

PROVINCIA AUTONOMA DI BOLZANO

Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLE STATINE NELLA MEDICINA GENERALE STRATIFICATA PER ETA' E SESSO



Medici in Formazione

Dr.ssa Veronica Guerrato

Dr.ssa Martina Doliana

Tutor

Dr. Giuliano Piccoliori

Anno Accademico 2017/2020

INDICE

Elenco abbreviazioni	7
1. INTRODUZIONE	8
1.1 FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI	8
1.2 DISLIPIDEMIE	9
1.3 LA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE	10
1.4 LINEE GUIDA DI TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE	12
2. OBIETTIVI	13
3. MATERIALI E METODI	14
4. RISULTATI	16
5. COMMENTI	19
6. CONCLUSIONI	26
BIBLIOGRAFIA	28

ABSTRAKT (deutsche Fassung)

Hintergrund

Trotz der Verbesserung der Ergebnisse und der Mortalitätsrate (1), sind die Herz-Kreislaufkrankungen immer noch die weltweit führende Ursache für Morbidität und Mortalität (2). Um die Auswirkungen der Herz-Kreislaufkrankungen in der Allgemeinbevölkerung zu minimieren, wären präventive Maßnahmen sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch in der Einzelbevölkerung notwendig. Hierbei spielen die Allgemeinmediziner eine zentrale Rolle. Durch die Förderung eines gesunden Lebensstils, die Einschätzung und ein korrektes Management der individuellen Herz-Kreislauf-Risiken können diese dazu beitragen, die Inzidenz von Herz-Kreislaufkrankungen und die damit verbundenen Behinderungen und die Sterblichkeit zu verringern sowie gleichzeitig die damit einhergehenden direkten Kosten (Medikamente, Behandlungen) sowie die indirekten (Fehlzeiten auf Arbeit) eindämmen.

Zu den CV-Risikofaktoren gehören Alter, Geschlecht, Veranlagung, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Rauchen und Dyslipidaemie. Bezüglich letzterer wurden kürzlich im *European Heart Journal* ed *Atherosclerosis* neue Leitlinien der European Society of Cardiology veröffentlicht, welche auf der Grundlage des individuellen CV-Risikos neue LDL-Cholesterin-Zielwerte empfehlen. Trotz ihrer erwiesenen Wirksamkeit zur Verringerung von Morbidität und Mortalität, sind ihr Einsatz und ihre therapeutische Adhärenz suboptimal, wodurch die therapeutische Zielerreichung verfehlt wird. Diese Studie wurde entwickelt, um die aktuelle Lage in Südtirol einzuschätzen.

Ziel

Ziel dieser Studie war die Einschätzung der Prävalenz von Patienten mit Statintherapie, der Prävalenz von Patienten die Statine in der Primärprävention einnehmen, der Verordnungsanpassung von Statine in der Primärprävention auf der Grundlage des individuellen CV Risikos (mit anschließendem Vergleich Stadt/Peripherie), der Erreichung des LDL-Cholesterin Zielwertes gemäß NOTA 13 und der therapeutischen Adhärenz sowie die Suche nach kritischen Positionen bezüglich der neusten ESC Richtlinien 2019.

Methodik

Als Probanden wurden jeweils die Patienten eines Hausarztes in der Stadt und auf dem Land gewählt, welche mit Statinen in Behandlung sind. Die erforderlichen Daten für die Durchführung der Studie wurden aus den elektronischen klinischen Akten entnommen. Es wurden Patienten gewählt, die in der Primärprävention in den letzten 5 Jahren Statine in Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidmodifizierenden Medikamenten eingenommen haben.

Ergebnis

Aus den Ergebnissen dieser Studie konnten wir feststellen, dass Statine sowohl in der Stadt als auch auf dem Land in angemessener Weise verordnet werden und der Therapieplan überdurchschnittlicheingehalten wird. Die therapeutische Zielerreichung erweist sich bei Patienten der Primärprävention immer noch suboptimal.

Schlussfolgerung

Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer intensiven Arbeit, die noch geleistet werden muss, um sich an die neuen, niedrigeren therapeutischen Ziele, die in den neuen ESC-Leitlinien 2019 festgelegt wurden, anzupassen. Auch wenn bislang noch nicht ausreichend Daten vorliegen, um die Behauptung aufstellen zu können, dass die Idee "lower is better" mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität verbunden ist. Die kommenden Jahre werden ausschlaggebend sein, um zu definieren, ob die Erweiterung der Verordnungskriterien, wie sie in den letzten ESC-Leitlinien definiert sind, zu einer Verringerung der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten in Primärprävention führen wird oder nicht.

ABSTRACT (Versione italiana)

Scenario

Nonostante i miglioramenti degli outcome e del tasso di mortalità (1), le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano tutt'oggi, a livello mondiale, la principale causa di morbilità e mortalità (2). Per minimizzare l'impatto delle malattie CV sulla popolazione generale sarebbe necessario implementare le misure preventive sia a livello di popolazione generale che a livello di popolazione individuale. A tale scopo, un ruolo di fondamentale importanza è svolta dai Medici di Medicina Generale (MMG), i quali, tramite la promozione di uno stile di vita sano, la valutazione e la corretta gestione del rischio cardiovascolare (CV) individuale, permetterebbero di ridurre l'incidenza delle MCV con conseguente riduzione della disabilità e della mortalità ad esse legate oltre a contenere i costi diretti (farmaci, trattamenti interventistici e riabilitazione) e indiretti (assenza dal lavoro) ad esse associati. Tra i fattori di rischio CV si annoverano l'età, il sesso, la familiarità, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, il fumo di sigaretta e le dislipidemie. Riguardo a queste ultime sono state recentemente pubblicate sulla rivista *European Heart Journal* ed *Atherosclerosis* nuove linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC, European Society of Cardiology) che in base al rischio CV individuale raccomanda nuovi target di colesterolo-LDL, raggiungibili, in base alla riduzione percentuale desiderata, tramite modifiche dello stile di vita o, in alternativa, farmaci ipolipemizzanti, tra cui i più importanti sono le statine. Nonostante la comprovata efficacia nel ridurre morbilità e mortalità, il loro uso e l'aderenza terapeutica sono subottimali, conducendo ad un mancato raggiungimento dei target terapeutici. Per valutare la situazione in Alto Adige si è progettato questo studio.

Obiettivi

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la prevalenza di pazienti in terapia con statine, la prevalenza di pazienti che assumono statine in prevenzione primaria, l'appropriatezza prescrittiva delle statine nei pazienti in prevenzione primaria sulla base del rischio CV individuale (con successivo confronto città/periferia), il raggiungimento del target di colesterolo-LDL previsto dalla NOTA

13, l'aderenza terapeutica e la ricerca delle posizioni critiche riguardo le ultime linee guida ESC 2019.

Materiali e metodi

Come campione statistico sono stati scelti pazienti di un MMG operante in città ed uno in periferia (intesa come valli e centri minori) in trattamento con statine. I dati necessari per l'esecuzione dello studio sono stati estratti dalle Cartelle Cliniche Elettroniche. Sono stati selezionati i pazienti che, in prevenzione primaria, negli ultimi 5 anni hanno assunto statine in monoterapia o in associazione con altri farmaci modificatori di lipidi.

Risultati

Dai risultati di questo studio abbiamo potuto constatare come le statine vengano prescritte in maniera appropriata sia in città che in periferia e come l'aderenza nelle realtà osservate risulti essere superiore alla media nazionale. Il raggiungimento dei target terapeutici risulta invece ancora subottimale nei pazienti in prevenzione primaria.

Conclusioni

Si evidenzia così il grande lavoro che si dovrà affrontare per adeguarsi ai nuovi più bassi target terapeutici prefissati dalle nuove linee guida ESC 2019, sebbene non vi siano ancora dati sufficienti per affermare che l'idea "lower is better" sia associata ad una riduzione significativa della mortalità. I prossimi anni saranno fondamentali per definire se l'allargamento dei criteri prescrittivi, definito dalle ultime linee guida ESC, determinerà o meno una riduzione della mortalità cardiovascolare nei pazienti in prevenzione primaria.

Elenco abbreviazioni

ASCVD	Atherosclerotic Cardiovascular Disease
CK	Creatininchinasi
CKD	malattia renale cronica
ESC	European Society of Cardiology
HMA-CoA	3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A
LDL-R	Recettore per le LDL
MMG	Medico di Medicina Generale
MCV	Malattie cardiovascolari
PKSK9	Proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9
RCT	Trial clinici randomizzati e controllati
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SREBPs	Sterol Regulatory Element Binding Proteins
TIA	Attacco Ischemico Transitorio

1. INTRODUZIONE

Nonostante i miglioramenti degli outcome e del tasso di mortalità (1), le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano tutt'oggi, a livello mondiale, la principale causa di morbilità e mortalità (2), attestandosi in Europa a più di 4,3 milioni di morti all'anno, corrispondente al 48% di tutti i decessi (54% per le donne, 43% per gli uomini) (1,2). In Italia la mortalità per MCV si attese intorno al 44% (1), in linea ai dati a livello mondiale. Alla base della MCV intesa come cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare ed arteriopatia periferica, troviamo l'aterosclerosi. Si tratta di una patologia infiammatoria cronica focale a lenta evoluzione che interessa l'intima dei vasi arteriosi di medio e grosso calibro caratterizzata da un ispessimento della parete dei vasi per proliferazione di cellule muscolari lisce, deposizione di nuova matrice cellulare e lipidi (3).

1.1 FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

La MCV su base aterosclerotica si associa a numerosi fattori di rischio, tra i quali i più importanti sono (4): l'età, il sesso, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la dislipidemia, il fumo di sigaretta, e non ultima la familiarità.

Uno studio comparativo tra i primi tre studi della European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events (EUROASPIRE) (5) svoltosi tra il 1999 e il 2007 (I 1995-1996, II 1999-2000, III 2006-2007) ha evidenziato come, in oltre 10 anni di medicina preventiva, il controllo e la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare siano ancora sub-ottimali. L'unico campo in cui vi è stato un miglioramento significativo, sebbene con raggiungimento del target terapeutico ancora insoddisfacente, è quello del controllo delle dislipidemie.

1. 2 DISLIPIDEMIE

Le dislipidemie sono un'insieme di condizioni caratterizzate da elevati valori di colesterolo totale (> 200mg/dL), colesterolo LDL (> 115mg/dL) e/o trigliceridi (> 115mg/dL) associati a ridotti valori di colesterolo HDL (< 45mg/dL nelle donne, < 40mg/dL negli uomini). Tali disordini possono essere di tipo primitivo o secondario a condizioni patologiche sottostanti. Quelle di tipo primitivo, che possono essere di origine mono- o poligenetica, sono quelle che traggono beneficio da un trattamento ipolipemizzante, mentre in quelle secondarie la terapia si basa sul trattamento della patologia primitiva sottostante (Tabella I).

Ipertrigliceridemia	Ipercolesterolemia	↑ Colesterolo e Trigliceridi	↓ HDL
Disordini Primitivi			
Deficit LPL Deficit ApoC2 Ipertrigliceridemia Familiare Disbetalipoproteinemia	Ipercolesterolemia Familiare Difetto Familiare di ApoB100 Ipercolesterolemia Poligenica Sitosterolemia	Iperlipidemia Familiare Combinata Disbetalipoproteinemia	Ipoalfalipoproteinemia Familiare Mutazione di ApoA1 Deficit LCAT Deficit ABCA1
Disordini Secondari			
Diabete Mellito Ipotiroidismo Diete ad elevato contenuto di carboidrati Insufficienza Renale Obesità/Insulino Resistenza Estrogeni Etanolo B-bloccanti Inibitori di Proteasi Glucocorticoidi Retinoidi Resine sequestranti gli acidi biliari Antipsicotici Lipodistrofie Tiazidici	Ipotiroidismo Patologia epatica ostruttiva Sindrome Nefrotica Tiazidici	Diabete Mellito Ipotiroidismo Glucocorticoidi Immunosoppressori Inibitori di Proteasi Sindrome Nefrosica Lipodistrofie	Steroidi Anabolizzanti Retinoidi

Tabella I: Diagnosi differenziale di Iperlipidemie e Dislipidemie Williams Textbook of Endocrinology 12e, 2011.

Nell'ambito della Medicina Generale italiana la prevalenza della dislipidemia è del 16%, con valori più elevati nel Nord Italia e nel sesso femminile. Tale condizione patologica, la cui frequenza aumenta all'aumentare dell'età, presenta un picco di incidenza tra i 66 ed i 75 anni. In questa fascia d'età la prevalenza si aggira intorno a valori pari a al 34,5%. L'ipercolesterolemia poligenica rappresenta la forma più frequente di dislipidemia, con una prevalenza pari al 14,6% (6) (Tabella II).

	Dislipidemia	<i>Ipercolesterolemia poligenica</i>	<i>Dislipidemia familiare</i>	<i>Altre dislipidemie*</i>
	Prevalenza (%)			
ANALISI GEOGRAFICA				
Nord	16,3	15,0	1,2	0,2
Centro	14,9	13,7	1,1	0,3
Sud e isole	16,1	14,5	1,6	0,3
ANALISI PER GENERE				
Maschi	15,4	13,9	1,2	0,4
Femmine	16,5	15,2	1,4	0,1
ANALISI PER ETA'				
≤45	3,4	2,9	0,5	0,1
46-65	18,7	16,7	1,9	0,4
66-75	34,5	32,2	2,2	0,5
>75	30,3	28,7	1,4	0,4
Totale	16,0	14,6	1,3	0,3

* Altre dislipidemie: disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci

Tabella II: Prevalenza di dislipidemia sul totale della popolazione assistibile e distribuzione nelle sue diverse forme in Italia (Rapporto OsMed anno 2015).

1.3 LA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

Ad oggi i farmaci ipolipemizzanti disponibili sul mercato sono numerosi, ma quelli di elezione appartengono alla classe delle statine, inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMA-CoA) reduttasi, apprezzate soprattutto per la loro buona tollerabilità (7). Il principale effetto di tale classe di farmaci è legata alla inibizione competitiva della HMG-CoA riduttasi, enzima chiave della via biosintetica del colesterolo, che ne determina una riduzione della sintesi endogena a livello epatico (8). La ridotta disponibilità di colesterolo intracellulare determina l'attivazione di una proteasi la quale agendo sulle Sterol Regulatory Element Binding Proteins (SREBPs) ne determina la traslocazione a livello nucleare dove

inducono un aumento dell'espressione genica del recettore per le LDL (LDL-R). Ne deriva un aumento del numero di LDL-R sulla superficie degli epatociti con conseguente aumentata rimozione delle LDL circolanti e consensuale riduzione dei loro livelli plasmatici (9). Le statine presenti sul mercato differiscono fra loro per potenza dose-correlata nel diminuire i livelli di C-LDL, sebbene a dosi equipotenti inducano riduzioni simili di C-LDL. Le statine a bassa potenza (simvastatina 10-40mg, pravastatina 40-80mg, fluvastatina 20-80mg, atorvastatina 10mg) sono in grado di portare a riduzioni di C-LDL fino al 40%, mentre quelle ad alta potenza (atorvastatina 20-80mg, rosuvastatina 10-40mg) oltre tale percentuale (10). Studi angiografici hanno dimostrato come questi farmaci siano in grado di rallentare la progressione delle placche aterosclerotiche, di farle regredire e di impedire la formazione di altre (11). Tale effetto sarebbe alla base della riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare rilevata in molti studi clinici (WOSCOPS, AFCAPS/ TexCAPS, 4S, CARE, LIPID) (12-16). Tuttavia il loro uso non è privo di effetti collaterali. Quelli più comunemente osservati (disturbi gastrointestinali, cefalea, eruzioni cutanee, mialgia, debolezza muscolare) sono relativamente modesti e spesso transitori. Quelli più importanti si verificano a carico di fegato e muscolatura scheletrica (17). La tossicità epatica si manifesta sotto forma di rialzo asintomatico delle transaminasi, con incidenza pari all'1%. Questi aumenti sono dose-dipendenti e simili tra tutte le statine. Qualora l'incremento sia pari ad almeno 3 volte i limiti superiori di normalità l'assunzione delle statine andrà interrotta, e, se la variazione era realmente causata dal farmaco, si assisterà ad una normalizzazione dei valori di laboratorio nell'arco di 2-3 mesi. (18). A livello della muscolatura scheletrica possono causare mialgia, debolezza muscolare nonché rabdomiolisi, condizione potenzialmente fatale caratterizzata da un rialzo dei valori di creatininchinasi (CK) pari ad almeno 10 volte i limiti superiori di normalità (19), mioglobinemia e mioglobinuria che possono portare ad insufficienza renale acuta (20). L'uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP3A4 o di suoi substrati aumenta il rischio di miopatia, probabilmente attraverso l'inibizione del metabolismo delle statine con conseguente aumento della loro concentrazione plasmatica (21). Questo spiega il motivo per cui in corso di terapia con statine viene raccomandato un monitoraggio regolare delle

transaminasi e della CK. In caso di intolleranza alle statine viene raccomandato l'uso di ezetimibe in monoterapia o in associazione a statine a basso dosaggio. Pazienti resistenti o intolleranti alla terapia convenzionale, in pazienti per i quali l'uso di statine è controindicato e in coloro non adeguatamente controllati nonostante terapia ipocolesterolemizzante massimale o terapia di associazione con ezetimibe possono trarre beneficio dal anticorpo monoclonale anti-PCSK9 (Evolocumab) in combinazione con ezetimibe. La PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9) è una proteina che regola i livelli di C-LDL circolanti in quanto legandosi ai LDL-R ne promuove la precoce degradazione. Questo comporta un minor numero di recettori espressi a livello epatico e un maggiore livello di LDL circolanti. Questi anticorpi legandosi alla proteina PCSK9 aumentano il numero di LDL-R e riducono quindi i livelli di LDL-C circolante (di ca. il 60-70%). In associazione a statine ed ezetimibe, gli anticorpi anti-PCSK9 hanno dimostrato essere in grado di ridurre i livelli di LDL-C circolanti di più del 70% (22). L'effetto ipocolesterolemizzante si mantiene pressoché invariato per tutto il periodo di somministrazione (23).

1. 4 LINEE GUIDA DI TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE

In base alla categoria di rischio a cui appartiene il paziente e la riduzione percentuale di colesterolo-LDL desiderata si protenderà per un tentativo di modifica dello stile di vita per 6 mesi o, in combinazione, l'inizio di una terapia ipolipemizzante.

Nel 2019 sono state pubblicate sulla rivista *European Heart Journal* ed *Atherosclerosis* le nuove linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC, European Society of Cardiology) delle dislipidemie che raccomanda nuovi target di C-LDL in base al rischio CV individuale stimato utilizzando il sistema SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Tale sistema, rappresentativo della popolazione europea (26) permette di stimare il rischio di evento cardiovascolare fatale a 10 anni tenendo conto del sesso, dei livelli di colesterolo totale, dell'abitudine al fumo e dei valori di pressione arteriosa. Secondo tale sistema tutti i soggetti con malattia cardiovascolare documentata, diabete mellito con danno d'organo, o almeno 3 fattori di rischio maggiori, o DM-I da più di 20 anni,

insufficienza renale cronica grave (eGFR < 15-30 ml/min/1.73m²) o SCORE > 10% vanno considerati pazienti a rischio CV molto alto. Pazienti con SCORE compreso tra 5-10%, nefropatia moderata (eGFR tra 30-59ml/min/1.73m²), singoli fattori di rischio marcatamente elevati, in particolare colesterolo totale > 8mmol/l (> 310mg/dl), LDL-colesterolo > 4,0mmol/l (> 190mg/dl), ipertensione arteriosa di grado 3 (PA > 180/110mmHg), ipercolesterolemia familiare, diabete mellito (DM) senza danno d'organo con durata del DM ≥ 10 anni o altri fattori di rischio aggiuntivi vanno considerati ad alto rischio. Pazienti a rischio moderato sono soggetti con rischio SCORE a 10 anni compreso tra 1 e 5% e ipertensione di grado 2. Pazienti con SCORE a 10 anni < 1% vengono considerati a basso rischio. Secondo le nuove linee guida ESC il target di colesterolo-LDL per pazienti a rischio molto elevato e' < 55%. Per i pazienti a rischio elevato < 70mg/dl. Nei soggetti a rischio moderato è previsto un target < 115mg/dl mentre nei pazienti a rischio basso < 113mg/dl. Si tratta di target più bassi rispetto a quelli previsti dalla Nota 13 allineata alle vecchie Linee Guida ESC 2012.

2. OBIETTIVI

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la prevalenza di pazienti in terapia con statine, la prevalenza di pazienti che assumono statine in prevenzione primaria, l'appropriatezza prescrittiva delle statine nei pazienti in prevenzione primaria sulla base del rischio CV individuale (con successivo confronto città/periferia), il raggiungimento del target di colesterolo-LDL previsto dalla NOTA 13, l'aderenza terapeutica e la ricerca delle posizioni critiche riguardo le ultime linee guida ESC 2019.

3. MATERIALI E METODI

Come campione statistico abbiamo scelto i pazienti di un Medico di Medicina Generale operante in città ed uno in periferia (intesa come valli e centri minori). Per svolgere lo studio abbiamo estratto i dati da MilleWin utilizzando Milleutilità. Inizialmente abbiamo selezionato i pazienti che negli ultimi 5 anni hanno assunto statine in monoterapia o in associazione con altri farmaci ipolipemizzanti. Successivamente abbiamo selezionato coloro che assumevano tali farmaci in prevenzione primaria, ovvero pazienti con fattori di rischio CV ma che non avevano ancora sviluppato manifestazioni cliniche di MCV, intesa come cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare ed arteropatia periferica o che hanno già subito interventi di rivascolarizzazione coronarica o di tromboendarterectomia carotidea (28). In coloro che assumevano statine in prevenzione primaria è stato valutato: il Rischio Cardiovascolare Totale, ovvero la probabilità di sviluppare un evento CV fatale in un determinato arco di tempo (nel nostro caso a 10 anni) tenendo conto dell'effetto combinato dei diversi fattori di rischio del paziente (29) prima dell'inizio della terapia con statine, la classe di rischio cardiovascolare, il raggiungimento o meno del target terapeutico sulla base della classe di rischio di appartenenza e l'aderenza alla terapia analizzando la continuità prescritti nei database. Per il calcolo del Rischio Cardiovascolare Totale nei pazienti di età pari o inferiore ai 65 anni è stata utilizzata la Tabelle SCORE delle linee Guida ESC 2019 (27). Dal momento che l'Italia presenta un tasso di mortalità per patologia cardiovascolare inferiore a 150/100.000 abitanti (103,2/100.000 abitanti) (30) è stata utilizzata quella per i Paesi dell'Europa meridionale (Belgio, Francia, Grecia, Italia, Lussemburgo, Spagna, Svizzera e Portogallo) considerati a basso rischio (European low risk chart), come indicato dalle suddette linee guida (Figura 1).

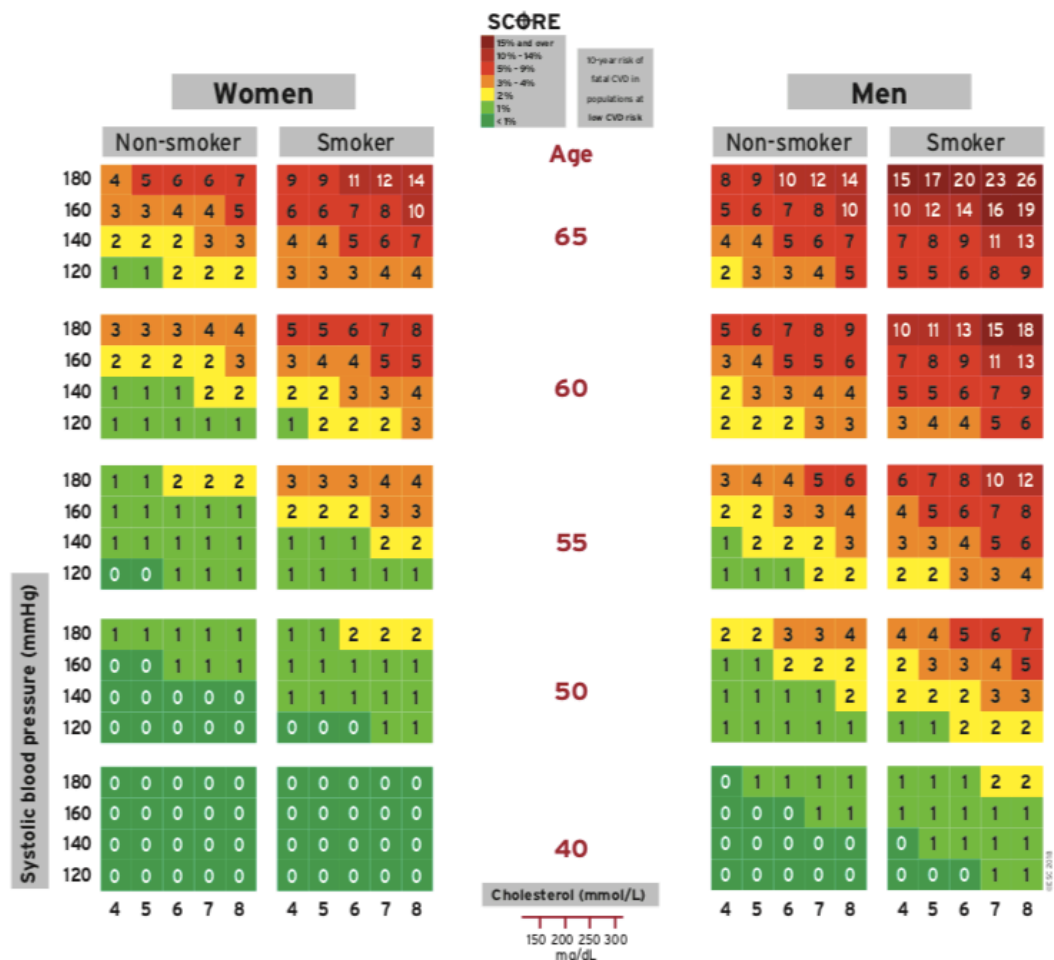


Figura 1: Tabella SCORE Europea a basso rischio.

Per i pazienti di età superiore ai 65 anni abbiamo utilizzato il calcolatore ESC SCORE integrato nel programma MilleWin, tenendo in considerazione il fatto che tali pazienti potrebbero avere un rischio più elevato di quello calcolato. Per i pazienti con documentata malattia cardiovascolare aterosclerotica (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD), DM di tipo 1 o 2, singoli fattori di rischio marcatamente elevati o malattia renale cronica (chronic kidney disease, CKD), che generalmente hanno un Rischio Cardiovascolare Totale molto elevato, non è stato calcolato il rischio CV totale in quanto considerati da principio ad alto rischio. Una volta stabilito il rischio cardiovascolare totale a 10 anni abbiamo suddiviso i pazienti nelle 4 categorie di rischio elencate nella nota 13 (Tabella IV) e ne abbiamo valutato il raggiungimento del target terapeutico in base alla classe di rischio.

NOTA 13 AIFA	
Categorie di Rischio	Target Terapeutico
Pazienti con rischio medio: score 2-3%	Colesterolo LDL <130 mg/dL
Pazienti con rischio moderato: score 4-5%	Colesterolo LDL <115 mg/dL
Pazienti con rischio alto: score 6-9%	Colesterolo LDL <100 mg/dL
Pazienti con rischio alto: score \geq 10%	Colesterolo LDL <70 mg/dL

Tabella IV: Categorie di rischio elencate nella nota 13.

4. RISULTATI

I criteri di inclusione applicati allo studio prevedevano: (1) l'assunzione di statine da più di un anno; (2) la presenza dei dati necessari al calcolo del rischio cardiovascolare totale prima di iniziare la terapia ipolipemizzante, (3) la presenza di valori colesterolo LDL successivi all'inizio della terapia con statine, in modo da poter valutare il raggiungimento del Target Terapeutico. Sono stati esclusi dal campione statistico (DropOut): (1) Pazienti che hanno interrotto l'assunzione di statine, (2) Pazienti che dopo aver iniziato ad assumere statine non hanno più fatto esami ematochimici di controllo, (3) Pazienti deceduti.

PREVALENZA DI PAZIENTI IN TERAPIA CON STATINE IN PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Tra i pazienti del Medico di Medicina Generale operante in città, 243 su 2234 pazienti (10,88%) assumevano statine, 8 non avevano dati sufficienti per calcolare il rischio cardiovascolare o il raggiungimento del target, 25 hanno interrotto l'assunzione del farmaco mentre 15 non hanno più eseguito un dosaggio di colesterolo-LDL di controllo con DropOut di 48 pazienti, pari al 19,78% del campione statistico.

Dei 195 pazienti (8,73%) che sono stati eleggibili per l'inclusione nello studio, 115 pazienti (58,97%) assumevano statine in prevenzione primaria, mentre 80 pazienti (41,03%) in prevenzione secondaria.

In periferia 173 su 1703 pazienti (10,16%) assumevano statine, 2 non avevano dati sufficienti per calcolare il rischio cardiovascolare o il raggiungimento del target, 11 hanno interrotto l'assunzione del farmaco mentre 5 non hanno più eseguito un dosaggio di colesterolo-LDL di controllo con DropOut di 18 pazienti, pari al 10,40% del campione statistico.

Dei 155 pazienti (9,01%) che sono stati eleggibili per l'inclusione nello studio, 88 pazienti (56,67%) assumevano statine in prevenzione primaria, mentre 67 pazienti (43,23%) in prevenzione secondaria.

STRATIFICAZIONE IN BASE ALL'ETA'

	≤ 65 anni	65 - 75 anni	75 - 84 anni	≥ 85 anni
CITTA'	15 pz (13,04%)	40 pz (34,78%)	51 pz (44,35%)	9 pz (7,83%)
PERIFERIA	25 pz (28,41%)	30 pz (34,09%)	28 pz (31,82%)	5 pz (5,68%)

PREVALENZA DEI FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARI

Tra i pazienti del Medico di Medicina Generale operante in città

- età: 80 pazienti > 70 anni (69,57%)
- sesso: 48 pazienti di sesso maschile (41,73%)
- familiarità: 7 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare (6,09%)
- Ipertensione arteriosa: 98 pazienti (85,22%)
- diabete mellito: 42 pazienti (36,52%)
- fumo di sigaretta: 38 pazienti (33,04%)
- dislipidemia: 95 pazienti (82,6%)

In periferia invece:

- età: 46 pazienti >70 anni (52,27%)
- sesso: 36 pazienti di sesso maschile(40,91%)
- familiarità: 5 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare(5,68%)
- Ipertensione arteriosa: 52 pazienti (59,09%)
- diabete mellito: 21 pazienti (23,86%)
- fumo di sigaretta: 32 pazienti (36,36%)
- dislipidemia: 54 pazienti (61,36%)

La maggior parte dei pazienti presentava più di un fattore di rischio.

CLASSE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Tra i pazienti del Medico di Medicina Generale operante in città:

Pazienti a rischio molto alto (SCORE > 10%): 86 pazienti (74,78%)

Pazienti a rischio alto (SCORE tra 5 e 10%): 16 pazienti (13,91%)

Pazienti a rischio moderato (SCORE tra 4-5%): 4 pazienti (3,48%)

Pazienti a rischio medio (SCORE tra 2 - 3 %): 8 pazienti (6,96%)

Pazienti a basso rischio (SCORE < 1%): 1 paziente (0,87%)

Invece in periferia:

Pazienti a rischio molto alto (SCORE > 10%): 44 pazienti (50%)

Pazienti a rischio alto (SCORE tra 5 e 10%): 16 pazienti (18,18%)

Pazienti a rischio moderato (SCORE tra 4-5%): 14 pazienti (15,91%)

Pazienti a rischio medio (SCORE tra 2 - 3 %): 14 pazienti (15,91%)

Pazienti a basso rischio (SCORE < 1%): nessuno

APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E RAGGIUNGIMENTO DEL TARGET

Tra i pazienti del Medico di Medicina Generale operante in città, solo ad un paziente erano state prescritte le statine in maniera non appropriata; 50 pazienti (43%) avevano raggiunto il target terapeutico mentre 65 pazienti (57%) non erano in range. In periferia a tutti i pazienti inclusi nello studio le statine erano state prescritte in maniera appropriata; 34 pazienti (39%) erano in range, mentre 54 pazienti (61%) non avevano raggiunto il target terapeutico.

ADERENZA AL TRATTAMENTO

L'aderenza era pari al 75% in città mentre in periferia al 80%.

5. COMMENTI

Le statine: il ruolo negli anziani

L'uso delle statine in prevenzione primaria diminuisce con l'avanzare dell'età, nonostante le MCV rappresentino la principale causa di morte negli anziani. Tale fenomeno è legato in parte ad una riduzione della compliance alla terapia farmacologica e in parte alla riduzione della loro prescrizione in pazienti anziani. Questo può essere legato a diversi fattori fra cui: 1) l'incertezza della loro efficacia nel ridurre la morbilità e la mortalità CV, visto l'esiguo numero di pazienti di età superiore ai 75 anni inseriti nei trial clinici controllati randomizzati, 2) dubbi relativi alla sicurezza negli anziani i quali spesso hanno un'alterata farmacocinetica e sono in polifarmacoterapia la quale pone problemi di interazioni farmacologiche, 3) preoccupazioni riguardanti gli effetti collaterali specie quelli muscolari. Tra gli anziani tale fatto potrebbe ridurre la mobilità e quindi promuovere la sarcopenia. In base agli studi disponibili (48) mancano tuttavia prove concrete a tale favore. Gli aumenti delle transaminasi indotti dall'uso di statine di solito si risolvono spontaneamente dopo riduzione della dose o interruzione della terapia. La comparsa di gravi danni epatici è estremamente rara. Il rischio leggermente aumentato di diabete sembra non avere alcun significato clinico negli anziani. Non ci sono attualmente prove che suggeriscano che bassi livelli di colesterolo siano associati ad un deterioramento cognitivo.

Lo studio PROSPER, PROspective Study of Pravastatin in Elderly at Risk (41) si è occupato di sopperire alla carenza di dati relativamente alla prevenzione primaria, dimostrando come in oltre 5000 soggetti di età compresa tra i 70 e gli 82 anni, le statine fossero efficaci nel ridurre le concentrazioni di colesterolo LDL e nel ridurre l'incidenza di eventi coronarici, ma non cerebrovascolari. Quest'ultimo risultato è stato ricondotto alla brevità dello studio (3 anni), in quanto altre ricerche hanno dimostrato come i benefici delle statine, relativamente all'ictus, siano evidenziabili solo oltre i 3 anni di trattamento (42). Dati i risultati dello studio PROSPER, viene suggerita l'estensione dell'utilizzo delle statine anche agli anziani (41), valutando sempre il rapporto rischio/beneficio da caso a caso, tenendo a mente l'aspettativa di vita, la classe di rischio del paziente e le possibili interazioni farmacologiche del paziente.

L'insoddisfacente raggiungimento del target terapeutico ed i principali determinanti

Non sempre vi è tra i medici una corretta percezione dell'impatto dei diversi fattori di rischio sullo sviluppo della dislipidemia, od una corretta nozione delle attuali linee guida, e ciò può riflettersi in un sottotrattamento, ed un conseguente ridotto raggiungimento del target terapeutico (42). Nello studio CEPHEUS (43) è emerso come al 70% dei pazienti siano stati prescritti gli stessi dosaggi di statine per diversi anni, senza variazioni. Maggioni et al. (44) hanno evidenziato come i dosaggi di statine utilizzati nella pratica clinica siano lontani da quelli necessari per raggiungere i livelli di colesterolo LDL raccomandati dalle linee guida. Degli Espositi et al. (45) in un altro studio italiano sull'aderenza al trattamento con statine nella prevenzione secondaria, hanno rimarcato come l'utilizzo della terapia evidence-based rimanga sub ottimale. Nonostante la chiara indicazione, il 28,5% dei pazienti non è stato trattato con statine durante il ricovero per infarto miocardico, ed al 36,2% dei pazienti non è stata prescritta una statina al momento del ricovero. Inoltre il 57,6% dei pazienti seguiti a livello ambulatoriale non erano trattati con statine, erano utilizzatori occasionali o sottoutilizzatori. Il sottoutilizzo di statine efficaci, la prescrizione di dosaggi inferiori a quelli raccomandati e la mancata variazione dei dosaggi prescritti possono contribuire ad ridotto

raggiungimento del target terapeutico di colesterolo LDL (43,46). Il sottotrattamento dell'ipercolesterolemia, particolarmente nei soggetti a più alto rischio cardiovascolare, rappresenta una problematica attuale e largamente diffusa, che persiste nonostante l'aumentata prescrizione di farmaci ipocolesterolemizzanti.

Il problema del sottoutilizzo e della scarsa aderenza nella terapia con statine

Uno studio italiano eseguito da Ferrajolo et al. (49), svolto per identificare il pattern di utilizzo delle statine in Italia, ha evidenziato un trend in crescita nell'utilizzo di statine (prevalenza di utilizzo delle statine quasi raddoppiata tra il 2004 ed il 2010), nonché una progressiva riduzione dell'aderenza terapeutica durante i 4 anni di follow-up: aderenza pari al 43,1% al sesto mese di terapia, fino ad arrivare al 26,1% al quarantottesimo mese di terapia. Maggioni et al. (50) in uno studio più recente, eseguito sulle schede di dimissione ospedaliera e sui database di prescrizione di sette autorità sanitarie locali di diverse regioni italiane, ha evidenziato un tasso di aderenza al trattamento con statine (definita come continuità prescrittiva) pari al 67% circa, durante l'anno di follow-up in seguito ad un ricovero per sindrome coronarica acuta. Infine dall'ultimo rapporto OsMed del 2015 (8) sono emersi nella popolazione in trattamento con statine tassi di aderenza compresi tra il 30% ed il 45%. L'aderenza è risultata più elevata tra i soggetti con rischio cardiovascolare "molto alto" (45,9%), riducendosi progressivamente al diminuire del rischio, fino ad arrivare al 30,2% tra i soggetti con rischio "medio". In tutti i casi si è registrata un'aderenza più elevata nel Sud Italia, nelle Isole, nel Centro Italia e nella popolazione maschile. L'aderenza aumenta inoltre all'aumentare dell'età, mantenendo un trend in ascesa fino a circa gli ottant'anni, presentando poi una deflessione nelle fasce di età più avanzate (**Figura 2**).

	Medio (score 2-3%)	Moderato (score 4-5%)	Alto (score >5%<10% o patologie a rischio*)	Molto alto (score >10% o patologie ad alto rischio**)
Aderenza terapeutica (%)				
ANALISI GEOGRAFICA				
Nord	26,9	27,6	29,4	44,9
Centro	32,3	27,4	35,0	45,2
Sud e isole	34,4	36,3	37,6	47,0
ANALISI PER GENERE				
Maschi	30,9	30,1	34,8	48,9
Femmine	29,2	32,2	32,2	40,9
ANALISI PER ETÀ				
≤40	-	-	-	-
41-50	16,3	-	32,6	45,8
51-60	28,8	29,1	31,9	45,1
61-70	31,3	31,0	35,4	46,6
71-80	-	-	-	-
>80	-	-	-	-

Figura 2: Aderenza (%) al trattamento ipolipemizzante tra i soggetti affetti da Ipercolesterolemia poligenica suddivisi per rischio cardiovascolare (secondo Nota AIFA 13) Rapporto OsMed anno 2015

Nuovi target

La “nuova” Nota 13 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale il 26 marzo 2013 modifica i criteri di rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti estendendo la possibilità di prescrizione a carico del SSN anche a soggetti a rischio medio (SCORE 2-3%, cioè rischio di evento fatale a 10 anni tra il 2 - 3 %) dopo modifica dello stile di vita per 6 mesi (31). Se in base alla vecchia nota 13 nella fascia di età fra i 40-79 anni il 22,1% dei soggetti rientrava nei criteri di rimborsabilità, con la “nuova” nota 13 questa percentuale passa al 32,7% con conseguente aumento della spesa pubblica (Tabella V).

	Vecchia nota 13		Nuova nota 13	
	Non in nota	In nota	Non in nota	In nota
Pazienti	4436	1260	3836	1860
rischio moderato	1834 (90%)	200 (10%)	1072 (53%)	962 (47%)
rischio alto		774 (100%)	142 (18%)	632 (82%)
rischio molto elevato		275 (100%)	9 (3%)	266 (97%)
* Campione tagliato escludendo 150 soggetti a rischio moderato-alto-molto elevato senza determinazione delle LDL, per dato assente (74) o per TG alti (76) (N totale: 5.696).				

Tabella V: Pazienti con diritto alla rimborsabilità in relazione alla classificazione del rischio. Vecchia nota 13 vs. nuova nota 13 (dati Studio CHECK).

Le nuove linee guida congiunte delle società europee di cardiologia (ESC) e dell'aterosclerosi (EAS) del 2019 risultano essere ancor più stringenti e allargano il loro uso. I target di C-LDL per i pazienti ad altissimo rischio (mortalità CV a 10 anni > 10%) è < 55 mg/dl, per quelli ad alto rischio (mortalità CV a 10 anni tra il 5-10%) < 70 mg/dl, a moderato rischio (mortalità CV a 10 anni tra l'1-5%) < 100 mg/dl, mentre per quelli a basso rischio (mortalità CV a 10 anni < 1%): LDL-colesterolo < 116 mg/dl. Unica eccezione è l'anziano (> 75 anni) per il quale il target è più basso. Il messaggio chiave delle linee guida ESC è "The lower the better". Se applicate significherebbe prescrivere statine alla maggioranza degli ultra65enni. Sebbene diversi studi clinici e metanalisi abbiano dimostrato che le statine sono in grado di ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare in pazienti con malattie CV accertate, il loro uso in prevenzione primaria, cioè in pazienti senza malattie cardiovascolari accertate è ad oggi ancora oggetto di discussione. Tanto più risulta controverso un approccio più aggressivo come quello proposto dalle linee guida ESC del 2019.

Dal 2014 ad oggi sono state pubblicate sei importanti linee guida sull'impiego delle statine in prevenzione primaria delle ASCVD: quelle della National Institute for Health and Care Excellence (NICE; 2014), del US Preventive Services Task Force (USPSTF; 2016), della Canadian Cardiovascular Society (CCS; 2016), della European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS; 2016 e 2019) e della American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA; 2018). Nonostante si basino sulle medesime evidenze cliniche, cambiano i target di C-LDL raccomandati in base al rischio CV totale individuale. Nell'ambito del Copenhagen General Population Study è stato eseguito uno studio osservazionale per stimare l'efficacia delle diverse linee guida. Per fare ciò è stato valutato Number Needed to Treat (NNT) ovvero il numero di pazienti da trattare in prevenzione primaria con statine per prevenire 1 evento ASCVD nell'arco dei successivi 10 anni. Lo studio includeva 45.750 persone danesi di età compresa tra i 40 e i 75 anni, per il 43% maschi, seguiti per una media di 10,8 anni. Al momento del loro arruolamento, avvenuto tra il 2003 e il 2009 nessuno di loro era affetto da ASCVD e assumeva statine. Durante il

follow-up sono stati registrati 4.156 eventi CV. Stando alle raccomandazioni delle diverse linee guida variava molto il numero di soggetti candidabili al trattamento con statine: il 44% secondo le linee guida CCS, il 42% secondo quelle del ACC/AHA, il 40% secondo le linee NICE, il 31% secondo le USPSTF e il 15% secondo le vecchie linee guida ESC/EAS. Il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento CV a 10 anni (NNT10) utilizzando rispettivamente statine a moderata ed alta intensità è stato rispettivamente 32 e 21 secondi i criteri CCS, 30 e 20 secondo i criteri ACC7ACH, 30 e 20 secondi i criteri NICE, 27 e 18 secondi i criteri USPSTF e 29 e 29 secondo i criteri ESC/EAS. In altre parole il NNT10 per prevenire un evento CV è molto simile applicando le diverse linee guida. Tuttavia, la percentuale stimata di eventi CV che si sarebbero potuti prevenire utilizzando le statine per 10 anni è stata del 34% applicando le linee guida CCS e ACC/AHA, 32% utilizzando quelle NICE, 27% quelle USPSTF e 13% quelle ESC/EAS. Pertanto le linee guida CCS, ACC/AHA e NICE, nonostante raccomandino l'uso di statine ad un maggiore numero di persone in prevenzione primaria, hanno un NNT10 simile alle linee guida USPSTF e ESC/EAS ma sono in grado di prevenire un maggior numero di eventi di quanto non facciano le linee guida USPSTF e ESC/EAS. Pertanto l'applicazione di linee guida più aggressive non si traduce in NNT più elevati rispetto alle linee guida meno aggressive, ma in un maggior numero assoluto di eventi evitati. In conclusione le linee guida sull'uso di statine da preferire nella pratica clinica nell'ottica di ridurre l'incidenza di eventi CV in prevenzione primaria sono quelle della CCS, ACC/AHA e NICE (32-34). Questi risultati sono in linea alla maggior parte delle meta-analisi condotte sull'uso di statine in prevenzione primaria. Secondo la meta-analisi di studi randomizzati che si sono concentrati sulla prevenzione primaria pubblicata sul BMJ nel 2009 l'uso di statine ha portato ad una riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori del 30% e di eventi cerebrovascolari del 19% durante un follow-up medio di 4.1 anni. In tale meta-analisi l'end point primario della meta-analisi era tutte le cause di mortalità. Gli end-point secondari erano gli eventi coronarici maggiori definiti come morte da malattia coronarica, IMA non fatale, eventi cerebrovascolari fatali e non fatali. In totale sono stati randomizzati 70388 partecipanti, di cui 35.138 sono stati assegnati a terapia con statine e 35.250 al

gruppo di controllo. L'età media era di 63 anni (range da 55,3 a 75 anni) con un follow-up medio di 4.1 anni (range da 1,9 a 5.3 anni). Il 34% dei partecipanti erano donne e il 23% era diabetico. Il livello medio di colesterolo LDL era di 3,63 mmol/l (140mg/dl). La riduzione media dei livelli di colesterolo totale è stata di 17,1%, di LDL-C del 25.6% (corrispondente a 0,93mmol/l; target medio di 104mg/dl) e trigliceridi di 9.3%. Complessivamente il 5,4% (1266/23 946) dei partecipanti nel gruppo di controllo ha avuto un evento coronarico maggiore in confronto al 4,1% (966/23 823) nel gruppo in trattamento con statine con una riduzione del rischio del 30% (odds ratio 0.70, 95% intervallo di confidenza 0.61 a 0.81). Il 2,3% (767/33-793) dei partecipanti al gruppo di controllo ha avuto un evento cerebrovascolare rispetto all'1,9% (627/33-683) del gruppo in terapia con statine, con una riduzione del rischio del 19% (0,81, 0,71-0,93). Il tasso annuale per i principali eventi cerebrovascolari con placebo è stato dello 0,6%. Il tasso annuale di mortalità per malattie coronariche con placebo è stato dello 0,3% (35). Da un'altra meta-analisi, che prendeva in considerazione 27 RCT, emerge che soggetti con un rischio di eventi CV inferiore al 10% a 5 anni, la riduzione di 1mmol/l del C-LDL previene nell'arco di 5 anni 11 eventi vascolari maggiori (IMA non fatale, morte coronarica, interventi di rivascolarizzazione, ictus) ogni 1000 individui trattati (36). Pertanto la modalità del trattamento con statine e il beneficio atteso in prevenzione primaria sono tuttora motivo di discussione. In un'altra analisi è stata fornita una solida evidenza che abbassamenti del C-LDL in prevenzione primaria sia in grado di prevenire malattie CV tra individui con elevazione di LDL \geq 190mg/dl senza malattie CV preesistenti. Tra gli individui con C-LDL \geq 190mg/dl, la pravastatina ha ridotto il rischio di cardiopatie coronariche e di gravi eventi cardiovascolari del 27% durante la fase iniziale dello studio e il rischio di morte per malattie coronariche, morte cardiovascolare e mortalità totale rispettivamente del 28%, 25% e 18% su un totale di 20 anni di follow-up (37). In una metanalisi condotta della Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration di 5 trial clinici randomizzati e controllati (RCT) in cui l'obiettivo era quello di valutare la sicurezza e l'efficacia di un approccio più aggressivo nell'abbassamento del colesterolo LDL con terapia con statine, è stato evidenziato che rispetto ai regimi meno intensivi, quelli più intensivi producono in modo

sicuro ulteriori riduzioni dell'incidenza di eventi CV maggiori. E' stato evidenziato che in pazienti in prevenzione primaria con ogni riduzione di 1mmol/L (38,67mg/dl) di C-LDL porta ad una riduzione del rischio di eventi CV maggiori ad 1 anno dalla randomizzazione di poco più di un quinto, indipendentemente dalla concentrazione di colesterolo di partenza, il che implica che una riduzione di 2-3 mmol/L ridurrebbe di ca. il 40-50% il rischio. Pertanto da questa metanalisi si evince che l'obiettivo primario per i pz ad alto rischio CV dovrebbe essere quello di raggiungere la più grande riduzione possibile di colesterolo LDL. A differenza delle attuali linee guida che tendono a sottolineare la necessità di raggiungere un particolare valore di C-LDL in base alla categoria di rischio a cui appartiene il paziente (38).

Principali limitazioni delle meta-analisi

Nella maggior parte delle meta-analisi vengono inclusi studi che avevano reclutato una piccola percentuale di pazienti con malattie cardiovascolari note.

Gli studi includono partecipanti con rischio CV individuale eterogeneo; pertanto il beneficio osservato nella stima dell'effetto del trattamento potrebbe essere di entità diversa a seconda del livello di rischio individuale. La maggior parte degli studi mirano ad abbassare i livelli di colesterolo indipendentemente dalla classe di rischio, senza perseguire un preciso target. Per quanto riguarda la sicurezza, sono necessari ancora studi osservazionali per valutare meglio il rischio di tumori a lungo termine. Infatti uno degli studi (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; PROSPER) ha riportato un aumentato rischio di cancro con l'uso di statine tra uomini e donne di età superiore ai 70 anni (39).

6. CONCLUSIONI

Dai risultati di questo studio abbiamo potuto constatare come le statine vengano prescritte in maniera appropriata sia in città che in periferia e come l'aderenza nelle realtà osservate risulti essere superiore alla media nazionale. Il raggiungimento dei target terapeutici risulta invece ancora subottimale nei pazienti in prevenzione primaria.

Si evidenzia così il grande lavoro che si dovrà affrontare per adeguarsi ai nuovi più bassi target terapeutici prefissati dalle nuove linee guida ESC 2019, sebbene non vi siano ancora dati sufficienti per affermare che l'idea "lower is better" sia associata ad una riduzione significativa della mortalità. I prossimi anni saranno fondamentali per definire se l'allargamento dei criteri prescrittivi, definito dalle ultime linee guida ESC, determinerà o meno una riduzione della mortalità cardiovascolare nei pazienti in prevenzione primaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Epicentro: <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/StatisticheEuropa>
2. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Geneva: World Health Organization, 2011
3. Ross R, Glomset JA.: The Pathogenesis of Atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295: 420–5
4. Authors/Task Force Members, Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S et al.: 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016)
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U, Group ES, others.: Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *The Lancet* 2009; 373: 929–940
6. L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2015 | AIFA Agenzia Italiana del Farmaco. [Ultimo accesso 6 aprile 2020]. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/luso-dei-farmaci-italia-rapporto-osmed-2015>
7. Stancu C, Sima A.: Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med* 2001; 5: 378–387
8. Hunninghake D.B.: HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 22–8
9. Sehayek E, Butbul E, Avner R, Levkovitz H, Eisenberg S.: Enhanced cellular metabolism of very low density lipoprotein by simvastatin. A novel mechanism of action of HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 173–8
10. Blum CB.: Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3- methylglutaryl-coenzyme a reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73: D3–11
11. Vaughan CJ, Gotto AM, Basson CT.: The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1–10
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto, Jr AM, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group.: Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615.

13. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ.: Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–8.
14. Scandinaviansimvastatinsurvival.: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994; 344.
15. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JMO, Wun C-C, Davis BR, Braunwald E.: The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–9.
16. Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–57.
17. Maron DJ, Fazio S, Linton MF.: Current Perspectives on Statins. *Circulation* 2000; 101: 207–13
18. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA, Gould AL, Hesney M, Higgins J, Hurley DP, others.: Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151: 43–49
19. Maron DJ, Fazio S, Linton MF.: Current Perspectives on Statins. *Circulation* 2000; 101: 207–13
20. Pierce LR, Wysowski DK, Gross TP.: Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *Jama* 1990; 264: 71–75
21. Maron DJ, Fazio S, Linton MF.: Current Perspectives on Statins. *Circulation* 2000; 101: 207–13
22. Stein EA et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29-36.
23. Blom DJ et al, Evolocumab in hyperlipidemia. *NEJM* 2014;371:877-878
24. Rapporto OsMed 2018
25. Rapporto OsMed 2017

26. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al.; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003
27. https://www.centrostudigised.it/calcola_il_tuo_rischio_cardiovascolare.php
28. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/PocketGL.ENGLISH.AFR-D-E.rev1.pdf?ua=
29. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), François Mach, Colin Baigent, Alberico L Catapano, Konstantinos C Koskinas, Manuela Casula, Lina Badimon, M John Chapman, Guy G De Backer, Victoria Delgado, Brian A Ference, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>, 2019.
30. https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
31. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013, Determina n. 617/2014 - GU Serie Generale n.156 del 8-7-2014
32. *JAMA Cardiol.* 2019 Oct 2. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3665. Statin Use in Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease According to 5 Major Guidelines for Sensitivity, Specificity, and Number Needed to Treat. Mortensen MB^{1,2}, Nordestgaard BG^{2,3}.
33. *Ann Intern Med.* 2018 Jan 16;168(2):85-92. doi: 10.7326/M17-0681. Epub 2018 Jan 2. Comparison of Five Major Guidelines for Statin Use in Primary Prevention in a Contemporary General Population. Mortensen MB¹, Nordestgaard BG¹.
34. *Eur Heart J.* 2017 Feb 21;38(8):586-594. doi: 10.1093/eurheartj/ehw426. ACC/AHA guidelines superior to ESC/EAS guidelines for primary prevention with statins in non-diabetic Europeans: the Copenhagen General Population Study. Mortensen MB¹, Nordestgaard BG^{2,3}, Afzal S^{2,3}, Falk E¹.
35. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* .2009;338:b2376.
36. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at

low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.

37. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ, Ford I, Ray KK. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation* 2017;136: 1878-1891
38. 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.
39. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* .2009;338:b2376.
40. Daskalopoulou SS, Delaney JAC, Filion KB et al. Discontinuation of statin therapy following acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2083-91
41. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey G, Westendorp RG.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet* 2002; 360: 1623–30
42. Scandinavian simvastatin survival.: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994; 344.
43. Reiner Ž, Sonicki Z, Tedeschi-Reiner E.: Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: The PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis* 2010; 213: 598–603.
44. Hammoudeh AJ, Echtay A, Ghanem GY, Haddad J, for the CEPHEUS-Levant survey investigators.: Achieving low-density lipoprotein cholesterol treatment goals among dyslipidemic individuals in the Levant: the Centralized Pan-Levant survey on the Undertreatment of hypercholesterolemia (CEPHEUS) study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1957–65.

45. Maggioni AP, Rossi E, Cinconze E, De Rosa M, on behalf of ARNO Cardiovascular Observatory*.: Use and misuse of statins after ACS: analysis of a prescription database of a community setting of 2,042,968 subjects. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1109–16.
46. Degli Esposti L, Monaldi B, Bologna G, Costa GG, D'Agostino C, Ferrante F, Filice M, Grion A, Mingarelli A, Paloscia L, Tettamanti R, Veronesi C.: Adherence to statin treatment following a myocardial infarction: an Italian population-based survey. *Clin Outcomes Res* 2015; : 273.
47. Ruiz FG, Ibáñez AM, Pérez-Jiménez F, Pinto X, Nocea G, Ahumada C, Alemao E, Yin D, Group RS, others.: Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 1–12.
48. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: a clinical review. *JAMA*. 2014;312:1136–44.
49. Maggioni AP, Rossi E, Cinconze E, De Rosa M, on behalf of ARNO Cardiovascular Observatory*.: Use and misuse of statins after ACS: analysis of a prescription database of a community setting of 2,042,968 subjects. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1109–16. 40-
50. Catapano AL, Reiner Ž, De Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Perrone Filardi P, Riccardi G, Storey RF, Wood D.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011; 217: 1–44.

51.