

Stima dei pazienti potenzialmente eleggibili alla terapia con icosapent etile in Italia mediante revisione dei dati di letteratura

Pasquale Perrone Filardi¹, Emanuela Arcangeli², Pierluigi Carullo³, Carlotta Galeone^{4,5}, Marcello Arca⁶

¹Department of Advanced Biomedical Sciences, Federico II University of Naples, Naples - Italy

²Market Access and Government Affairs, AMARIN, Milan - Italy

³Medical Affairs, AMARIN, Milan - Italy

⁴Bicocca Applied Statistics Center (B-ASC), Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milan - Italy

⁵Biostatistics & Outcome Research, Statinfo, Milan - Italy

⁶Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome, Rome - Italy

Estimation of patients potentially eligible for icosapent ethyl therapy in Italy through a review of literature data

Introduction: The literature and international Guidelines agree in identifying LDL cholesterol (LDL-C) control as the primary goal for reducing cardiovascular (CV) risk, while hypertriglyceridemia management is a secondary objective. Nevertheless, experimental evidence indicates that elevated triglyceride levels represent a significant CV risk factor.

Epidemiological data about patients with hypertriglyceridemia and residual CV risk in Italy are limited. This study aims to estimate the prevalence of these patients that, despite treatment with high-intensity statins plus ezetimibe and LDL-C levels < 70 mg/dL, may be eligible for treatment with icosapent ethyl (IPE) in Italy.

Methods: A literature review was performed to identify evidence on the reimbursed indication of IPE in Italy. Data from literature were used to estimate the number of patients eligible for IPE treatment by calculating a minimum, a maximum, and an average scenario.

Results: A total of 94 articles were identified, which, after screening, were reduced to 7 articles included in the analysis. The analysis estimated a range of 2,500 to 78,590 total patients with residual hypertriglyceridemia potentially eligible for IPE treatment in Italy, with an average scenario of 22,427 patients.

The number of eligible patients will depend on the prescription and reimbursement criteria established by AIFA and the evolution of clinical practice concerning lipid-lowering therapies.

Conclusions: The reported evidence may be useful for physicians and healthcare policymakers in managing residual CV risk in populations already treated for hypercholesterolemia, contributing to more effective prevention of CV events.

Keywords: Cardiovascular risk, Hypercholesterolemia, Hypertriglyceridemia, Icosapent ethyl, LDL cholesterol, Statins

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) costituiscono uno dei più importanti problemi di salute e rappresentano la principale causa di morbidità e mortalità nella popolazione mondiale (1,2). La riduzione dei livelli della colesterolemia delle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) rappresenta il primo intervento terapeutico da realizzare al fine di ridurre il rischio

di sviluppare la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) e, più in generale, gli eventi CV ed è considerata fondamentale nella profilassi delle malattie CV. L'impiego delle statine, i principali farmaci ipocolesterolemizzanti, ha portato a una marcata diminuzione dell'incidenza di eventi CV nei pazienti sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria attraverso la riduzione dei livelli di LDL-C (3). Tuttavia, esistono evidenze cliniche e sperimentali del fatto che, anche in presenza di un'efficace riduzione di LDL-C, soprattutto i pazienti in prevenzione secondaria, vale a dire che hanno superato un evento vascolare di tipo ischemico, quale l'infarto acuto del miocardio o l'ictus, rimangano a elevato rischio di recidiva (rischio residuo) (4-7).

I fattori che contribuiscono al rischio residuo sono numerosi e in qualche caso non completamente definiti. Tuttavia, esistono solide prove del fatto che il persistere di elevati livelli

Received: February 21, 2025

Accepted: September 12, 2025

Published online: October 14, 2025

Indirizzo per la corrispondenza:

Pierluigi Carullo

email: pierluigicarullo@gmail.com



di trigliceridemia (TG) nonostante le terapie ipolipemizzanti caratterizzi il sottogruppo di pazienti con più elevato rischio CV residuo. Studi epidemiologici osservazionali, studi di randomizzazione mendeliana e anche sotto-analisi di studi di intervento hanno dimostrato una forte relazione causale tra i livelli di TG e l'aumento del rischio di eventi correlati alla ASCVD in pazienti in prevenzione secondaria e con livelli di LDL-C ben controllati (8-10). Per esempio, è stato osservato, in un'ampia coorte di pazienti canadesi in prevenzione secondaria con valori ben controllati di LDL-C, che il 25% mostrava la persistenza di ipertrigliceridemia e che tale condizione causava un aumento del rischio di complicanze ischemiche che cresceva progressivamente a partire da livelli di TG > 133 mg/dL (11). L'associazione tra TG e ASCVD ha solide basi fisiopatologiche. Infatti le lipoproteine ricche in TG possono penetrare nella parete arteriosa e contribuire ai processi pro-aterogenici (12). La relazione tra TG e rischio di ASCVD è stata osservata anche in pazienti a rischio CV moderato. Lo studio italiano osservazionale retrospettivo TG-REAL, condotto utilizzando dati estratti da database amministrativi di pazienti a rischio stimato a 10 anni del 10%, ha rilevato che i pazienti con valori di TG $\geq$ 150 mg/dL sono esposti a un rischio aumentato del 60% di mortalità per tutte le cause e di eventi CV rispetto ai pazienti con TG < 150 mg/dL (13).

Il contributo delle lipoproteine che trasportano i TG, quali le lipoproteine a bassa densità (VLD) e le lipoproteine *remnants*, al processo aterogeno ha solide basi fisiopatologiche in quanto queste particelle possono penetrare nella parete arteriosa, favorire il deposito di lipidi e indurre una potente risposta infiammatoria e pro-trombotica (12).

Queste evidenze hanno portato a migliorare il controllo del rischio di futuri eventi CV (10,14). In numerose Linee Guida e raccomandazioni di società scientifiche, il controllo dell'ipertrigliceridemia viene proposto come un importante obiettivo terapeutico nella prevenzione degli eventi CV (15) soprattutto nello specifico gruppo di pazienti in prevenzione secondaria che mostrano il fenotipo ipertrigliceridemico.

In studi randomizzati e meta-analisi, i farmaci che riducono i livelli di TG, come la niacina a rilascio prolungato e i fibrati, somministrati in aggiunta alla terapia medica appropriata, incluse le statine, non si sono dimostrati efficaci nel ridurre i tassi di eventi CV. Tuttavia, nel recente studio Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl Trial (REDUCE-IT), è stato dimostrato che l'icosapent etile (IPE), una formulazione purificata di acido eicosapentaenoico, alla dose di 4 g/die somministrati in una larga coorte di pazienti in prevenzione primaria e secondaria, è stato in grado di ridurre del 25% l'insieme degli eventi CV maggiori, quali la morte cardiovascolare, l'infarto acuto del miocardico non fatale, lo stroke non fatale, la rivascolarizzazione coronarica e l'ospedalizzazione per angina instabile (16). È stato anche dimostrato che l'icosapent etile esercita un effetto antiossidante e antitrombotico, favorisce il miglioramento della funzione endoteliale e aumenta lo spessore e la stabilità della capsula fibrosa (17).

Tali risultati hanno portato a raccomandare l'impiego dell'IPE nei pazienti in prevenzione secondaria nei quali, nonostante la terapia con statine e un buon controllo del LDL-C, persista un'elevazione dei TG (18,19). Ciò ha, di conseguenza,

posto la necessità di definire la dimensione della popolazione di pazienti con queste caratteristiche e che quindi potrebbero beneficiare della terapia con IPE in Italia. Tuttavia, informazioni epidemiologiche al riguardo nella popolazione italiana sono molto limitate. Pertanto, l'obiettivo di questo studio è stato quello di provare a ottenere dall'analisi dei dati disponibili in letteratura una possibile stima delle dimensioni in Italia della popolazione di pazienti in prevenzione secondaria che, nonostante un'efficace terapia ipocolesterolemizzante (LDL-C < 70 mg/dL), presentano una persistente elevazione dei livelli di TG.

Metodologia

È stata condotta una revisione della letteratura con l'obiettivo di identificare pubblicazioni dalle quali si potesse ricavare la prevalenza della popolazione di pazienti potenzialmente eleggibili alla terapia con IPE per ciascuno dei criteri delle indicazioni all'impiego dell'IPE formulate dall'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) (18), che rappresentano il riferimento regolatorio scientifico per l'impiego del farmaco e che risultano riconosciute anche nel contesto normativo italiano:

1. pazienti di età 18-80 anni con malattia CV accertata;
2. indice di massa corporea (BMI) $\geq$ 27 kg/m²;
3. pazienti in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe;
4. livelli di colesterolo LDL < 70 mg/dL;
5. ipertrigliceridemia residua (TG $\geq$ 150 mg/dL).

Pertanto, è stata effettuata una ricerca nel database PubMed utilizzando i termini chiave <cardiovascular AND (Italy OR Italian) AND (secondary prevention OR hypertriglyceridemia)> presenti nel titolo o nell'abstract degli articoli. Questa revisione includeva solo articoli pubblicati dall'inizio del 2010 fino al 15 febbraio 2024, per valutare dei dati recenti. A priori non è stata applicata alcuna restrizione in termini di popolazione o di disegno dello studio.

L'estrazione e la sintesi dei documenti è stata condotta da due ricercatori indipendenti e i disaccordi sono stati risolti attraverso la discussione fino al raggiungimento del consenso. Una prima fase ha valutato la pertinenza dell'articolo riguardo allo scopo della ricerca in base alla lettura dell'abstract e successivamente è stata condotta una revisione del testo completo per gli articoli ritenuti pertinenti. Dopo che la selezione degli studi è stata completata e che sono stati identificati gli articoli idonei, sono state recuperate le seguenti informazioni, creando una sintesi: primo Autore dello studio, anno di pubblicazione, tipologia di studio, popolazione in studio, totale dei pazienti e le evidenze per i differenti elementi di ricerca. Qualora lo studio non riportasse esattamente la stima relativa all'elemento di ricerca, è stata ricalcolata sulla base dei dati disponibili all'interno dell'articolo. Infine, gli Autori hanno suggerito un ulteriore articolo di conoscenza personale da includere nella ricerca. I dati identificati dalla letteratura sono stati utilizzati per stimare i pazienti eleggibili al trattamento con icosapent etile calcolando uno scenario minimo, con l'utilizzo dei range inferiori degli elementi di ricerca, uno scenario massimo, con l'utilizzo dei range superiori degli elementi di ricerca, e uno scenario medio, dato

dalla media dei diversi studi per ciascun elemento, in linea con quanto adottato in altre pubblicazioni precedenti (20,21).

Risultati

In totale sono stati individuati 94 articoli, i cui abstract sono stati esaminati per individuare gli studi che includevano almeno uno degli elementi di interesse per la stima della popolazione potenzialmente candidabile alla terapia con icosapent etile in Italia. Sono stati così identificati 14 articoli che, sottoposti a una più approfondita analisi, sono stati ridotti di ulteriori 8 articoli che non rispondevano ai criteri definiti in quanto le evidenze riportate non erano pertinenti con gli elementi di ricerca. In conclusione, 6 articoli sono stati inclusi nella revisione della letteratura dopo lo screening dei documenti e un articolo è stato suggerito dagli Autori. La Figura 1 illustra il processo di selezione degli articoli.

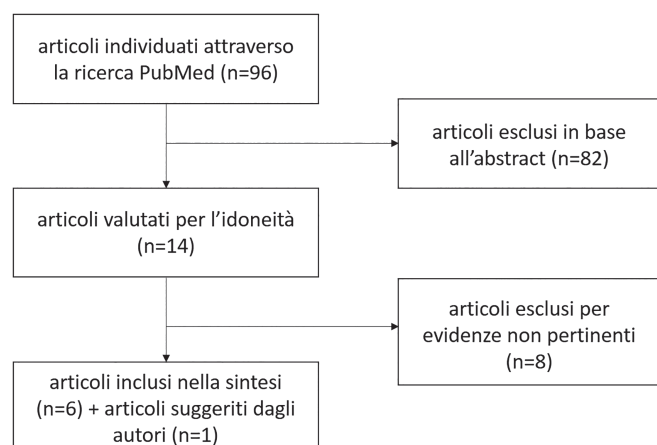


FIGURA 1 - Flow chart di selezione degli articoli.

La Tabella 1 presenta le principali caratteristiche dei 7 studi inclusi nella revisione di letteratura. Quasi la totalità degli studi era di tipo osservazionale retrospettiva e in una minoranza di casi si trattava di studi trasversali o prospettici. È stata riscontrata eterogeneità in merito alle popolazioni in studio che differiscono a seconda dei criteri di inclusione definiti in accordo con l'obiettivo principale dei singoli studi.

Nella Tabella 2 sono descritti i valori di prevalenza dei singoli criteri fenotipici di eleggibilità alla terapia con IPE, come precedentemente riportato. La percentuale di pazienti 18-80 anni con malattia CV accertata variava tra il 5% e il 18,6% ed era abbastanza disomogenea fra gli studi (22-24). Nel 2021, Morieri et al. hanno stimato che 11.977 (5%) pazienti erano in prevenzione secondaria sul totale di 241.712 pazienti con almeno un referto di analisi lipidica (22). Un altro studio condotto da Morieri et al. nell'anno precedente ha stimato che 11.550 pazienti avevano una storia CV pregressa, vale a dire il 17% della popolazione di età compresa tra i 18 e gli 80 anni, con diabete di secondo tipo e con informazioni sui livelli di LDL-C (68.107), vale a dire l'11% dei pazienti diabetici con età compresa tra i 18 e gli 80 anni (104.726) (24). Arca et al. nel 2018 hanno stimato che il 18,6% dei pazienti presentava ASCVD considerando i 194.128 pazienti maggiorenni con una misurazione valida di LDL-C e almeno 2 anni di iscrizione continuativa nel database (23).

Un solo studio ha permesso di stimare il secondo elemento, vale a dire i pazienti con BMI ≥ 27 kg/m², in quanto, riportando un BMI mediano pari a 27,2 kg/m² sulla popolazione generale tra i 18 e i 75 anni, ha riscontrato che circa il 50% dei pazienti aveva un BMI oltre la soglia ricercata (25). La percentuale di pazienti in prevenzione secondaria in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe variava tra il 2,6% e il 18,6% (22,23,26). Nel 2021 Morieri et al. stimavano che il 4% dei pazienti in prevenzione secondaria era in trattamento con combinazione fissa statina ad alta intensità più ezetimibe (22). Analogamente, Arca et al. nel 2018 hanno stimato che, nella coorte dei pazienti con ASCVD, il 2,6% era in trattamento con statine ad alta intensità più ezetimibe (23). Infine, Del Pinto et al. hanno stimato che, nei pazienti ad altissimo rischio con sindrome coronarica acuta e con LDL-C non a target alla dimissione dell'evento, le statine ad alta intensità in associazione con ezetimibe sono state prescritte al 18,6% dei pazienti (26). In merito al raggiungimento del livello target di LDL-C, un intervallo compreso tra il 47% e il 51% dei pazienti in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe ha raggiunto un livello di colesterolo LDL < 70 mg/dL (22,24,27). Morieri et al. nel 2020 stimavano che, tra i pazienti con precedente evento CV, il 47,0% dei pazienti trattati con statina più ezetimibe aveva un livello di colesterolo LDL < 70 mg/dL e, successivamente, in un altro studio nel 2021, hanno riscontrato che il 51% dei pazienti con combinazione fissa statina ad alta intensità più ezetimibe ha raggiunto un livello di colesterolo LDL < 70 mg/dL (22,24). In modo analogo, Sciattella et al. hanno stimato che il 48,7% dei pazienti con statine ad alta intensità ha raggiunto un livello di LDL-C < 70 mg/dL in pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni con uno o più ricoveri per sindrome coronarica acuta, attacco ischemico transitorio e/o arteriopatia periferica e con almeno due prescrizioni di statine e/o ezetimibe (27). Recentemente, De Luca et al. hanno riscontrato che il 17,5% dei pazienti a rischio molto elevato con sindromi coronariche croniche e baseline TG > 150 mg/dL era trattato con statine più ezetimibe e, considerando i dati di follow-up, questa percentuale aumentava al 19,4% (28).

Le stime derivate sono state poi utilizzate per calcolare la popolazione potenzialmente candidabile al trattamento con IPE in Italia, i cui risultati sono presentati nella Tabella 3. Partendo dal dato ISTAT sulla popolazione italiana residente in Italia, sono stati stimati 2.500 pazienti con ipertrigliceridemia residua potenzialmente candidabili al trattamento con IPE considerando uno scenario minimo, vale a dire impiegando i valori inferiori dei range di prevalenza delle singole caratteristiche, 78.590 pazienti considerando lo scenario massimo, vale a dire impiegando i valori più elevati dei range di stima delle prevalenze, e 22.427 pazienti eleggibili al trattamento considerando lo scenario intermedio (29).

Discussione

Questo studio si propone di stimare la numerosità della popolazione con ipertrigliceridemia residua potenzialmente candidabile al trattamento con IPE in Italia. A oggi, la letteratura al riguardo è scarsa e non fornisce stime accurate di

TABELLA 1 - Caratteristiche degli studi inclusi

Fonte	Tipologia di studio	Popolazione in studio	Totale pazienti
Morieri ML, 2021	Studio osservazionale retrospettivo sui dati amministrativi del Distretto del Sistema Sanitario Regionale di Padova e sui dati del Laboratorio Centrale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova	Pazienti con almeno un referto di routine di analisi lipidiche di laboratorio (colesterolo totale, colesterolo LDLc e colesterolo HDL) e un concomitante trattamento con statine (Atorvastatina, Lovastatina, Pravastatina, Fluvastatina, Rosuvastatina, Simvastatina + Ezetimibe, Atovarvastatina + Ezetimibe, Rosuvastatina + Ezetimibe)	241.712 pazienti con almeno un referto di analisi lipidica e 37.883 (16%) di questi in trattamento con statine
Arca M, 2018	Studio osservazionale retrospettivo sul database IMS con dati di circa 700 cliniche di medici di medicina generale italiani	Pazienti con una misurazione valida di colesterolo LDL, almeno 2 anni di iscrizione continuativa nel database, maggiorenni e con 1 condizione di rischio cardiovascolare alto/altissimo come definito dalle Linee Guida ESC/EAS del 2011	66.158 pazienti
Caserta CA, 2017	Studio osservazionale trasversale su un campione randomizzato della popolazione di Cittanova a cura dell'Associazione Calabrese di Epatologia e dell'Istituto Superiore di Sanità	Pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni	992 pazienti
Sciattella P, 2022	Studio osservazionale retrospettivo sui dati dei sistemi informativi sanitari della regione Marche e dell'Unità Sanitaria Locale 2 dell'Umbria	Pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni con uno o più ricoveri per sindrome coronarica acuta, attacco ischemico transitorio e/o arteriopatia periferica, con almeno due prescrizioni di statine e/o di ezetimibe	17.881 pazienti
Morieri ML, 2020	Studio osservazionale retrospettivo sui dati di 46 ambulatori diabetologici in Italia	Pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni, con diabete di secondo tipo e con informazioni disponibili sull'uso (o meno) di statine e/o ezetimibe	104.726 pazienti
De Luca L, 2023	Studio osservazionale prospettico sui dati di 183 cardiologi in Italia	Pazienti a rischio molto elevato con sindromi coronariche croniche trattati con statine e con misurazioni di trigliceridi disponibili escludendo i pazienti trattati con fibrati o acidi omega 3	2.652 pazienti
Del Pinto M, 2023	Studio osservazionale retrospettivo e prospettico a seguito di un percorso formativo sui pazienti ad altissimo rischio con sindromi coronariche acute in 13 dipartimenti di cardiologia italiani	Pazienti ad altissimo rischio con sindrome coronarica acuta e con un livello di colesterolo LDL non target alla dimissione	336 pazienti

TABELLA 2 - Evidenze degli studi per i differenti elementi di ricerca

Primo Autore, Anno Pubblicazione	Pazienti 18-80 anni con malattia cardiovascolare accertata	BMI ≥ 27 kg/m ²	Trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe	Livelli target di colesterolo LDL (<70 mg/dL)	Ipertrigliceridemia residua (TG ≥ 150 mg/dL)
Morieri ML, 2021	5%		4%	51%	
Arca M, 2018	18,6%		2,6%		
Caserta CA, 2017		50%			
Sciattella P, 2022				48,7%	
Morieri ML, 2020	11-17%			47%	
De Luca L, 2023					17,5-19,4%
Del Pinto M, 2023			18,6%		

questa popolazione sulla base dei criteri di eleggibilità proposti, vale a dire pazienti di età compresa tra i 18 e gli 80 anni con malattia CV accertata, con BMI ≥ 27 kg/m², in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe, che abbiano raggiunto livelli di LDL-C < 70 mg/dL e che presentino

un'ipertrigliceridemia residua (TG ≥ 150 mg/dL). Per questo motivo, è stata condotta una ricerca bibliografica al fine di trovare evidenze che potessero aiutare a definire la numerosità di questi pazienti. Le stime che sono derivate dalla presente analisi suggeriscono numerosità che variano da un

TABELLA 3 - Stima della popolazione potenzialmente candidabile al trattamento con acido eicosapentaenoico

	Scenario Minimo	Scenario Massimo	Scenario Medio
Popolazione italiana 18-80 anni*	45.880.169	45.880.169	45.880.169
% pazienti con malattia cardiovascolare accertata	5,0%	18,6%	12,9%
Pazienti 18-80 anni con malattia cardiovascolare accertata	2.294.008	8.533.711	5.918.542
% pazienti con BMI ≥27 kg/m²	50,0%	50,0%	50,0%
Pazienti con BMI ≥27 kg/m²	1.147.004	4.266.856	2.959.271
% pazienti in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe	2,6%	18,6%	8,4%
Pazienti in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe	29.822	794.318	248.579
% pazienti con livelli di colesterolo LDL <70 mg/dL	47,0%	51,0%	48,9%
Pazienti con livelli di colesterolo LDL <70 mg/dL	14.016	405.102	121.555
% pazienti con ipertrigliceridemia residua (TG ≥150 mg/dL)	17,5%	19,4%	18,5%
Pazienti con ipertrigliceridemia residua (TG ≥150 mg/dL)	2.453	78.590	22.427

*ISTAT, Popolazione residente in Italia al 1° gennaio 2023, dati estratti il 29 febbraio 2024.

minimo di 2.500 pazienti a un massimo di 78.590, con un valore intermedio di 22.427 pazienti. Tale variabilità dipende dal modo diverso con cui sono state raccolte e valutate le diverse coorti. Nella ricerca bibliografica, al fine di sopprimere alla mancanza di dati, sono stati considerati tutti gli studi che fornissero evidenze sugli elementi di ricerca, senza escludere a priori nessuna tipologia di studio o di popolazione.

La percentuale di pazienti 18-80 anni con malattia cardiovascolare accertata variava tra il 5% e il 18,6% con una certa disomogeneità fra gli studi (22-24). Due studi sulla popolazione generale ambulatoriale che hanno considerato differenti fasce d’età rispetto al presente studio hanno stimato che l’8,6% e il 28,4% dei pazienti tra i 40 e i 79 anni e i 40 e i 65 anni, rispettivamente, erano in prevenzione secondaria (30,31). Un importante studio italiano su circa 7.000 soggetti con età compresa tra i 49 e i 70 anni seguiti dai medici di base ha dimostrato che il 15,1% di questi era a rischio CV elevato e il 19,9% a rischio molto elevato, secondo le tabelle di rischio del Progetto CUORE, per un totale di circa 10,9 milioni di soggetti a rischio CV elevato o molto elevato nella popolazione generale italiana (32,33). Dati analoghi sono stati riscontrati dall’Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare, dall’Istituto Superiore di Sanità (ISS) e dall’Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) in un’indagine epidemiologica su campioni random di popolazione generale in Italia, nella quale negli uomini è stata registrata una prevalenza per le malattie coronariche del 6,7%, per le malattie cerebrovascolari dell’1,5% e per le procedure interventistiche del 4,2%, mentre, nelle donne, erano pari al 6,2%, all’1,3% e allo 0,8%, rispettivamente (32). Queste evidenze sono in linea con i nostri risultati confermando l’ampia popolazione italiana con malattia CV accertata.

Un solo studio ci ha fornito la stima del 50% della popolazione con un BMI superiore o uguale a 27 kg/m², in quanto in letteratura sono riportati generalmente il dato medio oppure la distribuzione per classi di obesità e sovrappeso utilizzando i valori soglia di 25 kg/m² e di 30 kg/m² (25). Gli Autori credono che questo dato sia solido considerando che, nella popolazione in prevenzione secondaria il range di BMI medio varia

tra 26,5 kg/m² e 29,6 kg/m², con una percentuale di obesità che arriva fino al 41,8% (24,28,30,31).

Nella nostra revisione, la percentuale di pazienti in prevenzione secondaria in trattamento con statina ad alta intensità più ezetimibe variava tra il 2,6% e il 18,6% (22,23,26). Morieri et al., che hanno stimato che il 4% dei pazienti è trattato con statina ad alta intensità più ezetimibe, hanno considerato le sole combinazioni fisse (22). Uno studio condotto da Rea et al. sulla popolazione lombarda ha evidenziato che, in una coorte di pazienti trattati con statine più ezetimibe, 2.881 hanno iniziato il trattamento con una combinazione estemporanea e 5.351 con una combinazione fissa, vale a dire che più di un terzo dei pazienti (35%) inizia il trattamento con due farmaci (34). A supporto dei nostri risultati, c’è un importante studio osservazionale trasversale condotto in 18 Paesi su pazienti a cui è stata prescritta la terapia ipolipemizzante per la prevenzione primaria o secondaria nell’assistenza primaria o secondaria in tutta Europa, nel quale l’utilizzo di statine a intensità moderata-alta in combinazione con ezetimibe è stato identificato nel 9% dei pazienti (35).

Le evidenze degli studi sul raggiungimento di livelli di LDL-C < 70 mg/dL per i pazienti in trattamento con statine ad alta intensità più ezetimibe sono risultate abbastanza omogenee con un range di valori che va dal 47% al 51%, trovando riscontro con le Linee Guida europee sulla dislipidemia.

Anche se la letteratura e le Linee Guida internazionali concordano nell’individuare nella colesterolemia e nel LDL-C il primo obiettivo di trattamento, evidenze sperimentali solide indicano come livelli elevati di TG rappresentino un importante fattore di rischio CV (36). È stato trovato un solo studio che stimava la percentuale dei pazienti con TG al baseline e al follow-up > 150 mg/dL in trattamento con statine più ezetimibe, identificandola al 17,5% e al 19,4%, rispettivamente (28). Analogamente, lo studio RIACE su 15.933 pazienti con diabete di tipo 2 ha evidenziato un’ipertrigliceridemia residua nei pazienti in trattamento con statine pari al 14,7% (37). Un altro studio recente ha riscontrato una percentuale pari al 17,8% di pazienti con TG > 150 mg/dL alla fine di un percorso di riabilitazione cardiaca (38).

Al contrario, lo studio REDUCE-IT ha dimostrato una riduzione del 25% degli eventi correlati alla ASCVD con l'uso di icosapent etile, l'estere etilico altamente purificato ($\geq 96\%$) dell'acido eicosapentaenoico, rispetto al placebo. Inoltre, REDUCE-IT è il primo studio clinico che utilizza un agente ipolipemizzante come terapia adiuvante di una statina ad aver dimostrato una significativa riduzione della mortalità CV e riduzioni significative di ictus, della necessità di rivascolarizzazione e di infarto miocardico (16,39).

La popolazione potenzialmente candidabile al trattamento con icosapent etile in Italia, come emerso dal nostro studio, è circoscritta ai pazienti ad altissimo rischio CV. Recentemente, Verma et al. hanno dimostrato che, dei 7.020 partecipanti con diabete di tipo 2 e malattia CV accertata dello studio EMPA-REG OUTCOME, 1.810 (25,8%) hanno soddisfatto i criteri REDUCE-IT (terapia con statine al basale, TG 135-499 mg/dL e LDL-C 41-100 mg/dL) e 3.182 (45,3%) hanno soddisfatto i criteri di indicazione della Food and Drug Administration (TG ≥ 150 mg/dL) per il trattamento con icosapent etile (40).

Le revisioni dei dati epidemiologici hanno diverse limitazioni. In primo luogo, l'approccio metodologico adottato per la ricerca bibliografica non è stato strutturato come una revisione sistematica in senso stretto. Tuttavia, è stato sviluppato secondo criteri razionali e coerenti con l'obiettivo dell'analisi, con particolare attenzione alla rilevanza clinica dei dati identificati. Le fonti sono state valutate indipendentemente da due ricercatori e gli eventuali disaccordi sono stati risolti tramite confronto e consenso. Ulteriori limiti di questo studio sono legati al numero degli articoli identificati, alle evidenze in essi riportate e alla loro qualità. Nella nostra analisi, la letteratura disponibile per l'identificazione della popolazione target è limitata. Con questo studio gli Autori contribuiscono ad approfondire le conoscenze su questo argomento per una migliore prevenzione degli eventi CV.

Inoltre, la presenza di eterogeneità in alcuni risultati, come per esempio sull'utilizzo delle statine ad alto dosaggio in associazione con ezetimibe, può essere spiegata da diversi fattori, tra cui principalmente il tipo di studio analizzato, il periodo storico, l'evoluzione delle Linee Guida e della pratica clinica e la popolazione in studio. La sintesi dei risultati risulta pertanto difficile con output eterogenei. Infine, bias di selezione o bias di interpretazione possono condizionare le revisioni, influenzando la validità dei risultati complessivi.

Le evidenze sperimentali sono state fatte proprie dalle raccomandazioni contenute nelle Linee Guida ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie pubblicate nel 2019, che suggeriscono l'utilizzo di icosapent etile in combinazione con una statina per i pazienti ad alto rischio che mostrano livelli di TG compresi tra i valori di 135 e 499 mg/dL (19). L'indicazione è stata ripresa anche dalle Linee Guida ESC Prevention 2021(41) e più recentemente dalle Linee Guida ESC 2023 per la gestione del paziente diabetico e con sindrome coronarica acuta (42,43) e dalle Linee Guida ESC 2024 per la gestione delle malattie arteriose e aortiche periferiche (44).

Conclusioni

In conclusione, il nostro studio ha evidenziato che lo scenario medio della popolazione potenzialmente candidabile al

trattamento con IPE in Italia è di 22.427 pazienti. Le nostre evidenze possono essere utili, per i medici e i responsabili delle politiche sanitarie, nel trattamento del rischio CV residuo e quindi per una migliore prevenzione degli eventi CV.

Acknowledgements

Methodological support for the literature analysis was provided by Claudio Ripellino on behalf of Health Publishing and Services Srl.

Disclosures

Conflict of interest: EA and PC are AMARIN employees. PPF, CG, and MA have nothing to declare.

Financial support: Editorial assistance was provided by Claudio Ripellino, on behalf of Health Publishing and Services Srl. This assistance was supported by an unrestricted support by AMARIN.

Authors contribution: EA, PC, and CG conceptualized the study; EA, PC, CG, PPF, and MA conducted the literature search, analyzed the data, wrote, edited, and revised the manuscript. The Authors agree on the final version of the manuscript to be submitted.

Data availability statement: The data used for analysis are reported within the manuscript.

Bibliografia

1. Vos T, Lim SS, Abbafati C, et al; GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-1222. [CrossRef PubMed](#)
2. Vanuzzo D. La salute cardiovascolare degli italiani. Terzo Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari - Edizione 2014. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014;15(4):7-31. [CrossRef](#)
3. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-2330. [CrossRef PubMed](#)
4. Sampson UK, Fazio S, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(1):1-10. [CrossRef PubMed](#)
5. Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: there is need for substantial improvement. *Int J Cardiol*. 2016;225:184-196. [CrossRef PubMed](#)
6. Xiao C, Dash S, Morgantini C, Hegele RA, Lewis GF. Pharmacological Targeting of the Atherogenic Dyslipidemia Complex: The Next Frontier in CVD Prevention Beyond Lowering LDL Cholesterol. *Diabetes*. 2016;65(7):1767-1778. [CrossRef PubMed](#)
7. Ganda OP, Bhatt DL, Mason RP, Miller M, Boden WE. Unmet Need for Adjunctive Dyslipidemia Therapy in Hypertriglyceridemia Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(3):330-343. [CrossRef PubMed](#)
8. Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):724-730. [CrossRef PubMed](#)
9. Schwartz GG, Abt M, Bao W, et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute

- coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(21):2267-2275. [CrossRef PubMed](#)
10. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321(4):364-373. [CrossRef PubMed](#)
 11. Lawler PR, Kotrri G, Koh M, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(1):86-94. [CrossRef PubMed](#)
 12. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarencio P, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1345-1361. [CrossRef PubMed](#)
 13. Arca M, Veronesi C, D'Erasmus L, et al; Local Health Units Group †. Association of Hypertriglyceridemia with All-Cause Mortality and Atherosclerotic Cardiovascular Events in a Low-Risk Italian Population: The TG-REAL Retrospective Cohort Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(19):e015801. [CrossRef PubMed](#)
 14. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007;115(4):450-458. [CrossRef PubMed](#)
 15. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13(1):159. [CrossRef PubMed](#)
 16. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. [CrossRef PubMed](#)
 17. Mason RP, Libby P, Bhatt DL. Emerging Mechanisms of Cardiovascular Protection for the Omega-3 Fatty Acid Eicosapentaenoic Acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1135-1147. [CrossRef PubMed](#)
 18. EMA. Icosapent ethyl. [Online](#) (Accessed February 2025)
 19. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. [CrossRef PubMed](#)
 20. Neri I, Galeone C, Pelucchi C, et al. Atopic Dermatitis in Italian Pre-School Children: Literature Review of Epidemiological Data with a Focus on Disease Prevalence and Severity. *Children (Basel)*. 2023;10(10):29. [CrossRef PubMed](#)
 21. El Hachem M, Naldi L, Neri I, Pedone MP, Fanelli F, Galeone C. Atopic dermatitis in schoolchildren and adolescents: a critical review of Italian epidemiological data and systemic treatments. *Ital J Dermatol Venereol*. 2021;156(6):650-658. [CrossRef PubMed](#)
 22. Morieri ML, Perrone V, Veronesi C, et al. Improving statin treatment strategies to reduce LDL-cholesterol: factors associated with targets' attainment in subjects with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):144. [CrossRef PubMed](#)
 23. Arca M, Ansell D, Averna M, et al. Statin utilization and lipid goal attainment in high or very-high cardiovascular risk patients: insights from Italian general practice. *Atherosclerosis*. 2018;271:120-127. [CrossRef PubMed](#)
 24. Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP; the DARWIN-T2D Network of the Italian Diabetes Society. Cholesterol lowering therapies and achievement of targets for primary and secondary cardiovascular prevention in type 2 diabetes: unmet needs in a large population of outpatients at specialist clinics. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):190. [CrossRef PubMed](#)
 25. Caserta CA, Mele A, Surace P, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic risk factors with early atherosclerosis in an adult population in Southern Italy. *Ann Ist Super Sanita*. 2017;53(1):77-81. [CrossRef PubMed](#)
 26. Del Pinto M, Amico F, Brunetti N, et al. Secondary prevention and follow-up of patients with ACS and not-at-target LDL: an Italian real-world retro-prospective analysis by the inertia group. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;17:200181. [CrossRef PubMed](#)
 27. Sciattella P, Maggioni AP, Arcangeli E, Sidelnikov E, Kahangire DA, Mennini FS. Healthcare Resource Utilization, Cardiovascular Event Rate and Use of Lipid-Lowering Therapies in Secondary Prevention of ASCVD in Hospitalized Patients in Italy. *Adv Ther*. 2022;39(1):314-327. [CrossRef PubMed](#)
 28. De Luca L, Temporelli PL, Gulizia MM, et al; START Investigators. Prevalence and predictive role of hypertriglyceridemia in statin-treated patients at very high risk: insights from the START study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023;33(12):2398-2405. [CrossRef PubMed](#)
 29. ISTAT.Inds. Statistiche Demografiche, Popolazione residente Italia 1 gennaio 2023. [Online](#) (Accessed February 2025)
 30. Taghni E, Filippi A, Casula M, et al. Risk Factors Distribution and Cardiovascular Disease Prevalence in a Representative Sample of Italian Population: the CHECK Study. *Open J Epidemiol*. 2012;2:90-100. [CrossRef](#)
 31. Presta V, Figliuzzi I, Miceli F, et al; EFFECTUS Steering Committee. Achievement of low density lipoprotein (LDL) cholesterol targets in primary and secondary prevention: analysis of a large real practice database in Italy. *Atherosclerosis*. 2019;285:40-48. [CrossRef PubMed](#)
 32. Volpe M, Tocci G, Accettura D, et al. [Consensus document and recommendations for the prevention of cardiovascular disease in Italy - 2018]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2018;19(2)(suppl 1):15-95S. [CrossRef PubMed](#)
 33. Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, et al; Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Super Sanita*. 2004;40(4):393-399. [PubMed](#)
 34. Rea F, Savaré L, Corrao G, Mancina G. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. *Adv Ther*. 2021;38(10):5270-5285. [CrossRef PubMed](#)
 35. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(11):1279-1289. [CrossRef PubMed](#)
 36. Arca M, Borghi C, Pontremoli R, et al. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(3):197-205. [CrossRef PubMed](#)
 37. Penno G, Solini A, Zoppini G, et al; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Hypertriglyceridemia Is Independently Associated with Renal, but Not Retinal Complications in Subjects with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis of the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicenter Study. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125512. [CrossRef PubMed](#)
 38. Maloberti A, La Rosa A, Toscani G, et al. Hypertriglyceridemia in patients with acute and chronic coronary syndrome: prevalence and their association with extreme cardiovascular risk and left ventricular function. Hypertriglyceridemia in patients with acute and chronic coronary syndrome: prevalence. *Eur Heart J Suppl*. 2024;26(suppl 2):ii29-ii29. [CrossRef](#)
 39. Qi YY, Yan L, Wang ZM, et al. Comparative efficacy of pharmacological agents on reducing the risk of major adverse

- cardiovascular events in the hypertriglyceridemia population: a network meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13(1):15. [CrossRef PubMed](#)
40. Verma S, Kosmopoulos A, Bhatt DL, et al. Generalizability of REDUCE-IT eligibility criteria in a large diabetes cardiovascular outcomes trial: A post hoc subgroup analysis of EMPA-REG outcome: Analysis of EMPA-REG OUTCOME using REDUCE-IT criteria. *Am J Prev Cardiol*. 2023;15:100510. [CrossRef PubMed](#)
41. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337. [CrossRef PubMed](#)
42. Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. [CrossRef PubMed](#)
43. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44(38):3720-3826. [CrossRef PubMed](#)
44. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J*. 2024;45(36):3538-3700. [CrossRef PubMed](#)