

## ARTICOLO ORIGINALE

# DISTRIBUZIONE DELLA POPOLAZIONE ITALIANA ADULTA NELLE CLASSI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IDENTIFICATE DALLA NOTA 13 DELL'8 LUGLIO 2014 E RELATIVE DISTANZE DAL TARGET PER LDL-c: I DATI DELLO STUDIO CHECK

## Distribution of the Italian adult population in the cardiovascular risk classes defined by the relevant Italian official document (note 13) and relative distances from LDL target: data from the CHECK study

ANDREA POLI<sup>1,2</sup>, MANUELA CASULA<sup>2</sup>, FRANCA MARANGONI<sup>1</sup>, ELENA TRAGNI<sup>2</sup>, CLAUDIO CRICELLI<sup>3</sup>, OVIDIO BRIGNOLI<sup>3</sup>, ALBERICO L. CATAPANO<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Nutrition Foundation of Italy, Milano; <sup>2</sup>Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Università di Milano, Milano; <sup>3</sup>Società Italiana di Medicina Generale, Firenze; <sup>4</sup>IRCCS Multimedica, Milano

### SUMMARY

On the basis of the CHECK study cohort, we calculated the level of cardiovascular risk and the distance from the target for LDL cholesterol of about 6,000 individuals, representative of the Italian adult population between 40 and 79 years of age. We also estimated which part of the sample qualifies for cholesterol-lowering drug reimbursement according to the relevant Italian official document ("note 13", July 2014 version). 35% of the CHECK sample was shown to be at either a "high" or "very high" cardiovascular risk according to the "note 13" criteria. In addition, 30% of the sample was shown to deviate from its LDL therapeutic target by more than 20%, a gap difficult to be compensated without a specific pharmacological treatment. 9.2% of the sample deviates from its LDL target by >50% and is thus candidate to aggressive hypocholesterolemic treatments. 9.5% of the sample presents a VFG below 60 mL/min, as estimated by the MDRD formula; this percentage of the population should therefore be considered as affected by a moderate to severe renal insufficiency, and a candidate for reimbursed hypocholesterolemic treatment; 50% of these patients (4.7% of the total CHECK sample) also showed LDL cholesterol  $\geq 130$  mg/dL. Overall, our study demonstrates the high percentage of the CHECK sample (and therefore of the Italian population in the same age group) that requires pharmacological treatments with statins or other cholesterol-lowering drugs, based on the current note 13, to reach its LDL target. Our study thus provides useful criteria to estimate the public resources to be allocated in this area of preventive medicine.

**Keywords:** Lipid lowering drugs, statins, distance from target, cardiovascular prevention, preventive treatment, drug reimbursement.

Indirizzo per la corrispondenza

Andrea Poli

Nutrition Foundation of Italy - Viale Tunisia, 38 - 20124 Milano

E-mail: poli@nutrition-foundation.it

*Questo articolo è dedicato ad Alessandro Filippi, recentemente scomparso, che ha contribuito in modo determinante, come amico e come uomo di scienza, alla realizzazione, all'esecuzione ed all'analisi dei risultati dello studio CHECK.*

## Introduzione

La nota 13 rappresenta, nel nostro Paese, il documento ufficiale che regola la rimborsabilità dei farmaci ipolipidemizzanti (1). Periodicamente aggiornata sulla base della letteratura scientifica disponibile, la nota 13 vincola da alcuni anni la rimborsabilità di questi farmaci al riscontro, nei candidati al trattamento, di elevati livelli di rischio cardiovascolare globale; tale rischio - sempre secondo la nota - va stimato ricercando condizioni di dislipidemia su base genetica, o la presenza in anamnesi di pregressi eventi cardiovascolari o di condizioni considerate "equivalenti" in termini di rischio associato, o ancora mediante l'uso di specifici algoritmi (l'algoritmo SCORE, secondo l'ultima versione della nota) (2). La nota definisce anche livelli obiettivo (target terapeutici) ai quali va portato, mediante l'intervento terapeutico, il livello della colesterolemia LDL del paziente.

La nota 13 definisce quindi in modo preciso lo scenario generale dell'impiego degli ipolipidemizzanti nel nostro Paese a carico del Servizio Sanitario Nazionale; la conoscenza del numero di pazienti che presentano le caratteristiche cliniche definite nelle varie "celle" della nota, e delle rispettive distanze dal target, può quindi permettere di stimare in modo accurato la necessità teorica d'impiego dei farmaci ipolipidemizzanti (e specificamente ipocolesterolemizzanti) nel nostro Paese, consentendo un'accurata pianificazione delle risorse economiche da porre al servizio di questo settore della farmacoterapia.

Abbiamo utilizzato i dati dello studio Cholesterol: Education Control and Knowledge (CHECK) per ottenere le informazioni indicate.

## Pazienti e Metodi

Il protocollo e la descrizione della popolazione CHECK sono stati pubblicati nel 2012 (3). Brevemente, lo studio comprende circa 5.600 soggetti, di età tra i 40 ed i 79 anni al momento dell'arruolamento (2001-2003), arruolati in modo randomizzato da un campione di Medici di Medicina Generale e rappresentativi della popolazione italiana in questo intervallo di età (3). I 425 medici partecipanti, in particolare, hanno estratto, secondo una procedura codificata (basata su una serie di numeri casuali comunicata loro dal Centro di coordinamento dello studio), 16 soggetti dal loro elenco alfabetico degli assistiti. Questi soggetti sono stati quindi convocati dal medico nel proprio studio, sottoposti a una valutazione clinica e anamnestica e a un prelievo di sangue sul quale sono stati determinati i livelli dei principali fattori di rischio lipidici e lipoproteici. Le analisi biochimiche sono state effettuate da un unico laboratorio centralizzato, al quale i campioni di sangue raccolti dai medici ricercatori sono stati fatti affluire nel più breve tempo possibile, in pacchi refrigerati. Aliquote dei campioni di plasma ottenuti sono state congelate a  $-80^{\circ}$  per eventuali analisi successive. Nel 2008 è stata scongelata un'aliquota conservata a  $-80^{\circ}$  di un sottocampione di circa 2.000 soggetti, selezionati in modo random dal campione generale CHECK; sul plasma scongelato è stata quindi effettuata la determinazione della Creatininemia e della PCR-hs (4).

Il campione oggetto dell'indagine attuale (che ha escluso i soggetti per i quali erano mancanti una o più informazioni necessa-

rie per la stima del rischio cardiovascolare) è risultato costituito da 5.367 soggetti, e da 1.956 per le indagini che implicavano la conoscenza della creatininemia.

Il 7% dei soggetti del campione CHECK, al momento dell'arruolamento, era trattato con statine; i valori della colesterolemia LDL di questi soggetti sono stati riportati alla situazione pretrattamento "retrocalcolando" il valore di partenza della colesterolemia LDL dei pazienti trattati sulla base della statina e del dosaggio impiegati, utilizzando a tale scopo gli effetti medi delle statine stesse definiti nella metanalisi di Law (5).

Di ciascun soggetto arruolato nello studio è stato quindi calcolato il livello di rischio cardiovascolare globale, e conseguentemente il valore target per la colesterolemia LDL, secondo le indicazioni delle più recenti Linee Guida EAS, recepite nella nota 13 attuale (6).

È stata quindi stimata la quota dei soggetti a target e, per i soggetti non a target, calcolata la distanza dal target stesso, secondo la formula  $(\text{valore basale} - \text{valore target}) / \text{valore basale}$ , espresso in percentuale. La "distanza dal target", come calcolata, indica la percentuale di riduzione della colesterolemia LDL iniziale che deve essere ottenuta per portare il soggetto al proprio target terapeutico.

Sulla base delle distanze individuali dal target è stato quindi calcolato quanti soggetti potessero raggiungere il proprio target per la colesterolemia LDL mediante interventi di correzione dello stile di vita, eventualmente integrati dall'uso di integratori, o richiedessero invece l'impiego di farmaci specifici, di varia efficacia.

## Risultati

La stratificazione dei soggetti del campione nei gruppi con i livelli di rischio cardiovascolare globale previsti dalla nota è presentata nella *tabella 1*. Per la definizione di "Rischio Medio" è stata utilizzata la definizione presente nella pag. 1 della nota 13 (punteggio SCORE  $\geq 2\%$  e  $< 4\%$ ). Il 19,9% dei soggetti del campione è risultato a rischio cardiovascolare "molto alto", e il 15,1% a rischio "alto". Le condizioni principali che portano alla definizione di un rischio cardiovascolare "molto alto" sono, con un contributo pari al 9% ciascuno, la presenza di malattia cardiovascolare pregressa e della malattia diabetica con la concomitante presenza di fattori di rischio cardiovascolare; minore è il contributo di un rischio SCORE  $> 10\%$  (circa 4% del campione). Si rileva comunque un significativo *overlap* tra queste condizioni. La presenza di un rischio cardiovascolare "alto"

**Tabella 1 - Stratificazione del rischio del campione CHECK sulla base della nota 13 dell'8 luglio 2014.**

	Numerosità	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Rischio basso	2.527	47,1	47,1	47,1
Rischio medio*	758	14,1	14,1	61,2
Rischio moderato	204	3,8	3,8	65,0
Rischio alto	808	15,1	15,1	80,1
Rischio molto alto	1.070	19,9	19,9	100,0
Totale	5.367	100,0	100,0	

\*SCORE  $\geq 2\%$  e  $< 4\%$

**Tabella 2 - Distribuzione del campione CHECK tra i gruppi "a target" e "non a target" per la colesterolemia LDL, in base al rispettivo livello di rischio cardiovascolare globale.**

		Colesterolemia LDL			
		A target		Non a target	
		Numerosità	% casi riga	Numerosità	% casi riga
Classi di rischio	Rischio molto alto	28	2,6%	1042	97,4%
	Rischio alto	142	17,6%	666	82,4%
	Rischio moderato	63	30,9%	141	69,1%
	Rischio medio*	336	44,3%	422	55,7%
	Rischio basso	2.527	100,0%	0	0,0%
	Totale	3.096	57,7%	2271	42,3%

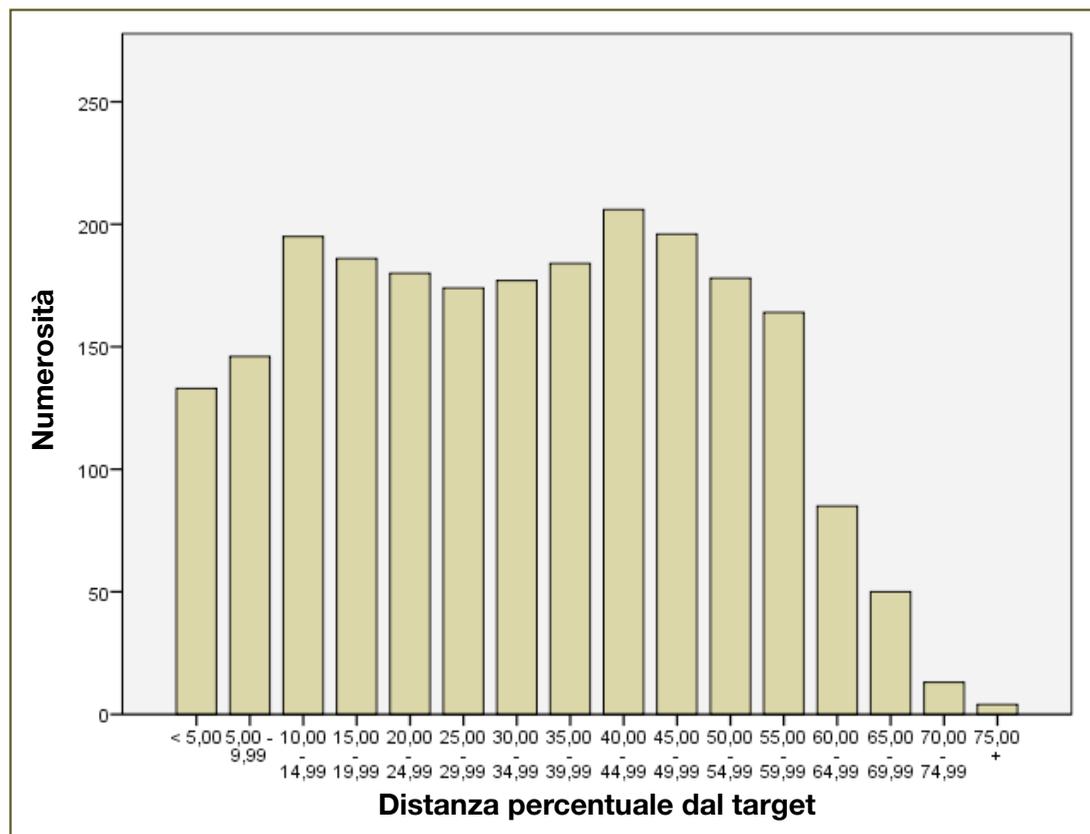
\*SCORE  $\geq 2\%$  e  $< 4\%$

è invece guidata soprattutto dal riscontro di un punteggio SCORE compreso tra il 5 e il 10% (oltre il 10% del campione), anche se rilevante è il contributo di un VFG 30-59 mL/min, e della presenza di una malattia

diabetica senza FR cardiovascolare concomitanti. La *tabella 2* mostra le percentuali dei soggetti a target, in ciascuna classe di rischio. Oltre il 42% della popolazione complessiva non è a target. Si osserva in par-

**Tabella 3 - Distribuzione delle distanze dal Target (DdT) per la colesterolemia LDL, in classi del 5%, nel campione CHECK.**

		Numerosità	Percentuale sul totale	Percentuale sui "non a target"	Percentuale cumulata
DdT	<5,00	133	2,5	5,9	5,9
	5,00 - 9,99	146	2,7	6,4	12,3
	10,00 - 14,99	195	3,6	8,6	20,9
	15,00 - 19,99	186	3,5	8,2	29,1
	20,00 - 24,99	180	3,4	7,9	37,0
	25,00 - 29,99	174	3,2	7,7	44,6
	30,00 - 34,99	177	3,3	7,8	52,4
	35,00 - 39,99	184	3,4	8,1	60,5
	40,00 - 44,99	206	3,8	9,1	69,6
	45,00 - 49,99	196	3,7	8,6	78,2
	50,00 - 54,99	178	3,3	7,8	86,1
	55,00 - 59,99	164	3,1	7,2	93,3
	60,00 - 64,99	85	1,6	3,7	97,0
	65,00 - 69,99	50	0,9	2,2	99,3
	70,00 - 74,99	13	0,2	0,6	99,8
75,00+	4	0,1	0,2	100,0	
	Totale	2.271	42,3	100,0	
A target		3.096	57,7		
Totale		5.367	100,0		



**Figura 1** - Distribuzione delle distanze dal target, in classi del 5%, tra i soli soggetti “non a target” del campione CHECK (n=2271).

icolare come la virtuale totalità dei soggetti a rischio cardiovascolare “molto alto” (il 97,4%), e l’82,4% dei soggetti a rischio “alto”, non siano a target. Si ricorda che il campione CHECK è stato riportato a una situazione nella quale il trattamento con statine va considerato assente: i risultati indicano quindi che solo il 2,6% dei soggetti a rischio “molto alto” ha una colesterolemia LDL spontaneamente <70 mg/dL, e solo il 17,6% dei soggetti a rischio “alto” ha una colesterolemia LDL spontaneamente <100 mg/dL. La *tabella 3* e la *figura 1* mostrano, rispettivamente, come le distanze dal target si distribuiscano, in classi del 5%, tra i 5.367 del campione CHECK e tra i 2.271 soggetti non a target.

La *tabella 4* mostra la distribuzione del

Volume di Filtrazione Glomerulare (VFG), calcolato secondo la formula MDRD, caratterizzata dalla più affidabile performance nel range 15-60 mL/min del VFG stesso (7), nella sottopopolazione dei soggetti di cui era nota la creatininemia (n=1.956). La rappresentatività di tale sottocampione, rispetto al campione generale (n=5.367), è confermata dalla sovrapponibile distribuzione dei livelli di rischio cardiovascolare, della colesterolemia LDL e di altri parametri, come l’indice di massa corporea (dati non presentati).

Il 9,5% della popolazione ha un VFG <60 mL/min, ed è quindi portatore di un’insufficienza renale moderata/grave; due terzi di questi soggetti mostrano, secondo i criteri della nota 13, un rischio “alto”, mentre

**Tabella 4 - Distribuzione dei pazienti con IRC moderata/grave (VFG da formula MDRD <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) nelle classi di rischio cardiovascolare (4.A) e per livelli della colesterolemia LDL (4.B). Dati riferiti al sottocampione CHECK (n=1.956) di cui era nota la creatininemia.**

4.A		VFG, mL/min			
		<60,00		≥60,00	
		Numerosità	% casi colonna	Numerosità	% casi colonna
Classi di rischio (nota 13)	rischio basso	0	0,0%	906	51,2%
	rischio moderato	0	0,0%	232	13,1%
	rischio medio	0	0,0%	74	4,2%
	rischio alto	127	68,6%	205	11,6%
	rischio molto alto	58	31,4%	354	20,0%
Totali		185	100,0%	1771	100,0%

4.B		VFG, mL/min			
		<60,00		≥60,00	
		Conteggio	% casi colonna	Conteggio	% casi colonna
Colesterolo LDL	<130	96	51,9%	1027	58,0%
	≥130	89	48,1%	744	42,0%

il terzo rimanente è a rischio “molto alto”. Circa la metà dei pazienti con VFG <60 mL/min (il 4,6% della popolazione totale) ha una colesterolemia LDL ≥130 mg/dL.

La distribuzione del colesterolo LDL dei soggetti con VFG 30-59 mL/min in classi di differente rilevanza clinica è presentata nella *tabella 5*.

Di questi soggetti il 15% è in prevenzione secondaria, e il 17% diabetico: circa un terzo dei pazienti con VFG 30-59 mL/min, quindi, avrebbe diritto alla rimborsabilità del trattamento ipocolesterolemizzante anche in assenza del criterio che consente la rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti ai pazienti con insufficienza renale moderata/grave.

Nelle *figure 2* e *3* viene presentata la distanza dal target per alcuni gruppi specifici di soggetti: a rischio cardiovascolare “molto alto” o “alto” (*Figura 2*) o con VFG <60 mL/min (*Figura 3*). Emerge chiaramente la maggiore distanza dal target dei soggetti a rischio “molto alto” (tra i quali i

valori più prevalenti si collocano nell’intervallo 40-55%) rispetto ai soggetti a rischio “alto” (che si collocano invece prevalentemente nell’intervallo 10-25%), e che dipende dal più basso valore target del primo gruppo.

I soggetti con VFG <60 mL/min (in parte a rischio “alto”, ed in parte “molto alto”) si collocano in un’area intermedia tra i due gruppi prima menzionati (ed i valori più rappresentati, in questo caso, si collocano tra il 25 ed il 40% di distanza dal target).

## Discussione

Il 35% del campione CHECK, presenta un rischio cardiovascolare globale, calcolato secondo l’algoritmo SCORE, “alto” o “molto alto”.

La rappresentatività del campione CHECK nei riguardi della popolazione italiana adulta di età 40-79 anni consente di concludere che, ragionevolmente, le stesse percentuali riguarderanno la popo-

**Tabella 5 - Distribuzione della colesterolemia LDL e presenza di alcune comorbidità nei soggetti con VFG 30-59 mL/min.**

		Numerosità	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
LDL-c	<100	33	18,0	18,0	18,0
	100-129	62	33,9	33,9	51,9
	130-159	46	25,1	25,1	77,0
	>=160	42	23,0	23,0	100,0
	Totale	183	100,0	100,0	

		Numerosità	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Prevenzione secondaria	No	156	85,2	85,2	85,2
	sì	27	14,8	14,8	100,0
	Totale	183	100,0	100,0	

		Numerosità	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Ipertensione	No	53	29,0	29,1	29,1
	Si	129	70,5	70,9	100,0
	Totale	182	99,5	100,0	
Mancanti	Mancante di sistema	1	0,5		
Totale		183	100,0		

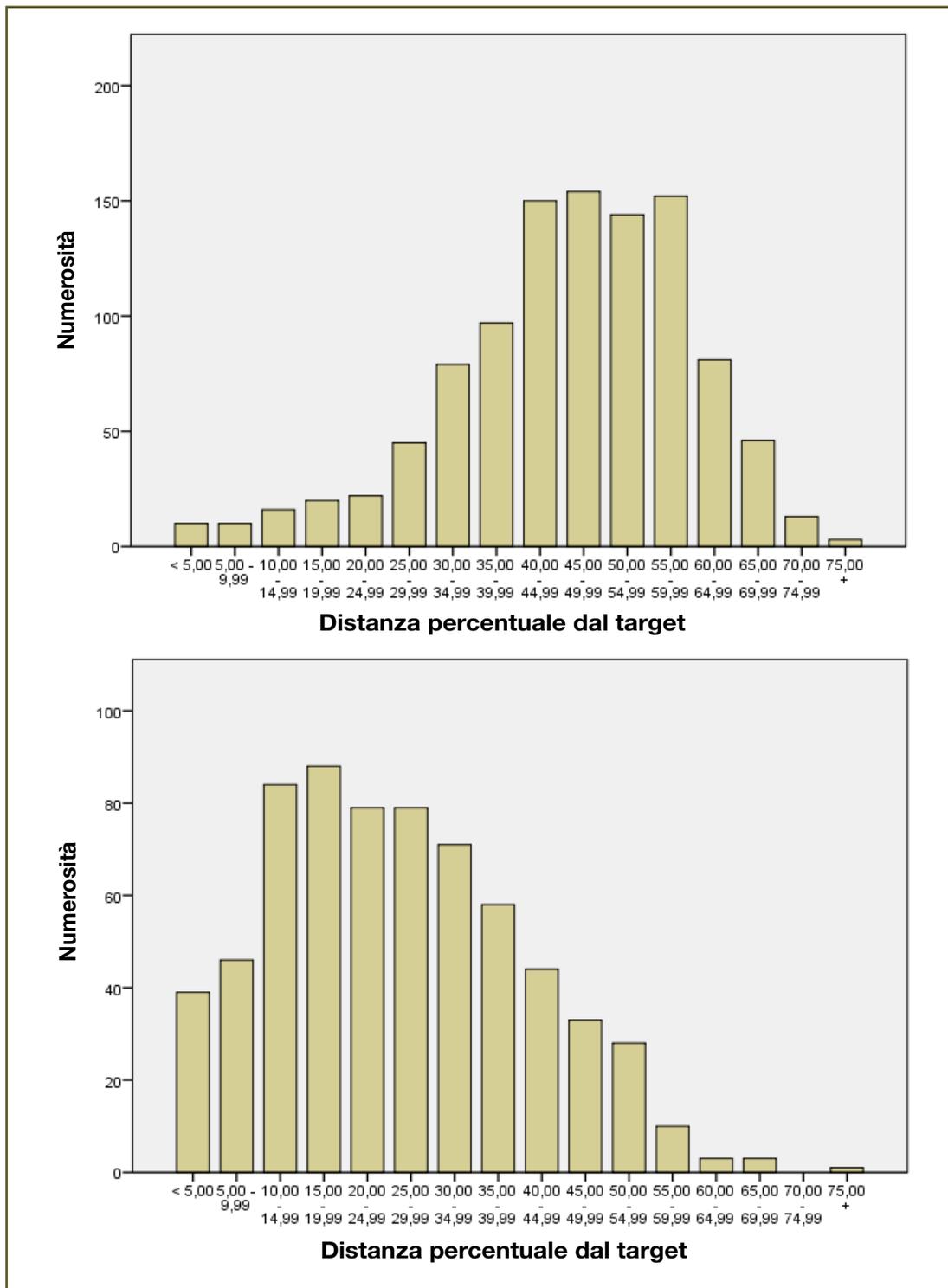
		Numerosità	Percentuale	Percentuale valida	Percentuale cumulata
Diabete	No	148	80,9	82,7	82,7
	Si	31	16,9	17,3	100,0
	Totale	179	97,8	100,0	
Mancanti	Mancante di sistema	4	2,2		
Totale		183	100,0		

lazione italiana di pari età (circa 31 milioni di soggetti nel 2014) (8); si può quindi calcolare che 6,17 milioni, e 4,68 milioni di soggetti in quell'intervallo di età abbiano nel nostro Paese un rischio cardiovascolare "molto alto" o "alto", rispettivamente, secondo i criteri della nota 13.

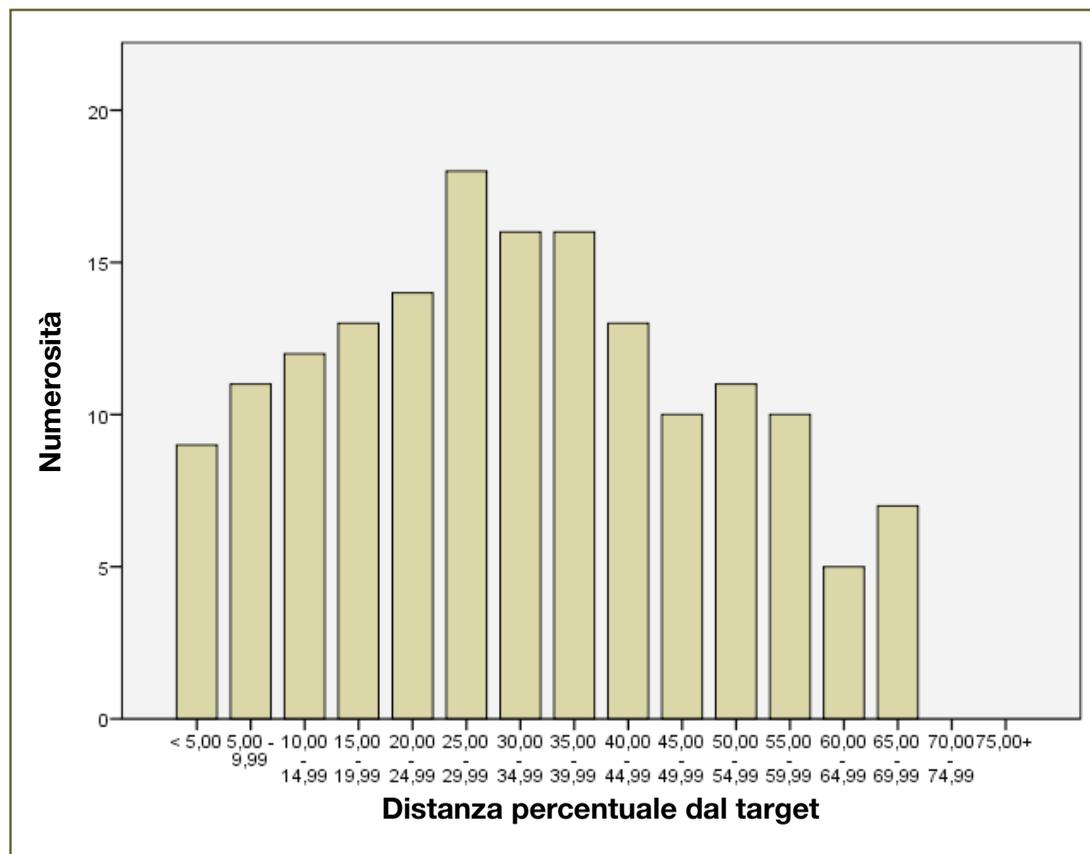
La distribuzione del rischio cardiovascolare globale nel campione, basata sulle stime effettuate impiegando l'algoritmo SCORE, risulta spostata verso valori di rischio mediamente più elevati, in confron-

to alla stima basata sull'algoritmo ISS (9), precedentemente condotta sullo stesso campione CHECK (10).

Nell'analisi basata sull'uso dell'algoritmo di rischio SCORE, la somma dei soggetti a rischio "alto" o "molto alto" copre infatti, come si ricordava, circa un terzo del campione, mentre il valore corrispondente era del 25% circa nell'analisi condotta impiegando l'algoritmo ISS (18% alto rischio, 6% rischio molto alto). Il rapporto tra i due gruppi (rischio "alto" e "molto



**Figura 2** - Distribuzione delle distanze dal target per la colesterolemia LDL (in classi del 5%) per i soli pazienti con rischio molto alto (sopra) ed alto (sotto).



**Figura 3** - Distribuzione delle distanze dal target per la colesterolemia LDL (in classi del 5%) per i soli soggetti con VFG 30-59 mL/min.

alto”) è inoltre invertito, passando da 3:1 a 0,75:1, con un corrispondente aumento dell’efficacia terapeutica degli interventi richiesti.

Ai soggetti a rischio “molto alto” la nota attribuisce un target terapeutico pari a  $\geq 70$  mg/dL per la colesterolemia LDL; la quasi totalità di questi soggetti (>97%) ha valori della colesterolemia LDL più elevati di tale valore target, richiedendo così un trattamento, di qualsivoglia natura.

Per i soggetti a rischio “alto”, cui la nota attribuisce un target terapeutico per la colesterolemia LDL  $\leq 100$  mg/dL, la percentuale dei soggetti non a target scende all’82,4%.

Si può osservare che il 30% circa dei

soggetti non a target dista meno del 20% dal proprio target; poiché una riduzione della colesterolemia LDL di tale ampiezza, seppure in modo non sempre agevole (specie per l’intervallo 15-20%), può essere raggiunto mediante la correzione dietetica eventualmente integrata dall’uso di nutraceutici (fitosteroli, beta-glucano, proteine di soia ecc.), questi soggetti possono non avere bisogno di un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante specifico; il rimanente 70% dei soggetti non a target (che dista dal proprio target >20%), necessita invece, con ogni probabilità, di un trattamento farmacologico mirato.

Nella stima desumibile dai dati CHECK qui presentati, si tratta del 29% circa della

popolazione italiana adulta 40-79 anni (il 70%, precisamente, del 42% non a target); poiché i soggetti in questa fascia di età nel nostro Paese sono, come si ricordava, circa 31 milioni, emerge una teorica candidabilità al trattamento con statine per 9 milioni di soggetti nel nostro Paese nel *range* di età indicato, qualora il valore della colesterolemia LDL rilevato venisse confermato dopo il periodo di dieta ipolipidica specificamente previsto dalla nota 13.

I soggetti con distanza dal target >45%, >50% e >55% (valori al limite dell'efficacia delle statine attualmente presenti sul mercato come farmaci generici, o difficilmente raggiungibile anche con dosaggi massimali delle statine più efficaci) sono risultati pari al 30,3%, al 21,7% ed al 13,9% del totale dei soggetti non a target, rispettivamente, e al 12,9%, 9,6% e 5,9% del campione totale. I numeri assoluti corrispondenti sono quindi pari a 4,0 milioni, 2,9 milioni e 1,8 milioni di persone nella popolazione italiana di età 40-79 anni.

È risultato affetto da insufficienza renale moderata o grave il 9,5% dei soggetti del campione (185 su 1956), pari a circa 2,9 milioni di soggetti nella popolazione italiana di pari età. Due terzi di questi pazienti sono caratterizzati da un rischio "alto" (e

quindi da un target per la colesterolemia LDL  $\leq 100$  mg/dL); il terzo residuo ha invece un rischio "molto alto" (target  $\leq 70$  mg/dL). Di questi soggetti con insufficienza renale moderata o grave, solo il 20% circa è spontaneamente a target; il rimanente (pari a 2,4 milioni di soggetti, nel nostro Paese) non lo è. Dei pazienti con insufficienza renale moderata o grave, 1,4 milioni hanno una colesterolemia LDL  $\geq 130$  mg/dL; secondo la nota questi pazienti sono candidati alla preferenziale prescrizione della combinazione simvastatina-ezetimibe. Alcuni dei risultati principali ottenuti in questo studio, proiettati alla popolazione Italiana di età 40-79, sono presentati nella *tabella 6*.

Il conclusione, lo studio dimostra che i soggetti teoricamente candidati al trattamento con statine, nel nostro Paese, sono circa 9 milioni. Di questi, percentuali consistenti necessitano di cali significativi della colesterolemia LDL (circa 2,9 milioni, per esempio, devono dimezzare la propria colesterolemia LDL stessa avendo una distanza dal target  $\geq 50\%$ ), e quindi di farmaci con adeguata efficacia.

Riteniamo che queste stime possano essere di rilevante utilità per una razionale pianificazione dell'allocazione delle risorse.

**Tabella 6 - Stima della prevalenza, nello studio CHECK e nella popolazione italiana adulta di età 40-79 anni, di alcune condizioni rilevanti in prevenzione cardiovascolare.**

	Nel campione CHECK (%)	Nella popolazione Italiana 40-79 anni (milioni)
A rischio CV alto o molto alto	35,0	10,85
Non a target	42,3	13,11
Con distanza dal target >20%	30,0	9,30
Con distanza dal target 20-45%	17,1	5,31
Con distanza dal target >45%	12,9	4,00
Con distanza dal target >50%	9,2	2,85
Con distanza dal target >55%	5,9	1,83
Con VFG 30-59,9 mL/min (MDRD)	9,5	2,94
Con VFG 30-59,9 mL/min e LDL >130 mg/dL	4,7	1,46

se alla farmacoterapia delle ipercolesterolemie nel nostro Paese. Esse forniscono, infatti, elementi di riflessione interessanti.

Un sistematico impiego delle statine e dei farmaci ipocolesterolemizzanti, secondo i criteri fissati dalla vigente nota 13, comporterebbe, secondo i dati raccolti, un sensibile aumento della prescrizione, in regime di rimborso, sia delle statine generiche, sia delle statine a maggiore efficacia, e sia ancora della combinazione a dosaggio fisso simvastatina-ezetimibe. Un simile scenario indurrebbe da un lato un aumento dei costi, per il SSN, allocati a questo capitolo della farmacoterapia, ma anche (ed in tempi relativamente brevi, secondo tutte le evidenze disponibili) (11, 12), una riduzione degli eventi coronarici e cardiovascolari osservati nella popolazione, e dei rilevanti costi sanitari e sociali connessi alla gestione di tali patologie.

È tuttavia presumibile che almeno parte dei costi necessari per coprire i trattamenti necessariamente più aggressivi dei soggetti con maggiore distanza dal target potrebbe essere recuperata da un uso as-

solutamente preferenziale, tra i soggetti con distanza dal target inferiore al 45%, delle statine generiche.

Un uso equilibrato dei farmaci generici e non generici a maggiore efficacia (guidato dai livelli di rischio dei singoli soggetti, e dalle rispettive distanze dal target) può permettere di ottimizzare la gestione clinica della colesterolemia LDL, e di migliorare l'uso preventivo dei farmaci ipocolesterolemizzanti senza un aggravio eccessivo dei costi.

### Glossario

**CHECK:** CHolesterol, Education, Control and Knowledge.

**SCORE:** Systematic COronary Risk Evaluation.

**PCR:** Proteina C Reattiva.

**LDL:** Low Density Lipoprotein.

**VFG:** Volume di Filtrazione Glomerulare.

**MDRD:** Modification of Diet in Renal Disease.

**ISS:** Istituto Superiore di Sanità.

**SSN:** Servizio Sanitario Nazionale.

### RIASSUNTO

Utilizzando il campione di popolazione dello studio CHECK, rappresentativo della popolazione italiana adulta di età 40-79 anni, abbiamo calcolato il livello di rischio cardiovascolare, la distanza dal target per la colesterolemia LDL e il diritto alla rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti secondo la nota 13 (versione del luglio 2014).

Il 35% del campione CHECK presenta un rischio cardiovascolare "elevato" o "molto elevato" secondo i criteri della nota 13; il 30% del campione, inoltre, dista dal proprio target terapeutico più del 20%, e difficilmente potrà quindi essere compensato con interventi di natura non farmacologica; il 9,2% del campione dista dal proprio target >50%, e necessiterà quindi di trattamenti ipocolesterolemizzanti aggressivi. Il 9,5% del campione presenta un VFG, stimato mediante la formula MDRD, inferiore a 60 mL/min, ed è candidato quindi, per la presenza di un'insufficienza renale moderata/grave, al trattamento ipocolesterolemizzante in regime di rimborso; il 50% di questi pazienti (il 4,7% del campione totale) presenta anche una colesterolemia LDL  $\geq 130$  mg/dL.

Complessivamente, lo studio dimostra l'elevata percentuale del campione CHECK (e quindi della popolazione italiana di pari età) che necessita di trattamenti farmacologici con statine o altri ipocolesterolemizzanti sulla base della vigente nota 13. Lo studio fornisce quindi utili criteri per valutare le risorse pubbliche da allocare a questo ambito della medicina preventiva.

**Parole chiave:** Nota 13, farmaci ipocolesterolemizzanti, statine, distanza dal target, prevenzione cardiovascolare, insufficienza renale, trattamenti preventivi.

## Bibliografia

1. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana n. 156, 8 luglio 2014.
2. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. for the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
3. Tragni E, Filippi A, Casula M et al. Risk factor distribution and cardiovascular disease prevalence in the Italian population: the CHECK study. *Open Journal of Epidemiology* 2012; 2: 90-100.
4. Casula M, Tragni E, Zambon et al. C-reactive protein distribution and correlation with traditional cardiovascular risk factors in the Italian population. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 161-166.
5. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423-1427.
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
7. Michels WM et al. Comparison of estimated glomerular filtration rate (eGFR) using the MDRD and CKD-EPI equations for CKD screening in a large population. *Clin Nephrol*. 2010; 74: 358-363.
8. <http://demo.istat.it/pop2014/index.html> (consultato il 7 dicembre 2014).
9. Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, et al. a nome del Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. Cardiovascular risk assessment in Italy: the CUORE Project risk score and risk chart. *Ital J Public Health* 2007; 5: 102-109.
10. Poli A, Tragni E, Casula M et al. How many patients need statin treatment in a low-cardiovascular-risk country? Low-density lipoprotein-cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 327-336.
11. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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: 581-590.
12. 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: 1670-1681.