

PRATICA CLINICA

TRA LINEE GUIDA E NORME REGOLATORIE: È POSSIBILE RAGGIUNGERE I TARGET LIPIDICI NEL PAZIENTE A RISCHIO CARDIOVASCOLARE MOLTO ELEVATO?

Achieving lipid target in very high-risk patients between guidelines and prescription rules

CLAUDIO BILATO¹, MARCO JAMES BILATO², MARIA CHIARA CORTI³

¹UOC di Cardiologia, Ospedali dell'Ovest Vicentino, Azienda ULSS 8 Berica, Vicenza;

²Università degli Studi, Firenze;

³Direzione Servizi Socio-Sanitari, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Trieste

SUMMARY

The benefit of aggressive lipid lowering strategy on the reduction of cardiovascular events in very high-risk patients has been widely demonstrated. Current European guidelines, therefore, recommend reaching lower LDL cholesterol values than in the past, given the recent availability of new potent lipid-lowering drugs. The prescription rules of the regulatory agencies, however, remain very restrictive both in the choice of the treatment and in the application of the therapeutic strategy. This discrepancy results in an ineffective secondary prevention especially in very high-risk patients, most of whom develop a recurrent cardiovascular event over the years. Deeply revising the current prescription rules of lipid lowering drugs, therefore, is mandatory in order to allow the access to new lipid-lowering agents to all the subjects with very high cardiovascular risk, yielding at the same time appropriateness and care costs containment. In the meantime, the best and immediate therapeutic strategy to achieve the target values, recommended by the guidelines, can be applied according to the flow-chart proposed herein, which taking into account baseline lipid levels and current lipid treatment, identifies the most effective approach to be applied at discharge or to be planned during the post-discharge phase.

Keywords: *Cardiovascular risk, lipid lowering drugs, guidelines, prescription rules.*

Indirizzo per la corrispondenza

Claudio Bilato

UOC di Cardiologia, Ospedali dell'Ovest Vicentino Azienda ULSS 8 Berica

E-mail: claudio.bilato@aulss8.veneto.it

L'attuale complesso normativo sulla prescrizione dei farmaci ipolipidemizzanti dettato dagli organismi regolatori nazionali appare spesso in palese contrasto con i target lipidici e le strategie terapeutiche per raggiungerli raccomandati dalle linee guida correnti. Questo mette talvolta in seria difficoltà l'applicazione di una efficace azione preventiva, soprattutto nel paziente a rischio cardiovascolare molto elevato. Pur riconoscendo che l'appropriatezza e il contenimento della spesa costituiscono l'elemento portante delle scelte regolatorie attualmente in vigore, appare auspicabile una pronta revisione della normativa che tenga conto della crescente mole di dati scientifici a favore di livelli lipidici più stringenti e di terapie ipolipidemizzanti massimali. Contestualmente, tuttavia, proprio in considerazione delle evidenze scientifiche correnti, appare doverosa l'applicazione di strategie di prevenzione cardiovascolari più aggressive, non tralasciando alcuna potenziale opportunità di azione tra le "finestre" della normativa vigente.

Cosa raccomandano le linee guida attuali

Rispetto al passato, le più recenti linee guida europee (1) hanno modificato significativamente i target lipidici desiderabili, correlandoli, come in precedenza, al livello di rischio cardiovascolare del soggetto. In particolare, i pazienti con malattia cardiovascolare documentata clinicamente e/o inequivocabile all'imaging, come sindromi coronariche acute, angina stabile, rivascolarizzazione coronarica o di altri distretti arteriosi, stroke o TIA o arteriopatia obliterante periferica o presenza di placche aterosclerotiche significative alla coronarografia, angiogramma coronarico o all'ecoDoppler carotideo, appartengono alla classe degli individui a rischio cardiovascolare molto elevato.

In tali pazienti sono fortemente (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) raccomandati la riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) maggiore o uguale al 50% dei livelli basali e un target di C-LDL inferiore a 55 mg/dL. In aggiunta, per coloro che hanno subito un secondo evento vascolare nei due anni precedenti, anche se non necessariamente nello stesso distretto arterioso e pur in terapia massimale con statine, potrebbe essere considerato un valore di C-LDL target inferiore ai 40 mg/dL (classe di raccomandazione IIb, livello di evidenza B). La scelta è suffragata da numerose osservazioni scientifiche (1), metaanalisi (2, 3) e recenti trial clinici di intervento (4-6). Ad esempio, nello studio IMPROVE-IT (4) la riduzione dei livelli di C-LDL medi inferiore a 55 mg/dL (53,7 mg/dL, per la precisione) ha determinato un beneficio aggiuntivo e significativo del rischio relativo dell'end point composito (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica e stroke) del 6,4% (HR 0,936, 95% IC 0,89 to 0,99; p=0,016) rispetto al valore di 69,5 mg/dL (cioè al di sotto della soglia di 70 mg/dL, raccomandato dalle linee guida precedenti).

Ugualmente, gli antagonisti della PCSK9, evolocumab (5) e alirocumab (6) riducono significativamente, in aggiunta alla statina + ezetimibe, il C-LDL rispettivamente del 59% e 55% con valori assoluti di C-LDL compresi tra 30 e 50 mg/dL. Questo calo si traduce in un beneficio del 15% in termini di rischio di morte cardiovascolare, stroke, ospedalizzazione per angina o rivascolarizzazione coronarica (95% IC 0,79-0,92, p<0,001) (5) o di morte coronarica, infarto non fatale, stroke ischemico o ospedalizzazione per angina (95% IC 0,78-0,93, p=0,0003) (6).

Questo vantaggio risulta ancora più manifesto qualora si considerino pazienti in prevenzione secondaria con rischio cardio-

vascolare “estremo” come ad esempio i soggetti diabetici (7-9), con molteplici fattori di rischio (10), arteriopatia periferica (11) o interessamento multi-distrettuale (12).

Le linee guida esplicitano chiaramente anche il tipo di trattamento farmacologico e le modalità temporali di applicazione. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta che non presentino controindicazioni o palese intolleranza, è fortemente raccomandato (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) di iniziare o continuare la terapia con statine ad alte dosi il più presto possibile, indipendentemente dai valori di LDL-C misurati all'ingresso (13, 14). Dopo circa 4-6 settimane (sostanzialmente a 1-2 mesi dalla dimissione) i livelli lipidici dovrebbero essere rivalutati per determinare il raggiungimento del target e contestualmente testare la presenza di problemi di sicurezza, con conseguente adattamento delle dosi di trattamento con statine (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza C). Qualora l'obiettivo LDL-C non sia stato raggiunto nonostante la massima dose tollerata di statina, si raccomanda l'associazione con ezetimibe, sulla base del già citato studio IMPROVE-IT (4). Se dopo altre 4-6 settimane l'obiettivo LDL-C non viene ancora raggiunto nonostante la terapia massimale con statina ed ezetimibe, appare indicato, ancora con una classe di raccomandazione I e un livello di evidenza B, aggiungere un inibitore della PCSK9, sulla scorta delle osservazioni degli studi FOURIER (5) e ODYSSEY OUTCOME (6).

La sequenza temporale raccomandata fortemente dalle linee guida prevede dunque almeno un controllo dell'assetto lipidico piuttosto precocemente (4-6 settimane dall'evento indice) e, qualora il target non sia raggiunto, la sua ripetizione dopo analogo intervallo temporale. A ciò si aggiunga che il consenso degli esperti che hanno stilato le linee guida correnti è quello di

considerare l'inizio precoce (possibilmente durante la fase ospedaliera) del trattamento con antagonisti della PCSK9 nei pazienti con sindrome coronarica acuta ed i cui livelli di C-LDL non sono a target, nonostante una già avviata terapia massimale con statine ed ezetimibe.

In base alle succitate raccomandazioni emerge una strategia terapeutica che:

- 1) garantisce il raggiungimento del target e l'efficace riduzione del rischio cardiovascolare residuo anche nello scenario clinico peggiore;
- 2) presenta una modalità a step crescenti, puntuali e ben definiti sia sotto il profilo della scelta (statina ad alta intensità, ezetimibe, antagonisti della PCSK9) che del timing (controllo dopo 4-6 settimana da ripetere dopo altrettante settimane se mancato raggiungimento del target) del trattamento.

Rimane una questione, tuttavia, non trascurabile nella pratica clinica corrente: questi suggerimenti e/o raccomandazioni sono difformi da quanto previsto dalla normativa prescrittiva nazionale, ovvero le restrizioni regolatorie stabilite dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dagli altri organismi nazionali ottemperano alle evidenze scientifiche che supportano le raccomandazioni delle linee guida?

Cosa stabiliscono le norme regolatorie

La prescrivibilità e la rimborsabilità delle terapie ipolipidemizzanti sono sostanzialmente regolate dalla Nota 13 e dai Registri Farmaci sottoposti a Monitoraggio di AIFA. Secondo il rapporto OSMED sull'uso appropriato dei farmaci in Italia¹⁵, “le note AIFA definiscono la rimborsabilità di alcuni medicinali e come tali costituiscono uno strumento regolatorio atto a garantire un uso appropriato dei medicinali, indirizzando l'attività prescrittiva dei medici sulla

base delle migliori prove di efficacia presenti in letteratura”. Per rendere tale strumento più rispondente alle nuove evidenze scientifiche e maggiormente flessibile alle necessità della pratica clinica quotidiana sul territorio nazionale, è necessaria, dunque, la revisione periodica di tali note. In effetti, la nota 13 è stata ripetutamente rimangiata nel corso degli anni, introducendo già nel 2004 il concetto di outcome e il criterio di rischio ai fini della rimborsabilità dei farmaci, con l’obiettivo di individuare il rischio cardiovascolare assoluto in ogni singolo paziente e di istituire un’adeguata strategia preventiva che colleghi stili di vita e terapie farmacologiche.

Nella revisione più recente del 2019 (16), pubblicata dopo un mese dalla presentazione delle linee guida, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico sono considerati a rischio molto alto (in linea con le linee guida), e come tali debbono soddisfare un target terapeutico di C-LDL <70 mg/dL (e non <55 mg/dL, a differenza delle linee guida) con riduzione di almeno il 50% del C-LDL. In questi pazienti, i farmaci di primo livello prescrivibili a carico del Sistema Sanitario Nazionale in funzione del raggiungimento del target terapeutico sono: atorvastatina (nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicato il dosaggio elevato 40-80 mg/die), pravastatina, fluvastatina, lovastatina, simvastatina. La rosuvastatina può essere utilizzata nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia, mentre il ricorso ad ezetimibe deve essere considerato un trattamento di secondo livello in associazione estemporanea o preconstituita con statine o in monoterapia nei pazienti che siano intolleranti alle statine.

Dal confronto con quanto raccomandato dalle linee guida emergono alcune discrepanze significative che appaiono, almeno in parte, fortemente vincolanti nella pratica clinica quotidiana. La più evidente è costituita dal mantenimento del vecchio target al di sotto dei 70 mg/dL di C-LDL, probabile conseguenza del mancato recepimento delle nuove linee guida più per motivi temporali (concomitanza cronologica tra presentazione delle linee guida e pubblicazione della NOTA 13) che clinico-scientifici, considerata la forte evidenza del beneficio dell’abbassamento del target al di sotto dei 55 mg/dL, specialmente nei soggetti a rischio cardiovascolare “estremo”.

La scelta di mantenere tra i trattamenti di primo livello tutte le statine, senza considerarne né potenza intrinseca né alti dosaggi, risulta invece inspiegabile oltre che dissonante rispetto alle linee guida. I livelli medi dei pazienti ospedalizzati con una sindrome coronarica acuta si aggirano attorno ai 120 mg/dL (17, 18). Anche considerando il target di 70 mg/dL, la riduzione necessaria è di almeno il 40%: contemplando la possibilità di ricorrere anche a statine a moderata intensità, si rischia di escludere dal raggiungimento del target una porzione consistente di pazienti. La scelta “tranchant” delle linee guida di ricorrere unicamente a statine ad alta intensità e alto dosaggio, per contro, può garantire una riduzione di oltre il 50% e il raggiungimento del target più ambizioso di 55 mg/dL in una porzione maggiore di soggetti.

Ugualmente perentoria appare la sequenza temporale della strategia terapeutica raccomandata dalle linee guida: inizia con una statina ad alta intensità, controlla il raggiungimento del target dopo 4-6 settimane, eventualmente aggiungi ezetimibe e se necessario dopo altre 4-6 settimane ricorri agli antagonisti della PCSK9. Nella

Nota 13, al contrario, “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”, lasciando ampia discrezionalità temporale, che pur essendo idealmente auspicabile nel processo di cura del malato, spesso nel mondo reale si traduce in una pericolosa inerzia terapeutica. Nel già citato studio BLITZ 4 (18), ad esempio, solo il 44,5% degli oltre 11 mila soggetti con sindrome coronarica acuta reclutati nelle UTIC italiane presentava livelli di C-LDL <80 mg/dL (non <55 mg/dL!) a 6 mesi dall’evento acuto, nonostante il 91% di questi soggetti assumesse una statina.

Ancora più stringente appare la normativa che regola la prescrizione degli antagonisti della PCSK9. Per quanto riguarda i pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria, il registro AIFA ne prevede la prescrivibilità solo in pazienti di età ≤80 anni con livelli di LDL-C ≥100 mg/dL nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe, oppure dopo una sola rilevazione di C-LDL in caso di IMA recente (ultimi 12 mesi) o eventi CV multipli, oppure con dimostrata intolleranza alle statine e/o all’ezetimibe. Al di là, ancora una volta del differente criterio temporale, emerge che una porzione significativa di pazienti con sindrome coronarica acuta (nello studio BILTZ 4 il 31% di pazienti dopo 6 mesi dall’evento acuto aveva un C-LDL compreso tra 81 e 100 mg/dL) (18) con C-LDL compreso tra 55 e 100 mg/dL non potrebbe essere candidabile al trattamento con anti PCSK9 e quindi escluso dal raggiungimento del target raccomandato dalle linee guida.

Come si può, dunque, applicare nella pratica clinica quotidiana strategie di pre-

venzione evidence-based considerata la difformità tra evidenza scientifica e norme prescrittive regolatorie?

Possibili soluzioni per una strategia di prevenzione efficace nel mondo reale

Nella pratica clinica la calendarizzazione stringente del controllo dell’assetto lipidico e il conseguente aggiustamento della terapia ipolipidemizzante prevista dalle linee guida appaiono francamente, al di là delle limitazioni della normativa nazionale, poco applicabili se non utopistici in molte realtà italiane. Il risultato è, come detto, il mancato raggiungimento dei target raccomandati¹⁸ come recentemente ribadito dallo studio Euroaspire 5, dove il 71% degli oltre 8 mila pazienti europei con malattia coronarica nota aveva un C-LDL >70 mg/dL (19). Non vi è dubbio che l’implementazione delle linee guida nella pratica clinica corrente richieda un’adozione strutturata di nuovi modelli organizzativi-gestionali e la creazione di percorsi clinici virtuosi, che siano trasversali tra ospedale e territorio e che garantiscano efficacia ed efficienza. Lo sviluppo di una siffatta nuova organizzazione gestionale, tuttavia, è spesso limitata dalla ristrettezza di risorse umane e strutturali, anche in aree ad elevata “performance sanitaria”. In Lombardia, ad esempio, entro l’anno che segue la sindrome coronarica acuta solo il 68% dei pazienti fa almeno una visita cardiologica, il 77% viene sottoposto ad elettrocardiogramma di controllo e all’81% viene controllato il profilo lipidico (19).

Per cercare dunque di garantire l’adesione alle raccomandazioni delle linee guida, senza incorrere nell’inosservanza delle norme regolatorie da una parte, e considerato il necessario contenimento della spesa sanitaria dall’altra, una soluzione potrebbe

Tabella I - Terapia ipolipidemizzante indicata per ridurre C-LDL <55 mg/dL nel paziente a rischio cardiovascolare molto elevato (es. post sindrome coronarica acuta).

LDL di partenza	% di riduzione necessaria	Ipolipidemizzanti già in uso	Ipolipidemizzanti da aggiungere
>130 mg/dL	>60%	no	Statina ad alta dose/efficacia + ezetimibe
		Statina a bassa dose e/o bassa efficacia	Statina ad alta dose/efficacia + ezetimibe
		Statina ad alta dose e alta efficacia	Statina ad alta dose/efficacia + ezetimibe + anti PCSK9
<130 mg/dL	<60%	no	Statina ad alta dose/efficacia
		Statina a bassa dose e/o bassa efficacia	Statina ad alta dose/efficacia
		Statina ad alta dose e alta efficacia	Statina ad alta dose/efficacia + ezetimibe

essere quella di pianificare già durante la fase intraospedaliera la terapia ipolipidemizzante, personalizzandola secondo quanto proposto nella tabella sulla base dei livelli di C-LDL di partenza (e quindi della riduzione percentuale necessaria) e della terapia già in atto al momento dell'evento acuto. Per ogni singolo paziente si può dunque prevedere quali farmaci e a quali dosaggi e se è necessaria una politerapia.

Così, ad esempio, un paziente naïve con C-LDL basali di 110 mg/dL dovrà essere trattato unicamente con una statina ad alte dosi e ad alta intensità, mentre un soggetto con C-LDL di 145 mg/dL, già in trattamento massimale con statine richiederà una polifarmacoterapia con statina, ezetimibe e inibitore della PCSK9 (*Tabella 1*). In que-

sto caso, qualora le norme regolatorie lo permettano, la politerapia verrà instaurata già prima della dimissione. In alternativa, si potrà provvedere alla programmazione cadenzata secondo uno schema che tenga conto della tempistica dei controlli, dell'introduzione cronologica dei farmaci addizionali già previsti e della sicurezza. Tale strategia, associata al ricorso di combinazioni fisse di statine ed ezetimibe²⁰, alla ottimizzazione della rete prescrittiva (21) e alla prossima introduzione di nuovi agenti ipolipidemizzanti come l'acido bempedoico (22) e l'inclisiran (23), potrebbe garantire il raggiungimento dei target raccomandati in una considerevole porzione di pazienti, in attesa di una auspicata revisione del complesso normativo vigente.

RIASSUNTO

Molteplici evidenze scientifiche hanno dimostrato in maniera inequivocabile il beneficio di un controllo lipidico aggressivo sulla riduzione degli eventi cardiovascolari soprattutto nei pazienti a rischio molto elevato. Conseguentemente, le correnti linee guida europee raccomandano il raggiungimento di valori di colesterolo LDL nettamente più ambiziosi rispetto al passato, anche a seguito della recente disponibilità nella pratica clinica di nuovi farmaci ipolipidemizzanti estremamente efficaci. Per contro, le norme che regolano la prescrivibilità di tali molecole rimangono estremamente limitative sia nella scelta del tipo di trattamento che nelle modalità di applicazione della strategia terapeutica.

Tale difformità determina l'incapacità di adottare una efficace azione preventiva soprattutto nei pazienti a rischio molto elevato, con il risultato che una porzione considerevole di essi presenterà un nuovo evento cardiovascolare nel corso degli anni. Appare dunque imperativo che il complesso normativo regolatorio venga radicalmente rivisto al fine di permettere a tutti i soggetti a rischio cardiovascolare molto elevato l'accesso ai nuovi agenti ipolipidizzanti, pur nel rispetto dell'appropriatezza e del contenimento della spesa pubblica. In attesa di tali modifiche, viene proposta una semplice flow-chart che, tenendo conto dei livelli lipidici di partenza e della terapia già in atto, identifichi la migliore e immediata strategia terapeutica per raggiungere i valori target consigliati dalle linee guida, da applicare già alla dimissione o da programmare step by step nel corso dei mesi a seguire.

Parole chiave: *Rischio cardiovascolare, ipolipidizzanti, linee guida, NOTA 13.*

Bibliografia

1. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020; 41: 111-188.
2. Cholesterol Treatment Trialists 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.
3. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015; 385: 1397-1405.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713-1722.
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097-2107.
7. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: Results From IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2018; 137: 1571-1582.
8. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 941-950.
9. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 618-628.
10. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69: 911-921.
11. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*. 2018; 137: 338-350.
12. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74: 1167-1176.
13. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA*. 2004; 292: 1307-1316.
14. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1405-1410.
15. AIFA: osservatorio nazionale sull'impiego dei farmaci. Il consumo di farmaci in Italia. Rapporto 2018.
16. Determina DG/1432/2019. Modifica della Nota AIFA 13 di cui alla determina AIFA n. 617/2014. G.U. Serie Generale. 2019; 238: 10-18.

17. Fresco C, Maggioni AP, Signorini S, et al. Variations in lipoprotein levels after myocardial infarction and unstable angina: the LATIN trial. *Ital Heart J.* 2002; 3: 587-592.
18. Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, et al. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22: 1548-1556.
19. Kotseva K, De Backer G, Dirk De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 824-835.
20. <https://www.motoresanita.it/wp-content/uploads/2019/05/DOCUMENTO-DI-SINTESI-Milano-/Maggio-209.pdf>
21. Drexel H, Coats AJS, Spoletini I, Bilato C, et al. ESC Position Paper on statins adherence and implementation of new lipid- lowering medications: barriers to be overcome. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019 doi: 10.1093/ehjcvp/pvz079. [Epub ahead of print]
22. Bilato C, Anselmi M, Cemin R, et al. A practical tool for easier compilation of AIFA (Italian Medicines Agency) web-based registry for PCSK9 inhibitor prescription. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017; 18: 805-807.
23. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019; 380: 1022-1032.
24. German CA, Shapiro MD. Small Interfering RNA Therapeutic Inclisiran: A New Approach to Targeting PCSK9. *BioDrugs.* 2020; 34: 1-9.