



REGIONE SICILIA

Assessorato della Salute

Documento di Indirizzo

Raccomandazioni regionali per l'uso appropriato delle statine

Sommario

1. Introduzione	4
2. Statine e spesa farmaceutica – Il dato nazionale	6
3. Statine e spesa farmaceutica – Il dato regionale.....	6
4. Indicazioni e obiettivi della terapia con statine.....	7
5. Interventi degli Enti Regolatori Nazionali	8
6. Interventi regolatori Regionali.....	11
7. Il problema dell’aderenza e gli aspetti farmaceutici.....	12
8. Effetti delle statine sulle altre componenti del profilo lipidico	13
9. Sicurezza del trattamento con statine	13
10. Altri farmaci ipolipemizzanti.....	15
11. Le Raccomandazioni	17
12. Bibliografia:	19
Figure	25
Tabelle	29

Gruppo di Lavoro

Il presente documento è stato realizzato dal seguente Gruppo di lavoro:

Dott. Giovanni De Luca (Coordinatore)

Servizio 8 “Qualità, Governo clinico e Sicurezza dei pazienti”

Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico

Assessorato della Salute

Dott. Pasquale Cananzi

Centro Regionale di Farmacovigilanza - Servizio 7 “Farmaceutica”

Dipartimento per la Pianificazione Strategica

Assessorato della Salute

Dott. Maurizio Abrignani

UOC di Cardiologia P.O. “S. Antonio Abate” ASP Trapani

Prof. Maurizio Averna

Direttore UOC di Medicina Clinica, Respiratoria e delle Urgenze

Direttore “ Centro di Riferimento Regionale malattie rare del metabolismo”

A.O.U. Policlinico ”P. Giaccone” Palermo

Prof. Carlo Maria Barbagallo

UOC di Medicina Clinica, Respiratoria e delle Urgenze

“Centro di Riferimento Regionale malattie rare del metabolismo”

A.O.U. Policlinico ”P. Giaccone” Palermo

Prof. Salvatore Novo

Direttore UOC di Cardiologia Clinica e Riabilitazione Cardiovascolare

A.O.U. Policlinico ”P. Giaccone” Palermo

Raccomandazioni regionali per l'uso appropriato delle statine

1. Introduzione

Le linee guida della Regione Sicilia per la prescrizione delle statine sono state emanate con il D.D.G. n. 591 del 6 maggio 2011, pubblicato sul supplemento ordinario n. 2 alla G.U.R.S (p. I) n. 22 del 20 maggio 2011 (n. 20). Successivamente all'emanazione del decreto sono stati però pubblicati importanti lavori scientifici sulla terapia delle dislipidemie e, contestualmente, sono state emanate nuove determinazioni dell'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) sulla prescrivibilità e rimborsabilità dei farmaci ipolipidizzanti.

Nella fattispecie, nell'estate 2011 sono state pubblicate le linee guida sul trattamento delle dislipidemie delle Società Europee di Cardiologia (ESC) e dell'Aterosclerosi (EAS) (1), nel 2012 le linee guida dell'ESC sulla Prevenzione Cardiovascolare (2) e nel 2014 le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association sul trattamento della colesterolemia per la riduzione del rischio cardiovascolare aterosclerotico (3). Ancora più recentemente, nel 2016 sono state pubblicate ulteriori linee guida, quelle ESC-EAS sul trattamento delle dislipidemie (4) e quelle dell'ESC sulla Prevenzione Cardiovascolare (5), che sostituiscono le precedenti.

Inoltre, sono state nel contempo emanate dall'AIFA ben quattro successive versioni (6-9), l'ultima delle quali nel giugno 2014, della nota 13, che regola i criteri per la prescrivibilità e rimborsabilità delle statine e degli altri farmaci per la terapia delle dislipidemie.

Si rende quindi opportuno, alla luce di quanto sopra, procedere ad un aggiornamento del documento regionale sull'appropriatezza prescrittiva delle statine.

Per quanto riguarda i concetti generali sull'appropriatezza si rimanda al precedente documento regionale. In sintesi, una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle condizioni cliniche per le quali la molecola si è dimostrata efficace e nell'ambito delle indicazioni d'uso riportate in scheda tecnica (dose e durata del trattamento). L'autonomia di prescrizione terapeutica del medico a carico del SSN deve sempre coniugare la piena salvaguardia delle esigenze cliniche del paziente, con la corretta allocazione delle risorse disponibili e nel rispetto delle indicazioni terapeutiche rimborsabili. Le diverse autorità sanitarie pubbliche e i professionisti che operano nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono concordi nel sottolineare come il principio basilare dell'appropriatezza prescrittiva, al fine di salvaguardare le risorse pubbliche e garantire equità di intervento, debba essere il seguente ***“a parità di indicazione terapeutica autorizzata e di efficacia deve essere preferito il farmaco a minor costo”***.

Obiettivi delle Raccomandazioni

Il presente documento contiene le raccomandazioni regionali sull'uso dei farmaci inibitori della HMG CoA reduttasi (statine) sulla base, in un'ottica di Health Technology Assessment, delle conoscenze scientifiche disponibili riguardo l'efficacia degli interventi per la prevenzione primaria e/o secondaria delle malattie cardiovascolari di origine aterosclerotica, con l'obiettivo di ridurre la frequenza, ritardarne l'epoca di comparsa e diminuirne la gravità e le conseguenze invalidanti, attraverso azioni mirate a ritardare l'evoluzione naturale della malattia e/o ridurre i fattori di rischio, tra cui le dislipidemie.

Considerato, infatti, che è ampiamente dimostrato che la riduzione dei fattori di rischio, tra cui le dislipidemie, riduce il numero e la gravità degli eventi, le raccomandazioni seguenti sono state elaborate con lo scopo di incidere sui comportamenti dei clinici, aumentandone l'appropriatezza e riducendone la variabilità, al fine di migliorare la qualità dell'assistenza e garantire efficacia ed efficienza nelle prestazioni sanitarie

Destinatari del documento

Il presente documento è rivolto alle Direzioni Sanitarie delle Aziende del SSR e ai Medici prescrittori.

Malattie cardiovascolari e statine

Nonostante la progressiva riduzione della mortalità cardiovascolare, l'infarto miocardico e l'ictus cerebrale rimangono ancora patologie molto frequenti e sono fra le maggiori cause di morte e invalidità permanente nella popolazione italiana. Secondo gli ultimi dati dell'European Heart Network (10), la cardiopatia ischemica è la principale causa di morte in Europa, con oltre 1,8 milioni di morti all'anno, circa un decesso su cinque di sesso femminile (22%) e uno su cinque di sesso maschile (20%), mentre l'ictus è la seconda, con quasi 1,1 milioni di morti, più di un decesso su sette nel sesso femminile (15%) e uno su dieci nel sesso maschile (10%).

In Italia, l'onere finanziario per il SSN connesso a questo gruppo di patologie è stato stimato nel 2014 a circa 18,3 miliardi di euro, di cui 14 miliardi a carico del SSN (11).

Si stima che circa l'80% degli eventi cardiovascolari che insorgono prima dei 75 anni sia prevenibile e che il controllo dei fattori di rischio e un corretto trattamento farmacologico consentano una riduzione della mortalità per patologie cardiovascolari di circa il 50% e il 40% rispettivamente. Le dislipidemie, e in particolare l'ipercolesterolemia, rappresentano un importante fattore di rischio modificabile. L'introduzione nella pratica clinica delle statine, molecole particolarmente efficaci nel ridurre i livelli plasmatici del colesterolo di sintesi epatica, ha determinato un radicale cambiamento nell'approccio terapeutico volto a prevenire l'insorgenza di manifestazioni cliniche della malattia cardiovascolare aterosclerotica e l'eventuale comparsa di recidive in pazienti con precedenti eventi cardiovascolari (4,5,12). L'insieme delle evidenze derivanti da grandi studi randomizzati e controllati dimostra che la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo mediante la terapia con statine comporta un significativo beneficio clinico, specie in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (13,14). In particolare, per ogni riduzione della colesterolemia LDL di circa 40 mg/dl (1 mmol/l) si assiste a una riduzione del rischio relativo di morte per malattia coronarica del 20% circa, indipendentemente dai livelli lipidici iniziali (13). E' 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 62/100000 abitanti/anno nel 1980 a 19 nel 2008 negli uomini, da 13 a 4 nelle donne) (10).

In Italia, secondo il più recente rapporto OSMED il numero di assistibili di età uguale o maggiore di 18 anni in trattamento con statine nel 2015 è risultato pari a 2.550.040 (11). La prevalenza del trattamento con statine è risultata pari all'11,5% rispetto alla popolazione totale degli assistibili (10,8% al Nord, 12,4% al Centro e 12,5% al Sud). La prevalenza del trattamento è risultata in aumento a seconda dell'età dei pazienti (0,7% nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, 10,6% nella fascia di età 46-65 anni, 30,7% nella fascia di età 66-

75 anni e 31,8% nella fascia di età superiore a 75 anni) e negli anni di riferimento considerati (+3,2% nel 2015 rispetto al 2014 e +4,1% nel 2014 rispetto al 2013) (11).

2. Statine e spesa farmaceutica – Il dato nazionale

Sulla base di tali evidenze scientifiche, si è di conseguenza assistito ad un progressivo incremento dei consumi e quindi della spesa farmaceutica, per questi principi attivi. Nell'ambito dell'assistenza farmaceutica convenzionata, nel 2016 (11), la categoria terapeutica dei farmaci dell'apparato cardiovascolare rappresenta la prima sia in termini di spesa (55,3 euro pro capite), sia in termini di dosi medie prescritte (468,1 dosi ogni 1000 abitanti al giorno, di seguito DDD/1000 ab die).

In particolare, gli inibitori della HMG CoA reduttasi (statine), come monocomposti o in associazione (13,3 euro pro capite), continuano ad essere ai primi posti in termini di spesa.

In termini di consumi, le statine occupano il terzo posto, dopo ACE-inibitori e sartani.

In riferimento alla categoria delle statine, rosuvastatina, atorvastatina e simvastatina da sola e in associazione con ezetimibe compaiono fra i primi trenta principi attivi sia per spesa che per volume dei consumi.

La rosuvastatina (4,2 euro pro capite) risulta il secondo principio attivo a maggior spesa, mentre l'atorvastatina continua a salire nella classifica e nel 2016 passa dal quinto al terzo posto.

Nella classifica delle prime trenta molecole a maggior consumo, l'atorvastatina rimane al quinto posto, la simvastatina si conferma al tredicesimo posto e la rosuvastatina sale dalla diciassettesima alla sedicesima posizione.

3. Statine e spesa farmaceutica – Il dato regionale

In Sicilia, nel 2016, la spesa netta SSN per le statine e per l'ezetimibe è stata pari a circa 53 milioni di euro, con un incremento rispetto al 2015 pari al 4.6%.

Il dato relativo alla spesa netta SSN x 1000 abitanti residenti/die, per tale categoria di farmaci, è inferiore in Sicilia rispetto al dato nazionale. In termini di Dosi Definite Die (DDD) per 1000 abitanti residenti die, il consumo regionale risulta invece essere superiore rispetto a quello nazionale (922,08 vs 963,02), con un incremento rispetto all'anno precedente più marcato rispetto a quello registrato in Italia (4.2 % vs 3.8%). Tale andamento è riconducibile a un maggior ricorso a specialità medicinali a costo inferiore e verosimilmente ad una maggiore aderenza alla terapia. In particolare, il miglioramento dell'aderenza alla terapia potrebbe essere ascrivibile all'implementazione di quanto indicato nel D.D.G. n. 591 del 6 maggio 2011, al D.A. n.1286/14 *“Raccomandazioni regionali per la dimissione e la comunicazione con il paziente dopo ricovero per evento cardiologico”* pubblicate sul Supplemento ordinario n. 2 alla GURS n. 36 del 29 agosto 2014 ed alle specifiche azioni di monitoraggio implementate dalle Aziende Sanitarie del SSR.

In termini di consumi si rileva un incremento pari al 3.2%.

Il principio attivo a maggior impatto sulla spesa è l'atorvastatina (circa 16 milioni di euro). In particolare, si rileva un consumo in termini di DDD x 1000 abitanti residenti/die pari a 555.04, con un incremento del 7.2%, superiore rispetto al dato nazionale che si attesta a 457.63 DDD con un incremento del 9.1%. In Sicilia il consumo di rosuvastatina e dell'associazione preconstituita simvastatina-ezetimibe, è inferiore rispetto al dato nazionale,

pur con alcune differenze a livello provinciale. Il consumo in termini di DDD di ezetimibe, infine, è pressoché allineato con il dato nazionale.

4. Indicazioni e obiettivi della terapia con statine

Nella letteratura scientifica internazionale sono disponibili diverse linee guida e documenti di consenso prodotti dalle società scientifiche di tutti i paesi occidentali, che indicano i criteri generali di impiego delle statine nella pratica clinica (1-5). Appare opportuno preliminarmente riconoscere come linee guida di riferimento quelle prodotte in Europa, con l'attivo concorso italiano, da alcune importanti società scientifiche, come la Società Europea di Cardiologia e la Società Europea dell'Aterosclerosi. Pertanto, in questo documento si farà riferimento ai contenuti delle Linee Guida Europee sulle dislipidemie e sulla Prevenzione Cardiovascolare nella Pratica Clinica del 2016 (4,5). Le linee guida statunitensi (3), invece, se applicate in Europa, comporterebbero un significativo aumento dei soggetti da trattare. Negli stessi Stati Uniti la loro applicazione renderebbe candidati alla terapia con statine quasi tredici milioni di adulti (in particolare anziani senza malattie cardiovascolari) in più rispetto a quelli da trattare con le precedenti indicazioni dell'ATP III (15).

Gli interventi di prevenzione cardiovascolare individuale dovrebbero essere indirizzati prioritariamente ai soggetti con rischio cardiovascolare più elevato, che ne traggono il maggior beneficio. L'identificazione dei soggetti a elevato rischio cardiovascolare globale, 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. In accordo con le linee guida, la stima del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria avviene, in modo probabilistico, mediante le carte del rischio derivanti dal progetto SCORE (figura 1), che forniscono il rischio di manifestare eventi cardiovascolari fatali a 10 anni (4,5). Ciascun soggetto può essere definito a rischio basso (score <1%), moderato (1 - <5%), alto (5 - <10%) o molto alto (>10%). Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte non va effettuato per i pazienti con evidenza di malattia cardiovascolare e cioè:

- i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i diabetici senza fattori di rischio cardiovascolare e senza danno d'organo e i pazienti con insufficienza renale cronica moderata (filtrato glomerulare -FG - 30-59 ml/min/1.73m²), che sono considerati a rischio alto (4,5).

- i pazienti con: a) malattia cardiovascolare documentata in modo inequivocabile sia clinicamente (pregresso infarto miocardico, pregressa sindrome coronarica acuta, pregresso intervento di rivascolarizzazione coronarica con bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica, altre procedure di rivascolarizzazione, pregresso ictus o TIA, o arteriopatia periferica) sia con metodiche di imaging (riscontro di stenosi coronariche significative alla coronarografia o evidenza ultrasonografica di placca carotidea); b) diabetici con almeno un fattore di rischio cardiovascolare importante (fumo, ipertensione arteriosa, dislipidemia) e/o marker di danno d'organo (come la microalbuminuria); c) con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1.73m²), che sono considerati a rischio molto alto (4,5).

Nel complesso, il target principale della terapia con statine è rappresentato dal colesterolo-LDL (C-LDL) (4,5), i cui valori si possono calcolare attraverso la formula di Friedewald: C-LDL = colesterolo totale - (colesterolo-HDL (C-HDL) + trigliceridi/5), valida fino a

valori di trigliceridi < a 400 mg/dl (4,5). Ad ogni categoria di rischio corrisponde un differente target di C-LDL (tabella I) (4,5).

5. Interventi degli Enti Regolatori Nazionali

Ai fini della rimborsabilità da parte del SSN, la prescrizione delle statine e degli altri farmaci ipolipemizzanti viene regolata dalla nota 13 dell'AIFA, la cui più recente versione risale all'anno 2014 (9).

Nella nuova nota 13 i farmaci ipolipemizzanti, incluse le specifiche statine, sono classificati in base a tre parametri: (a) tipologia di dislipidemia da trattare, (b) raggiungimento del target terapeutico e (c) loro tollerabilità. Essi, infatti, sono differenziati in trattamento di primo, secondo o terzo livello (una molecola può far parte di più livelli di trattamento a seconda delle situazioni cliniche).

La nota limita la prescrizione delle statine, con rimborso a carico del SSN, alle seguenti 4 categorie di pazienti:

a) Soggetti portatori di ipercolesterolemia, non corretta dalla sola dieta, e ipercolesterolemia poligenica

La nota 13, nella sua versione attuale, non identifica un valore soglia di C-LDL per l'inizio della terapia, ma stabilisce il target terapeutico in base alla stratificazione del rischio di malattia coronarica definito dalle Linee Guida (4,5). Da notare che la nota ha differenziato la categoria di rischio moderato contenuta nelle Linee Guida (4,5) nelle categorie di rischio medio e moderato. Per il resto le categorie di rischio corrispondono integralmente a quelle riportate nelle linee guida.

Per i pazienti a rischio molto basso è indicata solamente la modifica dello stile di vita.

Per i pazienti a rischio medio (score 2-3%) il trattamento di primo livello è la modifica dello stile di vita, mentre il trattamento di secondo livello è costituito da simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina e atorvastatina. Si noti che il target terapeutico per questi pazienti è secondo la nota solo di 130 mg/dl, quindi superiore a quello di 115 mg/dl indicato dalle linee guida (4,5). Nei pazienti intolleranti alle statine, per il raggiungimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.

Nei pazienti a rischio moderato (score 4-5%) il trattamento di primo livello è costituito da simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina e atorvastatina. Si noti che il target terapeutico per questi pazienti è secondo la nota 13 di 115 mg/dl, sovrapponibile a quello indicato dalle linee guida (4,5). Nei pazienti intolleranti alle statine, per il raggiungimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.

Per quanto riguarda i pazienti con rischio alto, il trattamento di primo livello è costituito da simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina e atorvastatina (con preferenza per quest'ultima se è necessaria una riduzione del C-LDL del 50%). Si noti che il target terapeutico per questi pazienti è secondo la nota di 100 mg/dl, solo in parte sovrapponibile a quello indicato dalle recenti linee guida (4,5), che indicano, in aggiunta, l'obiettivo della riduzione del C-LDL del 50% se i valori basali sono compresi tra 100 e 200 mg/dl. Per il raggiungimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento di secondo livello con rosuvastatina o con ezetimibe in associazione estemporanea o precostituita solo in caso di mancato raggiungimento del target con la massima dose tollerata di statina o a seguito della comparsa di intolleranza.

Per i pazienti con rischio molto alto, il trattamento di primo livello è costituito da simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina e atorvastatina (con preferenza per quest'ultima, a dosaggio di 40 o 80 mg, nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea). Si noti che il target terapeutico per questi pazienti è secondo la nota di 70 mg/dl, solo in parte sovrapponibile a quello indicato dalle recenti linee guida (4,5), che indicano, in aggiunta, l'obiettivo della riduzione del C-LDL del 50% se i valori basali sono compresi tra 70 e 135 mg/dl. La rosuvastatina si raccomanda nei soli pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine. Nei pazienti intolleranti alle statine, invece, per il raggiungimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia. L'associazione di statine con ezetimibe, in combinazione estemporanea o preconstituita, viene rimborsata solo in caso di mancato raggiungimento del target con la massima dose tollerata di statina o a seguito della comparsa di intolleranza.

Solo dopo almeno tre mesi di dieta e modifica dello stile di vita (sei per i pazienti a rischio medio o moderato) e dopo aver escluso le dislipidemie secondarie (tabella II) si può valutare l'inizio della terapia farmacologica, che invece va intrapresa subito, contemporaneamente alla modifica dello stile di vita, nei pazienti a rischio molto alto con livelli di C-LDL > 70 mg/dl e in quelli con rischio alto con livelli di C-LDL > 100 mg/dl (tabella III).

Nel caso di un mancato raggiungimento del target di C-LDL, è sempre necessario assicurare l'ottimizzazione del dosaggio della statina prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o l'associazione. L'impiego di farmaci di seconda ed eventualmente terza scelta può essere ammesso solo quando il trattamento di prima linea a dosaggio adeguato e per un congruo periodo di tempo si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del C-LDL e/o della riduzione di almeno il 50% del C-LDL o abbia indotto effetti collaterali.

L'Istituto Superiore di Sanità ha eseguito un confronto tra le carte del progetto Cuore, precedentemente utilizzate in Italia e le carte europee SCORE, da cui emerge una sostanziale sovrapponibilità dei risultati, ricavando le corrispondenze dei livelli di rischio (tabella IV) (16,17). 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, in assenza di comprovati vantaggi di quanto di volta in volta adottato, 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; per altro 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 utilizzarlo.

b) Soggetti affetti da dislipidemie familiari

In mancanza di definiti criteri consolidati per la diagnosi molecolare di tali patologie, il loro riconoscimento va effettuato impiegando una combinazione di criteri biochimici, clinici e anamnestici. La nota 13 contiene anche criteri pratici per riconoscimento delle dislipidemie familiari nella pratica clinica (Tabella V). E' essenziale escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci (tabella II). Una diagnosi accurata della natura della dislipidemia di cui il paziente è portatore può essere particolarmente utile, allo scopo di

individuare pazienti a rischio più elevato, che quindi possono aver bisogno di statine a elevata potenza/efficacia.

Nell'ipercolesterolemia familiare monogenica il trattamento di primo livello è costituito da simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Il trattamento di secondo livello, in caso di mancato raggiungimento del target terapeutico, è costituito da ezetimibe più statine in associazione estemporanea o preconstituita. Il trattamento di terzo livello è costituito dalle resine sequestranti gli acidi biliari.

Nell'iperlipidemia familiare combinata il trattamento di primo livello è costituito da simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, e atorvastatina e quello di secondo livello da rosuvastatina, PUFA N-3 ed ezetimibe più statine in associazione estemporanea o preconstituita.

Nella disbetalipoproteinemia il trattamento di primo livello è costituito da simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, atorvastatina, quello di secondo livello da rosuvastatina ed ezetimibe più statine in associazione estemporanea o preconstituita e quello di terzo livello dall'aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari.

In tutte le suddette forme, nei pazienti intolleranti alle statine, invece, per il raggiungimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia.

c) Soggetti portatori di iperlipidemie con insufficienza renale cronica moderata o grave

In questi pazienti le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la proteinuria e di rallentare la progressione della nefropatia. Il trattamento con statine è soggetto a rimborsabilità se i livelli di C-LDL sono superiori a 130 mg/dl. L'associazione simvastatina-ezetimibe, in seguito ai risultati dello studio SHARP (18), è considerata di prima scelta; altre statine a minima escrezione renale sono considerate di seconda scelta. Si ricorda che nei pazienti con IRC in stadio 5 (FG <15 ml/min o in trattamento dialitico le attuali evidenze non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia.

d) Soggetti portatori di iperlipidemie, non corrette dalla sola dieta, indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori delle aromatasi).

In questi pazienti, laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di rischio cardiovascolare non siano sufficienti per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati, tutte le statine sono soggette a rimborsabilità; in alternativa è previsto l'uso di ezetimibe in monoterapia per i pazienti intolleranti. La nota non riporta esplicitamente limiti di C-LDL e/o trigliceridi che autorizzino la rimborsabilità, né target. Nelle note esplicative viene riportato che "da studi di coorte prospettici, se pur non tutti concordi, emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1.25 per anno con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale". Si può quindi dedurre che, considerando il rischio di eventi cardiovascolari fatali, questi pazienti si collochino come a rischio alto (equivalente a un rischio a dieci anni del 5%) o, più probabilmente, a rischio moderato (equivalente a un rischio a dieci anni del 4%). La nota non pone esplicite limitazioni alla prescrizione di specifiche statine, ma sottolinea che "nei pazienti in trattamento con farmaci anti-retrovirali il trattamento con simvastatina è controindicato". Per quanto riguarda gli inibitori dell'aromatasi, poiché l'anastrozolo a dosi molto elevate è un inibitore di CYP1A2, CYP3A4 e CYP2C8/9 e il letrozolo è un modesto inibitore del CYP2C19, si potrebbe osservare una ridotta attivazione o un ridotto metabolismo della rosuvastatina, mentre, essendo la pravastatina un debole induttore del CYP3A4, può ridurre i livelli plasmatici degli inibitori

dell'aromatasi.

Queste 4 categorie di pazienti sono state identificate sulla base di grandi studi clinici internazionali che hanno dimostrato l'efficacia delle statine nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari (4,5,19). Una prescrizione di statine è formalmente appropriata, e pertanto erogabile a carico del SSN, esclusivamente se effettuata in ottemperanza a quanto disposto dalla nota AIFA 13.

Nella popolazione anziana disabilità, frequenti comorbidità e polifarmacoterapia possono limitare il ruolo di un trattamento con farmaci ipolipemizzanti, ma nel contempo, essendo in tale gruppo elevata la probabilità di malattia cardiovascolare, il trattamento dell'ipercolesterolemia può teoricamente associarsi a una significativa riduzione del rischio cardiovascolare globale. In prevenzione primaria, il trattamento va quindi effettuato dopo aver tenuto in considerazione lo stato di salute generale del paziente, le co-morbidità e i politrattamenti farmacologici. Secondo l'ultima versione della nota (9), il trattamento con farmaci ipolipemizzanti, che andrà attentamente valutato soppesando rischi e benefici attesi, è da considerarsi rimborsabile dal SSN anche nei pazienti con aumentato rischio cardiovascolare con età tra 65 e 80 anni (età oltre la quale non esistono evidenze sufficienti a sostegno dell'opportunità del trattamento). Nonostante ciò, la terapia va però proseguita e non sospesa se precedentemente esistevano le indicazioni, mentre non andrebbe iniziata, in prevenzione primaria, dopo gli 80 anni. In prevenzione secondaria invece restano le indicazioni anche nei soggetti dopo gli 80 anni. Anche secondo la nota 13, negli ultrasessantacinquenni con evidenza di malattia coronarica o vascolare o di diabete mellito (prevenzione secondaria) la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti è sempre a carico del SSN.

6. Interventi regolatori Regionali

La crescita continua della spesa farmaceutica, come pure la perdita di brevetto di alcune statine, ha indotto alcuni enti regionali a introdurre diversi e articolati provvedimenti normativi, allo scopo di indirizzare le prescrizioni verso agenti ipolipemizzanti privi di copertura brevettuale e con costo più contenuto a parità di indicazione terapeutica, efficacia e sicurezza (20,21). E' indispensabile assumere una posizione univoca, basata sui dati scientifici, che contribuisca a una definizione condivisa degli obiettivi di cura, ponendo al centro il paziente e le sue effettive necessità terapeutiche. In riferimento alla Legge Regionale 02/05/2007, n. 12 e al D.A. 3107 del 15/12/2010, a parità di indicazione terapeutica autorizzata e di efficacia terapeutica vanno prescelte le molecole a brevetto scaduto (anche secondo la nota 13 è raccomandabile, nell'ambito di ciascuna classe di farmaci, la scelta dell'opzione terapeutica meno costosa) (9). Infatti, è verosimile che un'elevata compartecipazione alla spesa farmaceutica da parte dei cittadini (pari a circa 90 milioni di euro nel 2016), per pagare la differenza rispetto al prezzo indicato nelle liste di trasparenza AIFA, possa contribuire a far diminuire l'aderenza alla terapia che in Sicilia risulta particolarmente bassa soprattutto per le principali patologie croniche.

E' stato inoltre pubblicato il decreto dell'Assessorato della Salute del 23 maggio 2014 "schede di monitoraggio per la prescrizione di medicinali a base di rosuvastatina e dell'associazione preconstituita simvastatina-ezetimibe", con cui sono state approvate le schede di monitoraggio per la prescrizione a carico del SSR dei suddetti farmaci (22). Le schede hanno il fine di verificare la corrispondenza del quadro clinico del paziente alle

condizioni di rimborsabilità previste dalla nota 13 AIFA. Tali schede, compilate dal medico prescrittore, devono essere allegate, anche in copia, alla ricetta SSN o al promemoria e hanno una validità massima di dodici mesi.

7. Il problema dell'aderenza e gli aspetti farmacoeconomici

Le indagini farmacoeconomiche hanno dimostrato un rapporto costo-efficacia favorevole per i farmaci ipolipemizzanti, sia nella prevenzione primaria sia in quella secondaria (23). In ogni caso l'effetto benefico delle statine è strettamente dipendente dal livello di rischio del soggetto e dalla capacità di mantenere un'adeguata aderenza alla terapia in assenza di sintomi conclamati (24). I valori target di C-LDL devono essere mantenuti costanti nel tempo, per cui la terapia ipolipemizzante con statine deve essere continuativa. Le misure preventive permettono di realizzare, 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 riceva la terapia in modo continuativo e nelle dosi dimostrate efficaci negli studi clinici. Tale aspetto richiede una specifica attenzione, poiché trattamenti con statine per brevi periodi sono certamente da considerare inefficaci, inappropriati e rappresentano uno spreco di risorse. La mancata aderenza al trattamento con statine ha un effetto negativo sulla salute pubblica e sui costi sanitari, sia come conseguenza di un aumento del numero di eventi potenzialmente prevenibili, sia come conseguenza del costo di un trattamento non efficace. La continuità del trattamento e il raggiungimento degli obiettivi rappresentano pertanto parametri misurabili di appropriatezza della terapia.

Diversi studi hanno però dimostrato che la quota di soggetti aderente al trattamento con statine è molto limitata. Quando si considera il trattamento ipolipemizzante con statine nella pratica clinica in Italia si rileva una diffusa sottoutilizzazione, ovvero l'assunzione occasionale e per brevi periodi, di questi efficaci agenti terapeutici (11). La percentuale di soggetti aderenti al trattamento con statine è risultata nel 2015 del 45,8%, leggermente in aumento rispetto all'anno precedente (+0,8%) (11). La percentuale di soggetti aderenti è risultata superiore al Nord (48,9%) rispetto al Centro (39,5%) al Sud (43,7%) e nei soggetti di genere maschile (49,1% rispetto al 42,6% del genere femminile). L'aderenza più elevata è stata osservata nella fascia di età compresa tra 66 e 75 anni (49,0%) rispetto al 28,1% registrato nella fascia di età inferiore o uguale a 45 anni, al 43,0% nella fascia di età compresa tra 46 e 65 anni ed al 46,7% nella fascia di età superiore a 75 anni, e nei pazienti già in trattamento (50,3% rispetto al 24,5% dei pazienti nuovi trattati). L'aderenza varia secondo le caratteristiche cliniche dei soggetti trattati (51,5% nei soggetti con pregresso evento CV o diabete e 44,1% nei soggetti senza pregresso evento CV o diabete) (11).

Un secondo aspetto farmacoeconomico riguarda la scelta appropriata delle statine sulla base del profilo di rischio del paziente. Spesso vengono utilizzate statine ad alta efficacia nei pazienti a basso rischio, e viceversa (25). Un uso preferenziale di statine a bassa potenza nei pazienti senza pregresso evento cardiovascolare o diabete mellito determinerebbe, invece, un risparmio sulla spesa farmaceutica, mentre un uso preferenziale di statine ad alta potenza nei pazienti a rischio alto o molto alto, pur determinando un incremento sulla spesa farmaceutica, comporterebbe tuttavia un saldo favorevole, in quanto i pazienti trattabili efficacemente con statine a bassa potenza (a costo inferiore) sono molti di più di quelli trattabili efficacemente con statine ad alta potenza (e costo superiore). Tale risparmio, unitamente a quello

ottenibile dalla riduzione delle terapie occasionali attraverso una miglior selezione del paziente da mettere in trattamento consentirebbe, tra l'altro, un re-investimento in una maggiore aderenza al trattamento. In atto, secondo l'OSMED, la percentuale di pazienti con pregresso evento cardiovascolare o diabete mellito trattati con statine è del 56,0%, leggermente in aumento rispetto all'anno precedente (+0,6% nel 2015 rispetto al 2014) (11), mentre nell'anno 2013 la percentuale di impiego di statine ad alta potenza nei pazienti con pregresso evento o diabete è risultata del 64,8%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+2,2% nel 2015 rispetto al 2014 e +2,6% nel 2014 rispetto al 2013) (11). Infine, appare utile evidenziare che la scelta di molecole “griffate” a discapito di medicinali equivalenti, determina per il paziente un costo aggiuntivo, che può contribuire a far diminuire l'aderenza, che com'è noto risulta essere drammaticamente bassa. Infatti, in Sicilia nel periodo gennaio – ottobre 2016, secondo l'ultimo rapporto dell'AIFA, la quota di compartecipazione versata dai cittadini, è stata pari a circa 88 milioni di euro.

8. Effetti delle statine sulle altre componenti del profilo lipidico

Nonostante l'inequivocabile successo clinico degli interventi farmacologici con statine atti a ridurre il C-LDL, il rischio residuo di eventi cardiovascolari resta sostanziale. Benché tale rischio residuo non sia da imputare esclusivamente ai lipidi, nei pazienti dislipidemicici il controllo degli altri parametri lipidici, oltre che del C-LDL, può essere di beneficio. Le statine differiscono in termini di effetti sulle altre componenti del profilo lipidico: C-HDL, colesterolo non-HDL (stimabile come colesterolo totale – C-HDL), trigliceridi (26-28). Questo aspetto può essere di rilievo in pazienti che presentino particolari forme di dislipidemia caratterizzate in modo prevalente da ridotti livelli di C-HDL (<40 mg/dl), ovvero da elevati livelli di trigliceridi (>150 mg/dl), che individuano pazienti a rischio più elevato e che possono richiedere quindi una terapia ipolipemizzante più personalizzata, indirizzando la scelta verso una particolare statina rispetto a un'altra.

9. Sicurezza del trattamento con statine

La terapia con statine nelle dosi standard è sicura nella maggior parte dei pazienti e gli effetti indesiderati non sono comuni (26). Inoltre, le statine non comportano un aumentato rischio di neoplasie (17,18), anche se sono associate a una maggiore incidenza di diabete mellito (26). Gli eventi avversi più frequenti durante terapia con statine comprendono disturbi gastrointestinali, dispepsia, cefalea, mialgie e disordini del sonno. Le reazioni avverse clinicamente più importanti sono però rappresentate dalla possibile tossicità a carico del muscolo scheletrico e del fegato.

Non sono disponibili evidenze scientifiche tali da far ritenere che esistano significative differenze tra le diverse statine in termini di sicurezza (27), pur in presenza di una maggiore tollerabilità di simvastatina e pravastatina (26). Tuttavia, l'impiego di dosi più elevate dei singoli principi attivi comporta un maggiore rischio di effetti collaterali e reazioni avverse (27). Si deve inoltre sottolineare che eventuali reazioni sfavorevoli sono riconducibili nella gran parte dei casi all'impiego concomitante di altri farmaci che modificano il metabolismo e le concentrazioni plasmatiche delle statine. Pertanto, il medico pratico deve porre grande

attenzione all'insieme dei farmaci prescritti nel singolo paziente, valutando preliminarmente possibili interazioni sfavorevoli. Per una puntuale individuazione delle interazioni farmacologiche più significative si rimanda alle schede tecniche autorizzate delle varie molecole.

Tossicità muscolare

Tutte le statine si associano a un potenziale rischio di tossicità muscolare, che va dalle semplici mialgie alla rabdomiolisi (28). Nei grandi trial l'incidenza di mialgie si attesta intorno al 2-5% (27), ma nella pratica clinica, invece, in assenza di significativi incrementi dei valori di CK totale, oscilla tra il 10% ed il 20% dei casi trattati (29). Il rischio di rabdomiolisi si attesta intorno ai 2 casi per 10.000 pazienti trattati (27,28). La maggior parte degli episodi di miopatia si verificano entro i primi 3-6 mesi di terapia. Sono stati individuati alcuni fattori di rischio per lo sviluppo di fenomeni di tossicità muscolare durante terapia con statine (tabella VI). Molte di queste condizioni patologiche si manifestano frequentemente nelle donne anziane, che rappresentano pertanto una categoria di pazienti cui riservare particolare attenzione all'inizio della terapia. Nei pazienti a maggior rischio di tossicità muscolare, la terapia con statine dovrebbe essere inizialmente effettuata con dosaggi contenuti, mantenendo la minima dose terapeutica efficace.

Le linee guida suggeriscono degli accorgimenti pratici in relazione al rischio di tossicità muscolare (3,30,31). Il dosaggio del CK totale dovrebbe essere sempre eseguito prima di iniziare la terapia con statine (se il CK basale è superiore a 5 volte la norma, la terapia con statine non va intrapresa e il valore va ricontrollato). Successivi controlli nei pazienti a rischio (tabella VI) possono essere considerati in occasione dei programmati controlli del profilo lipidico. La terapia dovrebbe essere interrotta in caso di un incremento asintomatico dei valori di CK totale >5 volte i valori normali, oppure >3 volte i valori normali se controlli ripetuti mostrano un peggioramento. In questi casi è opportuno controllare la funzione renale e rivalutare il CK dopo due settimane. E' indicato il controllo della CK totale ogni volta che il paziente riferisce la comparsa di dolori muscolari. Nei pazienti affetti da mialgie, che non presentano un significativo incremento dei livelli di CK totale, la prosecuzione della terapia con statine alla stessa dose o a dosaggi inferiori può rappresentare un'opzione ragionevole, almeno nel caso di sintomi tollerabili e non progressivi. Comportamento analogo può essere tenuto in caso di modica elevazione asintomatica dei valori di CK totale. La decisione di proseguire la terapia con statine deve essere tuttavia assunta in ragione del profilo di rischio cardiovascolare del paziente, riservando la prosecuzione del trattamento ai pazienti con profilo di rischio più elevato. Un algoritmo per i casi di intolleranza muscolare alle statine è presentato in fig. 2 (31).

Tossicità epatica

Un incremento asintomatico dei livelli delle transaminasi (AST e ALT), fino a 3 volte i valori normali, si manifesta in una percentuale variabile dell'1-3% dei pazienti trattati con statine ed è più frequente nei pazienti che ricevono dosi elevate (32,33). Si ritiene che queste alterazioni della funzionalità epatica si manifestino più comunemente nei primi tre mesi di terapia. La terapia con statine è sicura nei casi di steatosi epatica o epatopatia cronica stabile con modica alterazione dei parametri di funzionalità epatica (32). Le statine devono essere invece interrotte o non utilizzate in caso di diagnosi di epatopatia acuta o insufficienza epatica avanzata.

Le linee guida suggeriscono degli accorgimenti pratici in relazione al rischio di tossicità

epatica (3). Il dosaggio delle transaminasi dovrebbe essere eseguito prima di avviare la terapia con statine. Successivi controlli sono indicati dopo 8 settimane, se la terapia resta stabile, quindi annualmente. E' inoltre raccomandabile misurare gli enzimi epatici ogni volta che si apporta un incremento della dose di statina. La terapia dovrebbe essere interrotta in caso di incremento dei valori delle transaminasi superiore a 3 volte i valori normali, ricontrollando le transaminasi dopo 4-6 settimane (una cauta reintroduzione del trattamento può essere presa in considerazione se gli enzimi epatici si normalizzano). Nell'eventualità di un incremento di ALT e/o AST entro tre volte la norma, la terapia va continuata ma le transaminasi vanno ricontrollate dopo 4-6 settimane. Un algoritmo per i casi di intolleranza epatica alle statine è presentato in fig. 3 (30).

Tossicità renale

Come già riportato nel paragrafo sulle linee guida, il trattamento con statine è indicato nei pazienti con insufficienza renale, ma va ricordato che elevati dosaggi di statine possono essere sconsigliati in questi pazienti. Nei pazienti con moderata proteinuria, due studi randomizzati in doppio cieco, il PLANET I (Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Diabetic Patients With Progressive Renal Disease) e il PLANET II (Prospective Evaluation of Proteinuria and Renal Function in Nondiabetic Patients With Progressive Renal Disease) hanno verificato gli effetti di atorvastatina 80 mg/die o rosuvastatina 10 o 40 mg/die sull'escrezione urinaria di proteine e sulla funzionalità renale. Alte dosi di atorvastatina hanno significativamente ridotto la proteinuria e non hanno significativamente alterato la funzionalità renale, mentre rosuvastatina è stata associata con un significativo declino della funzionalità renale, e non ha avuto effetto sulla proteinuria (34). Inoltre nello studio AURORA (Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events) (35), in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale in trattamento emodialitico, il trattamento con rosuvastatina, nonostante abbia significativamente ridotto i livelli di C-LDL, non è stato associato con una riduzione di infarto del miocardio, ictus o morte per cause cardiovascolari. Per tale motivo, come precedentemente ricordato nel paragrafo sulla nota 13, il trattamento con statine è sconsigliato nei pazienti con IRC in stadio 5 (FG <15 ml/min o in trattamento dialitico).

10. Altri farmaci ipolipemizzanti

ezetimibe, fibrati, resine, nutraceutici e inibitori della PCSK9

L'azione dell'ezetimibe è complementare e sinergica a quella delle statine; queste ultime, riducendo la sintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo riassorbimento a livello intestinale, mentre l'ezetimibe, che inibisce l'assorbimento di colesterolo, ne tende ad aumentare la biosintesi. Pertanto l'associazione, sia in forma preconstituita che estemporanea, può determinare un'ulteriore riduzione del C-LDL del 15-20% indipendentemente dalla statina usata e dalla sua posologia. In atto esiste in commercio una sola associazione preconstituita, quella tra simvastatina ed ezetimibe, il cui costo è maggiore rispetto all'associazione estemporanea. L'associazione di ezetimibe a qualsiasi dose di statina comporta un'ulteriore riduzione di C-LDL pari al 10-15%(33,36-38). Inoltre, nello studio IMPROVE-IT (39), condotto su oltre 18000 pazienti con sindrome coronarica acuta, l'associazione dell'ezetimibe a simvastatina 40 mg ha comportato una riduzione significativa dell'outcome primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico, reospedalizzazione

per angina instabile documentata, rivascolarizzazione coronarica ad oltre un mese dall'evento indice ed ictus) rispetto al placebo, con riduzioni significative nell'incidenza di infarto miocardico acuto e dell'ictus ischemico. Tali risultati, ottenuti con un'ulteriore riduzione del C-LDL da 70 a 55 mg/dl circa con l'aggiunta di ezetimibe a simvastatina, dimostrano ulteriormente l'importanza del raggiungimento dei target e della riduzione del colesterolo LDL in qualsiasi modo ottenuta.

Nei pazienti che assumono statine e continuano a presentare livelli di C-HDL inferiori a 40 mg/dl nei maschi e 50 mg/dl nelle femmine e/o livelli di trigliceridi maggiori di 200 mg/dl, è indicata l'associazione con fibrati (9). Il farmaco di prima scelta è il fenofibrato per la maggiore sicurezza d'uso, mentre è sconsigliata l'associazione con gemfibrozil, per l'aumentato rischio di rhabdmiolisi (9).

Le resine sequestranti gli acidi biliari sono considerati un trattamento di terzo livello ma questi farmaci sono poco tollerati.

I cosiddetti nutraceutici, che non sono rimborsati dal SSN, possono essere utilizzati in alternativa (nei casi in cui i farmaci non sono indicati) o in associazione (per il raggiungimento del target LDL) alle statine. Tra queste sostanze vanno ricordati i fitosteroli contenuti negli oli vegetali, nella frutta, nella verdure, nei legumi e nei cereali, che possono essere aggiunti a margarine, burro, olii e yogurt, il riso rosso fermentato che contiene monacolina, una statina naturale, le fibre idrosolubili ricavate da avena ed orzo, le proteine di soia, i policosanoli estratti dalla canna da zucchero e la berberina. Nel complesso le evidenze su questi farmaci sono incomplete, in particolare sul loro effetto nella riduzione degli eventi cardiovascolari (4,5).

Sono infine disponibili due inibitori del PCSK9, gli anticorpi monoclonali evolocumab ed alirocumab, che sono prescrivibili a carico del SSR negli adulti di età inferiore a 80 anni, in aggiunta alla dieta, in prevenzione primaria in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di LDL-C >130 mg/dl e in prevenzione secondaria in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista e livelli di LDL-C > 100 mg/dl:

- a) In associazione a una statina o a una statina con altre terapie ipolipemizzanti in pazienti che non raggiungono i livelli target di LDL-C, nonostante terapia da almeno sei mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine;
- b) In monoterapia o in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti in pazienti intolleranti alle statine o per i quali l'uso di statine è controindicato.

L'evolocumab è inoltre prescrivibile nei casi di ipercolesterolemia familiare omozigote riconosciuti presso centri di riferimento delle dislipidemie in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni.

La prescrizione e la dispensazione di questi farmaci è riservata ai centri individuati dalla regione e il cui elenco è pubblicato sul sito istituzionale dell'Assessorato della Salute. La prescrizione e l'erogazione di tali farmaci è vincolata alla presentazione di una attestazione, su apposita modulistica, del MMG inerente la pregressa prescrizione regolare e continuativa di statine ad alta potenza più ezetimibe al massimo della dose tollerata per almeno sei mesi ai sensi della nota AIFA 13. Nei casi di ipercolesterolemia familiare sarà necessario allegare una certificazione, redatta dallo specialista, mediante l'utilizzo del *Dutch Lipid Score*. In caso di intolleranza alla terapia con statine è necessario acquisire l'apposita scheda di segnalazione di

sospetta reazione avversa (ADR) inserita nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

11. Le Raccomandazioni

Criteri di appropriatezza prescrittiva

Il primo passo da compiere consiste nella stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente secondo le indicazioni delle Linee Guida Europee (4,5) (tabella I) e del documento di Consensus intersocietario Italiano (40). Una volta esclusa la presenza di tutte le condizioni considerate a rischio alto e molto alto, si deve procedere al calcolo del rischio cardiovascolare globale secondo le carte SCORE (figura 1). Si ribadisce la validità delle carte italiane e la possibilità di continuare ad impiegarle nella pratica clinica utilizzando le corrispondenze di tabella IV.

A seconda del livello di rischio del soggetto si rende necessario il raggiungimento di differenti obiettivi di C-LDL (Tabella I).

Per quanto riguarda il momento in cui iniziare il trattamento bisogna fare riferimento sia ai valori iniziali di LDL, sia al livello di rischio del soggetto in accordo alla tabella III.

Si deve sempre prevedere un intervento clinico complessivo, volto al controllo di tutti i diversi fattori di rischio cardiovascolare.

In particolare, in prevenzione primaria (o meglio in assenza di qualsiasi condizione di rischio alto o molto alto) è raccomandato un periodo di osservazione di 90-180 giorni i cui venga valutato l'eventuale impatto sul profilo lipidico di provvedimenti non farmacologici (dieta ipo-calorica e/o ipo-lipidica, esercizio fisico). Se al termine di questo intervallo di tempo permangono valori non ottimali di C-LDL si dovrà avviare un trattamento farmacologico. In questo caso, per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida (C-LDL <100 o 115 mg/dl), si dovrà tenere conto della riduzione percentuale attesa, che è variabile tra le diverse molecole e i loro diversi dosaggi (figura 4) (41). In particolare, si possono distinguere due grandi gruppi:

Gruppo A: statine (o dosaggi) che determinano una riduzione del C-LDL fino a un massimo del 40% circa; rientrano in questo gruppo la lovastatina (10, 20, 40 e 80 mg), e la rosuvastatina da 5 mg, ma anche la pravastatina (20 e 40 mg), la fluvastatina (20, 40, 80 e 80 mg a rilascio prolungato), l'atorvastatina (10 e 20 mg) e la simvastatina (10, 20 e 40 mg), che hanno perso la copertura brevettuale.

Gruppo B: statine che determinano una riduzione del C-LDL superiore al 40% (indicate come statine ad alta efficacia e/o ad alto dosaggio): atorvastatina (40-80 mg) e rosuvastatina (10-40 mg), quest'ultima ancora coperta da brevetto. Può considerarsi in questo gruppo anche l'associazione con l'ezetimibe, in caso di mancato raggiungimento del target con la massima dose tollerata di statina.

Nel caso in cui i valori di C-LDL siano <160 mg/dl sarà sufficiente ricorrere a statine che consentono una riduzione massima del 40%. Nell'eventualità di valori di C-LDL >160 mg/dl si dovrà ricorrere invece a trattamenti di elevata potenza/efficacia e/o ad alto dosaggio per raggiungere gli obiettivi lipidici raccomandati (Figura 4). Sulla base del profilo di rischio e dell'obiettivo terapeutico è possibile quindi predeterminare la necessità di risposta ipolipemizzante della terapia (Tabella VII). Operando in tale modo si può costruire l'atto terapeutico intorno al singolo paziente, rapportando l'entità calcolata di riduzione della colesterolemia da ottenere con la nota efficacia media delle statine o dell'associazione con l'ezetimibe. In questo modo sarà più agevole identificare quali opzioni terapeutiche

siano appropriate affinché il paziente raggiunga e mantenga le concentrazioni plasmatiche di C-LDL che consentono di realizzare, anche in funzione della sua categoria di rischio una efficace prevenzione cardiovascolare. Sarà compito del medico selezionare, conoscendo la storia clinica del paziente, quale farmaco utilizzare per ottimizzare il rapporto beneficio/rischio della terapia (considerando anche eventuali effetti indesiderati). Poiché la risposta media a una molecola può essere differente nel singolo individuo, si deve iniziare il trattamento con il minimo dosaggio efficace per ottenere il risultato atteso, titolando successivamente, e non prima di tre mesi, la dose del farmaco o utilizzando un farmaco con una maggiore efficacia media secondo quanto riportato nella nota 13 AIFA. Va ricordato che la titolazione progressiva nel tempo del dosaggio delle statine a partire da bassi dosaggi, oltre a produrre risultati modesti (regola del 6: ad ogni raddoppio di dosaggio l'LDL-C si riduce di circa il 6%) (41-43), è improduttiva in relazione alla necessità di controlli ravvicinati, riduce l'aderenza e può alterare il rapporto medico/paziente. Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene del dovuto conto soprattutto il miglior trattamento del paziente, sarà essenziale il monitoraggio clinico. Nel caso il target non sia raggiunto o in presenza di effetti collaterali diventa necessaria la sostituzione della terapia. A tal proposito appare doveroso ricordare l'obbligo della segnalazione delle sospette ADR (reazioni avverse).

Nei pazienti a rischio alto e molto alto si dovrà considerare come obiettivo ottimale un C-LDL rispettivamente <100 o <70 mg/dl o, in particolari casi (tabella I), una riduzione del C-LDL del 50% (4,5). Anche in questo caso la dose del singolo principio attivo dovrà essere personalizzata predeterminando la necessità di risposta ipolipemizzante della terapia (tabella VII) sulla base del profilo lipidico complessivo individuale e dell'obiettivo terapeutico e tenendo conto di eventuali restrizioni indicate nella scheda tecnica dei singoli farmaci, legate a particolari condizioni (ad es. compromissione della funzione renale).

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta numerosi studi clinici hanno dimostrato in maniera inequivocabile i benefici derivanti dall'impiego a lungo termine delle statine in termini di prevenzione di nuovi eventi ischemici e riduzione della mortalità (14,39,44-46). Il trattamento con statine è raccomandato in tutti i pazienti con sindromi coronariche acute, indipendentemente dai livelli di C-LDL riscontrati al momento del ricovero. La terapia deve essere iniziata subito dopo il ricovero (entro 24-48 ore) impiegando trattamenti ad alta potenza/efficacia e/o ad alto dosaggio per i quali sono disponibili chiare evidenze scientifiche (14, 39,44-46). In tutti i pazienti con recente sindrome coronarica acuta è comunque consigliabile una terapia finalizzata al raggiungimento di livelli di C-LDL almeno <70 mg/dl (4,5). Le linee guida EAS/ESC 2016, tuttavia, consigliano di rivalutare i livelli di LDL-C dopo 4-6 settimane dalla dimissione per decidere su eventuali aggiustamenti della posologia del trattamento con statine rispetto al target terapeutico raccomandato di LDL-C < 70 mg% (4).

Per quanto riguarda l'associazione statine-ezetimibe, si ritiene che la prescrizione debba avvenire in seconda istanza ovvero in:

- pazienti non adeguatamente controllati con una statina da sola, cioè che non raggiungono il target di C-LDL previsto dalle linee guida, in particolare quelli con necessità di riduzioni di C-LDL particolarmente elevate, non ottenibili sulla base della efficacia media delle statine in monoterapia.
- pazienti in cui non sia possibile somministrare alti dosaggi di statine a causa degli effetti collaterali di quest'ultime, con possibilità quindi di utilizzare un dosaggio più basso di statine.

- pazienti con insufficienza renale che rientrano nei casi previsti dalla nota 13.
Per quanto riguarda gli inibitori della PCSK9 si rimanda alla normativa regionale.

Norme generali di prescrivibilità

Per la prescrizione dei farmaci compresi nella categoria ATC C10AA i medici devono attenersi rigorosamente alle indicazioni previste dalla nota 13 AIFA nella sua versione corrente, dando la preferenza alle molecole a brevetto scaduto a parità di indicazione autorizzata, efficacia e sicurezza. Le statine, infatti, condividono tutte lo stesso meccanismo di azione e presentano caratteristiche farmacocinetiche differenti che solo in un numero limitato e selezionato di casi possono risultare utili nella scelta del principio attivo da utilizzare.

Il Medico è tenuto, altresì, a compilare la scheda di monitoraggio di cui al D.A. 23 maggio 2014 con l'indicazione del farmaco proposto, la posologia e la durata del trattamento e la motivazione della scelta terapeutica, nel caso di prescrizione di rosuvastatina o dell'associazione precostituita ezetimibe-simvastatina.

Normativa di farmacovigilanza

Il medico è tenuto a compilare la scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa (ADR) a farmaci e ad inviare la stessa al Responsabile aziendale di farmacovigilanza dell'azienda sanitaria di appartenenza, secondo quanto previsto dalla vigente normativa. L'invio della segnalazione può avvenire anche per via informatica mediante il sistema "vigifarmaco".

La segnalazione di sospetta reazione avversa è fondamentale al fine della corretta definizione del rapporto rischio-beneficio dei medicinali.

12. Bibliografia:

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818. doi: 10.1093/eurheartj/ehr158. Epub 2011 Jun 28.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv anne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; European Association for Cardiovascular Prevention & 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 Jul;33(13):1635-701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092. Epub 2012 May 3.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW; American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Epub 2013 Nov 12.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL; Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272. Epub 2016 Aug 27.
 5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WM; Authors/Task Force Members. 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 Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. Epub 2016 May 23.
 6. Determina AIFA del 6 giugno 2011: modifiche alla nota 13 di cui alla determina del 23 febbraio 2007 (G.U.R.I. n. 163 del 15.07.11).
 7. Determina AIFA del 14 novembre 2012: modifica alla nota 13 di cui alla determina del 15 luglio 2011 (G.U.R.I. n. 277 del 27.11.12).
 8. Determina AIFA del 26 marzo 2013: modifica alla nota 13 di cui alla determina del 14 novembre 2012 (G.U.R.I. n. 83 del 09.04.13).
 9. Determina AIFA del 19 giugno 2014: modifica alla nota 13 di cui alla determina del 26 marzo 2013 (G.U.R.I. n. 156 del 8-7-2014).
 10. European Cardiovascular Disease Statistics 2012; www.ehnheart.org/cvd-statistics.html
 11. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2016. Roma: Agenzia Italiana del farmaco. http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2016_AIFA.pdf
 12. Naci H1, Brughts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Aug;20(4):641-57. doi: 10.1177/2047487313480435. Epub 2013 Feb 27.
 13. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective

- meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005 Oct 8;366(9493):1267-78. Epub 2005 Sep 27.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. 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 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8.
 15. Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB, Williams K, Neely B, Sniderman AD, Peterson ED. Application of New Cholesterol Guidelines to a Population-Based Sample. *N Engl J Med* 2014; 370:1422-1431 April 10, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa1315665
 16. Giampaoli S, Rizzo C, Vanuzzo D. L'applicazione italiana delle linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. *G Ital Cardiol* 2008;9 (1):60-7.
 17. Donfrancesco C1, Palmieri L, Cooney MT, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, Ferrario M, Pilotto L, Graham IM, Giampaoli S. Italian cardiovascular mortality charts of the CUORE project: are they comparable with the SCORE charts? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010 Aug;17(4):403-9. doi: 10.1097/HJR.0b013e328334ea70.
 18. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2010 Nov;160(5):785-794.e10. doi: 10.1016/j.ahj.2010.08.012. Epub 2010 Sep 18.
 19. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.
 20. Regione Toscana, Deliberazione della Giunta Regionale no. 986 del 22/11/2010. Allegato A. Linee di indirizzo sulla terapia farmacologica della ipercolesterolemia.
 21. Regione Puglia. Deliberazione della Giunta Regionale no. 1477 del 17/16/2012. revoca DGR n. 1384 del 22/07/2008.
 22. Decreto dell'Assessorato della Salute, 23 maggio 2014 "schede di monitoraggio per la prescrizione di medicinali a base di rosuvastatina e dell'associazione preconstituita simvastatina-ezetimibe". GURS del 20 giugno 2014, parte I, n. 25.
 23. McConnachie A1, Walker A, Robertson M, Marchbank L, Peacock J, Packard CJ, Cobbe SM, Ford I. Long-term impact on healthcare resource utilization of statin treatment, and its cost effectiveness in the primary prevention of cardiovascular disease: a record linkage study. *Eur Heart J*. 2014 Feb;35(5):290-8. doi: 10.1093/eurheartj/eh232. Epub 2013 Jul 9.
 24. Bitton A1, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *Am J Med*. 2013 Apr;126(4):357.e7-357.e27. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.09.004.
 25. van Staa TP1, Smeeth L, Ng ES, Goldacre B, Gulliford M. The efficiency of cardiovascular risk assessment: do the right patients get statin treatment? *Heart*. 2013 Nov;99(21):1597-602. doi: 10.1136/heartjnl-2013-303698. Epub 2013 Jun 4.

26. Naci H, Brugts JJ, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2013. 6 (4). pp. 390-399. ISSN 1941-7705. DOI: 10.1161/Circoutcomes.111.000071
27. Smith MEB, Lee NJ, Haney E, Carson S. Drug Class Review: HMG-CoA reductase inhibitors (statins) and fixed-dose combination products containing a statin: final report update 5. Drug Class Reviews. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2009 Nov.
28. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology; American Heart Association; National Heart, Lung and Blood Institute. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 7;40(3):567-72.
29. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003 Apr 2;289(13):1681-90.
30. Gulizia MM, Colivicchi F, Arca M, Abrignani MG, Perna GP, Mureddu GF, Nardi F, Riccio C. Position paper ANMCO: Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente con ipercolesterolemia e intolleranza alla terapia con statine. *G Ital Cardiol* 2016;17 (6):447-55. DOI 10.1714/2262.24348.
31. Stoes ES1, Thompson PD2, Corsini A3, Vladutiu GD4, Raal FJ5, Ray KK6, Roden M7, Stein E8, Tokgözoğlu L9, Nordestgaard BG10, Bruckert E11, De Backer G12, Krauss RM13, Laufs U14, Santos RD15, Hegele RA16, Hovingh GK17, Leiter LA18, Mach F19, März W20, Newman CB21, Wiklund O22, Jacobson TA23, Catapano AL3, Chapman MJ24, Ginsberg HN; 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 May 1;36(17):1012-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043. Epub 2015 Feb 18.
32. Athyros VG1, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, Pagourelias ED, Theocharidou E, Karagiannis A, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet*. 2010 Dec 4;376(9756):1916-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61272-X. Epub 2010 Nov 23.
33. Catapano AL. Perspectives on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement. *Curr Med Res Opin*. 2009 Feb;25(2):431-47. doi: 10.1185/03007990802631438 .
34. Guedes AM, Neves PL. Statins for Renal Patients: A Fiddler on the Roof? *Int J Nephrol* 2012, Article ID 806872, doi:10.1155/2012/806872.
35. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Grönhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Süleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wüthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1395-407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177. Epub 2009 Mar 30.

36. McCormack T1, Harvey P, Gaunt R, Allgar V, Chipperfield R, Robinson P; IN-PRACTICE study. Incremental cholesterol reduction with ezetimibe/simvastatin, atorvastatin and rosuvastatin in UK General Practice (IN-PRACTICE): randomised controlled trial of achievement of Joint British Societies (JBS-2) cholesterol targets. *Int J Clin Pract.* 2010 Jul;64(8):1052-61. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02429.x. Epub 2010 May 12.
37. Vaverkova H1, Farnier M, Averna M, Missault L, Viigimaa M, Dong Q, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/20 mg compared to rosuvastatin 10 mg in high-risk patients with and without type 2 diabetes mellitus inadequately controlled despite prior statin monotherapy. *Cardiovasc Ther.* 2012 Apr;30(2):61-74. doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00181.x. Epub 2010 Jul 7.
38. Reckless JP1, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, Vandormael K, Johnson-Levonas AO, Lis K, Brudi P, Allen C. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int J Clin Pract.* 2008 Apr;62(4):539-54. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01697.x. Epub 2008 Feb 11.
39. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im KA, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, for the IMPROVE-IT Investigators*Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489. Epub 2015, June 3
40. Gulizia MM, Colivicchi F, Ricciardi G, Giampaoli S, Maggioni AP, Averna M, Graziani MS, Ceriotti F, Mugelli A, Rossi F, Medea G, Parretti D, Abrignani MG, Arca M, Perrone Filardi P, Perticone F, Catapano A, Griffo R, Nardi F, Riccio C, Di Lenarda A, Scherillo M, Musacchio N, Panno AV, Zito GB, Campanini M, Bolognese L, Faggiano PM, Musumeci G, Pusineri E, Ciaccio M, Bonora E, Cantelli Forti G, Ruggieri MP, Cricelli C, Romeo F, Ferrari R, Maseri A. ANMCO/ISS/AMD/ANCE/ARCA/FADOI/GICR-IACPR/SICI-GISE/SIBioC/SIC/SICOA/SID/SIF/SIMEU/SIMG/SIMI/SISA Consensus document. Hypercholesterolemia and cardiovascular risk: diagnostic and therapeutic pathways in Italy]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2016 Jun;17(6):3-57. doi: 10.1714/2264.24358.
41. Catapano AL. Terapia ipolipemizzante e obiettivi terapeutici: un approccio pratico. *Atherosclerosis Update, Suppl 1, 2007, 16-22.*
42. 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 Jun 28; 326(7404): 1423. doi: 10.1136/bmj.326.7404.1423.
43. Mahley RW, Bersot T. Terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia e delle dislipidemie. In Goodman & Gilman ed. *Le basi farmacologiche della terapia*; 11ma edizione, 2006.
44. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P,

- Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012 Oct;33(20):2569-619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215. Epub 2012 Aug 24.
45. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S, Baumgartner H, Gaemperli O, Achenbach S, Agewall S, Badimon L, Baigent C, Bueno H, Bugiardini R, Caretj S, Casselman F, Cuisset T, Erol Ç, Fitzsimons D, Halle M, Hamm C, Hildick-Smith D, Huber K, Iliodromitis E, James S, Lewis BS, Lip GY, Piepoli MF, Richter D, Rosemann T, Sechtem U, Steg PG, Vrints C, Luis Zamorano J; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. Epub 2015 Aug 29.
46. Lablanche JM, Leone A, Merkely B, Morais J, Alonso J, Santini M, Eha J, Demil N, Licour M, Tardif JC; CENTAURUS investigators. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the CENTAURUS study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010 Mar;103(3):160-9. doi: 10.1016/j.acvd.2010.01.005. Epub 2010 Apr

Figure

Figura I: Carta del rischio SCORE (4,5)

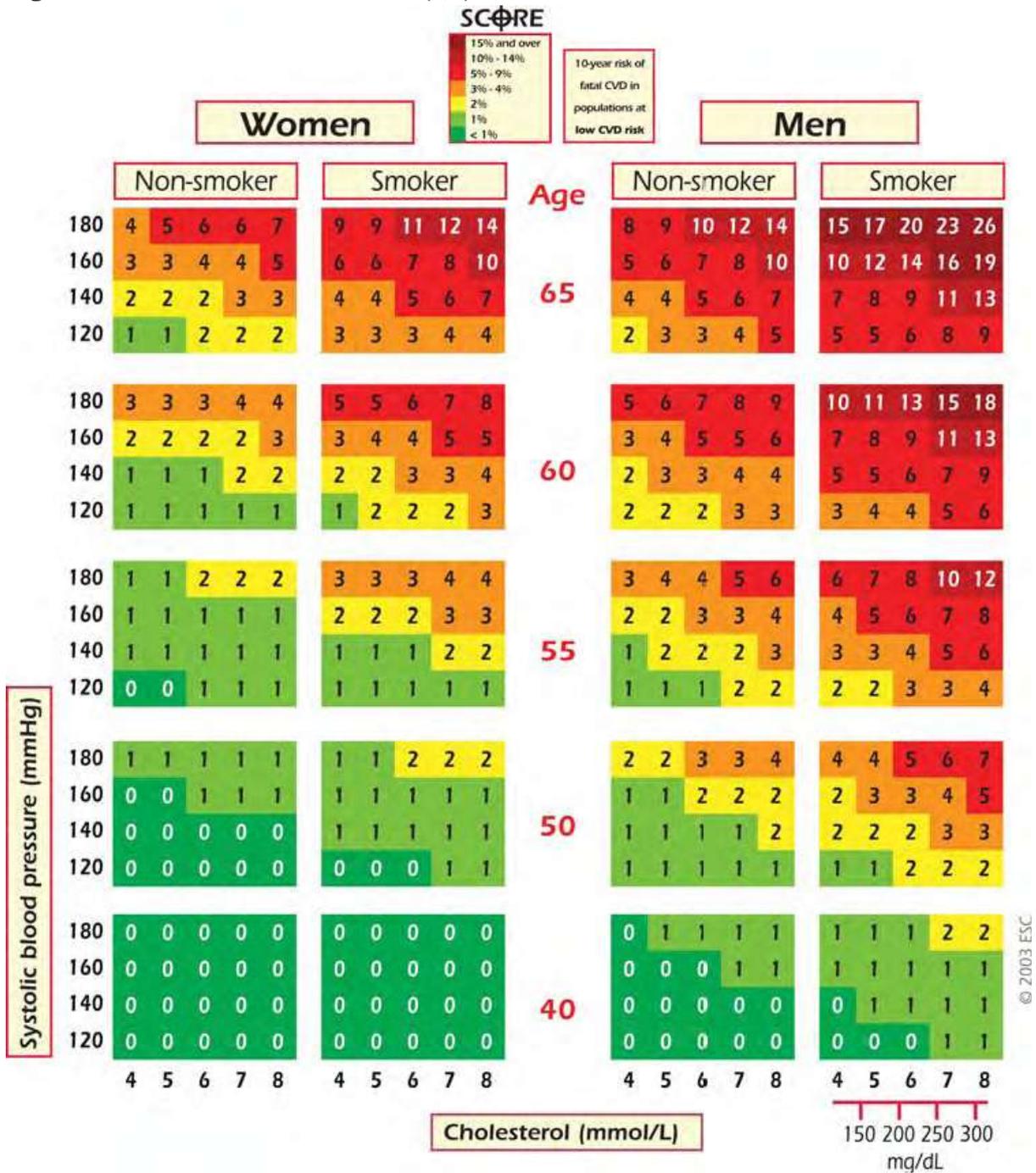


Figura 2: algoritmo per i pazienti con intolleranza muscolare alle statine (31,mod.) (se il target non viene raggiunto con ezetimibe considerare la terapia con resine o fibrati, ad esclusione del gemfibrozil, o con nuove opzioni come gli inibitori della PCSK9 secondo quanto riportato nei criteri di eleggibilità e rimborsabilità AIFA e Regionali).

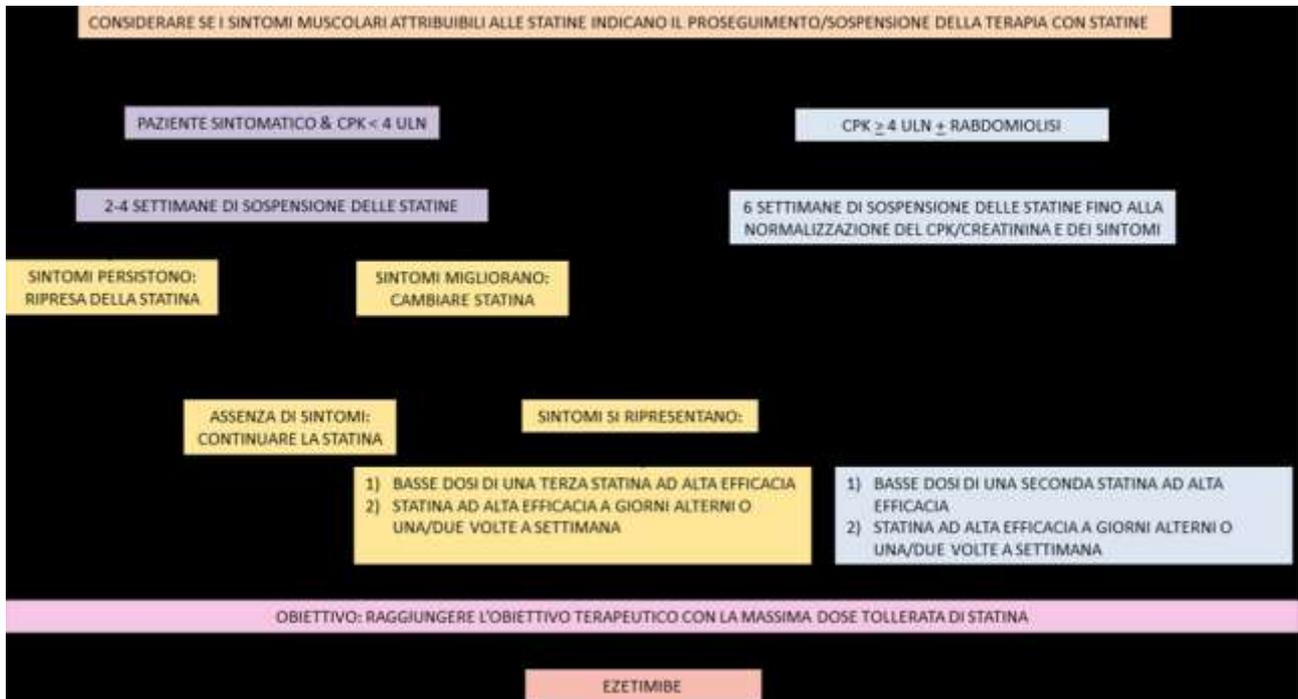


Figura 3: algoritmo per i pazienti con intolleranza epatica alle statine (30)

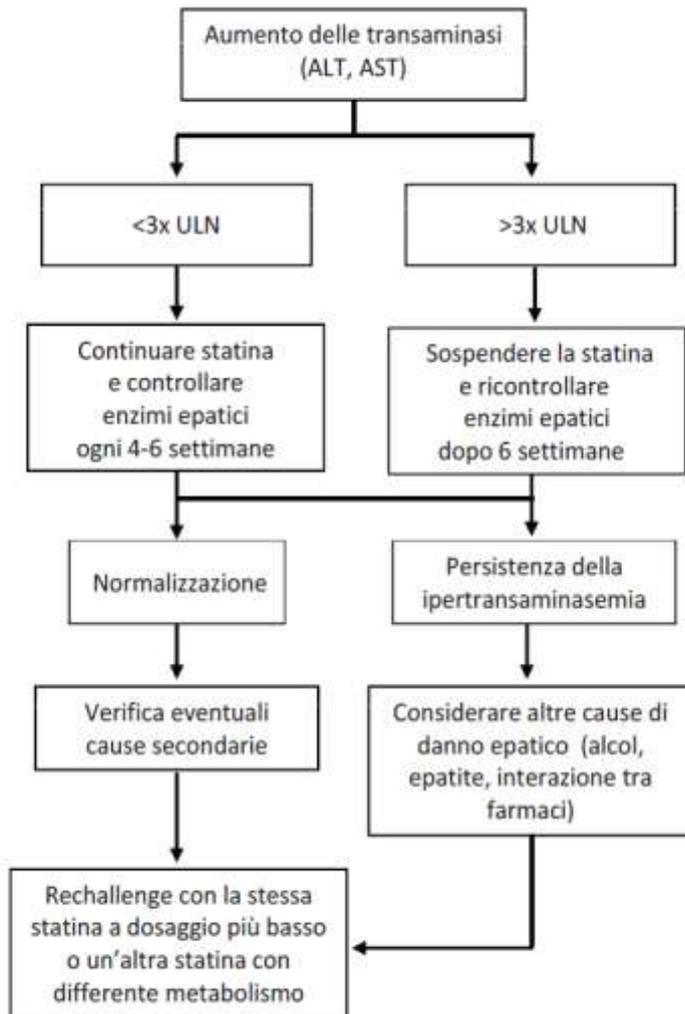
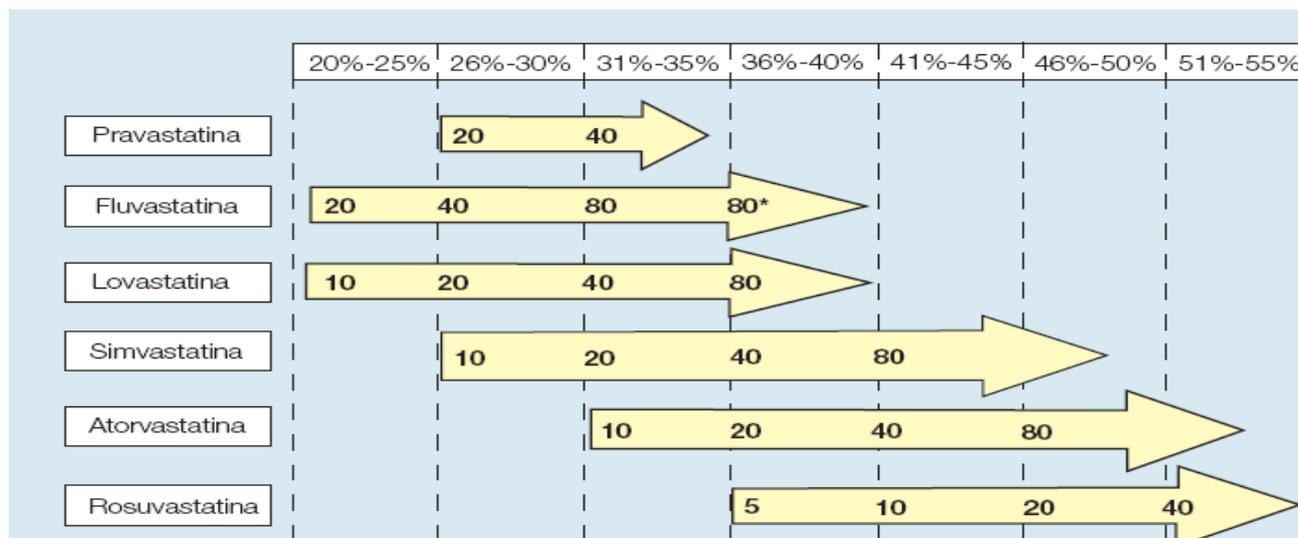


Figura 4: Range di riduzione percentuale del colesterolo LDL che è possibile ottenere con i dosaggi (in mg) indicati per le singole statine (37,mod).



Tabelle

Tabella I: Condizioni di rischio, C-LDL target e terapia consigliata (4,5)

Categorie di Rischio	Inizio terapia farmacologica C-LDL (mg/dl)	Obiettivo Terapeutico C-LDL (mg/dl)
MOLTO ALTO <ul style="list-style-type: none"> SCORE $\geq 10\%$ Pazienti con malattia coronarica, ictus ischemico, arteriopatia periferica, placca carotidea Pazienti affetti da diabete mellito con altri fattori di rischio cardiovascolare o danno d'organo Pazienti con insufficienza renale cronica (eGFR > 15 e < 30 ml/min/1,73m²) 	≥ 70 (inizio immediato della terapia farmacologica e delle modifiche dello stile di vita)	< 70 O RIDUZIONE C-LDL DI ALMENO 50% SE IL C-LDL BASALE E' TRA 70 E 135 MG/DL (SE IL PAZIENTE NON E' IN TERAPIA CON STATINE)
ALTO <ul style="list-style-type: none"> SCORE ≥ 5 e $< 10\%$ Soggetti con livelli di colesterolemia particolarmente elevati (dislipidemie genetiche) Pazienti con ipertensione severa Pazienti affetti da diabete mellito senza altri fattori di rischio cardiovascolare o danno d'organo Pazienti con insufficienza renale cronica (eGFR ≥ 30 e < 60 ml/min/1,73m²) 	≥ 100 (inizio immediato della terapia farmacologica e delle modifiche dello stile di vita)	< 100 O RIDUZIONE C-LDL DI ALMENO 50% SE IL C-LDL BASALE E' TRA 100 E 200 MG/DL (SE IL PAZIENTE NON E' IN TERAPIA CON STATINE)
MODERATO SCORE tra 4 e 5 %	≥ 115 (modifiche dello stile di vita per almeno 3 mesi)	< 115
MEDIO SCORE ≥ 1 e < 4	≥ 130 (modifiche dello stile di vita per almeno 6 mesi)	< 115
BASSO SCORE $< 1\%$	Solo modifiche dello stile di vita	

Tabella II: Cause principali di dislipidemie secondarie

Ipercolesterolemia

Anoressia o bulimia nervosa

Ipotiroidismo

Porfiria acuta

Farmaci (acido chenodesossicolico, antineoplastici come anastrozolo, aminoglutetimide o ciproterone, fenobarbital, ketanserina, oxandrolone, oxcarbazepina, roxatidina).

Ipertrigliceridemia

Colelitiasi

Obesità

Insufficienza Renale Cronica/ Emodialisi

Diabete mellito/ridotta tolleranza ai carboidrati

Etilismo

Sindrome dell'ovaio policistico

Farmaci (Acido valproico, glucocorticoidi, antidepressivi come amitriptilina o SSRI, antifungini come itraconazolo o ketoconazolo, antipsicotici atipici come clozapina od olanzapina, asparaginasi, beta-bloccanti, diuretici, interferoni, ciclosporina, inibitori delle proteasi, litio, ormoni/antiormoni come letrozolo, nandrolone, somatotropina o tamoxifene, paclitaxel, retinoidi).

Paraproteinemie

Malattie autoimmuni

pancreatite

Iperlipidemia combinata

Epatiti acute

Steatoepatite non alcolica

Colestasi

Ipotiroidismo

Sindrome Nefrosica

Acromegalia

S. di Cushing e ipercorticismo

Artrite reumatoide

Lupus eritematoso sistemico

Disgammaglobulinemia/mieloma multiplo

Farmaci (Carbamazepina, corticosteroidi, diuretici tiazidici e piretanide, estroprogestinici combinati, immunosoppressori come ciclosporina o sirolimus, nelfinavir, ritonavir, teofillina, testosterone).

Tabella III: tipologia e tempi degli interventi in base al livello di rischio e al C-LDL basale

	LDL < 70	LDL 70-100	LDL 100-155	LDL 155-190	LDL > 190
BASSO	Nessun intervento	Nessun intervento	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita, considerare i farmaci se non a target
MODERATO	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita	Intervento sullo stile di vita, considerare i farmaci se non a target	Intervento sullo stile di vita, considerare i farmaci se non a target	Intervento sullo stile di vita, considerare i farmaci se non a target
ALTO	Intervento sullo stile di vita, considerare i farmaci	Intervento sullo stile di vita, considerare i farmaci	Intervento sullo stile di vita e immediato intervento farmacologico	Intervento sullo stile di vita e immediato intervento farmacologico	Intervento sullo stile di vita e immediato intervento farmacologico
MOLTO ALTO	Intervento sullo stile di vita, considerare i farmaci	Intervento sullo stile di vita e immediato intervento farmacologico	Intervento sullo stile di vita e immediato intervento farmacologico	Intervento sullo stile di vita e immediato intervento farmacologico	Intervento sullo stile di vita e immediato intervento farmacologico

Tabella IV: 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

Tabella V. Criteri per la diagnosi delle dislipidemie familiari secondo la nota 13 AIFA (8):

Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH

colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL più trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano: presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure: un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Iperlipidemia combinata familiare, o FCH

colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl più documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza di una diagnosi anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce. È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

Disbetalipoproteinemia familiare

valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl più presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine.

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

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

Tabella VI: Condizioni che aumentano il rischio di tossicità muscolare da statine

- Età avanzata (>70 anni)
- Sesso femminile
- Basso indice di massa corporea
- Patologie multisistemiche (es. diabete mellito)
- Patologie che alterano la funzionalità renale o epatica
- Ipotiroidismo non trattato
- Esercizio fisico eccessivo
- Eccessivo consumo di alcool
- Infezioni intercorrenti
- Interventi chirurgici maggiori o traumi
- Eccessivo consumo di succo di pompelmo.
- Uso concomitante di farmaci che sono metabolizzati dal citocromo P450 epatico o che ne inibiscono il corretto funzionamento (es. fibrati, in particolare gemfibrozil, calcio-antagonisti, ciclosporina, amiodarone, glitazoni, macrolidi, antifungini azolici, inibitori delle proteasi, warfarin).

Tabella VII: Categorie di rischio cardiovascolare, valori basali e obiettivi terapeutici per il C-LDL

	Rischio Intermedio		Rischio Alto		Rischio Molto Alto	
LDL INIZIALE	LDL TARGET	devo ridurre C-LDL di (%)	LDL TARGET	devo ridurre C-LDL di (%)	LDL TARGET	devo ridurre C-LDL di (%)
240	115	50-55	100	> 60	70	> 75
221-240	115	45-50	100	55-60	70	70-75
201-220	115	40-45	100	50-55	70	65-70
181-200	115	35-40	100 *90-100	45-50 50	70	60-65
161-180	115	25-35	100 *80-90	40-45 *50	70	55-60
135-160	115	15-25	100 *68-80	30-40 *50	70	50-55
121-135	115	5-15 (MSV)	100 *60-68	20-30 *50	70 *60-68	40-50 *50
101-120	115		100 *50-60	< 20% (MSV) *50	70 *50-60	30-40 *50
70-100	115		100		70 *35-50	< 30 *50

* se il paziente non è in trattamento con statine