380 donne (ISTAT censimento 2010).

La differente numerosità delle stime derivate dall'OEC/HES e dall'Health Search può essere attribuita alla diversa età del campione esaminato (l'Health Search contiene dati di oltre 15 anni) e alla difficoltà ad applicare misure e criteri standardizzati confrontabili.

3.1 Criteri clinici per lo screening

Si raccomanda lo screening della FH in bambini, adulti e famiglie, secondo i seguenti criteri:

Tabella 11. Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 2008-2012; uomini e donne 35-79 anni. Dislipidemia familiare.

	Uomini (n=4555)		Donne (n=4556)	
	%	IC 95%	%	IC 95%
LDL >190 mg/dl e:				
Familiarità per CHD o familiarità per ipercolesterolemia/ipertigliceridemia	3.2	2.7-3.7	3.6	3.1-4.1
Ipercolesterolemia familiare – punteggio DLCN				
<3 diagnosi improbabile	93.3	92.6-94.0	92.9	92.2-93.7
3-5 diagnosi possibile	6.5	5.8-7.3	6.8	6.1-7.5
6-8 diagnosi probabile	0.2	0.0-0.3	0.2	0.1-0.4
>8 diagnosi certa	0.0	–	0.02	0.00-0.1

Sono riportati i due criteri: Primo criterio (LDL >190 mg/dl associato a familiarità per malattia coronarica in giovane età (<55 anni) o familiarità per ipercolesterolemia; Secondo criterio: punteggio Dutch Lipid Clinic Network >6 (diagnosi probabile e diagnosi certa).

CHD, malattia coronarica; DLCN, Dutch Lipid Clinic Network.

- presenza di FH in membri della famiglia;
- colesterolo plasmatico ≥ 8 mmol/l (≥ 310 mg/dl) in un soggetto adulto o in un membro adulto della famiglia (o >95° percentile per età- e sesso-specifico);
- colesterolo plasmatico ≥ 6 mmol/l (≥ 230 mg/dl) in un bambino o in un bambino membro della famiglia (o >95° percentile per età- e sesso-specifico);
- CHD prematura nel soggetto o in un membro della famiglia;
- xantomi tendinei nel soggetto o in un membro della famiglia;
- morte cardiaca improvvisa prematura in un membro della famiglia.

La probabilità più elevata di identificare la FH è associata a livelli molto elevati di C-LDL, xantomi tendinei e/o CHD prematura in un familiare. È essenziale costruire un albero genealogico della famiglia, per la valutazione della probabilità di FH stimata come indicato nella Tabella 5. In caso di FH probabile o definita, deve essere condotto del C-LDL nella famiglia, e il soggetto, se disponibile, deve essere sottoposto al test genetico, con successivi test a cascata nella famiglia se viene trovata una mutazione causativa. I membri della famiglia da sottoporre a valutazione sono principalmente parenti biologici di primo grado, cioè genitori, fratelli e figli. Dovrebbero anche essere considerati i parenti biologici di secondo grado, tra cui nonni, zii, zie, nipoti e fratellastri.

3.2 Ruolo dei test genetici

L'utilità dei test genetici nella diagnosi di HeFH è ancora oggetto di dibattito. Si è ritenuto che nella stragrande maggioranza dei casi non sia necessaria la diagnosi genetica che può divenire utile nei casi di diagnosi clinica incerta. L'eterogeneità genetica della FH (circa 1700 mutazioni riportate¹³) renderebbe l'applicazione sistematica dell'analisi genetica ancora non del tutto sostenibile malgrado i recenti sviluppi abbiano permesso notevoli risparmi temporali ed economici. Inoltre è stata dimostrata la possibilità che alla base del fenotipo clinico FH in una certa proporzione di casi ci sia un'eziologia poligenica¹⁴. D'altra parte dato che determinante principale del rischio cardiovascolare nella FH è rappresentato dal fenotipo biochimico (elevati livelli di C-LDL dalla nascita) e non dal genotipo è stato ritenuto costo-efficace lo screening basato sui livelli di C-LDL riservando l'analisi genetica ai casi dubbi¹⁵.

Va sottolineato inoltre che la concordanza tra diagnosi clinica con i criteri DLCN¹⁰⁴ e diagnosi genetica è molto alta con uno score DLCN di 8 o >8 (mutazione presente nell'80% dei casi); con uno score >5 è inferiore (mutazione presente nel 50% dei casi).

Il Panel unanimemente decide di adottare lo score DLCN per la diagnosi di FH con un cut-off ≥ 6 , riservando la diagnosi molecolare solo a coloro con punteggio <6.

La FCHL è probabilmente il risultato della combinazione di differenti difetti genetici. È prevalentemente causata dall'aumento della sintesi epatica dell'ApoB, i cui livelli plasmatici sono costantemente aumentati e dal conseguente aumento della secrezione delle VLDL da parte del fegato. La dislipidemia è molto comune (1-2% nella popolazione generale) e viene frequentemente riscontrata nei soggetti che hanno avuto eventi coronarici precoci. Generalmente, la dislipidemia non si manifesta prima del raggiungimento dell'età adulta. Viene anche denominata dislipidemia a fenotipo variabile per

indicare appunto la presenza di fenotipi lipoproteici differenti nello stesso individuo e nei familiari affetti.

Per la diagnosi è necessaria la presenza contemporanea:

- nel paziente di una dislipidemia a fenotipo variabile, che si manifesta cioè con variazioni nel tempo, a parità di condizioni cliniche, dei livelli di CT e TG (si esclude quindi la diagnosi in presenza di un'ipercolesterolemia pura o di un'ipertrigliceridemia pura costanti nel tempo) e di segni di danno vascolare (ad esempio aterosclerosi carotidea asintomatica);
- di almeno un familiare che manifesta un fenotipo dislipidemico diverso da quello del paziente (vedi sopra) e/o almeno un familiare con eventi cardiovascolari precoci (compresa la patologia aterosclerotica periferica e le procedure di rivascularizzazione).

Questi criteri sono stati presi in considerazione dalla nota 13 AIFA.

4. RACCOMANDAZIONI PER LA REFERTAZIONE DI LABORATORIO DEI PARAMETRI LIPIDICI

4.1 Indicazioni per la refertazione dei parametri del profilo lipidico

La refertazione è la parte conclusiva del processo di produzione del dato di laboratorio ed è mirata, oltre che a mettere a disposizione i risultati degli esami eseguiti, a fornire un ausilio all'interpretazione degli stessi. Il referto di laboratorio si compone quindi di tre parti: la prima riguarda la presentazione dei risultati (tipo di materiale analizzato, denominazione dell'analisi, unità di misura, numero significativo di cifre)¹¹⁶, la seconda è relativa al sistema di confronto che consenta una corretta interpretazione dei risultati forniti¹¹⁷; la terza, conclusiva, prevede la presenza di un commento interpretativo come aiuto alla valutazione dei dati.

4.1.1 Presentazione dei risultati

In Tabella 12 è presentato un esempio di refertazione relativo ai parametri che devono necessariamente essere presenti nel referto di laboratorio: tipo di materiale analizzato, definizione dell'analisi, unità di misura e numero significativo di cifre.

4.1.2 Sistema di riferimento

I criteri utilizzati per l'interpretazione dei risultati analitici sono:

- confronto con gli intervalli di riferimento,
- confronto con valori clinicamente significativi (valori decisionali),
- confronto con valori precedenti dello stesso soggetto (differenza critica),
- confronto con valori di allerta (valori panico o valori critici).

I *valori di riferimento* consentono di confrontare un valore misurato con quelli ottenuti in una popolazione di confronto, dalla quale proviene il soggetto¹¹⁸. Considerate le elevate concentrazioni degli analiti relativi ai lipidi riportate nel mondo occidentale, non è consigliabile adottare questo criterio per la valutazione di un parametro lipidico, perché non sarebbe possibile apprezzare il livello di rischio cui il soggetto è sottoposto¹¹⁹.

I *valori decisionali*, come indicato dal termine, sono valori sulla base dei quali vengono adottate decisioni cliniche¹¹⁷.

Nell'ambito delle dislipidemie, tali valori definiscono l'entità del rischio cardiovascolare associato a una determinata concentrazione o gli obiettivi terapeutici. Rappresentano quindi un valore "desiderabile" che è opportuno raggiungere o non superare in modo da mantenere il rischio cardiovascolare entro limiti accettabili. Questi valori sono stati fissati dalle diverse linee guida e raccomandazioni statunitensi¹²⁰ ed europee^{5,8} emanate nel tempo, ma non sono uniformi per tutti i soggetti e/o pazienti in quanto dipendono dalle caratteristiche cliniche del singolo (prevenzione primaria, presenza di comorbidità quali diabete, ipertensione, ecc.) e dalla presenza di altri fattori di rischio (familiarità, abitudine al fumo, sedentarietà, ecc.). Tali informazioni non sono di norma conosciute dal laboratorio che esegue e referta gli esami. Inoltre, le più recenti linee guida statunitensi hanno eliminato gli obiettivi terapeutici basati sui valori del C-LDL¹²¹. In questo scenario, diventa estremamente complicato riportare i valori decisionali sul referto. Di conseguenza, si ritiene opportuno raccomandare una modalità semplificata di refertazione, basata sui valori desiderabili come definiti dalle linee guida europee. È opportuno altresì che tale modalità di refertazione sia accompagnata da una nota esplicativa che chiarisca come i valori desiderabili riportati si riferiscano a soggetti/pazienti a rischio basso/moderato e che pertanto possono essere più elevati dei valori desiderabili per i pazienti a rischio elevato o molto elevato. Questo approccio è in linea con quanto raccomandato nel recente documento congiunto della European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine/EAS¹²², che utilizza valori ottenuti in studi epidemiologici condotti su popolazioni europee – quindi con caratteristiche simili a quella italiana – e suggerisce una modalità semplice ed uniforme di refertazione, adottabile sul territorio nazionale. Per l'età pediatrica, il riferimento disponibile è costituito dalle rac-

Tabella 12. Modalità di refertazione degli esami dell'assetto lipidico (esempio).

Sistema	Componente	Unità di misura tradizionali	Unità di misura S.I.
S-(siero) P-(plasma)	Colesterolo totale	195 mg/dl	5.05 mmol/l
S-(siero) P-(plasma)	Colesterolo LDL	100 mg/dl	2.59 mmol/l
S-(siero) P-(plasma)	Colesterolo non-HDL	135 mg/dl	3.50 mmol/l
S-(siero) P-(plasma)	Colesterolo HDL	60 mg/dl	1.55 mmol/l
S-(siero) P-(plasma)	Trigliceridi	75 mg/dl	0.84 mmol/l
S-(siero) P-(plasma)	Apolipoproteina A-I	150 mg/dl	1.50 g/l
S-(siero) P-(plasma)	Apolipoproteina B	90 mg/dl	0.90 g/l

Per convertire dati espressi in mmol/l in mg/dl moltiplicare per 38.6 (colesterolo totale, HDL e LDL) o per 88.8 (trigliceridi).

Siero o plasma eparinato sono materiali equivalenti sui quali è possibile misurare questi analiti. Le unità di misura scelte (tradizionali o S.I.) dipendono dai modelli culturali ed organizzativi adottati nei singoli laboratori. Le cifre significative sono tre in entrambi i casi (due decimali nel caso delle unità S.I. e numero intero per le unità tradizionali), tranne che per colesterolo HDL, trigliceridi e apolipoproteina B (unità tradizionali).

comandazioni statunitensi¹²³. I valori e il commento suggerito sono riportati in Tabella 13.

Il confronto con valori precedenti dello stesso soggetto serve a verificare se il valore osservato è realmente diverso da un valore precedente, per esempio per effetto di un intervento terapeutico o di modifica degli stili di vita, o se lo sia per gli effetti combinati della variabilità biologica ed analitica del parametro in questione¹¹⁷. La differenza critica per i singoli analiti lipidici, calcolata sulla base della stima della variabilità biologica ricavata dalle basi di dati disponibili¹²⁴ e di una variabilità analitica media, è circa del 18% per il CT, del 25% per il C-LDL, del 22% per il C-HDL e del 60% per i TG. Solo se la differenza tra il valore osservato e il valore precedente supera il valore della differenza critica, potremo affermare che i due valori sono effettivamente diversi l'uno dall'altro (con una probabilità del 95%). Questa modalità di refertazione è utilizzata solitamente per i marcatori di neoplasia, con vantaggi per la gestione clinica del paziente¹²⁵; non è tuttavia dimostrato se questa sia una modalità di effettiva utilità anche per i parametri lipidici. Di conseguenza, la decisione di inserire nel referto i valori della differenza critica è lasciata al singolo laboratorio. A questo proposito, sarebbe comunque auspicabile che il referto contenesse almeno i due risultati precedenti.

I valori critici sono risultati inattesi che vanno segnalati con tempestività al clinico perché necessitano di attenzione e azioni immediate¹²⁶. Si utilizzano solitamente per parametri di laboratorio (come ad esempio il glucosio, il potassio, l'emoglobina, le troponine cardiache), per i quali una deviazione importante dal risultato atteso può costituire un pericolo immediato per la salute del paziente. Nell'ambito delle dislipidemie, il concetto di segnalazione tempestiva può applicarsi a valori di CT e C-LDL indicativi di ipercolesterolemia familiare (nell'adulto, rispettivamente ≥ 310 mg/dl [≥ 8.00 mmol/l]) e ≥ 190 mg/dl [≥ 4.90 mmol/l]^{5,112,127} e a valori di TG indicativi di rischio di pancreatite acuta ≥ 880 mg/dl [≥ 10.0 mmol/l]¹²⁸. In età pediatrica il valore di attenzione per il CT è 230 mg/dl (6.00 mmol/l). Tali valori vanno segnalati in modo appropriato sul referto, eventualmente con una nota specifica e possibilmente comunicati al clinico di riferimento.

4.2 Refertazione

1. Si suggerisce di esprimere i valori dei parametri lipidici secondo le modalità presentate in Tabella 12.
2. Si suggerisce di impiegare, quale sistema di confronto, i valori decisionali, rappresentati dai valori desiderabili definiti nelle linee guida europee e presentati in Tabella 13. È opportuno che tali valori siano accompagnati dal commento esplicativo pure indicato in Tabella. Si raccomanda di evidenziare chiaramente nel referto che il riferimento è costituito da valori decisionali e non da valori di riferimento.
3. Si suggerisce di evidenziare nel referto, accompagnandoli eventualmente con una nota esplicativa, e di segnalare al clinico tempestivamente i valori di CT e C-LDL indicativi di FH e i valori di TG associati a rischio di pancreatite acuta. Esempi di note di accompagnamento:
 - CT, ≥ 310 mg/dl (≥ 8.00 mmol/l). Valore che necessita di valutazione clinica per FH.
 - C-LDL, ≥ 190 mg/dl (≥ 4.90 mmol/l). Valore che necessita di valutazione clinica per FH.
 - TG, ≥ 880 mg/dl (≥ 10.0 mmol/l). Valore che necessita di valutazione clinica per possibile rischio di pancreatite acuta.
 - L'obiettivo terapeutico del C-LDL dipende dal profilo di rischio cardiovascolare individuale; si suggerisce quindi di rivolgersi al medico di fiducia per conoscerlo.

5. LE NECESSITÀ CLINICHE INSODDISFATTE NELLA GESTIONE DELL'IPERCOLESTEROLEMIA

5.1 Intolleranza alle statine

In generale, nella pratica clinica corrente, si parla di IS nei casi in cui la comparsa di effetti collaterali clinicamente significativi e/o di rilevanti reazioni avverse determina l'interruzione della terapia. A tutt'oggi manca, tuttavia, una definizione univoca e condivisa del fenomeno nel nostro Paese. Questo aspetto risulta particolarmente rilevante per le sue implicazioni cliniche e regolatorie, anche in vista dell'introduzione di nuovi farmaci

Tabella 13. Valori desiderabili e relativo commento da inserire nel referto secondo le linee guida europee per gli adulti^{5,8,122} e secondo le indicazioni del National Heart, Lung, and Blood Institute statunitense per i bambini e gli adolescenti¹²³.

Valore desiderabile	Adulti			Bambini e adolescenti		
	mg/dl	mmol/l	g/l	mg/dl	mmol/l	g/l
Colesterolo totale	≤ 190	≤ 5.00		≤ 170	≤ 4.40	
Colesterolo LDL	≤ 115	≤ 3.00		≤ 110	≤ 2.85	
Colesterolo non-HDL	≤ 145	≤ 3.80		≤ 120	≤ 3.10	
Colesterolo HDL				≥ 45	≥ 1.15	
• Maschi	≥ 40	≥ 1.00				
• Femmine	≥ 45	≥ 1.20				
Trigliceridi	≤ 150	≤ 1.70		≤ 75		
• 0-9 anni				≤ 90	≤ 0.84	
• 10-19 anni					≤ 1.01	
Apolipoproteina A-I	≥ 125		≥ 1.25	≥ 120		≥ 1.20
Apolipoproteina B	≤ 100		≤ 1.00	≤ 90		≤ 0.90

I valori desiderabili riportati si riferiscono a soggetti a rischio cardiovascolare basso/moderato. Per i soggetti a rischio alto o molto alto, i valori desiderabili possono essere inferiori.

ipolipemizzanti non statinici (inibitori della proteina PCSK9), potenzialmente utili in caso di IS. In effetti, la comparsa degli eventi sfavorevoli sopra descritti durante un trattamento con statine può determinare la necessità di modificare la posologia (ridurre la dose e/o la frequenza delle assunzioni), ovvero di interrompere, temporaneamente o definitivamente, la terapia.

L'IS potrebbe essere definita come una condizione in cui, durante la terapia con statine, insorgano sintomi inaccettabili per il paziente e/o alterazioni dei parametri di laboratorio che suggeriscano la possibilità di un rischio clinico significativo. Tanto i sintomi quanto le alterazioni biochimiche dovrebbero essere reversibili e correlabili con certezza alla terapia con statine. La comparsa di tali eventi avversi può comportare l'interruzione del trattamento¹²⁹. Nella gran parte dei casi, pur non essendo particolarmente elevato il numero dei soggetti affetti, il quadro di IS è dominato dalla percezione del paziente di una sostanziale impossibilità a proseguire la terapia per la presenza di sintomi invalidanti, mentre sono meno frequenti i casi in cui l'IS è legata alla comparsa di alterazioni asintomatiche nei parametri di laboratorio. Tuttavia, in una non trascurabile percentuale di casi il farmaco viene sospeso dal medico per un'abnorme percezione del rischio clinico associato al trattamento, in assenza di problemi clinici rilevanti¹³⁰. La corretta identificazione di una reale condizione di IS risulta, pertanto, particolarmente importante al fine di evitare incongrue interruzioni della terapia. Tali provvedimenti, infatti, possono esporre i pazienti al rischio di eventi cardiovascolari avversi¹³⁰⁻¹³².

5.1.1 Le definizioni internazionali

Nell'arco degli ultimi anni diverse associazioni scientifiche e professionali hanno inteso sancire l'effettiva esistenza di una specifica condizione clinica definibile come IS. Sono state, quindi, proposte alcune possibili definizioni per questo complesso fenomeno^{133,134}. In particolare, nel 2013 la Canadian Working Group Consensus Conference on Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance ha presentato un articolato documento sul problema dell'IS¹³³. Il gruppo canadese propone di definire l'IS come una sindrome clinica a se stante, caratterizzata da:

- (a) incapacità di utilizzare le statine per ridurre il C-LDL e il rischio cardiovascolare in ragione della presenza di sintomi e/o alterazioni biochimiche che possono essere temporaneamente attribuite all'inizio od all'incremento di un trattamento con statine. La correlazione tra statine e disturbi può essere confermata dall'interruzione e dal successivo riavvio del trattamento (intervento di *rechallenge*);
- (b) l'IS può essere completa (intolleranza per qualsiasi statina a qualsiasi dose) o parziale (intolleranza per alcune statine o per alcuni dosaggi);
- (c) l'IS non è riconducibile a condizioni cliniche modificabili (ipotiroidismo, interazioni farmacologiche, patologie intercorrenti).

Nel 2014 anche la National Lipid Association (NLA) statunitense ha presentato un documento sull'IS¹³⁴. La NLA propone che l'IS sia identificata come un insieme di sintomi, segni ed anomalie di laboratorio ricondotti dal paziente e/o dal medico al trattamento con statine. Tali disturbi sono ritenuti invalidanti dal paziente in quanto interferiscono in modo inaccettabile con le normali attività quotidiane e rendono necessaria l'interruzione o la riduzione della terapia. In

alcuni casi la decisione di interrompere o ridurre il dosaggio del farmaco può essere assunta dal medico per la comparsa di alterazioni asintomatiche degli esami ematochimici (elevazione dei valori relativi alla creatinichinasi [CK] o alle transaminasi), che suggeriscono la presenza di un significativo rischio di eventi avversi. La NLA sottolinea la necessità di una valutazione approfondita del singolo caso che tenga in debito conto tutti gli aspetti della comunicazione tra medico e paziente ("patient centered approach"), evitando interruzioni incongrue per quadri sintomatologici non effettivamente riconducibili ad un'eventuale tossicità delle statine. La NLA propone poi una definizione operativa pratica per l'IS: "L'IS è una sindrome clinica caratterizzata dall'impossibilità di tollerare almeno due statine: una al dosaggio iniziale più basso e la seconda in qualsiasi dosaggio. Tale condizione è determinata dalla comparsa di sintomi e/o anomalie degli esami di laboratorio che sono temporalmente correlati alla terapia con statine, scompaiono con l'interruzione e ricompaiono in caso di ripresa del trattamento. Ogni possibile causa rimovibile di IS deve essere esclusa (ipotiroidismo, interazioni farmacologiche, malattie intercorrenti, esercizio fisico intenso, patologia muscolare sottostante). Nel dettaglio, le dosi iniziali di statina sono le seguenti: rosuvastatina 5 mg/die, simvastatina 10 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die e fluvastatina 40 mg/die".

Di recente, infine, anche l'EAS, pur evitando di utilizzare il termine di "intolleranza", ha presentato un articolato documento contenente un inquadramento degli eventi avversi a carico della muscolatura scheletrica, potenzialmente associati alla terapia con statine¹³⁵. Gli esperti dell'EAS concentrano, infatti, la propria attenzione sui possibili disturbi muscolari indotti dalla terapia con statine, distinguendo nel dettaglio varie possibili forme (Tabella 14).

5.1.2 Sintesi operativa per la pratica clinica

Tenuto conto delle incertezze nel giungere in molti casi ad una diagnosi certa di IS, un approccio semplificato all'individuazione e caratterizzazione di tale condizione può essere di grande aiuto nella gestione clinica del paziente. Pertanto, si ritiene che il sospetto di IS deve basarsi sulla natura dell'eventuale sintomatologia muscolare, sulla presenza di un aumento di CK e/o delle transaminasi e sull'associazione temporale con l'uso della statina, la sua interruzione e la ripresa della terapia (*rechallenge*).

In particolare, nel documento sull'IS proposto dall'ANMCO (vedasi la successiva Sezione 5.4), si prevedono le seguenti definizioni:

1. "intolleranza muscolare alle statine": il paziente presenta sintomi muscolari clinicamente rilevanti, associati o meno a un aumento significativo di CK, che recedono dopo la sospensione della statina e ricorrono dopo "rechallenge";
2. "intolleranza epatica alle statine": il paziente presenta un aumento significativo delle transaminasi (>3 volte il limite superiore della norma), che recede dopo la sospensione della statina e ricorre dopo "rechallenge";
3. "intolleranza completa" nel caso in cui le reazioni avverse si manifestano con tutte le statine a qualsiasi dosaggio;
4. "intolleranza incompleta" se il paziente è in grado di tollerare dosi ridotte di una qualsiasi statina.

Tabella 14. Definizioni dei sintomi muscolari associati alla terapia con statine proposte dal Consensus Panel della Società Europea per l'Aterosclerosi¹³⁵.

Sintomi	Biomarcatore	Commento
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Normali valori di CK	Comunemente definita «mialgia»; rapporto causale con la terapia statinica non sempre certo ed evidente. Opportuno un approfondimento clinico.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK <4x ULN	La comparsa di sintomi associati ad una modesta elevazione dei valori di CK è generalmente riconducibile ad attività fisica. Opportuno un approfondimento clinico (verifica della funzionalità tiroidea) con ridefinizione del profilo di rischio cardiovascolare. Possibile l'interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK 4-10x ULN	Condizione di maggiore rilievo clinico, si associa ad un maggiore rischio di significative problematiche muscolari. Opportuna l'interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK >10x ULN	Definita «miopatia» o «miosite» dagli Enti Regolatori internazionali. Incidenza di 1 su 10 000 trattati/anno. Dolore muscolare intenso, prossimale con perdita di forza. Spesso presente una patologia muscolare di rilievo preesistente. Necessaria interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK >40x ULN	Definita «rhabdmiolisi» se accompagnata da riduzione della funzionalità renale e/o mioglobulinuria.
Assenti	Incremento di CK <4x ULN	Rilievo accidentale di elevazione di CK in corso di terapia con statina; opportuna valutazione della funzione tiroidea e della correlazione con l'esercizio fisico.
Assenti	Incremento di CK >4x ULN	Quadro di incerto significato clinico, richiede controlli ripetuti ed approfondita valutazione clinica.

CK, creatinichinasi; ULN, limite superiore della norma.

5.2 Mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici: *the lower, the better; the earlier, the better*

I grandi studi epidemiologici, condotti a partire dagli anni '60 del secolo scorso (Seven Countries Study, Framingham Heart Study, MRFIT), hanno documentato l'esistenza di una correlazione diretta tra i livelli di colesterolo plasmatico e l'incidenza di manifestazioni cliniche di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Nel loro insieme, le evidenze clinico-epidemiologiche indicano la presenza di un rapporto lineare tra morbidità cardiovascolare e colesterolemia. Il numero di eventi cardiovascolari avversi cresce, infatti, in modo progressivo con l'aumento dei valori del colesterolo plasmatico. Nello studio MRFIT, ad esempio, ad ogni incremento di 20 mg del valore di colesterolemia totale corrisponde un incremento di circa 2 decessi per cardiopatia ischemica/1000 abitanti in un periodo di osservazione di 6 anni¹¹⁹. I più recenti grandi studi di intervento farmacologico con statine, portati a termine nell'arco degli ultimi 25 anni, hanno confermato le evidenze osservazionali sopra riportate²⁵. L'introduzione di questi agenti farmacologici nella pratica clinica ha sostanzialmente rivoluzionato l'approccio al paziente con elevato rischio cardiovascolare, tanto in prevenzione primaria, che secondaria. In effetti, in tutti gli studi clinici, la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si associa ad una significativa riduzione della morbidità cardiovascolare²⁵. Nel dettaglio, ad ogni riduzione del C-LDL di circa 40 mg/dl corrisponde una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari di natura ischemica di circa il 25% (Figura 7).

Gli stessi grandi studi clinici hanno anche consentito di definire i livelli ottimali di C-LDL, che dovrebbero essere raggiunti nei singoli pazienti, al fine di ridurre in modo clinicamente rilevante gli eventi cardiovascolari avversi. Nei pazienti con

rischio cardiovascolare molto elevato, infatti, come in caso di pregresso infarto miocardico, i valori di C-LDL devono essere ridotti al di sotto dei 70 mg/dl. Questo obiettivo terapeutico è raccomandato, tanto nelle linee guida di prevenzione cardiovascolare dell'ESC⁸, quanto nelle più recenti indicazioni dell'AIFA (Tabella 15).

Anche l'ultima versione della nota 13 AIFA, pubblicata nel luglio 2014, infatti, raccomanda il raggiungimento e il mantenimento di valori di C-LDL <70 mg/dl nei soggetti con rischio cardiovascolare molto elevato ed almeno <100 mg/dl nei soggetti con rischio elevato⁹³. La nota 13 AIFA indica, inoltre, che, al fine di mantenere la necessaria appropriatezza terapeutica, senza disperdere inutilmente preziose risorse del SSN, l'intervento farmacologico ipolipemizzante deve raggiungere gli obiettivi lipidici previsti e mantenerli nel tempo. Solo in questo modo si potranno effettivamente ridurre gli eventi cardiovascolari avversi nelle popolazioni a maggiore rischio.

Alla luce di quanto sinteticamente riportato, appare chiaro come la riduzione del C-LDL rappresenti una priorità fondamentale nella gestione dei pazienti con rischio cardiovascolare elevato e molto elevato. Gli obiettivi lipidici indicati nelle linee guida e nella nota 13 AIFA devono, quindi, essere raggiunti e mantenuti nel tempo. Le sole statine, tuttavia, non sono sempre sufficienti. Questi farmaci, infatti, non consentono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici in tutti i pazienti, soprattutto quando è necessario scendere al di sotto dei 70 mg/dl di C-LDL. In particolare, pazienti con valori iniziali di C-LDL >150 mg/dl difficilmente potranno raggiungere il target raccomandato, anche quando vengano utilizzate correttamente le statine a più alta efficacia. Solo i dosaggi più elevati di atorvastatina (80 mg) e rosuvastatina (20-40 mg)

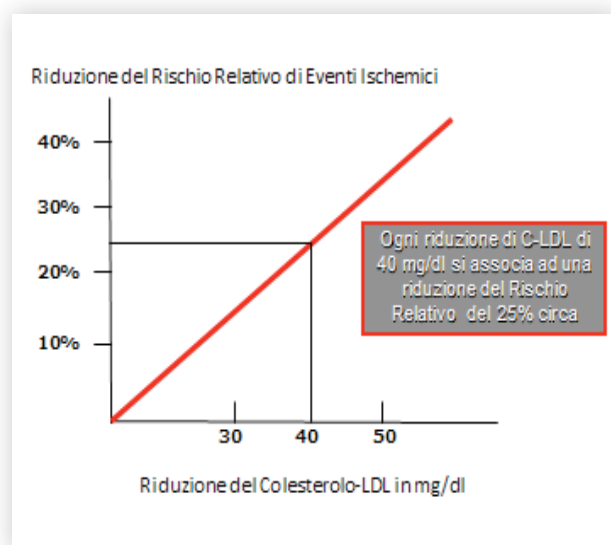


Figura 7. Correlazione tra riduzione dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL) e riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari di natura ischemica.

Modificata da Baigent et al.²⁵.

consentono, infatti, di ottenere una riduzione del 50% circa dei valori iniziali di C-LDL⁸. Come noto, inoltre, il ricorso a dosi elevate di statine può determinare la comparsa di rilevanti effetti collaterali e significative reazioni avverse. Nello specifico, i dati disponibili^{136,137} indicano che solo il 60-70% dei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare raggiungono gli obiettivi lipidici raccomandati dalle linee guida, nonostante vengano

correttamente trattati con statine ad elevata efficacia e siano aderenti alle prescrizioni mediche.

In effetti, negli ultimi anni si è resa disponibile una nuova molecola, diversa dalle statine, efficace nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL: ezetimibe¹³⁸. Questo farmaco è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo. Quando utilizzata da sola, ezetimibe riduce il C-LDL del 15-22%. L'associazione con una statina determina, invece, un effetto di particolare rilievo, favorendo un'ulteriore riduzione dei valori di C-LDL di circa il 15-20%, rispetto al risultato inizialmente raggiunto con la sola statina¹³⁹. Il recente trial IMPROVE-IT²⁷ ha, inoltre, dimostrato che la combinazione di ezetimibe con una statina si accompagna, non solo ad una maggiore riduzione dei valori di C-LDL, ma anche ad un significativo miglioramento della prognosi clinica. Proprio in ragione di questi risultati, un recente documento di consenso dell'American College of Cardiology (ACC) propone ezetimibe come prima scelta nei pazienti che non riescono ad ottenere una riduzione dei valori di C-LDL corrispondente al loro livello di rischio cardiovascolare, nonostante un'adeguata terapia con statine¹⁴⁰.

5.3 Mancata aderenza alle prescrizioni terapeutiche

Nell'arco degli ultimi 20 anni numerosi studi clinici hanno dimostrato una diffusa sottoutilizzazione dei trattamenti farmacologici raccomandati nelle linee guida internazionali per la cura delle malattie cardiovascolari¹⁴¹⁻¹⁴³. Questo evidente deficit di intervento comporta il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati nelle linee guida internazionali e deriva dalla combinazione di fattori legati al complesso funzionamento dei sistemi sanitari, ma anche dal comportamento dei singoli pazienti¹⁴¹⁻¹⁴³. La gestione clinica dei principali fattori di rischio cardiovascolare appare comun-

Tabella 15. Categorie di rischio nella nota 13 AIFA e nelle linee guida ESC in diverse tipologie cliniche di pazienti e relativi obiettivi terapeutici.

Tipologia clinica	Nota 13 AIFA		Linee guida ESC	
	Livello di rischio	Obiettivo terapeutico C-LDL	Livello di rischio	Obiettivo terapeutico C-LDL
Diabete mellito Tipo 2 e Tipo 1 con fattori di rischio o danno d'organo	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%
Diabete mellito Tipo 2 e Tipo 1 senza fattori di rischio o danno d'organo	Alto	<100 mg/dl	Alto	<100 mg/dl
Cardiopatia ischemica Pregresso infarto, pregresso bypass aortocoronarico, pregressa PTCA	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%
Pregresso ictus cerebri, pregresso TIA	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%
Arteriopatia obliterante periferica, aneurisma dell'aorta	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%
Malattia renale cronica severa (eGFR <30 ml/min)	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%	Molto alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥50%
Malattia renale cronica moderata (eGFR <60 ml/min)	Alto	<100 mg/dl	Alto	<100 mg/dl

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; C-LDL, colesterolo LDL; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ESC, Società Italiana di Cardiologia; PTCA, angioplastica coronarica; TIA, attacco ischemico transitorio.

que inadeguata nella pratica clinica attuale, anche a causa dell'inerzia clinico-terapeutica del medico, che si caratterizza come la combinazione di tre diversi elementi¹⁴⁴:

1. mancata prescrizione dei trattamenti raccomandati per il controllo dei diversi fattori di rischio (terapia antiaggregante, antipertensiva ed ipolipemizzante);
2. prescrizione di dosaggi ridotti e potenzialmente insufficienti dei diversi agenti farmacologici;
3. assenza di interventi adeguati e di effettive modificazioni terapeutiche a fronte del mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida.

Ad ogni modo, il fenomeno della mancata aderenza alle indicazioni terapeutiche costituisce un aspetto centrale nella prevenzione cardiovascolare e si è ormai connotato come un vero e proprio "fattore di rischio occulto aggiuntivo"¹⁴⁵. Le misure preventive possono raggiungere, infatti, i loro effetti favorevoli in un arco di tempo decisamente più lungo rispetto alle terapie di fase acuta e richiedono quindi che il paziente assuma i farmaci in modo continuativo e nelle dosi dimostrate efficaci negli studi clinici. In genere il paziente è considerato "aderente al trattamento" se assume più dell'80% del farmaco prescritto, "parzialmente aderente" se assume dal 20% al 70% e "non aderente" se assume meno del 20%.

5.3.1 Dimensioni del fenomeno

La mancata aderenza è un fenomeno diffuso tra i pazienti con fattori di rischio o patologie cardiovascolari. Il fenomeno interesserebbe oltre il 50-60% dei pazienti in prevenzione cardiovascolare primaria e il 30-40% di quelli in prevenzione secondaria¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

Studi condotti negli Stati Uniti e in Canada indicano che la terapia ipolipemizzante con statine viene interrotta nel 30-40% dei casi entro soli 6 mesi dalla prescrizione iniziale¹⁴⁸. Nel database olandese PHARMO, su circa 60 000 pazienti cui era stata prescritta una statina nell'arco di 13 anni, oltre il 50% ha interrotto l'assunzione del farmaco entro 2 anni dall'avvio del trattamento¹⁴⁹. Dati analoghi sono stati verificati anche nel nostro Paese^{130,150}.

Negli studi clinici l'interruzione del trattamento o l'assunzione intermittente sono determinate da vari fattori, che possono essere divisi in cinque categorie (Tabella 16).

5.3.2 Valutazione clinica

Nella pratica clinica la valutazione di aderenza al trattamento viene effettuata in genere mediante l'intervista diretta del paziente, al quale viene chiesto quali farmaci stia assumendo

e con quali modalità. Questa valutazione è fortemente soggettiva e largamente condizionata dalla qualità del rapporto medico-paziente, con una possibile sovrastima del 20-30% della reale assunzione di farmaci¹⁴⁵. In genere, una domanda diretta può non fornire valutazioni accurate, specie se la risposta prevista è chiusa (*"lei assume sempre i farmaci come le è stato prescritto?"*). Al contrario, invece, i problemi di non aderenza si possono meglio identificare con l'impiego di questionari, somministrati direttamente, come la scala di Morisky (Tabella 17)¹⁵¹.

5.3.3 Interventi per migliorare l'aderenza

Diverse tipologie di intervento sono state proposte per migliorare l'aderenza dei pazienti a terapie farmacologiche correttamente prescritte e caratterizzate da un impatto prognostico certo (Tabella 18). Si distinguono quattro possibili tipi di intervento:

1. intervento sulla prescrizione, con semplificazione e modifica di posologie e dosaggi dei farmaci;
2. programmi informativi e formativi rivolti ai pazienti;
3. interventi volti al cambiamento dei comportamenti individuali dei pazienti;
4. interventi "complessi e combinati", articolati su più livelli e realizzati con modalità integrate multidisciplinari e multidimensionali.

Nel complesso, la qualità della comunicazione tra operatori sanitari (medici ed infermieri) e i pazienti rappresenta l'elemento di maggiore rilievo nel condizionare l'effettiva aderenza terapeutica. Solo incontri clinici di durata congrua, con attenzione ai contenuti comunicativi, seguiti da follow-up ravvicinati sembrano in grado di ottenere un effettivo miglioramento dell'aderenza¹⁴⁵.

Tabella 17. Morisky Medication Adherence Scale.

La scala di Morisky

1. Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?
2. È occasionalmente poco attento nell'assunzione dei farmaci?
3. Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?
4. Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?

Ogni risposta positiva ha un punteggio di 0 ed ogni negativa di 1. I pazienti con punteggio di 0-2 sono considerati non aderenti; quelli con punteggio di 3-4 sono considerati aderenti.

Riadattata da Morisky et al.¹⁵¹.

Tabella 16. Fattori associati a mancata aderenza alle prescrizioni terapeutiche.

Correlati al paziente	Correlati alla condizione clinica	Correlati alla terapia	Correlati al sistema sanitario	Correlati al sistema socio-economico
• Età avanzata • Sesso femminile • Deficit cognitivi, visivi, acustici • Depressione	• Patologia cronica • Comorbidità multiple	• Elevata frequenza delle somministrazioni • Elevato numero di farmaci • Efficacia non valutabile • Effetti collaterali	• Ridotta autorevolezza del medico prescrittore • Inadeguatezza dell'informazione sulla patologia e sui farmaci • Incertezza circa la durata del trattamento • Tempo limitato dedicato al paziente • Cadenza dei follow-up	• Bassa scolarità • Assenza di coniuge • Reddito ridotto • Necessità di partecipazione alla spesa sanitaria

5.4 Le proposte nei documenti di consenso dell'ANMCO

5.4.1 Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza muscolare alle statine (Figura 8)

Se il paziente lamenta disturbi muscolari in corso di trattamento con statine, occorre innanzitutto procedere al controllo della CK. Al riguardo, è sempre raccomandabile eseguire il dosaggio della CK prima di iniziare il trattamento con qualsiasi statina.

Nel caso in cui si osservi un valore molto elevato (nel range della rabdomiolisi), occorre immediatamente sospendere l'as-

sunzione del farmaco e sorvegliare con estrema attenzione la funzione renale, disponendo un eventuale ricovero. Se i valori della CK sono >5 volte i valori normali, occorre sospendere il farmaco e valutare la presenza di fattori che possono aumentare il rischio di mialgia/miopatia. In particolare, è necessario escludere la presenza di ipotiroidismo, polimialgia reumatica, patologia osteoarticolare, o una recente intensa attività fisica. Nel caso in cui non siano presenti cause secondarie, si deve prevedere il "rechallenge", prescrivendo la nuova assunzione di una statina (quella precedentemente usata, oppure una di-

Tabella 18. Interventi finalizzati ad incrementare l'aderenza alle prescrizioni terapeutiche.

Modificazioni della prescrizione terapeutica	Interventi formativi	Interventi sul comportamento	Interventi "complessi"
1. Riduzione del numero delle dosi 2. Somministrazione transdermica 3. Adattare il regime terapeutico allo stile di vita 4. Facilitare la scorta di farmaci	1. Audiovisivi 2. Fogli informativi 3. Contatti telefonici 4. Invio di posta	1. Counseling motivazionale breve 2. Controlli a breve termine dopo l'inizio della terapia 3. Uso di promemoria (calendari, diari, porta-pillole, sveglie) 4. Conteggi programmati delle pillole residue 5. Visite domiciliari	1. Combinazione di 2 o più interventi tra quelli delle altre categorie

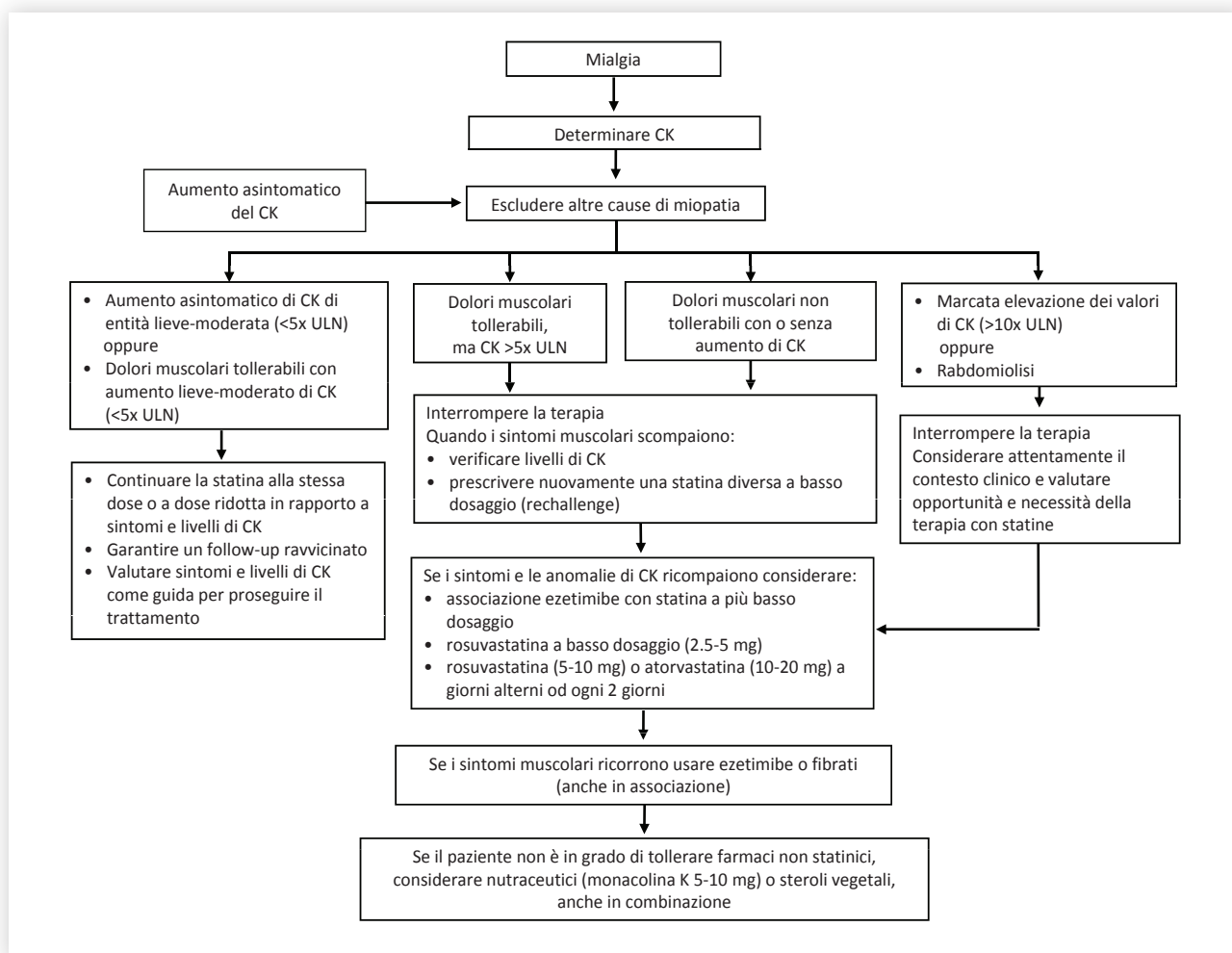


Figura 8. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza muscolare alle statine.

versa in base alle caratteristiche farmacocinetiche). Nel caso in cui i sintomi muscolari (associati o meno all'aumento della CK) ricompaiono, si può considerare confermata la presenza di IS.

Nel caso in cui i livelli della CK siano <5 volte i valori normali, ma i sintomi mialgici siano considerati dal paziente come intollerabili, si può sospendere la statina. Una volta scomparsi i sintomi si deve prevedere il "rechallenge", prescrivendo la nuova assunzione di una statina (quella precedentemente usata, oppure una diversa in base alle caratteristiche farmacocinetiche). Nel caso in cui i sintomi muscolari (associati o meno all'aumento della CK) ricompaiono, si può considerare confermata la presenza di intolleranza.

La gestione del paziente con "IS confermata" dovrebbe prevedere:

- un ulteriore tentativo di prescrizione di una statina diversa da quella/quelle inizialmente utilizzate (molecola lipofila vs molecola idrofila) e/o con diverso metabolismo (CYP3A4 o CYP2C9), iniziando con un dosaggio minimo per poi incrementarlo fin a quello ritenuto ottimale;
- prescrizione di una statina a basso/minimo dosaggio in associazione con ezetimibe (inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo);
- prescrizione di statine a lunga emivita (atorvastatina e rosuvastatina), somministrate a giorni alterni o ogni 2 giorni, in dosi basse/minime;
- prescrizione di ezetimibe in monoterapia o in associazione con nutraceutici, in relazione all'obiettivo di riduzione del C-LDL.

Occorre sottolineare che la sequenza di questi interventi tiene conto della relativa efficacia delle singole opzioni. L'uso di ezetimibe o nutraceutici, infatti, consente di ottenere una riduzione relativamente modesta del C-LDL rispetto ad una terapia con statine, anche quando le statine siano utilizzate in dosi ridotte e refratte nell'arco della settimana. Infine, una nuova possibilità è offerta dai nuovi farmaci ipolipemizzanti non statinici, con particolare riguardo per gli inibitori della proteina PCSK9.

5.4.2 Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza epatica alle statine (Figura 9)

Occorre tenere presente che un aumento dei valori basali delle transaminasi epatiche <3 volte i limiti superiori della norma non è una controindicazione alla terapia con statine. Molti pazienti con diabete mellito, sindrome metabolica, o obesità mostrano livelli di transaminasi fluttuanti tra 1-3 volte i limiti superiori della norma¹⁵² a causa della presenza di steatoepatite non alcolica.

Se nel corso della terapia con statine compare un incremento delle transaminasi >3 volte la norma è raccomandabile la sospensione del farmaco. Non esiste consenso circa il momento migliore per ricontrollare i valori delle transaminasi. In alcuni studi clinici con statine, i test di funzionalità epatica sono stati ricontrollati dopo 2-3 settimane con evidenza di normalizzazione dei valori in oltre il 70% dei casi. Altri autori suggeriscono ripetere il test dopo 6 settimane¹⁵³.

Dopo avere stabilito l'assenza di altre cause responsabili dell'incremento delle transaminasi, si deve prevedere il "rechallenge", prescrivendo la nuova assunzione di una statina (quella precedentemente usata, oppure una diversa in base alle caratteristiche farmacocinetiche). Se l'elevazione dei livel-

li delle transaminasi si ripresenta, devono essere considerate altre opzioni.

Vista la maggiore incidenza di alterazioni epatiche in caso di uso di dosi elevati di statine, si può prevedere la prescrizione di dosi contenute o refratte nell'arco della settimana. Il controllo delle transaminasi dovrebbe essere effettuato mensilmente nei primi 3-4 mesi e successivamente con cadenza trimestrale. Inoltre, può essere considerato l'uso di statine che non sono metabolizzate dal fegato (pravastatina o rosuvastatina) o l'uso di composti non statinici.

6. I NUOVI FARMACI PER LA TERAPIA DELLE DISLIPIDEMIE

6.1 Introduzione

Nel tentativo di ottimizzare il trattamento dei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare, numerosi nuovi farmaci per il trattamento delle dislipidemie sono oggi in sviluppo, in fasi diverse di sperimentazione clinica. La necessità di nuove strategie terapeutiche è motivata dal fatto che le terapie oggi disponibili per la terapia delle dislipidemie incluse le statine, che rappresentano la pietra miliare per il trattamento dei soggetti con elevati livelli di C-LDL e per la prevenzione primaria

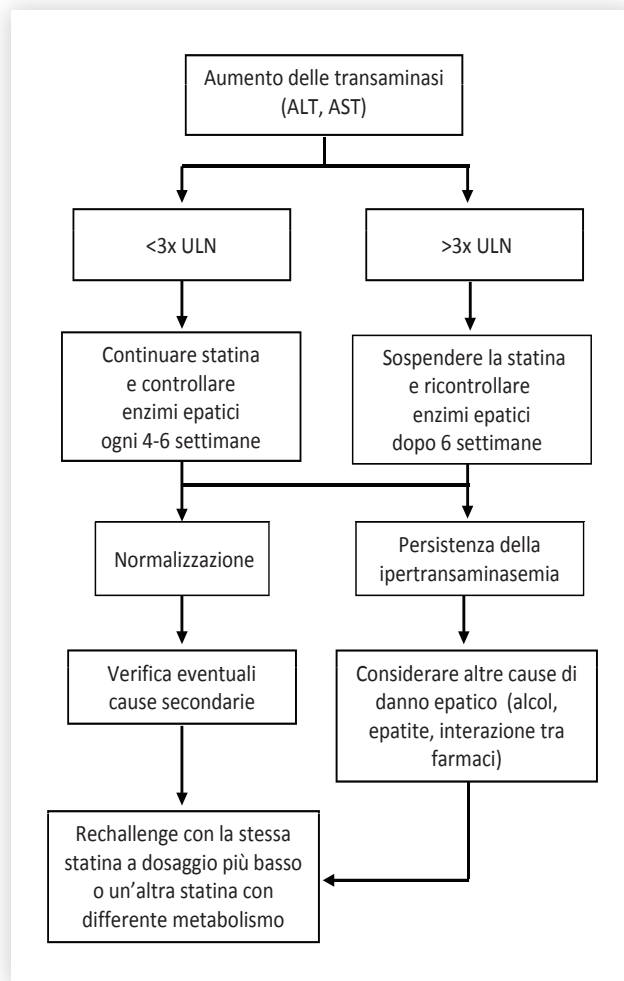


Figura 9. Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con intolleranza epatica alle statine.

e secondaria della malattia aterosclerotica, non consentono di raggiungere in tutti i pazienti il livello di lipidi desiderabile. Infatti, solo il 20% dei pazienti trattati con statine per la FH raggiunge livelli target ottimali di C-LDL. Vi è, inoltre, un sottogruppo di pazienti che risulta intollerante alle statine ad alti dosaggi per la comparsa di eventi avversi, soprattutto la miotossicità e l'epatotossicità^{154,155}.

Alla luce dei limiti delle attuali terapie per le dislipidemie, l'introduzione di nuove terapie ipolipemizzanti, quali gli inibitori della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP), gli oligonucleotidi antisenso diretti contro l'ApoB, gli ApoA1 mimetici, gli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) e gli inibitori di PCSK9 possono rappresentare un importante completamento o un'alternativa alla terapia con statine nella riduzione del C-LDL^{155,156}.

6.2 I farmaci per il trattamento delle dislipidemie genetiche severe

La MTP, espressa prevalentemente a livello degli epatociti ed enterociti, svolge una funzione indispensabile nella sintesi delle lipoproteine contenenti ApoB. È responsabile del trasferimento dei TG, fosfolipidi ed esteri del colesterolo alle ApoB nel reticolo endoplasmatico. L'inibizione di MTP comporta una ridotta sintesi e secrezione di VLDL a livello epatico e una riduzione dei livelli plasmatici di TG. Un inibitore della MTP per uso orale, la lomitapide, ha ottenuto l'autorizzazione dalla Food and Drug Administration (FDA) nel dicembre 2012 per il trattamento di pazienti affetti da HoFH. In Figura 10 è riportato il meccanismo d'azione della lomitapide¹⁵⁵. Dai risultati degli studi preclinici, durante i quali il farmaco è stato somministrato in criceti, conigli Watanabe ereditariamente iperlipemici e ratto di Zucker, un modello di dislipidemia diabetica e sindrome metabolica, è emerso che la lomitapide ha determinato una riduzione dose-dipendente di VLDL e C-LDL del 19-89% e una riduzione dei TG dell'8-49%^{157,158}. Gli effetti della lomitapide nell'uomo sono stati valutati nel corso di uno studio clinico di fase III che ha arruolato 29 pazienti con HoFH con valori medi basali di C-LDL pari a 336 mg/dl. Il farmaco ha determinato una riduzione dei livelli di C-LDL del 50% a 26 settimane e del 38% a 52 settimane¹⁵⁹. Relativamente al profilo di tollerabilità, emerge che la lomitapide è associata per lo più ad eventi avversi di natura gastrointestinale (diarrea, nausea e dolore addominale)¹⁵⁵.

Un'altra classe emergente di farmaci ipolipemizzanti è rappresentata dagli oligonucleotidi antisenso diretti contro ApoB. Quest'ultima, la maggiore proteina strutturale per tutte le particelle lipidiche aterogene circolanti, svolge un ruolo chiave nell'assemblaggio e secrezione di VLDL dal fegato¹⁶⁰. Il mipomersen è un oligonucleotide antisenso di seconda generazione costituito di 20-22 basi che lega la regione codificante dell'mRNA dell'ApoB impedendone la trascrizione. In Figura 10 è riportato il meccanismo d'azione del mipomersen. Il farmaco, indicato per somministrazione sottocutanea settimanale al dosaggio di 200 mg, è stato approvato nel gennaio 2013 dalla FDA come trattamento ipolipemizzante aggiuntivo in pazienti già in trattamento per HoFH. Numerosi studi preclinici hanno valutato gli effetti del mipomersen in varie specie animali, dimostrando che il farmaco riduce, in modo dose-dipendente, ApoB-100 mRNA epatico, i livelli di proteina, le concentrazioni plasmatiche di ApoB, C-LDL e CT¹⁶¹. Nell'uomo, la somministrazione di mipomersen per 12 settimane al dosaggio di 50-400 mg ogni 3 settimane in

pazienti con dislipidemia di grado lieve ha determinato una riduzione dose-dipendente di ApoB e C-LDL, rispettivamente, del 50% e 35%¹⁶². Inoltre, altri studi clinici di fase III hanno confermato gli effetti benefici del mipomersen¹⁶³. Per quanto concerne il profilo di tollerabilità, il mipomersen è frequentemente associato alla comparsa di reazioni al sito di iniezione, sintomi simil-influenzali e aumento degli enzimi epatici. Poiché la HoFH, indicazione terapeutica di lomitapide e mipomersen, è una forma ereditaria rara che colpisce circa 1/1 000 000 pazienti negli Stati Uniti, tali farmaci sono stati autorizzati come farmaci orfani.

Altra innovativa classe di farmaci ipolipemizzanti è rappresentata dagli ApoA1 mimetici. ApoA1 è tra le maggiori apolipoproteine strutturali componenti delle HDL mature. ApoA1 preleva il colesterolo dai macrofagi nelle lesioni aterosclerotiche attraverso la ATP-binding cassette A1 (ABCA1), trasportatore di membrana del colesterolo. Gli ApoA1 mimetici mimano gli effetti di ApoA1 e C-HDL nell'inversione della progressione di aterosclerosi^{164,165}. Tra gli ApoA1 mimetici figura ApoA1 Milano, noto come ETC-216, creato combinando HDL mutante e fosfolipidi. I dati di efficacia di ETC-216 nella riduzione del volume dell'ateroma sono tuttora contrastanti^{166,167}.

Rientra tra le nuove alternative terapeutiche ipolipemizzanti l'eprotirom, un analogo degli ormoni tiroidei, minimamente captato nei tessuti extraepatici, che ha mostrato negli studi clinici di fase I e II di ridurre le concentrazioni plasmatiche di C-LDL. L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di eprotirom, somministrato a dosaggi di 50-100 µg, sono stati recentemente valutati nel corso dello studio clinico di fase III AKKA (Efficacy and Safety Study of Eprotirome in HeFH Patients Who Are on Optimal Standard of Care) in 236 pazienti con HeFH, che non avevano raggiunto concentrazioni target di LDL dopo 8 settimane di trattamento con statine con o senza ezetimibe. Dai risultati dello studio AKKA è emerso che le concentrazioni plasmatiche medie di C-LDL sono aumentate

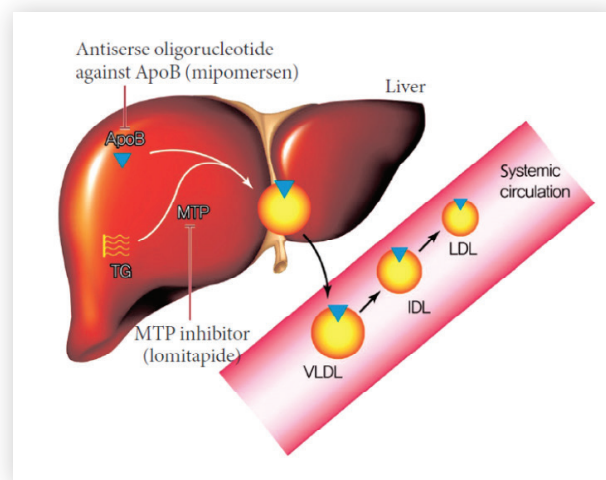


Figura 10. Meccanismo d'azione della lomitapide e mipomersen. Lomitapide blocca la sintesi delle lipoproteine contenenti ApoB mediante l'inibizione della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP), responsabile del trasferimento di trigliceridi (TG), fosfolipidi ed esteri del colesterolo alle ApoB nel reticolo endoplasmatico; mipomersen è un oligonucleotide antisenso che riduce la secrezione epatica delle VLDL legando la regione codificante dell'mRNA dell'ApoB e impedendone la trascrizione. Riprodotta da Ahn e Choi¹⁵⁵.

del 9% nel gruppo di pazienti trattato con placebo, sono diminuite del 12% nel gruppo di pazienti che ha ricevuto eprotirom 50 µg e del 22% nel gruppo di pazienti che ha ricevuto eprotirom 100 µg. Eprotirom è stato associato ad aumento significativo delle alanina aminotransferasi (ALT) ($p < 0.0001$), aspartato aminotransferasi (AST) ($p < 0.0001$) e gamma-glutamilttransferasi (GGT) ($p < 0.0001$). Il farmaco, sebbene efficace nel ridurre i livelli di C-LDL, potrebbe potenzialmente indurre danno epatico¹⁶⁸. Studi clinici di fase II-III hanno documentato un rapporto rischi/benefici inaccettabile per cui lo sviluppo del farmaco è stato sospeso.

Infine, altre strategie terapeutiche per la riduzione del rischio di eventi cardiovascolari includono gli inibitori della CETP, quali torcetrapib, dalcetrapib, anacetrapib ed evacetrapib. La CETP è una proteina plasmatica che trasferisce colesterolo tra le lipoproteine, in particolare dalle C-HDL alle VLDL o LDL¹⁶⁹. L'inibizione della CETP aumenterebbe la concentrazione di C-HDL riducendo il rischio di CHD¹⁷⁰. Tuttavia, i dati ottenuti da studi clinici non confermano l'efficacia di tali farmaci nella riduzione del rischio cardiovascolare, ad eccezione di anacetrapib, attualmente in corso di valutazione nello studio clinico di fase III REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification)^{171,172}.

6.3 Gli inibitori di PCSK9

La scoperta nel 2003 di mutazioni con "gain of function" nel gene che codifica per l'enzima PCSK9 sono state identificate come cause genetiche alla base dell'insorgenza della FH. Sin dalla scoperta della PCSK9, oltre 50 mutazioni/variazioni nel gene che codifica per l'enzima sono state identificate come cause genetiche della FH. La successiva caratterizzazione di mutazioni con "loss of function" della PCSK9, che si traducono in livelli plasmatici di C-LDL marcatamente ridotti, ha posto le basi per lo sviluppo di una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti, gli anticorpi monoclonali diretti contro la PCSK9¹⁷³.

In condizioni fisiologiche LDLR presenta nella sua conformazione un dominio per l'ApoB che consente il legame con il C-LDL e l'internalizzazione del complesso LDL/LDLR in una vescicola rivestita da clatrina che dissocia all'interno degli endosomi per la presenza di un ambiente acido. La dissociazione lascia libero LDLR di tornare sulla superficie cellulare con un meccanismo di ricircolo, mentre le LDL sono trasportate ai lisosomi dove vengono degradate. PCSK9 è una proteina chiave nel metabolismo del colesterolo, espressa prevalentemente a livello epatico e intestinale. Nel reticolo endoplasmatico degli epatociti, la PCSK9 è sottoposta a clivaggio autocatalitico ed è successivamente secreta nel torrente ematico. La PCSK9 circolante lega LDLR sulla superficie cellulare. Quando una LDL lega LDLR in presenza di PCSK9, il riciclo di LDLR sulla superficie cellulare è impedito, la quantità di LDLR sulla superficie cellulare è diminuita e la clearance di LDL dalla circolazione è ridotta. Pertanto, la densità di LDLR sulla superficie degli epatociti è inversamente proporzionale ai livelli di PCSK9, mentre vi è una diretta proporzionalità tra i livelli di C-LDL e quelli di PCSK9 (Figura 11A)^{174,175}.

Gli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 legano specificamente la PCSK9 circolante, neutralizzando la proteina, inibendo la degradazione del LDLR e aumentandone l'espressione sulla superficie cellulare degli epatociti (Figura 11B)¹⁷³. Negli ultimi 5 anni molti anticorpi monoclonali, tra cui evolocumab, alirocumab e bococizumab, sono stati sviluppati come inibitori di PCSK9¹⁷⁶.

6.3.1 Alirocumab: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici

Alirocumab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano che lega con alta affinità e specificità la PCSK9. Inibendo il legame di PCSK9 con LDLR, alirocumab aumenta il numero di LDLR disponibili per eliminare le LDL, abbassando pertanto i livelli di C-LDL¹⁷⁷. Poiché gli LDLR legano anche i residui di VLDL e di lipoproteine a densità intermedia (IDL), il farmaco può determinare una riduzione di tali residui, dimostrata da diminuzioni della ApoB, del colesterolo non-HDL e dei TG. Alirocumab determina anche riduzioni della Lp(a), una forma di LDL legata all'ApoA. Nella Tabella 19 sono descritte le caratteristiche cinetiche di alirocumab.

Il farmaco ha ottenuto parere favorevole nel luglio 2015 dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ed è stato autorizzato dalla FDA nel luglio 2015 e dalla European Medicines Agency (EMA) nel settembre 2015. Alirocumab è autorizzato per via sottocutanea alla dose iniziale di 75 mg ogni 2 settimane per il trattamento della HeFH, dell'ipercolesterolemia non familiare e dislipidemia mista. In pazienti per i quali sono richieste riduzioni maggiori dei livelli di C-LDL la terapia con alirocumab può essere iniziata al dosaggio di 150 mg ogni 2 settimane¹⁷⁷.

6.3.1.1 STUDI CLINICI DI ALIROCUMAB

Il programma di sviluppo clinico ODYSSEY per alirocumab ha previsto la conduzione di 17 studi clinici di fase III, di cui 12 completati (7 controllati con placebo, 3 con ezetimibe e 2 con ezetimibe e statine) e 5 attualmente in corso (2 in doppio cieco controllati con placebo e 3 studi in aperto di estensione). I risultati di 10 dei 12 studi completati sono stati pubblicati e riportati nell'Assessment report di Praluent® (Tabella 20) ed hanno riguardato un totale di 5172 pazienti arruolati con HeFH, ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista. In particolare, 3 dei 10 studi hanno arruolato esclusivamente pazienti con HeFH; negli studi OPTIONS I e II sono stati arruolati sia pazienti con HeFH e ipercolesterolemia non familiare ad alto rischio cardiovascolare. In tutti i 10 studi, i pazienti sono stati trattati al dosaggio iniziale di 75 mg ogni 2 settimane, titolato alla settimana 12 a 150 mg, fatta eccezione per gli studi LONG TERM e HIGH FH che hanno previsto sin dall'inizio il dosaggio di 150 mg. Tutti gli studi hanno dimostrato riduzioni del C-LDL costanti fino al termine degli stessi¹⁷⁷. I restanti due studi conclusi (CHOICE I e EFC13672), di cui si attendono i risultati, sono durati entrambi 52 settimane ed hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di alirocumab da solo o in associazione alla terapia statinica o altra terapia ipolipemizzante. Nello specifico, lo studio CHOICE I ha confrontato alirocumab vs placebo in pazienti con ipercolesterolemia e rischio cardiovascolare da moderato ad alto, mentre lo studio EFC13672 ha confrontato alirocumab vs placebo in pazienti giapponesi con HeFH o ad alto rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia non adeguatamente controllata dalla terapia ipolipemizzante. Gli studi clinici di fase III del programma ODYSSEY attualmente in corso sono: lo studio CHOICE II, che terminerà nel giugno 2017, lo studio OUTCOMES che terminerà nel febbraio 2018 e gli studi di estensione in aperto OLE, ALTERNATIVE e CHOICE.

6.3.1.2 TOLLERABILITÀ DI ALIROCUMAB

Il farmaco è stato generalmente ben tollerato. Gli eventi avversi sono presentati in Tabella 21.

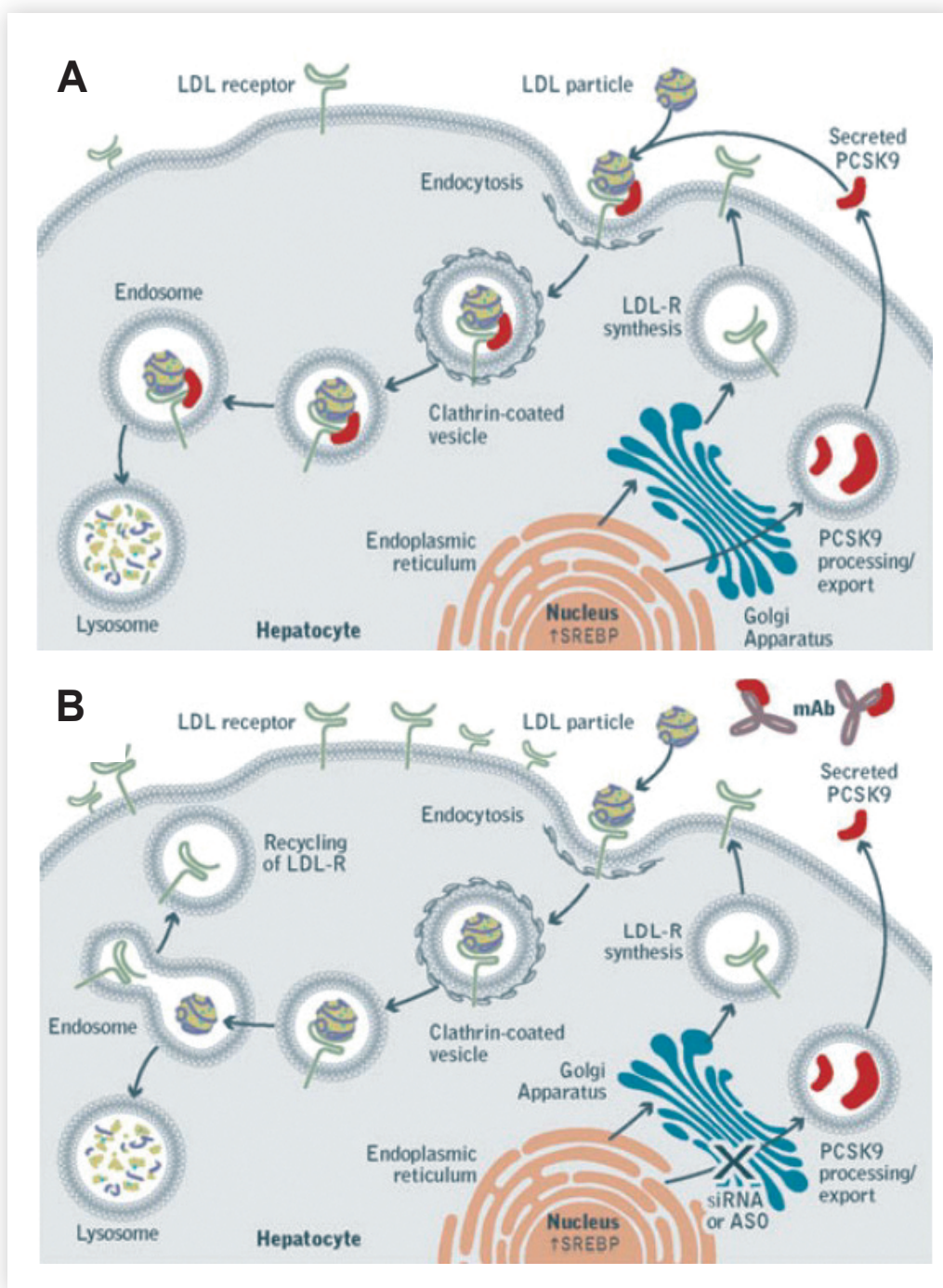


Figura 11. A: funzione della PCSK9. B: effetti mediati dalle terapie anti-PCSK9. Riprodotta da Do et al¹⁷⁴.

6.3.2 Evolocumab: aspetti farmacodinamici e farmacocinetici

Evolocumab, denominato in precedenza AMG 145, è un anticorpo monoclonale completamente umano appartenente alla classe delle IgG2. Tra gli effetti farmacodinamici, evolocumab ha dimostrato di ridurre la PCSK9 circolante, il C-LDL, il CT, l'ApoB, il colesterolo non-HDL, CT/C-HDL, ApoB/ApoA1, il colesterolo VLDL, i TG e la Lp(a), nonché di indurre un aumento del C-HDL e dell'ApoA1 nei pazienti con ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista¹⁷⁸. Nella Tabella 19 sono descritte

le caratteristiche cinetiche di alirocumab. Il farmaco ha ottenuto parere favorevole nel maggio 2015 dal CHMP ed è stato autorizzato da EMA nel luglio 2015 e dalla FDA nell'agosto 2015. Evolocumab è autorizzato per via sottocutanea alla dose di 140 mg ogni 2 settimane o 420 mg una volta al mese per l'ipercolesterolemia primaria e la dislipidemia mista o alla dose di 420 mg una volta al mese per la FH. In caso di assenza di una risposta clinicamente rilevante per quest'ultima indicazione, dopo 12 settimane di trattamento, è possibile aumentare la frequenza di somministrazione a 420 mg ogni 2 settimane¹⁷⁸.

6.3.2.1 STUDI CLINICI DI EVOLOCUMAB

Il programma di sviluppo clinico PROFICIO (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations) per evolocumab ha previsto la conduzione di 16 studi clinici di fase III. Di tali studi, 8 sono stati conclusi e presentati come studi registrativi, con un totale di 4409 pazienti arruolati con HeFH, HoFH, ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista (Tabella 22). In particolare, di questi studi uno ha arruolato esclusivamente pazienti con HeFH e uno pazienti con HoFH. In tutti gli studi, i pazienti sono stati trattati con evolocumab al dosaggio di 140 mg ogni 2 settimane o 420 mg al mese. Tutti gli studi hanno dimostrato riduzioni del C-LDL costanti fino al termine degli stessi. Degli studi clinici inclusi nel programma PROFICIO, FLOREY e YUKAWA-2, si sono conclusi nel 2015; i risultati di tali studi non sono ancora disponibili. Lo studio FLOREY ha confrontato evolocumab da solo o in associazione all'atorvastatina vs placebo in pazienti con iperlipidemia primaria o dislipidemia mista; lo studio YUKAWA-2 ha confrontato invece evolocumab vs placebo in pazienti giapponesi con iperlipidemia o dislipidemia mista ad alto rischio cardiovascolare. Sei studi sono ancora in corso; si tratta, nello specifico, dello studio clinico di fase III GLAGOV, che terminerà nel luglio 2016, FOURIER e EBBINGHAUS, che termineranno nel febbraio 2018, OSLER-2, che terminerà nell'agosto 2018, GAUSS-3, che terminerà nel novembre 2017 e TAUSSIG, che terminerà nel marzo 2020^{178,179}.

6.3.2.2 TOLLERABILITÀ DI EVOLOCUMAB

Evolocumab è in genere ben tollerato. Gli eventi avversi sono riportati in Tabella 21.

6.3.3 Altri inibitori di PCSK9

Nell'ambito della classe degli inibitori di PCSK9 rientra il bococizumab. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato IgG2a, attualmente in fase III di sperimentazione. In particolare, il farmaco, somministrato per via sottocutanea alla dose di 150 mg ogni 2 settimane, è attualmente valutato vs placebo negli studi clinici SPIRE-1 e SPIRE-2. Il primo studio arruolerà 12 000 pazienti con lo scopo di valutare la riduzione di eventi cardiovascolari maggiori, compresa la morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus e angina instabile, in pazienti ad alto rischio che stanno ricevendo una terapia ipolipemizzante e hanno valori di laboratorio del C-LDL tra 70 e 100 mg/dl o colesterolo non-HDL tra 100 e 130 mg/dl¹⁸⁰. Lo studio SPIRE-2, invece, valuterà gli stessi outcome dello studio precedente con la differenza che i 6300 pazienti da arruolare, in trattamento con dosi massime di statine o con altri farmaci ipolipemizzanti, dovranno avere livelli di C-LDL e colesterolo non-HDL superiori rispettivamente a 100

o 130 mg/dl¹⁸¹. Entrambi gli studi dovrebbero concludersi nel 2017.

Altri farmaci appartenenti alla classe degli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9, RG7652, LGT-209, ALN-PCS02, LY3015014, BMS-962476, sono attualmente in sperimentazioni cliniche di fase II e III¹⁵⁵.

6.4 Conclusioni

Le nuove strategie terapeutiche per il trattamento delle dislipidemie garantiscono, come emerge dai risultati degli studi clinici ad oggi condotti, effetti favorevoli nella riduzione del C-LDL da soli o in associazione alla terapia con statine. Sebbene la lomitapide, inibitore della MTP, e il mipomersen, oligonucleotide antisense diretto contro ApoB, abbiano mostrato la loro efficacia in pazienti con HoFH, permangono dubbi circa il loro profilo di sicurezza. In particolare, è lo stesso meccanismo d'azione di tali farmaci, l'inibizione della secrezione epatica di VLDL, a determinare accumulo di TG a livello epatico. In virtù di tale effetto, la sicurezza a lungo termine di tali farmaci dovrà essere monitorata. Fra le nuove classi di farmaci ipolipemizzanti, quella degli ApoA1 mimetici è sicuramente la classe per la quale ancora occorrono ulteriori dati poiché, nonostante abbia mostrato nella sperimentazione preclinica di alterare il decorso naturale del processo aterosclerotico, i dati clinici di efficacia sono contrastanti. Per quanto concerne gli ApoA1 mimetici e gli inibitori della CETP, ulteriori studi sono necessari al fine di confermarne l'efficacia e la sicurezza. Infine, gli inibitori di PCSK9 risultano, ad oggi, una delle più importanti innovazioni farmacologiche per la riduzione dell'ipercolesterolemia, sia in associazione alla terapia con statine che come alternativa ad essa in pazienti intolleranti, in quanto tali farmaci hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza e, soprattutto, di efficacia nel raggiungimento di valori di C-LDL <70 mg/dl. In conclusione, le nuove classi farmacologiche per il trattamento delle dislipidemie potrebbero rappresentare una valida scelta per migliorare la terapia anti-aterosclerotica.

7. ELEGGIBILITÀ ALLA TERAPIA CON INIBITORI DI PCSK9

7.1 Come identificare i pazienti da trattare

In attesa dei risultati degli studi clinici che dimostrino un impatto reale degli inibitori di PCSK9 sugli esiti clinici, è opportuno definire in quali categorie di pazienti questi nuovi farmaci potrebbero essere impiegati con risultati clinicamente significativi. Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, gli enti regolatori internazionali, la FDA per gli Stati Uniti e l'EMA in Europa, hanno posto le indicazioni generali per l'impiego degli inibitori di PCSK9 nella pratica clinica. Pur sottolineando

Tabella 19. Caratteristiche farmacocinetiche di alirocumab ed evolocumab.

Anticorpo monoclonale	Tmax	Biodisponibilità	Volume di distribuzione	Emivita	Metabolismo
Alirocumab	3-7 giorni	85%	2.8-3.5 L	17-20 giorni	Alirocumab, trattandosi di una proteina, viene degradato a piccoli peptidi e singoli aminoacidi.
Evolocumab	3-4 giorni	72%	3.3 L	11-17 giorni	L'eliminazione del farmaco segue le vie della clearance delle immunoglobuline, con conseguente degradazione in piccoli peptidi e singoli aminoacidi.

Tabella 20. Studi clinici registrativi che hanno valutato l'efficacia di alirocumab.

Studi clinici del programma ODYSSEY			
Forme di ipercolesterolemia	Trial clinico	Popolazione/confronto	Risultati alla 24 ^a settimana
Familiare eterozigote	FH I multicentrico, controllato, in doppio cieco, della durata di 78 settimane	485 pazienti alirocumab (75-150 mg/2 settimane) + terapia ipolipemizzante vs placebo + terapia ipolipemizzante	Riduzione del 58% del C-LDL
	FH II multicentrico, controllato, in doppio cieco, della durata di 78 settimane	247 pazienti alirocumab (75-150 mg/2 settimane) + terapia ipolipemizzante vs placebo + terapia ipolipemizzante	Riduzione del 51% del C-LDL
	HIGH FH multicentrico, controllato, in doppio cieco, della durata di 78 settimane	106 pazienti alirocumab (150 mg/2 settimane) + terapia ipolipemizzante vs placebo + terapia ipolipemizzante	Riduzione del 39% del C-LDL
Pazienti intolleranti alle statine	ALTERNATIVE multicentrico, in doppio cieco, controllato, della durata di 24 settimane	248 pazienti alirocumab (75-150 mg/2 settimane) vs ezetimibe	Riduzione del 30% del C-LDL
Pazienti a moderato rischio cardiovascolare	MONO multicentrico, in doppio cieco, controllato, della durata di 24 settimane	103 pazienti alirocumab (75-150 mg/2 settimane) vs ezetimibe	Riduzione del 32% del C-LDL
Pazienti ad alto rischio cardiovascolare	LONG TERM multicentrico, in doppio cieco, controllato, della durata di 78 settimane	2.310 pazienti alirocumab (150 mg/2 settimane) + terapia ipolipemizzante vs placebo + terapia ipolipemizzante	Riduzione del 62% del C-LDL
	COMBO I multicentrico, in doppio cieco, controllato, della durata di 52 settimane	311 pazienti alirocumab (75-150 mg/2 settimane) + terapia ipolipemizzante vs placebo + terapia ipolipemizzante	Riduzione del 46% del C-LDL
	COMBO II multicentrico, in doppio cieco, controllato, della durata di 104 settimane	707 pazienti Alirocumab (75-150 mg/2 settimane) + statine vs ezetimibe + statine	Riduzione del 30% del C-LDL
	OPTIONS I randomizzato, in doppio cieco, controllato, della durata di 24 settimane	355 pazienti Alirocumab (75-150 mg/2 settimane) + atorvastatina (20-40 mg) vs ezetimibe + atorvastatina vs atorvastatina ad alto dosaggio vs rosuvastatina	Alirocumab + atorvastatina (20 mg) ha ridotto C-LDL: del 24% vs ezetimibe del 39% vs statine Alirocumab + atorvastatina (40 mg) ha ridotto C-LDL: del 31% vs ezetimibe del 49% vs statine del 33% vs rosuvastatina
	OPTIONS II randomizzato, in doppio cieco, controllato, della durata di 24 settimane	300 pazienti Alirocumab (75-150 mg/2 settimane) + rosuvastatina vs ezetimibe + rosuvastatina vs rosuvastatina ad alto dosaggio	Alirocumab + rosuvastatina (10 mg) ha ridotto C-LDL: del 36% vs ezetimibe del 34% vs statine Alirocumab + rosuvastatina (20 mg) ha ridotto C-LDL: del 25% vs ezetimibe del 20% vs statine

C-LDL, colesterolo LDL.

Tabella 21. Eventi avversi associati alla terapia con alirocumab ed evolocumab.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Alirocumab	Evolocumab
Infezioni ed infestazioni	–	Nasofaringite, infezioni delle vie respiratorie superiori, influenza
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni di ipersensibilità, vasculite da ipersensibilità	rash, orticaria
Patologie gastrointestinali	–	Nausea
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	–	Mal di schiena, artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione, eritema/rossore, gonfiore, dolore	Reazioni nel sito di iniezione, quali arrossamento, dolore ed ecchimosi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dolore orofaringeo, rinorrea e starnuti	–
Disordini della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, orticaria, eczema nummulare	–

Dati riportati negli stampati di Praluent® (alirocumab) e Repatha® (evolocumab).

l'assenza di dati sull'efficacia degli inibitori di PCSK9 nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari avversi, l'EMA ritiene indicato l'impiego di questi nuovi farmaci in pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva (familiare eterozigote o non familiare) e dislipidemia mista che non raggiungono il target raccomandato di C-LDL, nonostante l'uso della massima dose tollerata di statina^{182,183}. L'EMA prevede anche che gli inibitori di PCSK9 possano essere utilizzati nei pazienti con ipercolesterolemia che non tollerano o hanno specifiche controindicazioni all'uso delle statine^{182,183}. La FDA prevede, invece, l'impiego degli inibitori di PCSK9 in aggiunta alla massima dose tollerata di statina in pazienti con HeFH ed in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica che necessitino di una ulteriore riduzione del C-LDL^{184,185}. Entrambe le Agenzie, infine, ritengono che evolocumab sia utilizzabile anche nei pazienti affetti da HoFH^{182,184}.

Nel complesso, la linea di indirizzo della FDA appare sensibilmente più restrittiva rispetto a quanto previsto dall'Agenzia europea. Nei documenti nordamericani non vi è, infatti, menzione del problema dell'intolleranza alle statine e l'uso degli inibitori di PCSK9 è ristretto alle forme genetiche di ipercolesterolemia e alla prevenzione secondaria della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Viene tralasciata la prevenzione primaria nei soggetti con rischio elevato o molto elevato.

Le decisioni della FDA sembrano risentire dell'ampio dibattito in corso negli Stati Uniti sulla "sostenibilità economica" di questi nuovi farmaci. Nel settembre scorso, infatti, la pubblicazione di un'analisi preliminare di costo-efficacia per gli inibitori di PCSK9 da parte dell'Institute for Clinical and

Economic Review (ICER), un'organizzazione indipendente non-profit, ha provocato un ampio e vivace dibattito sugli elevati costi di questa nuova terapia farmacologica^{186,187}. L'ICER ha analizzato il complesso delle evidenze disponibili (8 studi di fase II, 16 studi di fase III, uno studio di follow-up a lungo termine ed una metanalisi) alla luce dei costi previsti per la nuova terapia (circa 14 000\$/anno/paziente). Le conclusioni appaiono inclementi. Solo in caso di una riduzione di circa l'80% del prezzo attualmente previsto gli inibitori di PCSK9 risulterebbero costo-efficaci¹⁸⁸. Resta inteso che tale valutazione potrebbe cambiare nell'eventualità che gli studi clinici attualmente in corso dimostrino un effetto particolarmente favorevole degli inibitori di PCSK9 sull'incidenza di manifestazioni cliniche della malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Questo dibattito non ha ancora raggiunto il nostro Paese. Tuttavia, i ragguardevoli costi di questi nuovi farmaci (tra i 5000 e i 7000€/anno/paziente in Europa) pongono una seria ipotesi sulla sostenibilità di un loro impiego nel complesso scenario del SSN del nostro Paese.

7.2 Possibili criteri di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale dei nuovi inibitori di PCSK9

1. Prescrizione limitata agli specialisti (cardiologo, internista, lipidologo).
2. Istituzione di un registro web di semplice compilazione per valutare l'appropriatezza prescrittiva e l'efficacia/sicurezza del trattamento nei primi 6 mesi di utilizzo (il registro deve avere durata limitata, non più di 2 anni, o fino alla disponibilità dei dati su eventi clinici).
3. Popolazione target:
 - (a) FH (utilizzando lo score per la definizione di probabilità della malattia);
 - (b) pazienti a rischio molto elevato (evento aterotrombotico recente, entro 1 anno) non a target per C-LDL con una terapia ottimizzata di riduzione del C-LDL;
 - (c) pazienti a rischio molto elevato, dopo la prima recidiva;
 - (d) meccanismo di price-volume nel caso in cui le previsioni relative alla dimensione della popolazione target venissero superate;
 - (e) dispensazione farmaceutica per conto.

7.3 Valutazione delle comorbidità: il paziente internistico

7.3.1 Introduzione

I pazienti di Medicina Interna sono principalmente anziani o molto anziani, hanno solitamente multiple comorbidità, comprendenti patologie acute, ma più frequentemente croniche, che limitano il loro grado di autonomia^{189,190}. In questi pazienti è importante ricercare la "comorbidità", ma spesso questa non è in grado di per sé di spiegare la complessità e la fragilità ad essa frequentemente correlate¹⁹¹. È necessario quindi ricercare adeguati strumenti per la gestione delle comorbidità per definire le responsabilità del medico nella valutazione e nella gestione del paziente internistico. Tuttavia, nella pratica clinica non esiste un indicatore o indice di comorbidità, in grado di definire la complessità del paziente, tanto che sono necessarie competenze specifiche che il medico internista^{192,193} per sua formazione possiede.

Tabella 22. Studi clinici registrativi che hanno valutato l'efficacia di evolocumab.

Forme di ipercolesterolemia	Studi clinici del programma PROFICIO		
	Trial clinico	Popolazione/confronto	Risultati
Familiare omozigote	TESLA multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, della durata di 12 settimane	49 pazienti evolocumab (420 mg/mese) + terapia ipolipemizzante vs placebo + terapia ipolipemizzante	Alla 12 ^a settimana riduzione del 32% del C-LDL
Familiare eterozigote	RUTHERFORD-2 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, della durata di 12 settimane	329 pazienti evolocumab (140 mg/2 settimane e 420 mg/mese) + terapia ipolipemizzante vs placebo + terapia ipolipemizzante	Alla media delle settimane 10 e 12 evolocumab 140 mg/2 settimane e 420 mg/mese hanno ridotto rispettivamente il C-LDL del 61% e del 66%
Ipercolesterolemia primaria e dislipidemia mista	LAPLACE-2 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, della durata di 12 settimane	1896 pazienti evolocumab (140 mg/2 settimane e 420 mg/mese) + statine vs placebo o ezetimibe	Alla media delle settimane 10 e 12 evolocumab 140 mg/2 settimane e 420 mg/mese hanno ridotto rispettivamente il C-LDL del 72% e del 69% vs placebo del 43% e 46% vs ezetimibe
	MENDEL-2 multicentrico, controllato, randomizzato, in doppio cieco, controllato, della durata di 12 settimane	614 pazienti evolocumab (140 mg/2 settimane e 420 mg/mese) vs placebo o ezetimibe	Alla media delle settimane 10 e 12 evolocumab 140 mg/2 settimane e 420 mg/mese hanno ridotto rispettivamente il C-LDL del 40% e del 41% vs ezetimibe e alla 12 ^a settimana del 57% e del 55% vs placebo
	DESCARTES multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, della durata di 52 settimane	901 pazienti evolocumab 420 mg/mese + dieta o statine o ezetimibe vs placebo + dieta o terapia ipolipemizzante	Alla 52 ^a settimana riduzione del 59% del C-LDL
	THOMAS-1 multicentrico, randomizzato, in aperto, della durata di 4 settimane	149 pazienti evolocumab (140 mg/2 settimane) siringa preriempita + terapia ipolipemizzante vs evolocumab (140 mg/2 settimane) penna preriempita + terapia ipolipemizzante	Alla 6 ^a settimana evolocumab siringa preriempita e evolocumab penna preriempita hanno ridotto rispettivamente il C-LDL del 61% e del 64%
	THOMAS-2 multicentrico, randomizzato, in aperto, della durata di 8 settimane	164 pazienti evolocumab (420 mg/mese) microinfusore automatico + terapia ipolipemizzante vs evolocumab (420 mg/mese) penna preriempita + terapia ipolipemizzante	Alla media delle settimane 10 e 12 evolocumab microinfusore automatico e evolocumab penna preriempita hanno ridotto rispettivamente il C-LDL del 69% e del 67%
Pazienti intolleranti alle statine	GAUSS-2 multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato, della durata di 12 settimane	307 pazienti evolocumab (140 mg/2 settimane e 420 mg/mese) vs ezetimibe	Alla media delle settimane 10 e 12 evolocumab 140 mg/2 settimane e 420 mg/mese hanno ridotto rispettivamente il C-LDL del 38% e del 39%

C-LDL, colesterolo LDL.

7.3.2 Comorbidità e multimorbidità

La presenza di malattie multiple nello stesso individuo costituisce oggi una sfida per qualsiasi medico che si occupi di pazienti anziani¹⁹⁴⁻¹⁹⁷. Comorbidità e multimorbidità vanno distinte dalle complicazioni, acquisite durante il ricovero in ospedale¹⁹⁸ tanto che definire la comorbidità in un paziente non è semplice¹⁹⁹⁻²⁰¹.

Ad esempio nello studio REPOS (REgistro POLiterapie SIMI), per indicare la presenza di due o più malattie croniche specifiche²⁰², è stato impiegato il termine "cluster" di malattie. In realtà vi è la necessità di disporre di una definizione omnicomprensiva di multimorbidità, particolarmente nell'assistenza a lungo termine, utile anche ai medici di famiglia.

7.3.3 La dipendenza funzionale

Negli individui di età ≥ 75 anni la multimorbilità si associa più frequentemente alla disabilità²⁰³, tanto che in un ampio studio svedese la presenza di disabilità funzionale era osservata in quasi il 20% dei partecipanti, con una prevalenza che incrementava al crescere del numero di malattie croniche. La prevalenza di disabilità varia notevolmente secondo i diversi cluster di associazione di malattie: dal 6.7% nelle persone affette da ipertensione e fibrillazione atriale all'82.4% nelle persone affette da demenza e frattura dell'anca²⁰⁴. La classificazione internazionale ICDH (International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità²⁰⁵ ha definito la tassonomia delle conseguenze di una malattia con tre condizioni principali: invalidità, disabilità ed handicap. Un altro schema descrive quattro situazioni fondamentali: patologia attiva, invalidità, limitazione funzionale e disabilità²⁰⁶. La dipendenza funzionale si riferisce a persone non autosufficienti in almeno una delle attività della vita quotidiana (ADL: lavarsi, vestirsi, mangiare, andare o scendere dal letto, trasferirsi in sedia, mobilità, uso della toilette, continenza sfinterica) o in un'attività strumentale della vita quotidiana (IADL: prepararsi i pasti, fare la spesa, gestire il denaro, usare il telefono, fare lavori domestici, uscire di casa).

7.3.4 La fragilità

Complessità e fragilità si possono sovrapporre, ma spesso questi termini sono usati in modo improprio tanto che dovrebbero essere considerati separatamente^{207,208}. Non è facile definire la fragilità secondo un univoco concetto, tanto che alcuni autori²⁰⁹ la definiscono come uno stato vulnerabile di salute, derivante dalla complessa interazione di problemi medici e sociali, con ridotta capacità di rispondere allo stress, associata ad una riduzione funzionale di performance. In generale, l'anziano fragile, è un soggetto debole, di età avanzata o molto avanzata, con disabilità di differenti livelli di gravità e con presenza di sindromi geriatriche associate. Da un punto di vista più strettamente clinico, la fragilità è caratterizzata da un'elevata suscettibilità a sviluppare malattie spesso con un decorso clinico atipico, limitazione delle capacità motorie, propensione all'immobilità, rapide fluttuazioni dello stato di salute, eventi a cascata, rischio di eventi avversi e di complicanze, ridotta capacità di recupero, necessità di costante sorveglianza medica ed aumentato rischio di mortalità²¹⁰. Nella pratica clinica è stata viene utilizzata la Clinical Frailty Scale che valuta le malattie diagnosticate, la motivazione del paziente, il controllo dei sintomi, lo stato funzionale e il grado di dipendenza²¹¹.

7.3.5 La definizione di complessità

Che cosa rende i nostri pazienti complessi e come possiamo misurare la loro complessità? Attualmente, queste domande devono ancora ricevere una risposta adeguata²¹², tanto che nei pazienti ospedalizzati, la dizione complessità del "case mix" viene utilizzata dai clinici e dagli amministratori per descrivere una serie di attributi multipli che includono, più che la comorbilità di per sé, la severità della malattia, il rischio di morte, la prognosi, la difficoltà di trattamento, i bisogni assistenziali, l'entità delle risorse sanitarie coinvolte. Per i clinici essa viene riferita al paziente, ai suoi bisogni complessivi e alle modalità di garantirgli l'assistenza necessaria, secondo diversi aspetti: severità maggiore delle malattie, aumentato rischio di mortalità, difficoltà nella terapia e nella gestione dei pazienti, prognosi

peggiore, necessità più elevate di assistenza. Gli amministratori e i gestori tendono ad enfatizzare, nel concetto di complessità del case mix, il maggior consumo di risorse impiegate, con aumento dei costi delle cure. Il concetto di complessità non è univoco²¹³, e si estende dalla sfera clinica a quella psico-sociale, da quella economica a quella organizzativa. Il termine complessità rappresenta il legame tra l'unità e la molteplicità, contemplando insieme inseparabilità e differenza, incertezza, dinamicità, imprevedibilità e rischio. Di fronte al malato complesso non servono logiche centranti, tanto che rischiano di essere semplificanti e riduttive. Al contrario sono necessarie logiche eccentriche, in grado di decentrare la conoscenza sulla multidimensionalità del malato²¹⁴. In realtà il concetto di complessità manca di una sua precisa definizione e spesso sottende il grado delle interrelazioni di ciascun componente di un sistema complesso, in funzione della loro numerosità, delle interfacce, delle condizioni contingenti, delle opzioni decisionali possibili²¹⁵, una sorta di sistema complesso composto da diverse e molteplici componenti interconnesse. Un sistema complesso è caratterizzato da un'ampia quantità di elementi tra loro interagenti con ampia variabilità e gravato da rischi rilevanti²¹⁶. La complessità è il mondo reale e richiede una visione alternativa nell'assistenza sanitaria, basata su un equo giudizio delle dinamiche delle possibili interazioni tra i diversi componenti in causa. Complessità significa impossibilità di ridurre in termini lineari non tanto la realtà oggetto di studio da parte della scienza, ma i modi diversi in cui la realtà viene studiata. Il pensiero complesso aspira alla conoscenza multidimensionale e multidisciplinare, ma è consapevole dell'impossibilità della conoscenza completa. La complessità rende la Medicina una scienza probabilistica, con un elevato rischio di errore, per l'incertezza che permea le decisioni mediche, che pur devono essere prese in un tempo limitato e in un contesto di conoscenza non sempre definito²¹⁷. La definizione di paziente complesso, adottata dall'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), si riferisce ad una persona con due o più malattie croniche, in cui ciascuna delle condizioni morbose presenti è in grado di influenzare l'esito delle cure delle altre coesistenti, attraverso varie modalità: la limitazione della speranza di vita, l'aumentata morbidità intercorrente, le interazioni tra terapie farmacologiche, l'impossibilità al pieno impiego di cure adeguate per controindicazione²¹⁸. Nell'accezione più completa di complessità le componenti di tipo biologico, socio-economico, culturale, comportamentale ed ambientale diventano tutti importanti determinanti di salute²¹⁹, anche se poi – paradossalmente – questi elementi vengono considerati nei criteri di eleggibilità/esclusione degli studi clinici come potenziali fattori confondenti ai fini di un'oggettiva valutazione dei risultati. In Medicina Interna la gestione di un paziente complesso significa, in funzione delle sue caratteristiche specifiche, possedere competenze peculiari per affrontare le sfide poste dal singolo caso calato nel proprio contesto clinico. Studiare la complessità significa comprendere il bisogno di ricomposizione, di ri-aggregazione delle conoscenze, superando la frammentarietà. I pazienti complessi rappresentano spesso una zona grigia e richiedono trattamenti su misura, in base ad un giudizio clinico idoneo, decisioni adeguate, secondo i massimi livelli di consapevolezza in relazione al contesto ai fini della decisione più adeguata. Complessità delle cure può essere intesa anche come una maggiore quantità di tempo da dedicare al paziente per valutare e trattare l'assistenza necessaria^{220,221} con un case mix variegato e un'ampia gamma di possibili decisioni da assumere.

7.3.6 L'over-diagnosis e la crescita delle comorbidità

L'eccesso di diagnosi avviene, quando in assenza di sintomi, si diagnostica una malattia che poi non causerà né alcuna sintomatologia né morbidità e mortalità precoci^{222,223}. L'over-diagnosis spesso deriva da un'esagerata medicalizzazione, ma anche dall'esagerata ricerca di diagnosi obbligata, dove l'identificazione di un'ipotetica malattia è ricercata e valutata costantemente in modo improprio. In altri casi si spostano le soglie di valutazione della malattia e/o del rischio come ad esempio per l'ipertensione arteriosa o per il colesterolo, fino a considerare ammalate persone sane o con problemi lievi o a basso rischio di malattia²²⁴. L'eccesso di diagnosi inevitabilmente comporta l'esposizione ai danni potenziali del trattamento, a fronte di nessun beneficio²²⁵. Inoltre l'ampliamento dei confini delle malattie potenzialmente curabili con farmaci, determina un ampliamento dei mercati a scopo di profitto²²⁶, determinando un'ulteriore causa di spreco di risorse per la salute pubblica. In questo ambito, diventa quindi necessario identificare precocemente i soggetti a maggior rischio cardiovascolare sulla base di parametri definiti e condivisi, approccio che diventa ancora più evidente dopo il decreto sull'appropriatezza prescrittiva del Ministero entrato in vigore in questi giorni.

La complessità costituisce la sfida quotidiana del medico internista e per ottenere risultati efficaci è necessario valutare in modo sistematico i bisogni e la prognosi dei pazienti, andando oltre le singole prestazioni e considerando il processo assistenziale nella sua globalità²²⁷, filtrando le utili opinioni specialistiche con un controllo e un feedback sistematico delle interazioni esistenti fra gli elementi ed i possibili rischi associati^{228,229}. L'illusione della semplicità obbliga ad una revisione delle modalità con cui i medici affrontano oggi i pazienti complessi¹⁸⁹, ma semplificare la complessità non significa banalizzare o affrontare i problemi in modo semplicistico. Per questo la valutazione globale dei problemi incentrata sul paziente, l'integrazione, la cooperazione e il coordinamento e la comunicazione efficace sono alcune semplici regole utili ad ottenere risultati tangibili in un sistema complesso^{230,231}. Questi concetti, insieme alla ricerca mirata nell'approfondire in maniera multidimensionale il tema della complessità e delle comorbidità, devono diventare gli strumenti del medico internista per poter riaffermare la sua naturale vocazione di "medico della persona".

7.4 Valutazione delle comorbidità: casi clinici patologici di frequente riscontro

La Commissione Europea ha approvato l'impiego del primo inibitore di PCSK9 in pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, sia in combinazione con una statina, o con statina e altre terapie ipolipemizzanti nei pazienti non in grado di raggiungere i loro obiettivi di C-LDL con la statina al massimo dosaggio tollerato, o in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti per i pazienti che sono intolleranti statine, o per i quali una statina è controindicata. La valutazione delle comorbidità in questa tipologia di pazienti ha numerose implicazioni.

In primo luogo la ricerca e la valutazione delle comorbidità sono il primo elemento per la stima del rischio cardiovascolare. La presenza documentata di ischemia miocardica, ipertensione o insufficienza cardiaca sono elementi importanti per l'individuazione dei soggetti a rischio cardiovascolare più elevato²³². Sulla base dei dati forniti dalle survey NHANES 2001-2006²³³, le comorbidità cardiovascolari più comuni tra i

soggetti dislipidemici con età ≥ 65 anni sono la CHD (27.0%), il diabete mellito (26.5%), pregresso ictus (10.4%) e l'insufficienza cardiaca congestizia (9.9%), con il 51.2% dei soggetti che ha almeno una di queste comorbidità.

Tra i pazienti arruolati nello studio ODYSSEY LONG TERM⁸⁴ il 68.9% aveva una storia di malattia coronarica e l'età media era di 60 anni. I criteri di inclusione erano infatti basati non solo sui livelli di colesterolo (>70 mg/dl nonostante trattamento con statine) ma piuttosto su un alto rischio cardiovascolare legato alla presenza di malattia coronarica documentata o di un equivalente di malattia coronarica definita come malattia arteriosa periferica, pregresso ictus ischemico, moderata malattia renale cronica (GFR 30-60 ml/min/1.73 m² di superficie corporea), o il diabete mellito più due o più fattori di rischio addizionali (ipertensione, indice caviglia-braccio ≤ 0.90 , microalbuminuria, macroalbuminuria, o un dipstick urinario di $>2+$ proteine; retinopatia o pregresso trattamento con laser per la retinopatia; o una storia familiare di malattia coronarica precoce)⁸⁴. In particolare tra le comorbidità deve essere segnalata la presenza di un danno renale moderato come equivalente di malattia coronarica. Questi aspetti sono importanti per una strategia di prevenzione perché negli Stati Uniti il 47.5% dei dislipidemici adulti ad alto rischio attualmente non assume statine e solo il 25% dei pazienti ad alto rischio riceve una statina ad alta intensità²³⁴. Questo tasso è ancora più basso in Europa, dove una statina ad alta intensità viene prescritta a meno del 10% dei pazienti ad alto rischio²³⁵. Una maggiore attenzione alla valutazione delle comorbidità potrebbe modificare una percezione errata del grado di rischio cardiovascolare.

In secondo luogo la ricerca e la valutazione di alcune comorbidità ha un interesse specifico. Poiché gli inibitori di PCSK9 permettono una riduzione dei livelli di C-LDL maggiore di quella offerta dal trattamento con le statine, è importante porre attenzione su alcune comorbidità potenzialmente collegate ad aspetti di sicurezza. Negli studi finora condotti non è stato rilevato un numero di eventi avversi superiore rispetto alla terapia convenzionale o in coloro che avevano un livello di C-LDL <25 mg/dl (0.6 mmol/l). Tuttavia il periodo di follow-up è stato relativamente breve ed è necessaria una valutazione specifica della funzione neurocognitiva²³⁶.

7.4.1 La dislipidemia aterogena

Tra i disordini del metabolismo lipidico, l'assetto caratterizzato dalla presenza di LDL piccole e dense, bassi livelli di HDL (<1.0 mmol/l negli uomini e <1.3 mmol/l nelle donne) e alti livelli di TG (>1.7 mmol/l) e VLDL è stato definito "profilo lipidico aterogeno", o "dislipidemia aterogena", e risulta associato ad un aumento da 3 a 6 volte del rischio di malattie cardiovascolari²³⁷. L'aumento del CT e C-LDL, benché talora presente ma generalmente di moderata entità, non è una caratteristica comune del profilo lipidico aterogeno, mentre va sottolineato che la dislipidemia aterogena continua ad essere associata ad elevato rischio cardiovascolare anche nei pazienti in terapia statinica e con LDL a target.

Le componenti lipidiche che definiscono la dislipidemia aterogena, in particolare le HDL ed i TG ed i loro prodotti di degradazione (remnants) hanno un complesso ruolo patogeno rispetto alla progressione del processo aterosclerotico, in parte non ancora chiarito. Studi osservazionali hanno evidenziato che un aumento di 1 mg/dl di HDL si associa ad una riduzione del rischio cardiovascolare del 2-3%, e che elevati livelli di HDL, anche in presenza di livelli di C-LDL >160 mg/dl,

proteggono da eventi cardiovascolari come dimostrato nello studio Framingham²³⁸ e nello studio PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster)²³⁹. Allo stesso modo una serie di osservazioni da studi clinici e metanalisi indicano negli elevati livelli di TG un indipendente fattore di rischio cardiovascolare²³⁹. Infatti, studi prospettici hanno evidenziato che un aumento del valore di TG di 1 mmol/l si associa ad un aumento del rischio di CHD del 14% negli uomini e del 37% nelle donne, indipendentemente dai livelli di C-HDL²⁴⁰. Inoltre, un incremento della concentrazione delle lipoproteine ricche in TG, quali le VLDL, i chilomicroni e i prodotti del catabolismo, si associa ad un maggiore rischio di progressione delle placche aterosclerotiche e della CHD²³⁷.

Dato il marcato incremento del rischio cardiovascolare nei soggetti con profilo lipidico aterogeno, soprattutto se diabetici di tipo 2, si rende necessario un approccio terapeutico mirato ad intervenire sulle componenti non-LDL del profilo lipidico.

È stato provato che un'efficace riduzione del grasso viscerale riduce la prevalenza di LDL piccole e dense ed incrementa i livelli di HDL, pertanto la modifica dello stile di vita, associando dieta ed attività fisica regolare, rappresenta il primo aspetto della terapia della dislipidemia aterogena²⁴¹. Le attuali linee guida ESC/EAS sulle dislipidemie⁸ raccomandano una regolare attività fisica quotidiana (almeno 30 min) per migliorare la dislipidemia aterogena, l'insulino-resistenza e aumentare anche i livelli di C-HDL.

Dal punto di vista farmacologico, l'approccio al trattamento della dislipidemia aterogena, in pazienti che già assumono statine, può prevedere l'aggiunta di fenofibrato, anche in combinazione fissa, che è l'unico fibrato approvato dall'EMA compatibile, dal punto di vista della sicurezza, con la contemporanea somministrazione di statine. Anche se non vi sono studi *ad hoc* di intervento sul trattamento della dislipidemia aterogena, una serie di osservazioni da precedenti studi clinici, specialmente nei soggetti diabetici, indicano con chiarezza un ruolo favorevole dei fibrati nella riduzione di eventi cardiovascolari nei pazienti con dislipidemia aterogena e diabete mellito. Nello studio FIELD, che ha reclutato pazienti diabetici con o senza malattia cardiovascolare ischemica, randomizzandoli a fenofibrato o placebo, anche se non si è riscontrata una riduzione significativa degli eventi coronarici che rappresentavano l'endpoint primario dello studio, l'infarto del miocardio è stato ridotto del 24% nei pazienti che assumevano fibrato⁷¹. Inoltre, in un'analisi *post-hoc* dello studio FIELD, la terapia con fenofibrati in 5 anni ha ridotto gli eventi cardiovascolari del 27% nel sottogruppo di soggetti con dislipidemia aterogena (ipertrigliceridemia e ridotte HDL)²⁴². Tali risultati sono stati confermati dallo studio ACCORD Lipid⁷², che ha arruolato pazienti ad alto rischio cardiovascolare con diabete di tipo 2 e alti livelli di C-LDL, in terapia con simvastatina. Al termine dello studio è emerso che nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 con dislipidemia aterogena, l'outcome primario di infarto del miocardio non fatale, ictus ischemico non fatale e morte cardiovascolare si è verificato nel 12.4% dei pazienti trattati con fenofibrato contro il 17.3% (31% di riduzione del rischio relativo) dei pazienti trattati con placebo. Non si sono osservate, invece, differenze significative nei pazienti senza dislipidemia aterogena: in questo caso l'aggiunta di fenofibrato alla terapia con statine non ha determinato una riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto al solo trattamento con simvastatina. Infine, in una metanalisi che ha raccolto i

pazienti con dislipidemia aterogena arruolati in 5 grandi studi di intervento con fenofibrato, l'uso di fibrati è stato associato ad una riduzione del 35% degli eventi coronarici. Attualmente l'uso di fenofibrato è approvato dall'EMA nei pazienti con severa ipertrigliceridemia (in considerazione del rischio di pancreatiti acute), in quelli con dislipidemia mista intolleranti alle statine, e nei pazienti in terapia statinica in presenza di dislipidemia aterogena se ad alto rischio cardiovascolare.

7.4.2 Il paziente ipercolesterolemico e con comorbidità neurologica

Il rapporto tra terapie ipocolesterolemizzanti e disturbi neurologici da sempre è uno dei temi più controversi. Relativamente agli eventi cerebrovascolari acuti appare incontrovertibile il beneficio offerto dalle terapie ipocolesterolemizzanti. Infatti, le statine hanno dimostrato di ridurre la progressione delle lesioni aterosclerotiche carotidee, indurre addirittura (se usate a dosi elevate) la regressione delle lesioni, e comunque migliorare la qualità (stabilizzazione) delle placche aterosclerotiche. Simili risultati saranno verosimilmente osservati anche con i farmaci inibitori di PCSK9, in quanto già negli studi di sicurezza a lungo termine (ODYSSEY LONG TERM e OSLER II) si è osservato un chiaro trend di riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari. Se tale trend sarà confermato dagli studi di outcome attualmente in corso, verrà definitivamente confermato il ruolo protettivo di tali farmaci nei pazienti con ipercolesterolemia e malattia aterosclerotica carotidea sia sintomatica (pregresso attacco ischemico transitorio [TIA]/ictus) che asintomatica.

Molto più controverso invece appare il rapporto tra terapia ipocolesterolemizzante e decadimento cognitivo. Infatti, il colesterolo è il principale componente della mielina che sappiamo avere un ruolo fondamentale nella trasmissione del segnale neuronale e nell'integrità della barriera emato-encefalica. La riduzione del colesterolo sierico indotta dagli inibitori di PCSK9, così come in passato ipotizzato per le statine, può quindi provocare un'alterazione del rivestimento mielinico neuronale e dunque potenzialmente indurre un'alterazione della trasmissione del segnale. Tale teoria non è al momento supportata da studi dedicati; in più, studi osservazionali su soggetti portatori di deficit genetici di PCSK9 non hanno mostrato una riduzione delle funzioni cognitive²⁴³. Tuttavia, i timori sull'eventuale impatto sfavorevole sulla funzione neurologica dei farmaci anti-PCSK9 sono stati rinvigoriti da una recente metanalisi che ha analizzato tutti i RCT basati su inibitori di PCSK9 vs placebo. Tale metanalisi ha riconfermato l'estrema efficacia di tali farmaci nel ridurre gli outcome cardio- e cerebrovascolari (odds ratio [OR] 0.43; IC 95% 0.22-0.82; $p=0.01$), ma ha anche mostrato che la terapia con inibitori di PCSK9 era associata ad un'aumentata incidenza di eventi avversi neurocognitivi quando comparata con il placebo (OR 2.34; IC 95% 1.11-4.93; $p=0.02$)²⁴⁴.

D'altro canto, la terapia con farmaci anti-PCSK9 potrebbe altresì associarsi ad effetti protettivi nel molto lungo periodo. Infatti, PCSK9 lega LDLR provocandone la degradazione. Tale recettore è presente anche nel sistema nervoso centrale e sembra responsabile della degradazione dell'apolipoproteina E, che sappiamo aumentare l'accumulo di amiloide B (il peptide responsabile della malattia di Alzheimer). Pertanto, l'inibizione di PCSK9 potrebbe comportare in linea teorica un aumento di LDLR e dunque una riduzione dell'accumulo di sostanza amiloide. Tale meccanismo è stato osservato anche

per le statine (che similmente aumentano l'espressione di LDLR), che in diversi studi sono risultate associate ad un minor sviluppo di malattia di Alzheimer.

Futuri studi randomizzati in doppio cieco, di lunga durata, aventi il decadimento cognitivo come endpoint primario saranno necessari per chiarire in maniera definitiva tale aspetto.

7.4.3 Il paziente ipercolesterolemico e con stato trombofilico

La Lp(a) è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Le linee guida EAS/ESC sul trattamento delle dislipidemie raccomandano infatti il dosaggio di Lp(a) nei pazienti ad alto rischio o in quelli con storia familiare di evento cardiovascolare in età precoce.

La Lp(a), particella simile alle LDL, contenente un'unica molecola di ApoB-100 legata ad una glicoproteina specifica, l'Apo(a), sembra che sia implicata nel processo aterosclerotico per la sua ricchezza in colesterolo e per la similarità dell'Apo(a) con il plasminogeno. Questi due fattori costituiscono una possibile spiegazione ai numerosi studi che hanno dimostrato una relazione tra livelli di Lp(a) e rischio cardiovascolare.

Purtroppo, a differenza degli altri fattori di rischio cardiovascolare modificabili, le opzioni di trattamento per Lp(a) appaiono ad oggi limitate. Infatti, a dispetto del potente effetto delle statine sui livelli di C-LDL, questi farmaci mostrano uno scarsissimo effetto sui livelli di Lp(a) (riduzione di pochi punti percentuali). Dei farmaci ad oggi disponibili per le dislipidemie, solo l'acido nicotinico ne riduce in maniera consistente i livelli; tuttavia tale farmaco è stato pressoché abbandonato dalla pratica clinica per i marcati effetti collaterali.

Alla luce di tale situazione, ha destato molto interesse l'osservazione che i nuovi farmaci ipolipemizzanti, gli inibitori di PCSK9 (alirocumab, evolocumab e bococizumab) hanno mostrato in numerosi studi di fase II e III una riduzione statisticamente significativa dei livelli di Lp(a)²⁴⁵. In particolare, questi farmaci hanno mostrato una riduzione significativa di Lp(a) rispetto al placebo (riduzione dell'ordine del 25-30%), con una riduzione percentuale analoga per tutti i livelli basali di Lp(a), ma con una riduzione assoluta maggiore nei pazienti con valore basale più elevato, in particolare nei pazienti ad alto rischio con livelli basali di Lp(a) >125 nmol/l²⁴⁶.

Riduzioni significative di Lp(a) rispetto ai controlli sono state osservate tendenzialmente in maniera dose-dipendente, indipendentemente dalla terapia di fondo con statine. È stato dimostrato inoltre, che la riduzione di Lp(a) era reversibile con l'interruzione del farmaco mentre si manteneva nel tempo con la terapia continuativa. La riduzione è risultata, inoltre, indipendente da sesso, età e livelli basali di C-LDL.

Il meccanismo attraverso il quale Lp(a) è sintetizzata, metabolizzata e rimossa dalla circolazione rimane ancora incerto. Una delle ipotesi è che l'upregulation dei LDLR insieme a bassi livelli di LDL circolanti ottenuti con gli inibitori di PCSK9 consenta un maggiore uptake di Lp(a) da parte dei LDLR per i quali, in condizioni normali, Lp(a) ha bassa affinità.

In conclusione, l'effetto degli inibitori di PCSK9 sulla concentrazione di Lp(a), oltre che su quella di C-LDL, potrebbe quindi apportare un potenziale beneficio nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nel paziente con status trombofilico; rimane ancora da chiarire quanto la riduzione di Lp(a) influisca su tali eventi indipendentemente dalla riduzione di C-LDL.

7.4.4 Ruolo della terapia con statine negli anziani

Il progressivo invecchiamento della popolazione e la migliore sopravvivenza alle SCA rendono conto della crescente necessità di fronteggiare il rischio cardiovascolare nella popolazione anziana, sia in prevenzione primaria che secondaria. Infatti, più dell'80% degli individui che muoiono per cardiopatia ischemica hanno più di 65 anni²⁴⁷. L'elevato rischio cardiovascolare assoluto legato all'età, alla frequente presenza di comorbidità e/o alla presenza di un precedente evento cardiovascolare ischemico rendono la popolazione anziana quella nella quale il beneficio della terapia statinica è più evidente. È tuttavia evidente che la popolazione anziana, spesso in polifarmacoterapia, è anche quella maggiormente esposta agli effetti collaterali dei farmaci, inclusi le statine, e per la quale possono essere impiegati dosaggi ridotti.

Attualmente, l'impiego delle statine nei pazienti anziani senza pregressi eventi ischemici cardiovascolari (prevenzione primaria) non trova una presa di posizione definitiva nelle linee guida ESC, nelle quali riceve solo una classe di raccomandazione II ed un livello di evidenza B⁸. Questo è dovuto alla paucità di dati relativi all'uso di statine negli anziani in prevenzione primaria. Infatti, un solo studio, il PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)²⁴⁸, ha prospetticamente valutato l'utilizzo della pravastatina 40 mg vs placebo in pazienti esenti da pregressi eventi cardiovascolari e di età compresa tra 70 e 82 anni, dimostrando a 3 anni una riduzione del rischio di morte coronarica, infarto del miocardio non fatale ed ictus, in assenza di una riduzione della mortalità per tutte le cause. Tuttavia, una recente metanalisi²⁴⁹, che ha incluso 24 674 individui anziani (>65 anni) in prevenzione primaria e ad alto rischio cardiovascolare arruolati in 8 grandi trial sulle statine, ha dimostrato una riduzione del rischio di infarto del miocardio del 39% e di ictus del 24%, in assenza di effetti su mortalità per tutte le cause e morte cardiovascolare e rischio di nuova insorgenza di cancro, nei pazienti randomizzati ad assumere statina vs controllo. La mancata riduzione di mortalità nella popolazione anziana in prevenzione primaria è evidentemente attesa, in considerazione del concetto dei "competing risks" ovvero dell'aumentata prevalenza di altre condizioni morbose legate all'età che possono risultare fatali annullando il vantaggio della terapia statinica. Tuttavia, nell'ottica di assicurare qualità e non solo quantità di vita all'anziano, la riduzione di eventi potenzialmente invalidanti quali l'ictus e l'infarto del miocardio, peraltro associati a rilevanti costi sanitari, rappresenta un aspetto che dovrebbe informare la strategia di prevenzione cardiovascolare negli anziani. In aggiunta, tale evidenza dovrebbe sostanzialmente modificare il livello di raccomandazione delle future linee guida relativamente alla prevenzione primaria con terapia statinica negli anziani, ed è di particolar rilevanza clinica in considerazione del crescente allargamento della popolazione anziana nel nostro Paese.

I dati sull'utilizzo delle statine nei pazienti anziani con pregressi eventi ischemici cardiovascolari sono invece più numerosi. Lo studio 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)²⁵⁰ ha mostrato una riduzione della mortalità a 5 anni nei pazienti randomizzati a simvastatina vs placebo con più di 60 anni in prevenzione secondaria. Nello studio CARE (Cholesterol and Recurrent Events)²⁵¹ la pravastatina ha ridotto il rischio di eventi maggiori coronarici, morte per coronaropatia ed ictus nei pazienti anziani che avevano già riportato un infarto del miocardio. Queste evidenze sono state confermate

da una metanalisi che includeva i sottogruppi di ultrasessantacinquenni (19 569 pazienti) di 9 RCT arruolati a statina vs controllo e che riportava una riduzione a 5 anni del rischio di morte per tutte le cause del 22%, di morte per patologia coronarica del 30%, di infarto del miocardio non fatale del 26%, di rivascolarizzazione del 30% e di ictus del 25%²⁵². Di conseguenza le attuali linee guida suggeriscono il trattamento con statine nei pazienti anziani in prevenzione secondaria con una classe di raccomandazione I e livello di evidenza B, analogamente a quanto avviene anche nella popolazione di età <65 anni sempre in prevenzione secondaria⁸.

7.4.5 Il paziente diabetico

I pazienti con diabete, e in particolare coloro con diabete di tipo 2, si caratterizzano per diverse alterazioni del profilo lipidico che fanno parte integrante della malattia: ipertrigliceridemia, diminuzione del C-HDL, aumento delle LDL, LDL e HDL più piccole e dense, aumento delle lipoproteine ricche in TG in fase postprandiale. L'insieme di queste alterazioni costituisce la cosiddetta "dislipidemia diabetica aterogena", che contribuisce all'aumentato rischio cardiovascolare caratteristico dei diabetici.

Tra le varie alterazioni lipidiche, al contrario delle altre, l'aumento del C-LDL non è strettamente dipendente dalla presenza del diabete; malgrado ciò esso rappresenta il principale fattore lipidico di rischio cardiovascolare del paziente diabetico.

La terapia con statine è la terapia di prima scelta per i pazienti diabetici con livelli di C-LDL non a target con il solo intervento non farmacologico. Se la terapia con statine a dosaggio pieno non è in grado di raggiungere valori ottimali di C-LDL va considerata l'associazione con ezetimibe. Recentemente nello studio IMPROVE-IT²⁷, che includeva circa 5000 pazienti affetti da diabete, nell'unica analisi per sottogruppi risultata statisticamente significativa, ha confermato l'efficacia di ezetimibe nella sottopopolazione di diabetici (RR 0.86 vs RR 0.98). Lo studio IMPROVE-IT rappresenta un'ulteriore prova a supporto dell'ipotesi secondo la quale il raggiungimento di un obiettivo terapeutico in termini di C-LDL più ambizioso determina un ulteriore beneficio cardiovascolare.

Per quanto riguarda l'effetto degli inibitori di PCSK9 in pazienti con diabete di tipo 2, non esistono attualmente dati provenienti da studi clinici condotti in modo specifico su pazienti con diabete di tipo 2 per dimostrare l'efficacia di questi farmaci nel ridurre il rischio cardiovascolare nella popolazione diabetica. Negli studi finora pubblicati con alirocumab (ODYSSEY LONG TERM)⁸⁴ o evolocumab (OSLER)⁸⁵, la percentuale di pazienti diabetici era, rispettivamente, di 35% e 13%. Le sottoanalisi effettuate su soggetti diabetici hanno evidenziato che l'effetto su C-LDL, colesterolo non-HDL, Lp(a) e TG è sovrapponibile a quello dei soggetti senza diabete e non è condizionato da genere, tipo di statina utilizzata, trattamento insulinico, presenza di malattia cardiovascolare, GFR ridotto e grado di compenso glicemico. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati con questi farmaci sono stati eventi neurocognitivi (indipendenti dai livelli di C-LDL raggiunto), reazioni nel sito di iniezione (nell'ordine del 6 vs 4%), mialgia (nell'ordine del 6 vs 3%), ed eventi oftalmologici (nell'ordine del 3 vs 2%). Nei diabetici non hanno mostrato differenze in confronto ai non diabetici.

Più recentemente sono stati pubblicati altri studi di sicurezza ed efficacia condotti in soggetti ad elevato rischio car-

diovascolare, in cui la percentuale di pazienti con diabete era di circa il 50% (ODYSSEY OPTIONS I e OPTIONS II con alirocumab e YUKAWA-2 con evolocumab). In questi studi l'aggiunta degli inibitori di PCSK9 riduceva anche nei soggetti diabetici i valori di C-LDL in misura maggiore rispetto all'aumento della dose di statina o all'aggiunta di ezetimibe.

Nell'attesa dei risultati di studi registrativi in corso effettuati direttamente su pazienti diabetici, è possibile quindi prevedere che gli inibitori di PCSK9 possano trovare impiego in pazienti diabetici con determinate caratteristiche, come ad esempio pazienti con concomitante dislipidemia familiare, ricorrenti episodi di eventi cardiovascolari, permanenza di elevati livelli di C-LDL nonostante terapia a dosi elevate, o coloro che risultano intolleranti alle statine.

7.5 Criteri clinici e di laboratorio per l'appropriatezza prescrittiva in attesa dei dati di esito

Volendo immaginare delle ragionevoli prospettive d'uso clinico, tenuto conto delle evidenze disponibili, si potrebbe considerare l'uso degli inibitori di PCSK9 nelle seguenti condizioni.

7.5.1 Ipercolesterolemia familiare eterozigote

Gli inibitori di PCSK9 potrebbero essere utilizzati nei pazienti affetti da HeFH che non raggiungono l'obiettivo di C-LDL raccomandato dalle linee guida⁸ nonostante il documentato impiego della massima dose tollerata di statina in combinazione con ezetimibe. In particolare, gli obiettivi lipidici sono i seguenti:

- C-LDL <100 mg/dl nei pazienti in regime di prevenzione primaria, ossia che non presentano manifestazioni clinico-strumentali di malattia cardiovascolare aterosclerotica;
- C-LDL <70 mg/dl nei pazienti in regime di prevenzione secondaria, ossia che presentano manifestazioni clinico-strumentali di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Per la diagnosi clinica di FH (prevalenza 1:200-1:500 soggetti nella popolazione generale), l'ente regolatorio nazionale, l'AIFA, prevede i seguenti criteri⁹³:

- C-LDL basale >190 mg/dl;
- trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di ipercolesterolemia (con C-LDL >190 mg/dl) nei familiari di primo grado del paziente.

In caso di indisponibilità dei dati relativi al profilo lipidico dei familiari, la FH è diagnosticabile se è presente un C-LDL >190 mg/dl in associazione ad almeno una delle seguenti condizioni:

1. presenza di xantomatosi tendinea nel paziente,
2. evidenza di cardiopatia ischemica precoce in almeno un familiare di primo grado (prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 60 nelle donne),
3. ipercolesterolemia severa in bambini prepuberi familiari di primo grado.

I criteri diagnostici AIFA sopra riportati appaiono preferibili ad altri, come il DLCN score¹⁰⁴, per la loro semplicità e per il valore normativo insito nelle indicazioni dell'ente regolatorio che li ha presentati.

7.5.2 Pazienti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica e diabete mellito

Gli inibitori di PCSK9 potrebbero essere utilizzati nei pazienti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica (portatori di

cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare ischemica, arteriopatia obliterante degli arti inferiori) e/o diabete mellito con evidenza di danno d'organo (ad esempio microalbuminuria) che non raggiungono l'obiettivo di C-LDL <70 mg/dl, come raccomandato dalle linee guida⁸, nonostante il documentato impiego della massima dose tollerata di statina in combinazione con ezetimibe.

7.5.3 Considerazioni finali

Poiché attualmente le statine restano il principale presidio terapeutico in pazienti con ipercolesterolemia⁸, si rende necessario precisare che il percorso diagnostico e terapeutico del singolo paziente da avviare al trattamento con inibitori di PCSK9 dovrebbe essere precisamente documentato. In particolare, la "massima dose tollerata di statina" dovrebbe essere adeguatamente verificata ed ogni variazione terapeutica opportunamente registrata. Solo queste accortezze potrebbero garantire la massima appropriatezza di impiego delle risorse del SSN. Per il riconoscimento di un'eventuale condizione di "intolleranza alle statine", che può limitare o rendere impossibile l'uso di tali farmaci, si rimanda al position paper ANMCO su questo specifico argomento²⁵³. Questo documento definisce il percorso per la diagnosi di una condizione di effettiva limitazione all'impiego clinico delle statine.

8. I DATI EMERGENTI DI "REAL WORLD" IN ITALIA SULL'USO DI FARMACI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI IN PAZIENTI CON EVENTI CARDIOVASCOLARI RECENTI

8.1 Introduzione

Le malattie cardiovascolari di tipo aterotrombotico sono diventate la causa numero uno di morte, sia negli uomini che nelle donne, in ogni parte del mondo, e non solo nei paesi industrializzati. In altre parole, si sta assistendo a una globalizzazione, non solo in termini economici e culturali, ma anche in termini di epidemiologia clinica^{254,255}. La dimensione del fenomeno è prevista in ulteriore crescita parallelamente all'invecchiamento della popolazione: in Europa i soggetti di età >65 anni dovrebbero aumentare dagli 85 milioni nel 2008 ai 151 milioni nel 2060²⁵⁶. Un altro determinante di questa crescita è il miglioramento della qualità ed efficienza delle cure per le malattie cardiovascolari acute, che sono in grado di aumentare la sopravvivenza dei pazienti affetti, ma che allargano la popolazione dei soggetti che necessitano di trattamenti di prevenzione secondaria²⁵⁷.

Nelle ultime tre decadi numerosi studi clinici hanno evidenziato l'efficacia di diversi trattamenti farmacologici capaci di ridurre l'incidenza di nuovi episodi aterotrombotici in soggetti sopravvissuti a un primo episodio; in particolare sono risultati significativamente efficaci gli antiaggreganti, i bloccanti del sistema renina-angiotensina, i betabloccanti, gli ipocolesterolemici. Le statine, in particolare, sono risultate un trattamento capace di ridurre la mortalità cardiovascolare e i principali eventi aterotrombotici non fatali in popolazioni di pazienti eterogenee, in prevenzione sia primaria che secondaria. Questi trattamenti sono entrati a fare parte delle raccomandazioni delle linee guida sia statunitensi che europee e dovrebbero essere prescritti a tutti i pazienti che hanno già presentato un evento cardiovascolare e che non ne hanno controindicazione specifica^{5,16}.

Gli studi clinici alla base di queste evidenze sono stati condotti, come è ovvio, in popolazioni selezionate di pazienti sulla base dei criteri di eleggibilità dei singoli trial, mentre il trasferimento dei risultati positivi di questi studi avviene in pazienti del mondo reale che spesso hanno caratteristiche molto diverse ed eterogenee rispetto a quelle del mondo più controllato della ricerca clinica. Inoltre i livelli di aderenza da parte dei prescrittori sanitari alle raccomandazioni delle linee guida possono variare non solo in base alle caratteristiche dei pazienti, ma anche in funzione dei diversi contesti socio-culturali ed economici dei paesi nei quali i pazienti sono trattati.

Per tali motivi, appare interessante valutare il rapporto CORE che ha utilizzato un database di flussi amministrativi al fine di descrivere: (a) le caratteristiche di pazienti del mondo reale con un recente evento aterotrombotico, (b) i trattamenti con statine alla dimissione, momento decisionale essenziale per le strategie di prevenzione secondaria, (c) i loro dosaggi e la continuità prescrittiva, (d) la probabilità e le cause di riospedalizzazione, (e) i costi complessivi per il SSN italiano di queste patologie nell'arco di un anno dall'evento acuto.

8.2 Metodologia dell'analisi

Le analisi del Rapporto CORE sono state effettuate a partire dai dati dell'Osservatorio ARNO (di CINECA), un Data Warehouse clinico che integra, per ogni singolo paziente, i dati provenienti dai vari database amministrativi (ricette di prescrizione farmaceutica erogate dal SSN al singolo cittadino, schede di dimissione ospedaliera, specialistica ambulatoriale ecc.), i dati anagrafici e ulteriori flussi informativi (dati socio-demografici). Attualmente l'Osservatorio ARNO è composto da una rete di 32 ASL sparse sul territorio nazionale e raccoglie i dati di circa 11 milioni di abitanti.

Il Rapporto CORE fornisce un'analisi tabellare molto estesa e nel contempo dettagliata circa l'utilizzo delle risorse e i costi per i pazienti con eventi cardiovascolari. Per il presente studio ne è stata estratta una parte sulla traccia di due abstract presentati al 18° Congresso Annuale Europeo ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) del 2015^{258,259}.

8.2.1 La coorte analizzata

Sono stati definiti pazienti con evento cardiovascolare quelli ricoverati con diagnosi principale di SCA o di disturbo cerebrovascolare (MCV) (comprendente ictus e attacco ischemico transitorio) o di arteriopatia obliterante periferica (PAD) o con procedura di bypass aortocoronarico/angioplastica coronarica).

Da una popolazione assistibile di 2 989 512 pazienti, distribuita in sette ASL dal Nord al Sud del Paese, è stata estratta una coorte formata dai pazienti che nel periodo di arruolamento 1 gennaio-31 dicembre 2011 avevano avuto un ricovero (ordinario o in day-hospital) con diagnosi principale di SCA o MCV o PAD. D'ora in avanti l'analisi sarà focalizzata su questi tre sottogruppi di pazienti (senza dunque considerare i pazienti ricoverati per procedura elettiva di bypass aortocoronarico/angioplastica coronarica).

La presenza di diabete è stata considerata un fattore di rischio nei pazienti con eventi cardiovascolari. Pazienti con diabete sono stati considerati quelli in trattamento con almeno un farmaco antidiabetico (ATC = A10) o con ricovero per diabete (ICD9 = 250.x) o un'esenzione per diabete.

Tutti i pazienti selezionati sono stati osservati per un periodo di follow-up di 12 mesi successivi al ricovero-indice, per la quantificazione del consumo di risorse e dei costi sanitari.

8.2.2 Utilizzo delle statine e valutazione dei costi

Si premette che, tra le risorse, le statine considerate nel presente lavoro sono quelle in forma semplice (in quanto chiaramente individuabili e che comunque costituiscono la gran parte del mercato degli agenti modificatori dei lipidi), con in più la combinazione di simvastatina ed ezetimibe, data la sua relativa importanza sotto il profilo dei costi.

Le analisi sull'utilizzo quantitativo delle risorse (assunzione di statine e aderenza al trattamento, casi di ricovero) fanno riferimento al solo periodo di follow-up (escludendo, cioè, il ricovero-indice) e riguardano quindi solo i pazienti dimessi vivi. In particolare:

1. per quanto riguarda l'utilizzo di statine l'analisi si è focalizzata sul primo mese di follow-up, in quanto le decisioni più rilevanti circa le strategie di prevenzione secondaria vengono prese al momento della dimissione, cioè nelle prescrizioni del primo mese di follow-up (per alcuni trattamenti, peraltro, le prescrizioni alla dimissione sono diverse da quelle fatte successivamente, es. dose di statine più alta, doppia antiaggregazione ecc.);
2. per quanto riguarda l'aderenza al trattamento con statine, essa è stata attribuita ai pazienti che nei 12 mesi di follow-up avevano ricevuto un totale di unità posologiche compatibile con il trattamento giornaliero indicato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) della specifica statina (considerando una tolleranza del 20% sui 365 giorni). In questo caso, dunque, la valutazione è stata fatta sull'intero anno di follow-up;
3. i nuovi casi di ricovero sono stati analizzati dal giorno successivo al ricovero-indice (quindi non comprendono quest'ultimo), nell'intero anno di follow-up.

I costi complessivi sono invece riferiti alla coorte iniziale (non solo ai dimessi vivi), a 1 anno di follow-up, e sono comprensivi del costo del ricovero-indice e delle comorbidità. La scelta di tenere conto del ricovero-indice è dovuta al fatto che, se si vuole attribuire un costo medio ai pazienti con even-

ti cardiovascolari, è importante considerare anche il costo del primo ricovero indipendentemente dall'esito dello stesso.

8.2.3 Risultati

La coorte selezionata per l'analisi rappresenta complessivamente (con 17 213 pazienti), quasi lo 0.6% della popolazione totale assistibile (2 989 512 pazienti) (Tabella 23). L'età media è di 73 anni, i maschi sono un po' più della metà (56%).

Il sottogruppo dei pazienti con MCV è quello più numeroso (9939 pazienti), con caratteristiche tutte significativamente diverse ($p < 0.001$) rispetto a quelle degli altri due sottogruppi: età media più alta (75 anni), presenza maschile più bassa (meno della metà, mentre negli altri sottogruppi è circa i due terzi), mortalità intraospedaliera al basale più elevata (6.9%). Sempre tra i pazienti con MCV, il diabete è presente con minore frequenza (26%), mentre la sua frequenza è massima tra i pazienti con PAD (35%).

8.2.4 Utilizzo di statine

L'uso di statine nel primo mese di follow-up è espresso in termini di pazienti trattati (cioè, non di confezioni né di DDD). Esso viene dunque analizzato in termini di tassi di prescrizione, a due livelli: per principio attivo e per principio attivo/dosaggio.

Dei pazienti ricoverati per un evento cardiovascolare e dimessi vivi (16 226), quasi la metà (7220, cioè il 44%) risulta trattata con statine (Tabella 24). Il tasso di prescrizione più elevato si riscontra tra i pazienti con SCA (più di due terzi: 70%), mentre si aggirano attorno a un terzo i tassi nei pazienti con MCV (29%) e in quelli con PAD (37%).

Più della metà (51.4%) dei pazienti trattati riceve atorvastatina. Sostanzialmente, tutti i pazienti fanno capo per il loro consumo a tre principi attivi, nell'ordine: atorvastatina, simvastatina e rosuvastatina, che insieme coprono il 97% del mercato interessato. La prima è dominante tra i pazienti con SCA (60.8%) e con PAD (35.6%); la seconda tra quelli con MCV (42.7%, se si tiene conto anche della formulazione con ezetimibe).

I tassi di prescrizione in ciascuno dei sottogruppi di pazienti diabetici risultano in due casi su tre più elevati dei corrispondenti tassi nei pazienti in generale: 69 vs 70% (pazienti con SCA); 34% vs 29% (pazienti con MCV); 45% vs 37% (pazienti con PAD).

Tabella 23. Caratteristiche generali della coorte campionaria (popolazione assistibile $n=2\,989\,512$).

Caratteristiche	SCA	MCV	PAD	Somma/media
Pazienti arruolati (n)	6226	9939	1048	17 213
• (% sulla popolazione)	0.21%	0.33%	0.04%	0.58%
Età media, anni	71	75	73	73
• Età media M	68	73	71	
• Età media F	77	77	76	
Genere (M %)	65%	49%	68%	56%
Pazienti con diabete	31%	26%	35%	28%
Pazienti deceduti nel ricovero indice (n)	289	688	10	987
• Mortalità intraospedaliera per tutte le cause (%)	4.6%	6.9%	1.0%	5.7%
Pazienti al follow-up (n)	5937	9251	1038	16 226

F, femmine; M, maschi; MCV, disturbo cerebrovascolare; PAD, arteriopatia obliterante periferica; SCA, sindrome coronarica acuta.

Tabella 24. Uso di statine nei pazienti con eventi cardiovascolari per principio attivo (nel primo mese di follow-up).

	SCA	MCV	PAD	Somma/media
Pazienti al follow-up (n)	5937	9251	1038	16 226
• di cui trattati con statine (n)	4148	2684	388	7220
(%)	70%	29%	37%	44%
Di cui trattati con:				
• Simvastatina	695	1088	117	1900
(% sui trattati)	16.8%	40.5%	30.2%	26.3%
• Lovastatina	4	17	0	21
(% sui trattati)	0.1%	0.6%	0.0%	0.3%
• Pravastatina	37	114	14	165
(% sui trattati)	0.9%	4.2%	3.6%	2.3%
• Fluvastatina	8	14	3	25
(% sui trattati)	0.2%	0.5%	0.8%	0.3%
• Atorvastatina	2524	1048	138	3710
(% sui trattati)	60.8%	39.0%	35.6%	51.4%
• Rosuvastatina	885	405	96	1386
(% sui trattati)	21.3%	15.1%	24.7%	19.2%
• Simvastatina ed ezetimibe	93	63	24	180
(% sui trattati)	2.2%	2.3%	6.2%	2.5%

Nota: In ciascun sottogruppo, sommando il numero dei pazienti trattati secondo i singoli principi attivi evidenziati si otterrebbe un totale superiore al dato corrispondente che si trova nella seconda riga (il quale, ad esempio, per i pazienti con SCA è pari a 4148). Ciò si spiega col fatto che in quel totale sarebbero contati più volte i pazienti in terapia con più di un principio attivo, per effetto degli switch nel corso del mese considerato; mentre il totale riportato nella seconda riga è – correttamente – al netto delle duplicazioni.

MCV, disturbo cerebrovascolare; PAD, arteriopatia obliterante periferica; SCA, sindrome coronarica acuta.

8.2.5 Aderenza al trattamento con statine

La valutazione di questo aspetto è basata sull'intero anno di follow-up. L'aderenza al trattamento risulta mediamente mantenuta da due pazienti su tre (64.5%). Il picco di aderenza viene raggiunto tra i pazienti con SCA (71.7%); ciò sembrerebbe coerente con quanto già osservato nella Tabella 25, dove in questo sottogruppo si riscontra la massima frequenza di pazienti trattati con alti dosaggi (70.4%).

Pertanto, la propensione all'aderenza appare supportata (nel senso che sono in maggioranza i pazienti aderenti rispetto ai non aderenti) solo tra i pazienti trattati con atorvastatina e rosuvastatina (almeno a livello dell'intera coorte e nel sottogruppo SCA).

Tra i pazienti diabetici, la distribuzione di frequenza dei pazienti aderenti fra i tre sottogruppi risulta molto simile a quella nei pazienti in generale: 68.7 vs 71.7% nei pazienti con SCA; 58.7 vs 57.4% in quelli con MCV; 54.7 vs 55.8% in quelli con PAD.

8.2.6 Nuovi ricoveri

Nel corso dell'anno di follow-up (quindi successivamente al ricovero indice), più della metà dei pazienti (55.7%) ha dovuto essere nuovamente ricoverata (almeno una volta, per qualsiasi causa): precisamente, il 63.3% dei pazienti con SCA (il sottogruppo che presenta il più elevato tasso di riospedalizzazione) rispetto al 49.1% dei pazienti con MCV e al 57.6% di quelli con PAD. Ciascuno di tali pazienti ha avuto in media due ricoveri (Tabella 25).

Va peraltro detto che la proporzione dei ricoveri per cause estranee agli eventi cardiovascolari non è affatto irrilevante: 3 pazienti su 10 (29.1%) in follow-up, rispetto a 4 su 10 (40.9%) ricoverati invece per cause cardiovascolari. La proporzione dei ricoveri per cause non cardiovascolari si mantiene approssimativamente costante in tutti e tre i sottogruppi, mentre varia da un sottogruppo all'altro la proporzione dei ricoveri per cause cardiovascolari: 50.4% nei pazienti con SCA, 30.1% nei pazienti con MCV, 44% nei pazienti con PAD.

Nei tre sottogruppi, la probabilità di essere nuovamente ricoverati con la stessa diagnosi assegnata al ricovero indice è più alta tra i pazienti con SCA (22.7%), minore tra i pazienti con MCV (16.3%) e minima tra i pazienti con PAD (0.1%).

I tassi di riospedalizzazione tra i pazienti diabetici appaiono tutti – sia nei tre sottogruppi sia nei totali (cause cardiovascolari, cause non cardiovascolari, tutte le cause) – superiori a quelli corrispondenti tra i pazienti in generale. In particolare, a livello delle riospedalizzazioni totali per tutte le cause: 69.3 vs 63.3% (sottogruppo SCA); 52.3 vs 49.1% (sottogruppo MCV); 65.3 vs 57.6% (sottogruppo PAD).

8.2.7 Analisi dei costi

La media annuale dei costi dei pazienti/diabetici con SCA supportato dal SSN era di €16 897: €14 199 per le ospedalizzazioni, di €1691 per i farmaci e di €1008 per i diagnostici e le visite ambulatoriali. La Figura 12 mostra come i costi sono allocate tra le due corti. Si ricorda che i costi sono riferiti a tutti i pazienti

Tabella 25. Ricoveri durante il follow-up per eventi cardiovascolari e d'altro tipo nei tre gruppi di pazienti.

	SCA		MCV		PAD		Somma/media	
Pazienti al follow-up (n)	5937		9.251		1.038		16.226	
Pazienti ricoverati								
Diagnosi di ricovero	Pz ric	Ric/pz	Pz ric	Ric/pz	Pz ric	Ric/pz	Pz ric	Ric/pz
• SCA	1347	1.3	147	1.2	36	1.4	1530	1.3
(% sui pazienti al follow-up)	22.7%		1.6%		3.5%		20.2%	
• MCV	165	1.2	1512	1.2	35	1.3	1712	1.2
(% sui pazienti al follow-up)	2.8		16.3%		3.4%		14.8%	
• PAD	1	2			1	1	2	1.5
(% sui pazienti al follow-up)	0%				0.1%		0.1%	
• Altre cause CV ^a	2653	1.4	1614	1.3	452	1.6	4719	1.4
(% sui pazienti al follow-up)	44.7%		17.4%		43.5%		35.3%	
Totale cause CV	2994	1.9	2781	1.5	457	1.8	6232	1.7
(% sui pazienti al follow-up)	50.4%		30.1%		44%		40.9%	
Totale cause non CV	1703	1.6	2714	1.6	300	1.7	4717	1.6
(% sui pazienti al follow-up)	28.7%		29.3%		28.9%		29.1%	
Totale per tutte le cause	3761	2.2	4541	1.9	598	2.2	8900	2
(% sui pazienti al follow-up)	63.3%		49.1%		57.6%		55.7%	

Nota: Un paziente può essere ricoverato più volte con diagnosi (cause) diverse, comparando in tabella in corrispondenza a ciascuna di queste. Il totale cause CV è depurato dalle duplicazioni quando le cause sono di natura CV (e analogamente per il totale cause non CV). Se il paziente è stato ricoverato per cause CV e non CV, allora è contato una volta nel primo totale e un'altra nel secondo. Il totale per tutte le cause è depurato anche da questa duplicazione.

CV, cardiovascolare; MCV, disturbo cerebrovascolare; PAD, arteriopatia obliterante periferica; Pz ric, pazienti ricoverati; Ric/pz, numero medio di ricoveri per paziente ricoverato; SCA, sindrome coronarica acuta.

^abypass aortocoronarico/angioplastica coronarica + scompenso cardiaco + altre cause CV.

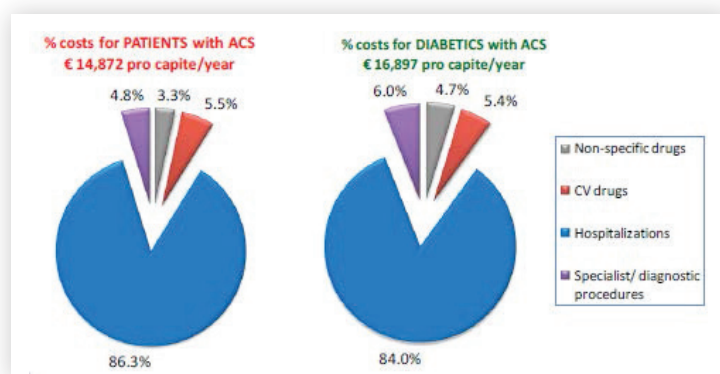


Figura 12. Media annuale dei costi dei pazienti/diabetici con sindrome coronarica acuta (ACS) supportato dal Servizio Sanitario Nazionale. CV, cardiovascolari.

arruolati (non solo ai dimessi vivi), a 1 anno di follow-up, e sono comprensivi del costo del ricovero indice e delle comorbidità. Un paziente con eventi cardiovascolari costa mediamente al SSN €11 617 all'anno, di cui l'86.6% è assorbito dai ricoveri ospedalieri – il cost-driver dominante (Tabella 26).

All'interno dei sottogruppi, i pazienti con SCA presentano il dato di spesa media complessiva più elevato (€14 871), rispetto a €9537 nei pazienti con MCV ed €12 004 nei pazienti con PAD.

Il paziente con MCV è sempre quello che costa di meno; non solo la spesa complessiva, infatti, ma anche tutte le singole componenti della stessa hanno importi inferiori a quelli corrispondenti negli altri sottogruppi. Il maggiore costo per la farmaceutica non cardiovascolare (quella, cioè, legata alle comorbidità), come pure per la specialistica, si registra invece nei pazienti con PAD (rispettivamente: €635 ed €887).

Nella spesa farmaceutica complessiva, la componente per i farmaci cardiovascolari è prevalente su quella per i farmaci

non cardiovascolari soltanto nei pazienti con SCA (€821 vs €494). Negli altri due sottogruppi prevale invece la componente di spesa per altri farmaci.

Rispetto ai pazienti in generale, la spesa media è costantemente più alta – sia a livello delle singole voci che dei totali – nei pazienti diabetici. In questa tipologia di pazienti infatti, considerando l'intera coorte, la spesa media complessiva (€13 045) risulta più alta del 12.3% rispetto al dato riportato nella Tabella 26 (€11 617), con il divario massimo nel sottogruppo PAD (+23.9%: €14 872 vs €12 004) e quello minimo nel sottogruppo MCV (+9.5%: €10 440 vs €9537); nel sottogruppo SCA si registra uno scarto di +13.6% (€16 897 vs €14 871).

8.2.8 Discussione e conclusioni

È noto che i pazienti del mondo reale sono diversi da quelli degli studi clinici, in quanto questi ultimi godono di un contesto di trattamento più controllato e più assiduo, che manca ai primi. Da qui l'opportunità di condurre anche ricerche sul campo, che forniscano informazioni realistiche sulle effettive condizioni (costi compresi) in cui si trovano gli assistiti nella prassi sanitaria quotidiana.

È stato pertanto condotto uno studio di *drug utilization* in cui sono stati valutati non solo i percorsi diagnostici terapeutici assistenziali, ma anche i costi assistenziali (nell'ottica del SSN) dei pazienti con patologie cardiovascolari. La coorte selezionata con eventi cardiovascolari per il Rapporto CORE corrisponde allo 0.6% della popolazione assistibile considerata in partenza nello studio. Nonostante questa percentuale appaia ridotta, la dimensione del campione (17 213 pazienti) rimane elevata anche nei tre sottogruppi in cui esso è stato suddiviso per l'analisi, a tutto vantaggio della precisione delle stime.

Qui si vogliono riprendere alcuni aspetti critici evidenziati nello studio, partendo da quelli relativi al trattamento con statine.

1. Non è trattata neppure la metà (44%) dei pazienti che ne avrebbero bisogno (Tabella 24). In particolare, sono poco trattati quelli con MCV (29%) e con PAD (37%), nei quali, inoltre, prevalgono le basse intensità di dosaggio.
2. Si possono attualmente considerare in linea con l'aderenza al trattamento con statine 2 pazienti con patologie cardiovascolari su 3 (64.5%), in particolare quelli del sottogruppo SCA (71.7%). Un'aderenza poco soddisfacente,

dunque, in particolare nei pazienti con MCV (57.4%) e PAD (55.8%).

3. I risultati del Rapporto CORE non offrono informazioni circa il raggiungimento del target di C-LDL in Italia.
4. I pazienti diabetici con eventi aterotrombotici sono più costosi (+12.3%), sotto il profilo sia della spesa farmaceutica (per farmaci cardiovascolari: +19.8%; per farmaci non cardiovascolari: +53.4%) che di quella ospedaliera (+8.4%).
5. La spesa per le riospedalizzazioni dovute a cause non cardiovascolari è tutt'altro che trascurabile (18% del totale), espressione di età avanzata (73 anni, nella media generale dei pazienti) e comorbilità (come nei pazienti con PAD).
6. Il costo annuo a carico del SSN per un paziente cardiovascolare è elevato (€11 617) e ha nella spesa per ricoveri (86.6% del totale) il principale *cost-driver* (per confronto con un dato medio generale, la spesa sanitaria pubblica pro-capite nel 2013 è stata valutata pari a €1816)²⁶⁰.

Come emerge dagli aspetti critici discussi più sopra (quelli relativi al trattamento con statine), esiste ancora un divario tra le raccomandazioni basate sull'evidenza e l'ordinaria prassi clinica – un divario da cui deriva un elevato onere sociale ed economico a carico delle strutture sanitarie nazionali.

9. DA EFFICACIA E SICUREZZA A EFFICIENZA CLINICA. LA SFIDA DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI ALLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE SOSTENIBILE: IL REIMPIEGO DEI COSTI RISPARMIATI SULLE RIOSPEDALIZZAZIONI

Il rapporto costo-efficacia della terapia con statine è ampiamente documentato²⁵ e negli Stati Uniti si discute ormai sul possibile rapporto costo-efficacia favorevole di una terapia con statine a bassa potenza in prevenzione primaria in soggetti con rischio di eventi a 10 anni basso-moderato²⁶¹ poiché con l'utilizzo diffuso di statine a basso costo non è più un problema di spesa. Per gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, al contrario, il dibattito sul rapporto costo-efficacia è appena iniziato.

Negli Stati Uniti, il 24 novembre 2015 è stato pubblicato il rapporto del New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council (CEPAC) per conto dell'ICER su "PCSK9 Inhi-

Tabella 26. Componenti della spesa sanitaria nei pazienti con eventi cardiovascolari.

	SCA		MCV		PAD		Somma/media	
Pazienti arruolati (n)	6226		9939		1048		17 213	
Spesa media annua/paziente	€	%	€	%	€	%	€	%
Voci di spesa								
• Farmaceutica (farmaci CV) ^a	821	5.5	353	3.7	571	4.8	536	4.6
• Farmaceutica (altri farmaci)	494	3.3	442	4.6	635	5.3	473	4.1
• Ricoveri ospedalieri	12 836	86.3	8338	87.4	9911	82.6	10 061	86.6
• Specialistica	720	4.8	404	4.2	887	7.4	548	4.7
Totale	14 871	100	9537	100	12 004	100	11 617	100

CV, cardiovascolari; MCV, disturbo cerebrovascolare; PAD, arteriopatia obliterante periferica; SCA, sindrome coronarica acuta.

^afarmaci con codice ATC = "C" (sistema cardiovascolare) o = "B01" (agenti antitrombotici).

bitors for the Treatment of High Cholesterol: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks”²⁶². Le due istituzioni sono organizzazioni indipendenti di ricerca, non profit, nel campo delle evidenze mediche-economiche e il rapporto conclude un lungo processo di analisi che ha visto coinvolti ricercatori, enti di ricerca, clinici e industria farmaceutica.

Partendo dall’analisi degli “unmet clinical needs” (identificati nei pazienti con FH, nei pazienti che nonostante terapia statinica massimale non raggiungono il goal terapeutico e i pazienti intolleranti alle statine), è stato valutato il complesso delle evidenze disponibili, molto ben analizzate e recentemente sottoposte a metanalisi da Navarese et al.²⁶³ alla luce dei costi previsti per la nuova terapia che negli Stati Uniti sono compresi tra 14 100\$ e 14 600\$/anno/paziente. Le conclusioni, ai costi attuali e in attesa degli studi di outcome a lungo termine attesi per il 2017 (FOURIER e ODYSSEY Outcomes), sollevano alcune perplessità anche alla luce della vasta platea di potenziali utilizzatori. Infatti, nonostante sia stato possibile conseguire con questi farmaci una riduzione dei livelli di LDL compresa tra il 52.6% e il 63.5% (vs no inibitori di PCSK9) e tra il 31.7% il 39.3% (vs ezetimibe) e una riduzione a breve termine degli OR di mortalità totale e di infarto miocardico di circa il 50% (ma con un numero di eventi modesto e IC 95% molto ampi) e un number needed to treat per 5 anni compreso tra 28 (in aggiunta alle sole statine) e 77 (on top a terapia di associazione statine + ezetimibe), gli inibitori di PCSK9 avrebbero un costo di 135 000-290 000\$/QALY (la prima cifra per statine + ezetimibe e la seconda per statine + inibitori di PCSK) nei pazienti con FH, di 145 000-274 000\$/QALY nei pazienti in prevenzione secondaria e intolleranti a statine e di 135 000-302 000\$ per pazienti in prevenzione secondaria non a goal terapeutico con statine. Gli inibitori di PCSK9 sarebbero costo-efficaci solo nel caso di una riduzione di circa l’80% del prezzo attualmente previsto: infatti solo un costo della terapia compreso tra 2100\$ e 2600\$/anno/paziente consentirebbe di raggiungere la convenzionale soglia di costo-efficacia di 50 000\$/QALY e un costo di circa 5200\$/anno/paziente per una più generosa soglia di 150 000\$/QALY. Va rilevato che questi ultimi costi sono più vicini al prezzo attuale degli inibitori di PCSK9 proposto in alcuni paesi europei (6800\$ in UK e 8200\$ e 8800\$ per anno rispettivamente in Austria e Finlandia).

Nel nostro Paese non è ancora disponibile per l’analisi un elemento essenziale quale il rimborso del costo di questi farmaci accordato dagli organi regolatori al SSN. Per questo rimane molto difficile stimare l’impatto economico complessivo degli inibitori di PCSK9 e impossibile verificare se sia possibile associare una riduzione di eventi (al momento non nota nel medio-lungo termine) a un accettabile rapporto di costo-efficacia della terapia nei diversi potenziali scenari di trattamento: i pazienti con HeFH, i pazienti in prevenzione sia primaria (alto rischio) che secondaria che nonostante terapia statinica massimale non abbiano raggiunto i rispettivi goal terapeutici e i pazienti intolleranti alle statine.

Vale però la pena di sottolineare come dal Rapporto CORE²⁵⁸ emerge che:

- non è trattata neppure la metà (44%) dei pazienti che ne avrebbero bisogno;
- l’aderenza al trattamento con statine è insoddisfacente;
- la spesa per le riospedalizzazioni è tutt’altro che trascurabile;
- il costo annuo a carico del SSN per un paziente cardiovascolare è elevato e ha nella spesa per ricoveri il principale *cost-driver*.

Sappiamo anche che l’obiettivo di riduzione delle LDL $\geq 50\%$ è raramente raggiunto sia nei soggetti in prevenzione primaria considerati ad alto rischio (dallo studio STAR [Statins Target Assessment in Real practice] emerge che tale traguardo sia raggiunto in pazienti *naïve* in una percentuale $<30\%$ ²⁶⁴), sia nei pazienti in prevenzione secondaria, nei quali il target di C-LDL <70 mg/dl è raggiunto e mantenuto con difficoltà.

Vi è quindi la stringente necessità di trattare con maggiore efficacia, senza inerzie prescrittive e con perseveranza i nostri pazienti con le molecole ad alto dosaggio e ad alta efficacia attualmente disponibili, mettendo in atto tutte le strategie per ridurre il fenomeno dell’IS e incrementare l’aderenza nel tempo. È inoltre necessario che alcuni strumenti clinico-organizzativi che si sono dimostrati molto utili nell’ottimizzazione terapeutica dei pazienti in prevenzione secondaria dopo eventi coronarici siano correttamente implementati e diffusi il più possibile su tutto il territorio nazionale. Infatti, un percorso strutturato di prevenzione secondaria come quello proposto dalla cardiologia riabilitativa ha documentato come gli elevati dosaggi delle statine e il goal terapeutico siano mantenuti a 1 anno in quasi il 70% dei pazienti²⁶⁵.

10. RIASSUNTO

La malattia cardiovascolare aterosclerotica rappresenta a tutt’oggi la principale causa di morte nella popolazione dei paesi occidentali. Le evidenze scientifiche disponibili dimostrano che elevati livelli di colesterolo plasmatico contribuiscono in modo determinante allo sviluppo e alla progressione delle lesioni della parete arteriosa, le placche aterosclerotiche, che caratterizzano questa patologia cardiocircolatoria cronico-degenerativa. Il presente documento è il frutto della collaborazione di 16 Società Scientifiche ed è stato realizzato con il contributo dell’Istituto Superiore di Sanità. Gli autori hanno analizzato nel dettaglio il ruolo dell’ipercolesterolemia nella genesi della malattia cardiovascolare aterosclerotica. Particolare attenzione è stata, inoltre, riservata alle modalità di valutazione ottimale dei livelli individuali di rischio cardiovascolare, soprattutto in rapporto ai valori della colesterolemia plasmatica. Un’attenta disamina è stata poi riservata al complesso dei provvedimenti terapeutici potenzialmente efficaci nella riduzione della colesterolemia e nel conseguente contenimento del rischio cardiovascolare. All’interno del documento, infine, viene delineato un percorso diagnostico-terapeutico, effettivamente implementabile nel nostro Paese, per la gestione clinica dei pazienti affetti da ipercolesterolemia.

Parole chiave. Aterosclerosi; Inibitori di PCSK9; Ipercolesterolemia; Percorso diagnostico-terapeutico, Sostenibilità assistenziale; Statine.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, et al.; European Society of Cardiology; European Heart Network; British Heart Foundation Health Promotion Research Group. European Cardiovascular Disease Statistics, 2012 edition. <http://www.ehnheart.org/component/downloads/downloads/1436> [accessed May 16, 2016].
2. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, Shih J, Stamler J, Wentworth D. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:1490-500.
3. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008;117:743-53.
4. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635-701.
6. Giampaoli S, Vanuzzo D. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari. Edizione 2014. *G Ital Cardiol* 2014;15(4 Suppl 1):15-315.
7. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Lo Noce C, Pilotto L, Vanuzzo D; Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey Research Group. Cardiovascular health in Italy. Ten-year surveillance of cardiovascular diseases and risk factors: Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey 1998-2012. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22(2 Suppl):9-37.
8. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
9. Stamler J. Low risk - and the "No more than 50%" myth/dogma. *Arch Intern Med* 2007;167:537-9.
10. Daviglius ML, Liu K, Pirzada A, et al. Favorable cardiovascular risk profile in middle age and health-related quality of life in older age. *Arch Intern Med* 2003;163:2460-8.
11. Daviglius ML, Liu K, Pirzada A, et al. Cardiovascular risk profile earlier in life and Medicare costs in the last year of life. *Arch Intern Med* 2005;165:1028-34.
12. Liu K, Daviglius M, Loria C, et al. Healthy lifestyle through young adulthood and the presence of low cardiovascular diseases risk profile in middle age: the Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults (CARDIA) study. *Circulation* 2012;125:996-1004.
13. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, et al.; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's Strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 2010;121:586-613.
14. Giampaoli S, Palmieri L, Panico S, et al. Favorable cardiovascular risk profile (low risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings on twelve Italian population samples. *Am J Epidemiol* 2006;163:893-902.
15. Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S, et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006;13:562-70.
16. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
17. Giampaoli S, Rizzo C, Vanuzzo D. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008;9:60-7.
18. Donfrancesco C, Palmieri L, Conee MT, et al. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE Project: are they comparable with the score charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:403-9.
19. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
21. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, et al.; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. 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.
23. Kulik A, Brookhart MA, Levin R, Ruel M, Solomon DH, Choudhry NK. Impact of statin use on outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2008;118:1785-92.
24. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
25. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
26. Catapano AL, Averna M, Faggiano P, Novo S; Federazione Italiana di Cardiologia; Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi, con l'endorsement della European Society of Atherosclerosis e della European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Nuove linee guida americane 2013 ACC/AHA sul trattamento del colesterolo plasmatico per ridurre il rischio cardiovascolare aterosclerotico: confronto con le raccomandazioni ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie. *G Ital Cardiol* 2014;15:19-20.
27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
28. The Final Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive Summary. Bethesda, MD: US National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2001. NIH publication No. 01-3670.
29. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010;100:684-92.
30. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American Col-

lege of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S76-99.

31. Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.

32. Mensink RP, Zock PL, Kester ADM, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1146-55.

33. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(Suppl 2):S5-21.

34. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per la 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.

35. Brown L, Rosner B, Willett W, Sacks SM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42.

36. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-93.

37. Keys A. Serum cholesterol response to dietary cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1984;40:351-9.

38. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.

39. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999;99:779-85.

40. Keys A, Keys M. How to eat well and stay well: the Mediterranean way. New York: Doubleday, 1975.

41. Fidanza F, Alberti A, Fruttini D. The Nicotera diet: the reference Italian Mediterranean diet. In: Simopoulos AP, ed. Nutrition and fitness: mental health, aging, and the implementation of a healthy diet and physical activity lifestyle. Basel: Karger, 2005:115-21.

42. Appel L, Brands M, Daniels S, Karanja N, Elmer P, Sacks F. Dietary approaches to prevent and treat hypertension. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2006;47:296-308.

43. Giampaoli S, Krogh V, Grioni S, et al.; Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey. Comportamenti alimentari degli italiani: risultati dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey. *Epidemiol Prev* 2015;39:373-9.

44. Stamler J. Toward a modern Mediterranean diet for the 21st century. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1159-62.

45. Huffman KM, Hawk VH, Henes ST, et al. Exercise effects on lipids in persons with varying dietary patterns-does diet matter if they exercise? Responses in Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise I. *Am Heart J* 2012;164:117-24.

46. Piepoli MF, Corrà U, Benzer W, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010;17:1-17.

47. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD003817.

48. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992;5:320-8.

49. NHS Foundation Trust. Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease, 2006.

50. Rapporto ARNO 2015.

51. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al.; Verona Diabetes Study. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:1119-23.

52. Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD, et al.; Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year mortality follow-up of primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004;164:1438-43.

53. Rivellese AA, Riccardi G, Vaccaro O. Cardiovascular risk in women with diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:474-80.

54. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.

55. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia* 2015;58:886-99.

56. Andrikoula M, McDowell IF. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:271-8.

57. Kearney PM, Blackwell L, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.

58. Standards SID/AMD 2014.

59. Collins R, Armitage J, Parish S, et al.; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.

60. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

61. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781-90.

62. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: A collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.

63. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.

64. Bozzetto L, Annuzzi G, Corte GD, et al. Ezetimibe beneficially influences fasting and postprandial triglyceride-rich lipoproteins in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2011;217:142-8.

65. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64.

66. Guduzene KA, Monroe AK, Sharma R, et al. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:468-76.

67. Hansen M, Sonne DP, Knop FK. Bile acid sequestrants: glucose-lowering mechanisms and efficacy in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2014;14:482.

68. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.

69. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:410-8.

70. Haim M, Benderly M, Brunner D, et al. Elevated serum triglyceride levels and

long-term mortality in patients with coronary heart disease: The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. *Circulation* 1999;100:475-82.

71. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-61.

72. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.

73. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.

74. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:692-4.

75. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655-66.

76. Morgan CL, Owens DR, Aubonnet P, et al. Primary prevention of diabetic retinopathy with fibrates: a retrospective, matched cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e004025.

77. Ding Y, Li Y, Wen A. Effect of niacin on lipids and glucose in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials. *Clin Nutr* 2015;34:838-44.

78. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975;231:360-81.

79. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.

80. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropirant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-12.

81. McKenney J, Bays H, Gleim G, et al. Safety and tolerability of extended-release niacin laropirant: pooled analyses for 11,310 patients in 12 controlled clinical trials. *J Clin Lipidol* 2015;9:313-25.

82. Ginsberg HN, Reyes-Soffer G. Niacin: a long history, but a questionable future. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:475-9.

83. Sattar N, Preiss D, Robinson JG, et al. Lipid-lowering efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab (AMG 145) in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:403-10.

84. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in

reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.

85. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al.; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500-9.

86. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications: Should the "high-intensity cholesterol-lowering therapy" strategy replace the "high-intensity statin therapy. *Atherosclerosis* 2015;240:161-2.

87. Santos RD. PCSK9 inhibition in type 2 diabetes: so far so good, but not there yet. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:377-9.

88. DeFilippis AP, Sperling LS. Understanding omega-3's. *Am Heart J* 2006;151:564-70.

89. Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ; Nutrition Committee. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:e20-30.

90. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.

91. Ballantyne C, Abate N, Zhong Y, et al. Dose comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA Study). *Am Heart J* 2005;149:464-73.

92. Catapano A, Brady WE, King TR, et al. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1123-30.

93. Determinazione AIFA 19.6.2014, n. 617. Gazzetta Ufficiale n. 156 dell'8.7.2014: Modifica alla nota 13 di cui alla Determina del 26.3.2013. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota13_GU156_08072014.pdf [accessed May 16, 2016].

94. Donfrancesco C, Palmieri L, Vanuzzo D. Omogeneità delle carte del rischio del Progetto CUORE per la valutazione della mortalità cardiovascolare e le carte del Progetto SCORE. *G Ital Cardiol* 2010;11:148-53.

95. Downs JR, O' Malley PG. Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Disease Risk Reduction: Synopsis of the 2014 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2015;163:291-7.

96. Filippi A, Medea G, Catapano A. La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in Medicina Generale. Sintesi per

la Medicina Generale italiana – Aggiornamento 2010. *Rivista della Società Italiana di Medicina Generale* 2010, n. 3:41-8.

97. Il Progetto CUORE. Calcolo del punteggio individuale. <http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio.asp> [accessed May 16, 2016].

98. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-7.

99. Heart Score. The interactive tool for predicting and managing the risk of heart attack and stroke. <http://www.heartscore.org/Pages/welcome.aspx> [accessed May 16, 2016].

100. Stone NJ, Blum CB. Primary risk prevention in the elderly: use clinician-patient discussions, not automatic statin prescribing. *Am J Med* 2015;128:804-6.

101. Nota 13: tra ombre e luci ... poche. <http://rivista.informazioniisfarmaci.it/nota-13-tra-ombre-e-lucipocche> [accessed May 16, 2016].

102. Bianchi A, Casula M. Linee guida e nota 13 AIFA. <http://www.sisa.it/index.php?class=Comp&className=-Content&op=Show¶m=cid,393,preview,0> [accessed May 16, 2016].

103. La nuova nota 13 AIFA. https://www.simg.it/documenti/aree_cliniche/Cardiovascolare/supporti/nota13/commento_nota_13_marzo_2013.pdf [accessed May 16, 2016].

104. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90.

105. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th edition. New York, NY: McGraw-Hill, 2001:2863-913.

106. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004;160:407-20.

107. Verschuren J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423.

108. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003;168:1-14.

109. World Health Organization. *World Health Statistics* 2012. http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/ [accessed May 16, 2016].

- 110.** Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;1-14.
- 111.** Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015;36:560-5.
- 112.** Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146-57.
- 113.** British Heart Foundation. UCL LDLR Database. http://www.ucl.ac.uk/ldlr/LOVDv.1.1.0/index.php?select_db=LDLR [accessed May 16, 2016].
- 114.** Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolemia: a case-control study. *Lancet* 2013;381:1293-301.
- 115.** Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:133-40.
- 116.** Olesen H. Properties and units in the clinical laboratory sciences. I. Syntax and semantic rules (recommendation 1995). International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) and International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995;33:627-36.
- 117.** Spandrio L, Pagani F, Panteghini M. Criteri interpretativi per l'utilizzo ottimale degli esami di laboratorio. In Panteghini M ed. Interpretazione degli esami di laboratorio. Padova: Piccin Nuova Libreria, 2008:25-46.
- 118.** Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory. Approved guideline - Third Edition CLSI Document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010.
- 119.** Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
- 120.** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report on the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 121.** Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guidelines on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of cardiology/American heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
- 122.** Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points - a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016 Apr 26 [Epub ahead of print].
- 123.** National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/peds_guidelines_sum.pdf [accessed May 16, 2016].
- 124.** Westgard QC. Quality requirements. Desirable biological variation database specifications. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> [accessed May 16, 2016].
- 125.** Solétoimos G, Duffy MJ, Hayes DF, et al. Design of tumor biomarker-monitoring trials: a proposal by the European Group on Tumor Markers. *Clin Chem* 2013;59:52-9.
- 126.** Lippi G, Caputo M, Banfi G, Buttarelli M, et al. Raccomandazioni per l'identificazione e la gestione dei valori critici nei laboratori clinici. *Biochim Clin* 2008;32:209-16.
- 127.** Averna M, Brignoli O, Bucci M, et al.; per ANMCO, SIMG e SISA. Linee guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013;4(Suppl 1):35-63.
- 128.** Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:655-66.
- 129.** Hovingh GK, Gandra SR, McKendrick J, et al. Identification and management of patients with statin-associated symptoms in clinical practice: a clinician survey. *Atherosclerosis* 2016;245:111-7.
- 130.** Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007;38:2652-7.
- 131.** Daskalopoulou SS, Delaney JA, Filion KB, Brophy JM, Mayo NE, Suissa S. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008;29:2083-91.
- 132.** Kim MC, Cho JY, Jeong HC, et al. Impact of postdischarge statin withdrawal on long-term outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2015;115:1-7.
- 133.** Mancini GB, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol* 2013;29:1553-68.
- 134.** Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA; The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8(3 Suppl):S72-81.
- 135.** Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
- 136.** Santos RD, Waters DD, Tarasenko L, et al. A comparison of non-HDL and LDL cholesterol goal attainment in a large, multinational patient population: the Lipid Treatment Assessment Project 2. *Atherosclerosis* 2012;224:150-3.
- 137.** Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, et al.; BLITZ-4 Investigators. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1548-56.
- 138.** Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP. Reaching goal in hypercholesterolaemia: dual inhibition of cholesterol synthesis and absorption with simvastatin plus ezetimibe. *Curr Med Res Opin* 2006;22:511-28.
- 139.** Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-15.
- 140.** Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016 Mar 28 [Epub ahead of print].
- 141.** Kotseva K, Jennings CS, Turner EL, et al.; ASPIRE-2-PREVENT Study Group. ASPIRE-2-PREVENT: a survey of lifestyle, risk factor management and cardioprotective medication in patients with coronary

heart disease and people at high risk of developing cardiovascular disease in the UK. *Heart* 2012;98:865-71.

142. Vedin O, Hagstrom E, Stewart R, et al. Secondary prevention and risk factor target achievement in a global, high-risk population with established coronary heart disease: baseline results from the STABILITY study. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20:678-85.

143. EUROASPIRE Investigators. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133.

144. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001;135:825-34.

145. Colivicchi F, Abrignani MG, Santini M. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. *G Ital Cardiol* 2010;11(5 Suppl 3):1245-1275.

146. Patel MX, David AS. Medication adherence: predictive factors and enhancement strategies. *Psychiatry* 2004;10:41-5.

147. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-35.

148. De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Lacaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78:684-98.

149. Penning-van Best FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJP, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007;28:154-9.

150. Colivicchi F, Uguccioni M, Ragonese M, et al. Cardiovascular risk factor control among diabetic patients attending community-based diabetes care clinics in Italy. *Diabetes Res Clin Prac* 2007;75:176-83.

151. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.

152. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology* 2008;48:662-9.

153. Anfossi G, Massucco P, Bonomo K, Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:215-24.

154. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34:962-71.

155. Ahn CH, Choi SH. New drugs for treating dyslipidemia: beyond statins. *Diabetes Metab J* 2015;39:87-94.

156. Rodriguez F, Knowles JW. PCSK9 inhibition: current concepts and lessons from human genetics. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:487.

157. Wetterau JR, Gregg RE, Harry TW, et al. An MTP inhibitor that normalizes atherogenic lipoprotein levels in WHHL rabbits. *Science* 1998;282:751-4.

158. Dhote V, Joharapurkar A, Kshirsagar S, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein improves insulin sensitivity and reduces atherogenic risk in Zucker fatty rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:338-44.

159. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al.; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-6.

160. Sahebkar A, Watts GF. New therapies targeting apoB metabolism for high-risk patients with inherited dyslipidaemias: what can the clinician expect? *Cardiovasc Drugs Ther* 2013;27:559-67.

161. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014;129:1022-32.

162. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006;114:1729-35.

163. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010;105:1413-9.

164. Sherman CB, Peterson SJ, Frishman WH. Apolipoprotein A-I mimetic peptides: a potential new therapy for the prevention of atherosclerosis. *Cardiol Rev* 2010;18:141-7.

165. Smith JD. Apolipoprotein A-I and its mimetics for the treatment of atherosclerosis. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:989-96.

166. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2292-300.

167. Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, et al.; Effect of rHDL on Atherosclerosis-Safety and Efficacy (ERASE) Investigators. Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary athero-

sclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:1675-82.

168. Sjouke B, Langslet G, Ceska R, et al. Eprotirome in patients with familial hypercholesterolaemia (the AKKA trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:455-63.

169. Lagrost L, Gamber P, Dangremont V, et al. Role of cholesteryl ester transfer protein (CETP) in the HDL conversion process as evidenced by using anti-CETP monoclonal antibodies. *J Lipid Res* 1990;31:1569-75.

170. Okamoto H, Yonemori F, Wakitani K, et al. A cholesteryl ester transfer protein inhibitor attenuates atherosclerosis in rabbits. *Nature* 2000;406:203-7.

171. Mohammadpour AH, Akhlaghi F. Future of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors: a pharmacological perspective. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:615-26.

172. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification (REVEAL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01252953> [accessed May 16, 2016].

173. Langslet G, Emery M, Wasserman SM. Evolocumab (AMG 145) for primary hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:477-88.

174. Do RQ, Vogel RA, Schwartz GG. PCSK9 inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. *Curr Cardiol Rep* 2013;15:345.

175. Perrone Filardi P, Paolillo S, Trimarco B. Controllo lipidico in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare: focus sull'inibizione di PCSK9. *G Ital Cardiol* 2015;16:44-51.

176. Cainzos-Achirica M, Martin SS, Cornell JE, Mulrow CD, Guallar E. PCSK9 inhibitors: a new era in lipid-lowering treatment? *Ann Intern Med* 2015;163:64-65.

177. European Medicines Agency. Assessment report Praluent International non-proprietary name: alirocumab. Procedure No. EMEA/H/C/003882/0000. 23 July 2015. EMA/CHMP/392430/2015 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003882/WC500194524.pdf [accessed May 16, 2016].

178. European Medicines Agency. Assessment report Repatha International non-proprietary name: evolocumab. Procedure No. EMEA/H/C/003766/0000. 21 May 2015. EMA/CHMP/222019/2015. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003766/WC500191400.pdf [accessed May 16, 2016].

179. European Medicines Agency. Product Information Repatha International non-proprietary name: evolocumab. AN-NEX I Summary of product characteristics. EMEA/H/C/003766 03. Aug 2015. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003766/WC500191398.pdf [accessed May 16, 2016].
180. The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615; RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects (SPIRE-1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01975376> [accessed May 16, 2016].
181. The Evaluation of Bococizumab (PF-04950615; RN316) in Reducing the Occurrence of Major Cardiovascular Events in High Risk Subjects (SPIRE-2). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389> [accessed May 16, 2016].
182. Repatha: EPAR-product information. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=WCOb01ac058001d124 [accessed May 16, 2016].
183. Praluent: EPAR-product information. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003882/human_med_001915.jsp&mid=WCOb01ac058001d124 [accessed May 16, 2016].
184. Repatha prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125522s000lbl.pdf [accessed May 16, 2016].
185. Praluent prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125559Orig1s000lbl.pdf [accessed May 16, 2016].
186. Institute for Clinical and Economic Review. PCSK9 inhibitors for treatment of high cholesterol: effectiveness, value, and value-based price benchmarks draft report. September 8, 2015.
187. O'Riordan M. PCSK9 inhibitors not cost-effective at current price: ICER review. Medscape, September 09, 2015. <http://www.medscape.com/viewarticle/850715> [accessed May 16, 2016].
188. Joszt L. PCSK9 inhibitors should cost 85% less, ICER reports. September 10, 2015. <http://www.ajmc.com/newsroom/pcsk9-inhibitors-should-cost-85-less-icer-reports> [accessed May 16, 2016].
189. Nardi R, Scanelli G, Borioni D, et al. The assessment of complexity in internal medicine patients. The FADOI Medicomplex Study. *Eur J Intern Med* 2007;18:283-7.
190. Nardi R, Scanelli G. Multimorbidity and complexity: a current research priority not only in the UK and in primary care, but all over the world and in every care setting. *BMJ* 2007;334:1016.
191. Nardi R, Scanelli G, Corrao S, et al. Co-morbidity does not reflect complexity in internal medicine patients. *Eur J Intern Med* 2007;18:359-68.
192. Nardi R, Corbetta L, Muratori M, et al. Metodologia clinica, strumenti di valutazione e gestione dei pazienti anziani affetti da BPCO e comorbidità croniche. *Ital J Med* 2011;5:S171-8.
193. Leipzig RM, Hall WJ, Fried LP. Treating our societal scotoma: the case for investing in geriatrics, our nation's future, and our patients. *Ann Intern Med* 2012;156:657-8.
194. Stange KC. Assessing and acting on complexity. *Ann Fam Med* 2012;10:98-9.
195. Akker M, van den Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract* 1996;2:65-70.
196. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-63.
197. Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol* 1996;6:376-80.
198. Canadian Institute for Health Information Partnership for Health Information Standards. WHIC Chronic Disease Management Infostructure. CDM data standards; Fall 2005.
199. Huntley AL, Johnson R, Purdy S, et al. Measures of multimorbidity and morbidity burden for use in primary care and community settings: a systematic review and guide. *Ann Fam Med* 2012;10:134-41.
200. Fortin M, Stewart M, Poitras M, et al. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med* 2012;10:142-51.
201. Bayliss EA, Ellis JL, Shoup JA, et al. Association of patient-centered outcomes with patient-reported and ICD-9-based morbidity measures. *Ann Fam Med* 2012;10:126-33.
202. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:507-19.
203. Newman AB. Comorbidity and multimorbidity. In: Newman AB, Cauley JA, eds. *The epidemiology of aging*. Dordrecht: Springer-Verlag, 2012:119-33.
204. Marengoni A, Angleman S, Fratiglioni L. Prevalence of disability according to multimorbidity and disease clustering: a population-based study. *Journal of Comorbidity* 2011;1:11-8.
205. World Health Organization. *The International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps (ICIDH)* defined a taxonomy of disease impacts by the World Health Organization. Geneva: World Health Organization, 1980.
206. Nagi SZ. Disability concepts revised: implications for prevention. In: Pope AM, Tarlov AR, eds. *Disability in America: toward a national agenda for prevention*. Washington, DC: National Academy Press, 1991:309-27.
207. Cerimele JM, Peccoralo LA. Defining patient complexity. *Ann Intern Med* 2012;156:606-7.
208. Olde Rikker MG, Schers HJ, Melis RJ. Defining patient complexity. *Ann Intern Med* 2012;156:607.
209. Rockwood K, Stadnyk K, Carver D, et al. A clinimetric evaluation of specialized geriatric care for rural dwelling, frail older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1080-5.
210. Nardi R. L'anziano fragile. In: Mongardi M, ed. *L'assistenza all'anziano - ospedale, territorio, domicilio*. Cap. 21. Milano: McGraw-Hill, 2010:351-67.
211. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-95.
212. Turner BJ, Cuttler L. The complexity of measuring clinical complexity. *Ann Intern Med* 2011;155:851-2.
213. Grant RW, Ashburner JM, Hong CS, et al. Defining patient complexity from the primary care physician's perspective: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:797-804.
214. Cavicchi I. Medicina interna, paziente complesso: verso una clinica relazionale e ragionevole. *Ital J Med* 2012;6:259-64.
215. Evans T, Michael W, Marciniak J. *Software quality assurance and management*. New York, NY: John Wiley & Sons Inc, 1987.
216. Morin E. *Introduzione al pensiero complesso*. Milano: Sperling & Kupfer, 1993.
217. Wilson T, Holt T, Greenlagh T. Complexity and clinical care. *BMJ* 2001;323:685-8.
218. Plsek PE, Wilson T. Complexity, leadership, and management in healthcare organisations. *BMJ* 2001;323:746-9.
219. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Definition: Complex Patient, Funding Opportunity Announcement (FOA) - Technical Assistance Conference Call. October 15, 2007.
220. Safford MM, Allison JJ, Kiefe CI. Complexity: more than comorbidity. The vector model of complexity. *J Gen Intern Med* 2007;22:382-90.
221. Whittle J, Bosworth H. Studying complexity is complex. *J Gen Intern Med* 2007;22:379-81.
222. Reich J. A critical appraisal of overdiagnosis: estimates of its magnitude and implications for lung cancer screening. *Thorax* 2008;63:377-83.
223. Welch G, Schwartz L, Woloshin S. Overdiagnosed: making people sick in

pursuit of health. Boston, MA: Beacon Press, 2011.

224. Moynihan R, Cassels A. Selling sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients. New York, NY: Nation Books, 2005.

225. Hoffman JR, Cooper RJ. Overdiagnosis of disease: a modern epidemic. *Arch Intern Med* 2012;172:1123-4.

226. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002;324:886-91.

227. Upshur REG. Chronicity and complexity, Is what's good for the diseases always good for the patients? *Can Fam Physician* 2008;54:1655-8.

228. Sturmberg JP, Martin CM. Complexity and health-yesterday's traditions, tomorrow's future. *J Eval Clin Pract* 2009;15:543-8.

229. Singh H, Petersen LH, Thomas EJ. Understanding diagnostic errors in medicine: a lesson from aviation. *Qual Health Saf Care* 2006;15:159-64.

230. Gensini GF, Fabbri LM, Fini M, Nozzoli C. La Medicina della complessità: BPCO e comorbidità. Firenze: Firenze University Press, 2010.

231. Carmel M, Martin CM, Sturmberg JP. General practice - chaos, complexity and innovation. *MJA* 2005;183:106-9.

232. Simoons ML, Deckers JW. Intensive LDL lowering therapy for prevention of recurrent cardiovascular events: a word of caution. *Eur Heart J* 2016;37:520-3.

233. Candrilli SD, Kuznik A, Mendys PM, Wilson DJ. Prevalence and coexistence of cardiovascular comorbidities among the US dyslipidemic population aged ≥ 65 years by lipid-lowering medication use status. *Postgrad Med* 2010;122:142-9.

234. Rodriguez F, Olufade T, Heithoff K, Friedman HS, Navaratnam P, Foody JM. Frequency of high-risk patients not receiving high-potency statin (from a large managed care database). *Am J Cardiol* 2015;115:190-5.

235. Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E, et al. Low rates of both lipid-lowering therapy use and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in individuals at high-risk for cardiovascular disease across Europe. *PLoS One* 2015;10:e0115270.

236. Stone NJ, Lloyd-Jones DM. Lowering LDL cholesterol is good, but how and in whom? *N Engl J Med* 2015;372:1564-5.

237. Aguiar C, Alegria E, Bonadonna RC, et al. A review of the evidence on reducing macrovascular risk in patients with atherogenic dyslipidaemia: a report from an expert consensus meeting on the role of fenofibrate-statin combination therapy. *Atheroscler Suppl* 2015;19:1-12.

238. Wilson PW, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and

mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988;8:737-41.

239. Assmann G, Schulte H, von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis* 1996;124(Suppl):S11-20.

240. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.

241. Grundy SM, Hansen B, Smith SC Jr, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004;109:551-6.

242. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-8.

243. Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Saf* 2015;38:519-26.

244. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J* 2016;37:536-45.

245. Gaudet D, Kereiakes DJ, McKenney JM, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). *Am J Cardiol* 2014;114:711-5.

246. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1278-88.

247. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-220.

248. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. PROspective Study of Pravastatin in

the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.

249. Savarese G, Gotto AM Jr, Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.

250. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.

251. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.

252. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical Bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.

253. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M, et al. Position paper ANMCO: Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine. *G Ital Cardiol* 2016;17:447-55.

254. Anderson GF, Chu E. Expanding priorities - confronting chronic disease in countries with low income. *N Engl J Med* 2007;356:209-11.

255. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.

256. Giannakouris K. Ageing characterises the demographic perspectives of the European societies. *Eurostat, Statistics in focus* 72/2008.

257. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al.; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty-two European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121-37.

258. Maggioni AP, Cinconze E, Rossi E, et al. Outcomes, health costs and use of statins in 6226 patients admitted in 2011 for an acute coronary syndrome (ACS) occurring in a large community setting of 2,989,512 subjects. Presented at ISPOR 18th Annual European Congress. Milan, Italy, 7-11 November 2015.

259. Maggioni AP, Cinconze E, Rossi E, et al. Costs and outcomes of patients admitted for a cardiovascular ischemic disease in a large community setting of 2,989,512 subjects of the Italian National Health Ser-

vice (NHS). Presented at ISPOR 18th Annual European Congress. Milan, Italy, 7-11 November 2015.

260. Il Sole-24 Ore. Info Data Blog, 8/4/2015. Sanità, la spesa pubblica pro capite scende a 1816 euro. E nelle regioni? <http://www.infodata.ilsole24ore.com/2015/04/08/sanita-spesa-pubblica-pro-capite-scende-a-1816-euro-e-nelle-regioni/> [accessed May 16, 2016].

261. Lazar LD, Pletcher MJ, Coxon PG, et al. Effectiveness of statin therapy for primary prevention in a low-cost statin era. *Circulation* 2011;124:146-53.

262. Comparative effectiveness Public Advisory Council (CEPAC) and Institute for Clinical and Economic Review (ICER) Review. PCSK9 inhibitors for treatment of high cholesterol: effectiveness, value, and value-based price benchmarks draft report. Final Report. November 24, 2015.

263. Navarese EP, Kolodziejczak M, Shulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;163:40-51.

264. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Arca M: Il raggiungimento dei livelli di colesterole LDL nella pratica clinica. Risultati dello studio STAR (Statins Target Assessment in Real Practice). *Monaldi Arch Chest* 2011;76:160-7.

265. Griffo R, Ambrosetti M, Tramarin R, et al. Effective secondary prevention through cardiac rehabilitation and predictors of poor adherence to lifestyle modification and medication. Results of the ICAROS survey. *Int J Cardiol* 2013;167:1390-5.

