MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA



Terapia ipolipemizzante e prevenzione cardiovascolare nell'anziano

DOCUMENTO DI CONSENSO SIGG

PACINI
EDITORE
MEDICINA

MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA

Documento di Consenso SIGG

Terapia ipolipemizzante e prevenzione cardiovascolare nell'anziano

GIUSEPPE ARMENTARO, MARIO BO, GIOVAMBATTISTA DESIDERI,
FRANCESCO LANDI, DARIO LEOSCO, GRAZIANO ONDER, ANGELA SCIACQUA,
ANDREA UNGAR, GIANLUIGI VENDEMIALE

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Indice

RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'ANZIANO IPERCOLESTEROLEMICO E DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI TERAPEUTICI. LIMITI E INCERTEZZE DELLE LINEE GUIDA 5

TARGET LIPIDICI NEL PAZIENTE ANZIANO 7

FRAGILITÀ E RISCHIO CARDIOVASCOLARE, DISABILITÀ E DEPRESCRIBINGDELLE 7

FRAGILITÀ E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA NEL PAZIENTE ANZIANO 7

FRAGILITÀ E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UNA RELAZIONE BIDIREZIONALE 8

DISABILITÀ, STATO FUNZIONALE E OBIETTIVI DI CURA 8

COMPETING RISKS, ASPETTATIVA DI VITA E DISUTILITY 8

DEPRESCRIBING DELLE TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI 9

STRATEGIE TERAPEUTICHE IPOCOLESTEROLEMIZZANTI NEL PAZIENTE ANZIANO: IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI 10

PERCHÉ PARLARE DI ASSOCIAZIONI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI PROPRIO NELL'ANZIANO 10

TERAPIE IPOCOLESTEROLEMIZZANTI NELL'ANZIANO: MECCANISMI E PROFILI CLINICI 11

Inibitori dell'idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi 11

Ezetimibe 11

Anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 (evolocumab, alirocuma) 11

Inclisiran (siRNA anti-PCSK9) 11

Acido bempedoico 12

Resine sequestranti di acidi biliari (colesevelam/colestiramina) 12

Fibrati e icosapentaetile 12

UTILIZZO PRATICO DEI FARMACI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI ED EFFICACIA NELLA RIDUZIONE DEL COLESTEROLO LDL 12

LO SCENARIO ITALIANO DI RIMBORSABILITÀ: TRA PARADOSSI E ZONE GRIGIE 13

BARRIERE ALL'IMPLEMENTAZIONE DELLE TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI NELL'ANZIANO 14

ADERENZA E PERSISTENZA TERAPEUTICA NEL PAZIENTE ANZIANO 15

TRANSIZIONE OSPEDALE-TERRITORIO E CONTINUITÀ ASSISTENZIALE 16

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE E PROSPETTIVE FUTURE 16

GESTIONE DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE NELLA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA NEI PAZIENTI ANZIANI 16

INQUADRAMENTO GENERALE 16

EVIDENZE SULLE TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI NEL PAZIENTE ANZIANO 17

Prevenzione primaria 17

Prevenzione secondaria 18

CONCETTO DI "DE-RISKING" NELLA DECISIONE TERAPEUTICA 19

MODALITÀ DI TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE NEI PAZIENTI ANZIANI .. 20

CONCLUSIONI 20

Bibliografia 21

© Copyright 2026 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Realizzazione editoriale e progetto grafico
PACINI EDITORE
Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa
www.pacinimedicina.it – info@pacinieditore.it

Edizione digitale Settembre 2026 in formato PDF standard

* Normativa vigente in materia di tutela del copyright e di riproduzione di testi e immagini. Ogni altro uso e/o modalità di riproduzione deve essere autorizzato (Legge 22 aprile 1941 n. 633).

Documento di Consenso SIGG

Terapia ipolipemizzante e prevenzione cardiovascolare nell'anziano

GIUSEPPE ARMENTARO[1], MARIO BO[2], GIOVAMBATTISTA DESIDERI[3], FRANCESCO LANDI[4], DARIO LEOSCO[5], GRAZIANO ONDER[4], ANGELA SCIACQUA[6], ANDREA UNGAR[7], GIANLUIGI VENDEMIALE[8]

[1] Azienda Ospedaliero-Universitaria "Renato Dulbecco" di Catanzaro; [2] Università degli Studi di Torino; [3] "Sapienza" Università di Roma; [4] Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma; [5] Università degli Studi di Napoli "Federico II"; [6] Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro; [7] Università degli Studi di Firenze; [8] Università degli Studi di Foggia

RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELL'ANZIANO IPERCOLESTEROLEMICO E DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI TERAPEUTICI. LIMITI E INCERTEZZE DELLE LINEE GUIDA

Le linee guida ESC 2019 [1] per il trattamento delle dislipidemie per la valutazione del rischio CV raccomandavano il punteggio desunto dallo SCORE, limitato a persone di età non superiore a 70 anni, differenziavano i paesi ad alto e basso rischio CV, utilizzavano il colesterolo totale nella determinazione del rischio dei soli eventi CV fatali, mentre utilizzavano il colesterolo LDL per definire gli obiettivi di trattamento.

Le più recenti linee guida per la prevenzione delle malattie CV [2] inseriscono il trattamento delle dislipidemie all'interno di un contesto complessivo che parte dalla valutazione del rischio individuale di malattia CV sulla base del quale si definisce l'opportunità e l'aggressività del trattamento preventivo, finalizzato a ridurre il burden di eventi CV fatali e non fatali.

Innanzitutto, viene raccomandata la valutazione del rischio di eventi CV fatali e non fatali mediante carta SCORE-OP anche nelle persone apparentemente sane di età ≥ 70 anni, senza precedenti eventi CV e senza fattori di rischio maggiori (DM, CKD e ipertensione) [2]. La valutazione sistematica o opportunistica del rischio CV può essere presa in considerazione (IIB, C) in maschi sopra i 40 anni e nelle femmine oltre i 50 senza precedenti eventi clinici né noti fattori di rischio CV, ed eventualmente ripetuta ogni 5 anni (IIB, C).

Fermo restando che le persone con precedenti eventi CV sono per definizione ad alto rischio e in prevenzione secondaria, la Tabella I riporta le condizioni che identificano le persone a rischio basso, moderato, alto e molto alto indipendentemente dall'età, in ragione di precedenti eventi CV, fattori di rischio maggiori o condizioni cliniche associate a un elevato rischio indipendentemente dall'età, come nel paziente adulto affetto da CKD (rischio da alto a molto alto), ipercolesterolemia familiare (rischio da alto a molto alto) e DMT2 (da alto a molto alto), oppure in coloro che presentano determinati livelli di rischio CV sulla base delle carte SCORE2 e SCORE2-OP.

TABELLA I. condizioni che identificano le persone a rischio basso, moderato, alto e molto alto indipendentemente dall'età, in ragione di precedenti eventi CV, fattori di rischio maggiori o condizioni cliniche associate a un elevato rischio indipendentemente dall'età.

Rischio molto alto	Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni: • ASCVD accertata, sia mediante valutazione clinica sia in maniera inequivocabile ai test di imaging. Per ASCVD accertata si intende pregressa SCA (IM o angina instabile), sindromi coronariche croniche, rivascolarizzazione coronarica (PCI, BPAC o altro intervento di rivascolarizzazione arteriosa), ictus o TIA e arteriopatia periferica. Per ASCVD accertata in maniera inequivocabile ai test di imaging si intendono quei reperti che sono stati dimostrati essere predittivi di eventi clinici, quale la presenza di placche significative alla coronarografia o alla TC o all'ultrasonografia carotidea o femorale o di CAC score marcatamente elevato alla TC • Dm associato a danno d'organo, o ≥ 3 fattori di rischio maggio o insorgenza precoce di DM1 di lunga durata (> 20 anni) • IRC severa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2) • rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni ≥ 20% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP • FH associata ad ASCVD o a un altro fattore di rischio maggiore
Rischio alto	Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni: • livelli marcatamente elevati dei singoli fattori di rischio, in particolare CT > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), C-LDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) o PA ≥ 180/110 mmHg • FH non associata ad altri fattori di rischio maggiori • DM non associato a danno d'organo, con DM insorto da almeno 10 anni o in presenza di altri fattori di rischio • IRC moderata (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m^2) • rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni compreso tra ≥ 2% e < 10% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP
Rischio moderato	Soggetti che presentano una delle seguenti condizioni: • giovani pazienti (DM1 < 35 anni; DM2 < 50 anni) con DM insorto da meno di 10 anni in assenza di altri fattori di rischio • rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni compreso tra ≥ 2% e < 10% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP
Rischio basso	Rischio di eventi CV fatali o non fatali a 10 anni < 2% secondo il sistema SCORE2 o SCORE2-OP

Nelle persone senza precedenti clinici né diagnosi di DM, ASCVD, CKD o ipercolesterolemia familiare, la valutazione del rischio può essere eseguita con il sistema SCORE2 per le persone di età 50-69 anni e con il sistema SCORE2-OP per le persone tra i 70 anni e gli 89 anni. Rispetto alle precedenti LG [1] viene considerato il rischio complessivo di eventi fatali e non fatali per aree geografiche (a basso, moderato, alto e altissimo rischio CV) e viene utilizzato come elemento di valutazione del rischio dislipidemico il colesterolo non-HDL.

Lo SCORE2-OP riporta la valutazione del rischio CV (fatale e non fatale) a 10 anni per maschi e femmine di età 70-89 anni per paesi a moderato rischio CV, tra i quali rientra l'Italia. La valutazione del rischio si basa su tre elementi "modificabili" (fumo, valori di colesterolo non-HDL e valori di pressione arteriosa) e su elementi due elementi immodificabili (età e sesso). È interessante notare come secondo questa procedura la quasi totalità dei maschi ultrasettantenni risulti a rischio CV alto, sebbene anche tra le femmine soltanto meno del 20% risulti a rischio non alto.

Nonostante questo modello di valutazione del rischio CV negli anziani abbia dimostrato una discreta efficacia, occorre fare alcune considerazioni per le persone di questa fascia di età. Innanzitutto, il gradiente della relazione tra i fattori di rischio classici, quali i lipidi e la pressione arteriosa, e il rischio CV si attenua con l'età. Secondo, la sopravvivenza libera da eventi CV si dissocia progressivamente dalla sopravvivenza globale con l'aumentare dell'età, poiché aumenta il rischio di mortalità non cardiovascolare ("rischio concorrente"). Infatti, i modelli di rischio tradizionali che non tengono conto del rischio concorrente di mortalità non cardiovascolare tendono a sovrastimare il rischio cardiovascolare effettivo a 10 anni e quindi a sovrastimare il potenziale beneficio del trattamento. L'algoritmo SCORE2-OP stima gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali (infarto miocardico, ictus) a 5 e 10 anni, corretti per i rischi concorrenti, in persone apparentemente sane di età ≥ 70 anni.

La Tabella II riporta i livelli di rischio, e le relative raccomandazioni cliniche, per fasce di età sulla base delle carte SCORE2 e SCORE2-OP. È tuttavia importante sottolineare

TABELLA II. livelli di rischio, e le relative raccomandazioni cliniche, per fasce di età sulla base delle carte SCORE2 e SCORE2-OP.

	< 50 anni	50-69 anni	≥ 70 anni
Rischio cardiovascolare da basso a moderato: in genere non è raccomandato il trattamento dei fattori di rischio	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
Elevato rischio di malattie cardiovascolari: occorre valutare il trattamento dei fattori di rischio	2,5 a < 7,5%	5 a < 10%	7,5 a < 15%
Rischio cardiovascolare molto elevato: in genere si raccomanda il trattamento dei fattori di rischio	≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%

che queste categorie di rischio non dovrebbero automaticamente trasformarsi in raccomandazioni terapeutiche, poiché questi limiti sono relativamente arbitrari e soprattutto perché l'età biologica (espressione di comorbilità, disabilità funzionali e cognitive, fragilità) influenza questa soglia nella pratica clinica, e ancor di più dovrebbe essere considerata nelle decisioni terapeutiche in prevenzione primaria. Infatti, il "lag-time to benefit" di un intervento ipocolesterolemizzante in prevenzione primaria dovrebbe essere sempre ragionevolmente inferiore alla spettanza di vita del paziente candidato per potersi attendere qualche beneficio. Per questo può capitare che, ad esempio, una persona di 80 anni in ottima forma possa essere idonea con prospettive di beneficio clinico a un trattamento ipocolesterolemizzante normalmente riservato a persone di età inferiore e, viceversa, una persona di 70 anni dovrebbe talvolta essere considerata non meritevole di trattamenti di prevenzione primaria se molto fragile e con limitata spettanza di vita.

TARGET LIPIDICI NEL PAZIENTE ANZIANO

Sebbene il calcolo del rischio CV includa la determinazione del colesterolo non-HDL, alcune evidenze cliniche hanno rafforzato il ruolo dell'LDL-C come fattore di rischio ASCVD nei pazienti anziani. Inoltre, alcuni recenti studi clinici indicano che le statine e altri farmaci ipolipemizzanti producono riduzioni significative degli eventi cardiovascolari maggiori indipendentemente dall'età anche in persone ultrasettantenni senza precedenti eventi clinici CV [3,4]. Pertanto, nelle persone di questa fascia di età, l'inizio del trattamento con ipocolesterolemizzante in prevenzione primaria può essere preso in considerazione in caso di rischio alto o molto alto (IIB, B), dopo aver attentamente considerato le caratteristiche generali del paziente descritte in precedenza e le sue preferenze. Per quanto riguarda i valori target di LDL-C, al momento viene raccomandato per questi pazienti in prevenzione primaria un obiettivo di LDL-C < 2,6 mmol/L (100 mg/dL) (IIB, C). Tuttavia tale valore appare al momento piuttosto arbitrario ed è necessario attendere i risultati degli studi di prevenzione primaria in corso nei pazienti anziani [5].

FRAGILITÀ E RISCHIO CARDIOVASCOLARE, DISABILITÀ E DEPRESCRIBING

FRAGILITÀ E APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA NEL PAZIENTE ANZIANO

Nel paziente anziano, la stima del rischio cardiovascolare (CV) rappresenta un passaggio fondamentale del processo decisionale, ma non è di per sé sufficiente a guidare in modo appropriato le scelte terapeutiche. L'invecchiamento si associa infatti a una marcata eterogeneità biologica e clinica: soggetti della stessa età cronologica possono presentare condizioni profondamente diverse in termini di riserva funzionale, comorbidità, stato cognitivo, autonomia e aspettativa di vita. In questo contesto, l'età cronologica costituisce un indicatore solo parziale, mentre l'età biologica e la vulnerabilità complessiva del paziente assumono un ruolo centrale nel processo decisionale [6,7]. Ne consegue che il rischio CV stimato mediante strumenti standardizzati, pur rappresentando un passaggio fondamentale, non è sufficiente a guidare in modo appropriato le scelte terapeutiche, in particolare in prevenzione primaria. La traduzione del rischio in beneficio clinico reale richiede infatti un'integrazione con variabili geriatrico-specifiche e con una più ampia valutazione dell'appropriatezza prescrittiva.

TABELLA III. Fragilità del paziente anziano e orientamento delle strategie ipolipemizzanti.

Profilo paziente	Fragilità	Aspettativa di vita	Obiettivo	Approccio terapeutico
Anziano robusto	Bassa	> 10 anni	Prevenzione CV	Trattamento standard
Pre-fragile	Moderata	5-10 anni	Riduzione rischio + funzione	Individualizzare
Fragile	Elevata	< 5 anni	Qualità di vita	Rivalutare terapia
Fragilità avanzata	Molto elevata	Limitata	Comfort care	Considerare deprescribing

FRAGILITÀ E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UNA RELAZIONE BIDIREZIONALE

La fragilità è una condizione geriatrica caratterizzata da una ridotta riserva fisiologica e da una aumentata vulnerabilità agli stressor, con conseguente maggiore rischio di eventi avversi, disabilità e morte [6,8]. Nel paziente anziano, la relazione tra fragilità e rischio CV è complessa e bidirezionale. Da un lato, la presenza di fattori di rischio CV e di malattia aterosclerotica contribuisce al declino funzionale e alla perdita di autonomia. Dall'altro, la fragilità stessa si associa a un incremento del rischio CV attraverso meccanismi fisiopatologici quali infiammazione cronica, sarcopenia, alterazioni metaboliche e disfunzione endoteliale [9].

In questo contesto, i marker tradizionali di rischio possono perdere parte del loro valore prognostico. In particolare, nei soggetti più fragili è stata descritta una relazione attenuata o addirittura inversa tra livelli di colesterolo LDL e mortalità, il cosiddetto "lipid paradox", probabilmente legato a malnutrizione e stato infiammatorio cronico, fenomeno descritto prevalentemente in studi osservazionali e la cui interpretazione causale rimane incerta [10]. Questo fenomeno sottolinea come l'interpretazione dei fattori di rischio debba essere contestualizzata nel profilo clinico globale del paziente (Tab. III).

La fragilità non rappresenta quindi una controindicazione automatica al trattamento ipolipemizzante, ma piuttosto un elemento che modifica profondamente il bilancio rischio-beneficio e impone un approccio individualizzato.

DISABILITÀ, STATO FUNZIONALE E OBIETTIVI DI CURA

Nel paziente anziano, la disabilità rappresenta un determinante cruciale nella definizione degli obiettivi terapeutici. La perdita di autonomia nelle attività della vita quotidiana, sia di base sia strumentali, riflette una compromissione della riserva funzionale che condiziona in modo diretto la prognosi e la qualità di vita [11]. A differenza delle popolazioni più giovani, negli anziani gli outcome clinicamente rilevanti non si limitano alla prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori, ma includono il mantenimento dell'autonomia, della mobilità e della funzione cognitiva, nonché la prevenzione dell'istituzionalizzazione. La qualità della vita, inoltre, assume un ruolo centrale nella valutazione dell'efficacia degli interventi terapeutici. Infatti, quando la disabilità è moderata o severa, il beneficio atteso delle terapie preventive a lungo termine tende a ridursi, mentre aumenta il carico terapeutico e il rischio di eventi avversi che possono impattare proprio sulla qualità della vita stessa [12]. Ne deriva che la definizione degli obiettivi di trattamento deve essere orientata non solo al rischio CV, ma anche alle priorità individuali del paziente, al contesto sociale e al supporto disponibile.

COMPETING RISKS, ASPETTATIVA DI VITA E DISUTILITY

Nel paziente anziano, la valutazione del rischio CV deve essere integrata con il concetto di rischi concorrenti ("competing risks"), ovvero la probabilità che eventi non cardiovascolari influenzino la prognosi complessiva. Con l'aumentare dell'età, il rischio di morte per cause non cardiovascolari cresce significativamente, determinando una progressiva dissociazione tra rischio CV e sopravvivenza globale [13]. In questo contesto, i modelli di rischio tradizionali possono sovrastimare il beneficio atteso delle terapie preventive. Diventa quindi essenziale considerare l'orizzonte temporale del trattamento. Il concetto di "time to benefit", ovvero il tempo necessario affinché una terapia produca un beneficio clinico significativo, assume particolare rilevanza: nei pazienti con aspettativa di vita limitata, tale intervallo può eccedere il tempo di sopravvivenza previsto, rendendo il trattamento poco appropriato [14]. Accanto a questo, assume crescente importanza il concetto di disutility, che comprende l'insieme degli effetti negativi associati al trattamento, inclusi effetti collaterali, interazioni farmacologiche, complessità terapeutica e impatto sulla qualità di vita. Tali aspetti risultano particolarmente rilevanti nel

contesto della polifarmacoterapia, condizione estremamente frequente nell'anziano e associata a un aumento del rischio di eventi avversi, ospedalizzazione e mortalità, interessando oltre il 40-60% dei soggetti anziani [15]. Nella pratica clinica, tale valutazione si traduce in una rivalutazione periodica della terapia, orientata alla semplificazione e alla riduzione del carico farmacologico. Nei pazienti anziani fragili, la sfida clinica consiste nell'identificare il punto in cui la disutility supera il beneficio atteso, un ambito nel quale, ad oggi, mancano strumenti standardizzati di supporto decisionale [16].

DEPRESCRIBING DELLE TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI

Il deprescribing, processo sistematico e supervisionato di rivalutazione della terapia, rappresenta una componente essenziale della gestione clinica del paziente anziano che ha l'obiettivo di ridurre o sospendere farmaci potenzialmente inappropriati al fine di migliorare outcome clinici e ridurre il carico terapeutico e il rischio di eventi avversi [15]. Il deprescribing si contestualizza nel più ampio ambito dell'appropriatezza prescrittiva che è caratterizzata da una rivalutazione periodica della terapia farmacologica (o "medication review") e che ha come scopo quello di rivalutare l'indicazione terapeutica della terapia in base al profilo rischio-beneficio della stessa, alle caratteristiche cliniche del paziente e alle sue preferenze al fine di evitare la prescrizione di farmaci potenzialmente inappropriati che possano avere conseguenze cliniche rilevanti [17]. A questo scopo sono stati sviluppati strumenti specifici per il paziente anziano fragile a supporto della decisione clinica. In particolare, i criteri STOPPFrail sono stati proposti per identificare farmaci potenzialmente inappropriati in soggetti con fragilità avanzata e limitata aspettativa di vita, nei quali l'obiettivo della cura si sposta dalla prevenzione a lungo termine al controllo dei sintomi e al mantenimento della qualità di vita. In particolare, i criteri STOPPFrail suggeriscono la rivalutazione critica di terapie preventive croniche, tra cui quelle ipolipemizzanti, quando il tempo atteso al beneficio eccede la prognosi del paziente [18].

Nel contesto delle dislipidemie, il deprescribing può essere preso in considerazione in presenza di fragilità avanzata, disabilità severa, aspettativa di vita limitata o polifarmacoterapia significativa, nonché in caso di effetti avversi o intolleranza. Le evidenze disponibili suggeriscono che, nei pazienti con malattia avanzata, la sospensione delle statine non è associata a un incremento della mortalità e può determinare un miglioramento della qualità della vita [19]. Tuttavia, nei pazienti più stabili, la sospensione può essere associata a un aumento del

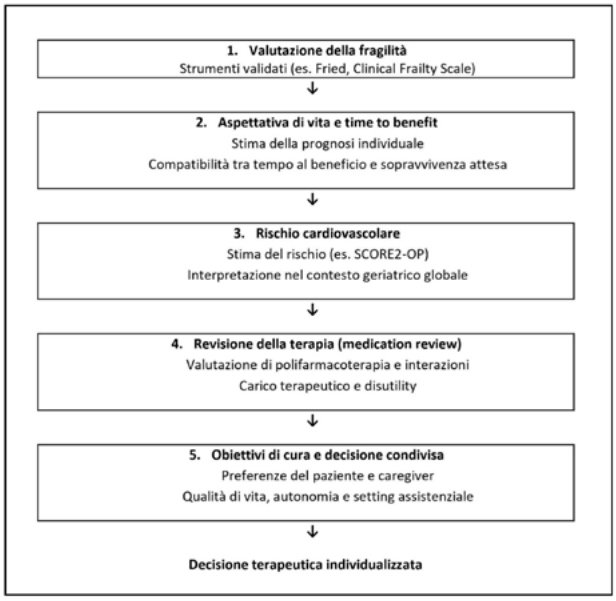


FIGURA 1. Schema decisionale clinico nel paziente anziano con dislipidemia.

caregiver nel processo decisionale condiviso, al fine di allineare le scelte terapeutiche ai valori e alle preferenze individuali. La prevenzione cardiovascolare nell'anziano assume così una dimensione più ampia, configurandosi come una forma di prevenzione terziaria, orientata non solo alla riduzione degli eventi cardiovascolari, ma anche al mantenimento della funzione, dell'autonomia e della qualità di vita, in una logica di medicina orientata agli obiettivi di cura piuttosto che esclusivamente al controllo dei fattori di rischio [22].

Nella pratica clinica, l'integrazione tra valutazione cardiovascolare e geriatrica può essere tradotta in un processo decisionale strutturato, che consenta di orientare in modo sistematico le scelte terapeutiche nel paziente anziano con dislipidemia. Un possibile schema operativo prevede una sequenza di passaggi chiave (Fig. 1). In primo luogo, è necessario valutare la fragilità mediante strumenti validati, come il fenotipo di Fried o la Clinical Frailty Scale, al fine di definire il grado di vulnerabilità biologica del paziente. Successivamente, deve essere stimata l'aspettativa di vita e considerato il concetto di "time to benefit", valutando se il tempo necessario affinché la terapia ipolipemizzante produca un beneficio clinico sia compatibile con la prognosi individuale.

Parallelamente, la stima del rischio cardiovascolare, ad esempio mediante SCORE2-OP, mantiene un ruo-

lo rilevante, ma deve essere interpretata alla luce delle condizioni generali del paziente. Un ulteriore passaggio fondamentale è rappresentato dalla revisione della terapia farmacologica in atto, con particolare attenzione alla polifarmacoterapia, al rischio di interazioni e al carico terapeutico complessivo, elementi che contribuiscono alla disutility del trattamento.
Infine, la decisione terapeutica deve essere condivisa con il paziente e il caregiver, tenendo conto delle preferenze individuali, degli obiettivi di cura e del contesto socio-assistenziale. In questo percorso, l'indicazione a iniziare, proseguire o sospendere una terapia ipolipemizzante deriva dall'integrazione dinamica di tali dimensioni: nei pazienti robusti o con aspettativa di vita adeguata, il trattamento può essere mantenuto o intensificato; al contrario, nei pazienti con fragilità avanzata, aspettativa di vita limitata o elevata disutility, può essere appropriato considerare una riduzione o la sospensione della terapia nell'ambito di un processo di deprescribing.

STRATEGIE TERAPEUTICHE IPOCOLESTEROLEMIZZANTI NEL PAZIENTE ANZIANO: IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI

PERCHÉ PARLARE DI ASSOCIAZIONI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI PROPRIO NELL'ANZIANO

L'aterosclerosi è una malattia da accumulo cumulativo di lipoproteine contenenti apolipoproteina B (apoB) nella parete arteriosa: il carico di particelle apoB intrappolate e la durata dell'esposizione determinano in modo causale l'iniziazione e la progressione della placca [23-25]. Questa causalità è supportata in modo convergente da evidenze genetiche (randomizzazione mendeliana), epidemiologiche e trial clinici: riduzioni di LDL/apoB, indipendentemente dal bersaglio farmacologico, si associano a minori eventi di malattia cardiovascolare aterosclerotica (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, ASCVD) [23,26]. La relazione dose-risposta è quantificata dalle meta-analisi "Cholesterol Treatment Trialists" (CTT): per ogni -1 mmol/L (≈39 mg/dL) di colesterolo LDL (LDL-C), si osserva una riduzione relativa di ≈20-22% degli eventi cardiovascolari [27,28]. Tale gradiente di beneficio è consistente tra sottogruppi e fasce d'età, inclusi gli anziani, con guadagni assoluti maggiori al crescere del rischio di base [29]. Il principio biologico "the lower for longer" è corroborato dagli studi di genetica cardiovascolare: un'esposizione prolungata a livelli più bassi di LDL fin dalle età più giovani conferisce una riduzione di rischio superiore rispetto a riduzioni tardive di pari entità [30]. Coerentemente, anche l'inibizione di vie a monte (ad es. quella dell'ATP citrato liasi) mostra, in randomizzazione mendeliana, riduzioni attese di rischio per unità di LDL sovrapponibili ad altre classi, rafforzando l'interpretazione causale centrata su apoB [31].
Le ultime linee guida ESC/EAS 2025 recepiscono questo impianto e ribadiscono che l'intensità della terapia deve essere guidata dal rischio assoluto e dall'entità della riduzione di LDL-C necessaria per centrare gli obiettivi, con esempi quantitativi basati sul ≈20% di riduzione relativa del rischio per mmol/L di LDL in meno [32]. Inoltre, in prevenzione primaria la stima del rischio deve impiegare gli SCORE2 e SCORE2-OP, con estensione fino a 89 anni, superando i limiti storici dei calcolatori che si fermavano a 70 anni [32]. Queste scelte sono allineate ai documenti originali di sviluppo e validazione di SCORE2/OP e al toolbox clinico ESC [33]. Le soglie di trattamento e i target di LDL-C non cambiano rispetto alle LG 2019: l'anziano non è escluso per età, ma va stratificato (SCORE2-OP, modificatori di rischio e, quando opportuno, imaging) e trattato secondo una logica risk-based identica agli adulti. Tale impostazione è coerente con il razionale fisiopatologico e con l'elevata eterogeneità del beneficio assoluto nell'età avanzata, dove il rischio di base è frequentemente alto [32].
Perché associare? Dopo un evento coronarico acuto, una quota consistente di pazienti non raggiunge i target di LDL-C con la sola statina ad alta intensità, con tassi di raggiungimento del target spesso < 30% a 3-12 mesi [34,35]. In questo setting, ridurre rapidamente e in modo marcato le LDL-C è clinicamente rilevante perché i primi mesi post-SCA rappresentano la finestra di massima vulnerabilità agli eventi ricorrenti. L'aggiunta precoce di ezetimibe alla statina nel post-SCA ha dimostrato un beneficio incrementale sugli esiti, con avvio entro 10 giorni dall'evento nella maggioranza dei casi [36,37]. Parallelamente, studi di imaging intravascolare hanno documentato che l'intensificazione con inibitori della Proproteina Convertasi Subtilisina/Kexina tipo 9 (PCSK9i) rispetto a sola statina accelera la regressione/stabilizzazione di placca, fornendo un razionale meccanicistico alla strategia combinata precoce [38-40].
Nel paziente anziano, la tollerabilità limita spesso la titolazione delle statine per fragilità, comorbidità e polifarmacoterapia, rendendo preferibile ottenere un'efficace riduzione di LDL-C mediante associazioni che consentano di mantenere le statine a un basso dosaggio [28]. Nei soggetti con intolleranza muscolare documentata, trial dedicati hanno mostrato che il ricorso a farmaci alter-

nativi alle statine, come l'acido bempedoico, consente riduzioni sostanziali delle LDL-C con profili di sicurezza favorevoli rispetto alla riduzione del dosaggio di statine [41]. Inoltre, formulazioni di statina/ezetimibe e acido bempedoico/ezetimibe migliorano aderenza e persistenza rispetto alle combinazioni "libere", con potenziale impatto sul raggiungimento dei target [42,43].

TERAPIE IPOCOLESTEROLEMIZZANTI NELL'ANZIANO: MECCANISMI E PROFILI CLINICI

Le terapie ipocolesterolemizzanti condividono un modello causale comune: riducendo il numero di lipoproteine apoB, si stimola l'aumento della clearance epatica attraverso il recettore delle LDL, con conseguente riduzione di LDL-C e riduzione proporzionale del rischio cardiovascolare [27]. Nell'anziano, laddove il rischio assoluto è elevato, il beneficio assoluto aumenta a parità di riduzione relativa e questo giustifica strategie combinatorie per centrare velocemente obiettivi stringenti con un dosaggio di statina sostenibile.

Inibitori dell'idrossimetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi

Le statine inibiscono la HMG-CoA reduttasi, riducendo la sintesi di colesterolo intracellulare epatico; ciò determina up-regolazione di LDL-R e incremento della clearance delle LDL circolanti [29]. La relazione dose-risposta tra riduzione di LDL-C indotta da statine e riduzione degli eventi cardiovascolari è lineare: meno 20-22% di riduzione relativa degli eventi cardiovascolari maggiori per ogni -1 mmol/L (≈39 mg/dL) di LDL-C, anche nei pazienti con rischio cardiovascolare basso e anche nell'età avanzata [28]. In prevenzione secondaria, l'efficacia è conservata nei soggetti di età ≥ 75 anni, con benefici assoluti maggiori per rischio di base più alto; tuttavia, la pratica nell'anziano privilegia l'aggiunta precoce di altri farmaci ipocolesterolemizzanti se il "gap-to-goal" è ampio, per contenere interazioni e intolleranze da alte dosi [15]. La variabilità inter-individuale impone un controllo a 4-6 settimane dopo inizio/intensificazione di statina, e successive titolazioni in base al gap [44].

Ezetimibe

L'ezetimibe inibisce la proteina Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) negli enterociti e negli epatociti, riducendo l'assorbimento del colesterolo esogeno e amplificando l'up-regolazione di LDL-R in sinergia con le statine [45]. A seguito di una sindrome coronarica acuta, l'aggiunta precoce di ezetimibe a statina ha ulteriormente ridotto le LDL-C, migliorando gli outcome cardiovascolari e conferendo un beneficio aggiuntivo rispetto alle statine in monoterapia [36]. Nei pazienti di età ≥ 75 anni in prevenzione primaria, lo studio EWTOPIA-75 ha dimostrato che l'introduzione di ezetimibe ha ridotto gli eventi rispetto a sola terapia non-farmacologica, rafforzando l'uso di questo farmaco quando la statina non è utilizzabile, o come cardine di associazioni orali [46]. Effettuando una sottoanalisi per fasce d'età, non solo l'efficacia non risulta attenuata, ma il vantaggio assoluto tende ad aumentare con il rischio [16].

Anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 (evolocumab, alirocumab)

Prodotta a livello epatico, la PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) è una proteina appartenente alla famiglia delle subtilisine, che agisce mediante legame con il recettore delle LDL, accelerandone la degradazione lisosomiale e riducendone quindi la densità recettoriale sulla superficie degli epatociti e il loro riciclo. Ciò aumenta la quota di LDL circolanti per insufficiente captazione epatica.
Gli anticorpi monoclonali evolocumab e alirocumab neutralizzano la PCSK9 circolante, prevenendo la degradazione lisosomiale del LDL-R e potenziando la clearance delle LDL [32]. Nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, gli studi FOURIER e ODYSSEY OUTCOMES hanno dimostrato una riduzione di eventi cardiovascolari con profilo di sicurezza favorevole nei pazienti trattati con evolocumab o alirocumab *vs* placebo; le analisi condotte su pazienti in età avanzata mostrano benefici conservati e nessuna nuova segnalazione sulla sicurezza [47,48]. Dopo un evento coronarico acuto, l'intensificazione terapeutica precoce con alirocumab o evolocumab accelera la stabilizzazione e la regressione di placca, fornendo un razionale meccanicistico alle strategie "strike early and strong" [38]. Le linee guida ESC/EAS 2025 recepiscono questo approccio per raggiungere più rapidamente il target e ridurre gli outcome nei primi mesi post-evento, considerati a maggior rischio [32].

Inclisiran (siRNA anti-PCSK9)

L'inclisiran è uno small interference RNA (siRNA) che inibisce la sintesi epatica di PCSK9; lo schema di trattamento prevede una somministrazione sottocutanea del farmaco il giorno 1, il giorno 90, e poi ogni 6 mesi, determinando una riduzione media del 50% di LDL-C. La somministrazione semestrale è un vantaggio pratico nell'anziano in termini di aderenza e persistenza

e i dati aggregati confermano coerenza di efficacia e sicurezza in questo sottogruppo di pazienti, in attesa dei risultati dei trial di outcome cardiovascolare previsti nel 2026-2027 [49,50]. Nella pratica clinica, l'inclisiran si colloca come alternativa agli anticorpi monoclonali quando c'è necessità di una marcata riduzione delle LDL-C associata a bassa complessità gestionale [31]. Evidenze real-world confermano una consistente e persistente riduzione delle LDL-C, utile nei pazienti fragili e politrattati [51,52].

Acido bempedoico

L'acido bempedoico (BA) inibisce l'enzima ATP-citrato liasi, a monte della HMG-CoA reduttasi; la molecola è un pro-farmaco, attivato dall'enzima acil-CoA sintetasi-1 a catena molto lunga (ACSVL1), espresso nel fegato ma non nel muscolo scheletrico, con conseguente assenza di attivazione nel muscolo e minore rischio di miotossicità rispetto alle statine [53,54]. La molecola è stata studiata in 5 trials di fase 3 e in 1 di outcomes. Nei primi 4 studi di fase 3, condotti complessivamente in oltre 3600 pazienti ipercolesterolemici, il farmaco è stato valutato sia in associazione a statine che in pazienti intolleranti a statine (in questo caso sia con che senza ezetimibe); la riduzione media di LDL-C è stata del 18% nei pazienti trattati con acido bempedoico su statina e del 23% in quelli intolleranti a statina. Nel quinto studio è stata studiata la formulazione commerciale di associazione in dose fissa (BA + ezetimibe) su circa 300 pazienti e la riduzione media del LDL-C è stata, in questo caso, del 38%. Infine, nel trial CLEAR Outcomes (che ha reclutato ≈14.000 pazienti intolleranti alle statine, dei quali circa il 60% con età > 65, circa il 15% con età > 75 e circa il 30% in prevenzione primaria) l'acido bempedoico ha ridotto gli eventi cardiovascolari maggiori *vs* placebo, con differenza media di LDL-C ≈22 mg/dL e tasso di mialgie sovrapponibile al placebo [55]. L'associazione acido bempedoico/ezetimibe offre una via di somministrazione completamente orale per colmare gap terapeutici residui quando si vogliono evitare iniettivi o quando l'intolleranza muscolare limita l'uso di statine ad alte dosi; per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, sono stati descritti aumenti in genere modesti e reversibili di acido urico e transaminasi sieriche [56]. Le linee guida ESC/EAS 2025 inseriscono l'acido bempedoico tra i farmaci con beneficio cardiovascolare da aggiungere quando i target non sono raggiunti con la massima dose tollerata di statina [32].

Resine sequestranti di acidi biliari (colesevelam/colestiramina)

Il colesevelam e la colestiramina sono resine che legano gli acidi biliari nel lume intestinale, riducendone il riassorbimento e spingendo l'eliminazione di colesterolo con conseguente up-regolazione di LDL-R; l'effetto di questi farmaci sui livelli circolanti di LDL-C è moderato ed è descritto un aumento della trigliceridemia [57]. Nella pratica geriatrica, tollerabilità gastrointestinale, interazioni e aderenza ne limitano il ruolo come terapia cardine, riservandole a contesti selezionati o come add-on [58].

Fibrati e icosapentaetile

I fibrati (agonisti del peroxisome proliferator-activated receptor- α) riducono i livelli circolanti di trigliceridi ma mostrano effetti non consistenti sugli eventi cardiovascolari complessivi, specie quando aggiunti alla statina; pertanto, nell'anziano si usano come complemento in caso di ipertrigliceridemia marcata. L'icosapentaetile è un estere etilico dell'acido eicosapentaenoico altamente purificato, in grado di ridurre la trigliceridemia. Nel trial REDUCE-IT questo farmaco ha ridotto gli eventi ischemici in pazienti ad alto rischio in terapia con statine, con benefici confermati nelle analisi su eventi totali. Anche se tale molecola non sostituisce le terapie LDL-centriche, può essere considerata in presenza di elevati livelli di trigliceridemia [59,60].

UTILIZZO PRATICO DEI FARMACI IPOCOLESTEROLEMIZZANTI ED EFFICACIA NELLA RIDUZIONE DEL COLESTEROLO LDL

Nella pianificazione terapeutica, la stima del "gap-to-goal" guida la scelta delle molecole: le statine a bassa intensità consentono tipicamente una riduzione di LDL-C che non supera il 30% rispetto ai valori di partenza, quelle a intensità moderata determinano una riduzione media ≈30-49%, mentre quelle ad alta intensità riducono l'LDL-C del ≈50-55% (a titolo esemplificativo: bassa intensità = simvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg, lovastatina 20 mg; intensità moderata = atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40-80 mg, lovastatina 40 mg, fluvastatina 80 mg; alta intensità = atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg); tali percentuali operative sono riprese nelle linee guida ESC/EAS 2025 per calibrare subito il passo successivo se il deficit residuo di LDL-C resta ampio.
Qualora si preveda che la sola statina non basti, o anche in monoterapia per colmare gap moderati (in caso di intolleranza a statina), l'introduzione di ezetimibe produce

≈15-22% di calo LDL-C in media (in monoterapia si attesta sugli stessi ordini di efficacia), con dimostrazione che la combinazione statina + ezetimibe supera l'effetto dell'aumento del dosaggio della statina, a parità di sicurezza [61,62].
A seguito di un evento coronarico acuto, iniziare precocemente la combinazione accelera il raggiungimento del target ed è formalmente raccomandato dalle linee guida ESC/EAS 2025 in pazienti naïve in cui la sola statina verosimilmente non centrerà l'obiettivo terapeutico [32]. Quando il decremento di LDL-C da raggiungere è maggiore (> 40-50% residuo) o la rapidità è cruciale, gli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 forniscono ≈60% di riduzione aggiuntiva su background di statina – -59% in FOURIER per evolocumab – con altissima probabilità individuale di ottenere almeno un -30% (dato riscontrato nel ≥ 99% dei trattati) [63-65]. Nella pratica clinica, l'associazione statina ad alta intensità + anticorpo monoclonale anti-PCSK9 rappresenta una strategia molto efficace per chiudere gap ampi in tempi brevi, specie dopo sindrome coronarica acuta o in pazienti a rischio molto alto [32].
Per esigenze di semplificazione e aderenza, l'inclisiran (siRNA anti-PCSK9) garantisce una riduzione media ≈50%, con schema terapeutico semestrale dopo il primo richiamo a 90 giorni, con mantenimento dell'effetto in follow-up fino a 18 mesi riportato nei registri e nelle analisi integrate dei trial ORION-10/11 [49,66]. In assenza di necessità di titolazioni ravvicinate, o quando l'iniezione ogni 6 mesi migliora la persistenza, la combinazione statina + inclisiran è un'alternativa pragmatica alla combinazione con anticorpi monoclonali per ottenere riduzioni complessive nell'ordine del ≈65-70% [32].
Se si manifesta il problema dell'intolleranza muscolare o si desidera una via completamente orale, l'acido bempedoico offre in monoterapia ≈17-28% di riduzione dell'LDL-C (media stimata ≈23%), con attenuazione dell'effetto quando aggiunto a statina massimizzata (≈16-18% ulteriori), come consolidato nel trial CLEAR Outcomes e nelle successive revisioni sistematiche [55-58]. L'associazione fissa bempedoico/ezetimibe consente riduzioni ≈38% e rappresenta una risorsa orale utile per chi non è eleggibile ad altre terapie o non accetta iniettivi, o per colmare gap terapeutici residui senza aumentare la dose di statina [32].
Le resine possono determinare ≈15-19% di riduzione di LDL-C in monoterapia, risultando utili in contesti selezionati o come aggiunta quando le opzioni principali sono limitate; l'impiego è tuttavia vincolato da tollerabilità e aderenza [67].
In ottica di strategie di associazione suggerite dalle linee guida ESC/EAS 2025, i passi pratici sono i seguenti: (I) valutare il gap iniziale e partire con un'intensità adeguata (spesso statina ad alta intensità); (II) aggiungere precocemente ezetimibe se il gap prevedibile supera le potenzialità della sola statina (scenario tipico in ACS); (III) aggiungere acido bempedoico e/o un inibitore di PCSK9 (anticorpo monoclonale o inclisiran) quando il gap residuo rimane ampio o serve riduzione rapida e prevedibile; (IV) considerare l'opzione orale acido bempedoico ± ezetimibe in caso di intolleranza alle statine o di preferenza/necessità di evitare gli iniettivi. In tutte le fasi, è essenziale dosare nuovamente le LDL-C a 4-6 settimane e ritarare la terapia sulla base della variabilità inter-individuale, tenendo conto dell'efficacia dimostrata evidenziata e sintetizzata nelle linee guida ESC/EAS 2025 e rappresentata in Tabella IV [68].

LO SCENARIO ITALIANO DI RIMBORSABILITÀ: TRA PARADOSSI E ZONE GRIGIE

In Italia, l'accesso rimborsato agli anticorpi monoclonali anti PCSK9i (alirocumab, evolocumab) è limitato ai pazienti di età ≤ 80 anni, con soglie di eleggibilità fissate a LDL-C ≥ 130 mg/dL in prevenzione primaria (ipercolesterolemia familiare eterozigote) e LDL-C ≥ 70 mg/dL in prevenzione secondaria, nonostante terapia ottimizzata con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata + ezetimibe, oppure documentata intolleranza. Tali criteri sono riportati nei Registri/Piani terapeutici web-based dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e nelle schede tecniche di monitoraggio per evolocumab e alirocumab, consultabili ai seguenti link [69-71]:

- https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_32-2024_Repatha.pdf
- https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-praluent-cvd
- https://www.aifa.gov.it/-/modifica-piano-terapeutico-web-based-praluent-alirocumab

Ne deriva un paradosso regolatorio nel grande anziano (età > 80 anni): proprio mentre le linee guida ESC/EAS 2025 estendono la stima del rischio fino a 89 anni con lo SCORE2-OP (quindi includendo l'anziano "vero" nei percorsi di prevenzione), il rimborso nazionale degli anticorpi anti-PCSK9 si arresta a 80 anni, precludendo la classe a chi, per rischio assoluto, potrebbe teoricamente trarne benefici assoluti maggiori [32].
L'effetto pratico è particolarmente stringente in prevenzione primaria. I pazienti di età ≥ 70 anni ad alto rischio (documentato dallo SCORE2-OP) sono spesso già in

TABELLA IV. Riduzione media dei livelli circolanti di colesterolo LDL con le diverse terapie farmacologiche di provata efficacia cardiovascolare.

Terapia	Riduzione media LDL-C (da baseline)	Note/prove principali
Ezetimibe (mono o add-on)	≈ 15-22%	Media di trial e dati real world
Statina a bassa intensità	< 30%	Per completezza; oggi raramente sufficiente da sola
Statina a moderata intensità	≈ 30-49%	Classi di intensità come riferimento operativo
Statina ad alta intensità	≈ 50-55%	Valori medi come da schema d'intensità
PCSK9 mAb (alirocumab/evolocumab)	≈ 60%	Riduzione ampia e rapida; tra le opzioni ad alta efficacia
Inclisiran (siRNA)	≈ 50%	Dato di fase III (Studi ORION 10/11)
Acido bempedoico monoterapia	≈ 23%	CLEAR outcomes; riduzione moderata
Acido bempedoico su statina	≈ 18%	Riduzione media aggiuntiva su background di statina
Acido bempedoico + ezetimibe	≈ 38%	Dato esplicito nel testo e lavori citati per la combinazione fissa
Statina ad alta intensità + ezetimibe	≈ 55-60%	Classe di combinazione a elevata efficacia
Statina ad alta intensità + ezetimibe + acido bempedoico	≈ 68%	Classe di combinazione a elevata efficacia
Statina ad alta intensità + PCSK9 mAb	≈ 75%	Classe di combinazione a elevata efficacia
Statina + inclisiran	≈ 65-70%	Schema semestrale; dati LDL da ORION
Tripla: statina ad alta intensità + ezetimibe + PCSK9 mAb	≈ 80%	Strategia "strike early & strong" per gap ampi
Quadrupla: statina ad alta intensità + ezetimibe + PCSK9 mAb + acido bempedoico	≈ 85-90%	Combinazione più potente tra le disponibili

trattamento con statina ± ezetimibe; coloro che presentano valori di LDL-C in una fascia compresa tra 70 e 129 mg/dL (tipicamente 80-120 mg/dL) fanno parte di una zona grigia. Infatti, il loro valore di LDL-C è > 70 mg/dL (quindi "non a target" per la logica di rischio), ma molto spesso < 130 mg/dL, il che li rende non eleggibili a rimborso degli anti-PCSK9, stessa ineleggibilità in caso di età > 80 anni pur avendo un rischio elevato e un gap-to-goal non banale. Le schede tecniche e i registri AIFA ribadiscono, inoltre, che gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 vanno considerati dopo almeno 6 mesi di statina ad alta potenza + ezetimibe (o in caso di intolleranza comprovata), consolidando l'obbligo di una sequenza terapeutica che – nell'anziano con LDL tra 70 e 129 mg/dL – favorisce l'uso di associazioni alternative (es. statina + ezetimibe, bempedoico ± ezetimibe, statina + ezetimibe + bempedoico) come strategie orali per colmare il gap residuo quando gli iniettivi non sono rimborsabili. Questo assetto regolatorio rafforza dunque il ruolo clinico delle combinazioni non-statiniche nell'anziano che non ha diritto al rimborso per gli anti-PCSK9: in prevenzione primaria con LDL-C 70-129 mg/dL o in chi supera gli 80 anni, la pianificazione pratica tende a privilegiare statina + ezetimibe come base e, in caso di intolleranza o gap residuo, acido bempedoico (anche in fissa con ezetimibe) per aumentare la probabilità di raggiungimento del target terapeutico senza ricorrere a terapie non rimborsate.

BARRIERE ALL'IMPLEMENTAZIONE DELLE TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI NELL'ANZIANO

L'implementazione delle terapie ipolipemizzanti nel paziente anziano rappresenta una delle principali sfide della medicina cardiovascolare contemporanea, in parallelo con il progressivo invecchiamento della popolazione e l'aumento della prevalenza delle patologie croniche. La malattia aterosclerotica rimane infatti la principale causa di morbilità e mortalità nella popolazione anziana, rendendo cruciale l'ottimizzazione delle strategie di prevenzione. Sebbene il ruolo causale delle lipoproteine contenenti ApoB, in particolare del colesterolo LDL, nello sviluppo della malattia aterosclerotica sia ben consolidato anche nelle età avanzate, l'applicazione

TABELLA V. Limiti delle evidenze disponibili che rendono complessa la prevenzione cardiovascolare nell'anziano.

Ambito	Descrizione
Sottorappresentazione nei trial clinici	I pazienti anziani (> 75 anni) sono spesso esclusi dagli studi clinici a causa di comorbidità e polifarmacoterapia
	Le evidenze sono particolarmente scarse nei soggetti fragili o con multimorbidità
Bilancio rischio-beneficio	Miopatia e danno epatico sono spesso sovrastimati negli anziani
	I benefici dell'inizio della terapia con statine sono generalmente ritenuti superiori al rischio di diabete di nuova insorgenza
	Gli effetti cognitivi delle statine restano oggetto di dibattito, sebbene recenti meta-analisi suggeriscano un rischio minimo
	Le interazioni farmacologiche sono più frequenti negli anziani
Aspettativa di vita e obiettivi di trattamento	Nei pazienti con una aspettativa di vita sufficientemente lunga, una riduzione aggressiva dell'LDL-C può essere efficace anche in prevenzione primaria
	Nei pazienti fragili o con aspettativa di vita limitata, la gestione dei sintomi e la qualità di vita dovrebbero avere la priorità
	Sono necessari strumenti semplici per stimare il beneficio clinico atteso e guidare le decisioni terapeutiche
Criticità di aderenza	Il declino cognitivo e la polifarmacoterapia possono ostacolare l'aderenza nella popolazione anziana

delle strategie terapeutiche raccomandate nella pratica clinica reale risulta spesso subottimale [16].

Le linee guida ESC/EAS del 2019 hanno definito un paradigma terapeutico basato su target stringenti di LDL-C e su un approccio progressivo e intensivo, che è stato ulteriormente rafforzato nell'aggiornamento del 2025, con enfasi sull'inizio precoce del trattamento e sull'utilizzo delle terapie di combinazione [32,72]. Tuttavia, tali raccomandazioni derivano prevalentemente da studi condotti in popolazioni più giovani e selezionate, e la loro trasposizione nella popolazione anziana richiede un'attenta contestualizzazione. L'anziano rappresenta infatti una popolazione estremamente eterogenea, nella quale l'età cronologica non riflette necessariamente l'età biologica. Fattori quali fragilità, multimorbidità, declino cognitivo e ridotta riserva funzionale influenzano profondamente il bilancio rischio-beneficio delle terapie.

In questo contesto, emerge come particolarmente rilevante la difficoltà di identificare il punto in cui il rischio di "disutility" (intesa come burden terapeutico, effetti collaterali e impatto sulla qualità di vita) supera il beneficio cardiovascolare atteso [16]. Ulteriori criticità derivano dalla limitata rappresentazione degli anziani nei trial clinici randomizzati e dalla scarsa disponibilità di endpoint rilevanti per questa popolazione, quali disabilità, perdita di autonomia e declino cognitivo. Pertanto, le barriere all'implementazione delle terapie ipolipemizzanti nell'anziano devono essere interpretate all'interno di un modello multidimensionale, che integri aspetti clinici, comportamentali e organizzativi.

ADERENZA E PERSISTENZA TERAPEUTICA NEL PAZIENTE ANZIANO

L'aderenza e la persistenza terapeutica rappresentano determinanti fondamentali dell'efficacia delle terapie ipolipemizzanti nella pratica clinica [72]. Tuttavia, nel paziente anziano, tali aspetti risultano particolarmente compromessi a causa di una serie di fattori interconnessi. La multimorbidità, tipica dell'età avanzata, comporta frequentemente la necessità di assumere numerosi farmaci concomitanti, determinando una polifarmacoterapia che aumenta il rischio di interazioni farmacologiche, effetti avversi e scarsa compliance (Tab. V) [16,73].

Questo "carico terapeutico" può influenzare negativamente la capacità del paziente di seguire regimi curativi complessi, soprattutto in presenza di deficit cognitivi o limitazioni funzionali [73,74]. Un ruolo rilevante è svolto anche dai fattori psicosociali, quali l'isolamento sociale, la depressione e la mancanza di supporto da caregiver, che possono ulteriormente compromettere l'aderenza.

In questo contesto, la comunicazione medico-paziente assume un ruolo centrale nel favorire la comprensione del beneficio terapeutico e nel ridurre la percezione degli effetti avversi [74].

L'intolleranza alle statine rappresenta una delle principali cause di interruzione del trattamento. I sintomi muscolari associati alle statine (SAMS) sono frequentemente riportati, ma una quota significativa di questi casi è attribuibile all'effetto nocebo, ovvero alla percezione negativa del farmaco piuttosto che a un effetto farmacologico diretto [32]. Questo fenomeno ha importanti implicazioni cliniche, poiché può condurre a sospensioni inappropriate della terapia e a un aumento del rischio CV.

Il concetto di "time to benefit" assume particolare rilevanza nella popolazione anziana. Nei pazienti con limitata aspettativa di vita o elevato rischio competitivo, il beneficio derivante dalla riduzione del LDL-C può richiedere anni per manifestarsi, mentre il burden terapeutico è immediato [14,75]. Questo squilibrio temporale può influenzare negativamente la motivazione del paziente e del clinico al mantenimento della terapia.

Infine, la limitata inclusione degli anziani nei trial clinici contribuisce a un'incertezza decisionale che si traduce spesso in una sotto-utilizzazione delle terapie, soprattutto in prevenzione primaria [31,76,77].

TRANSIZIONE OSPEDALE-TERRITORIO E CONTINUITÀ ASSISTENZIALE

La continuità assistenziale rappresenta un elemento cruciale nella gestione del paziente anziano con dislipidemia, ma la transizione tra ospedale e territorio costituisce spesso un punto critico nel percorso di cura. Le linee guida ESC/EAS raccomandano l'inizio e l'intensificazione precoce della terapia ipolipemizzante durante il ricovero per eventi cardiovascolari acuti, al fine di ridurre il rischio di recidive [32,72]. Tuttavia, nella pratica clinica, si osserva frequentemente una riduzione dell'intensità terapeutica nel follow-up territoriale, fenomeno noto come "therapeutic inertia". Le cause di questa discontinuità sono molteplici e includono una comunicazione inefficace tra specialisti e medici di medicina generale, la mancanza di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi e l'assenza di sistemi strutturati di monitoraggio. Inoltre, la gestione territoriale del paziente anziano è spesso complicata dalla presenza di fragilità e da bisogni assistenziali complessi, che richiedono un approccio multidimensionale. Nel paziente anziano, è fondamentale integrare la valutazione del rischio cardiovascolare con quella geriatrica, includendo parametri quali autonomia funzionale, stato cognitivo, supporto sociale e preferenze del paziente [16]. L'assenza di modelli organizzativi integrati rappresenta quindi una barriera significativa all'implementazione efficace delle terapie ipolipemizzanti.

IMPLICAZIONI ORGANIZZATIVE E PROSPETTIVE FUTURE

Le barriere all'implementazione delle terapie ipolipemizzanti nell'anziano riflettono una complessa interazione tra fattori clinici, terapeutici e organizzativi. Le linee guida ESC/EAS sottolineano la necessità di un approccio personalizzato e l'importanza dell'utilizzo di strumenti specifici per la stratificazione del rischio negli anziani, come SCORE2-OP [13,32,72]. Tuttavia, persistono importanti lacune, tra cui la mancanza di strumenti validati per identificare i pazienti in cui il rischio di "disutility" supera il beneficio terapeutico [16]. Inoltre, la necessità di includere endpoint più rilevanti per la popolazione anziana nei trial clinici rappresenta una priorità per la ricerca futura. Le prospettive future includono lo sviluppo di modelli di cura multidisciplinari, l'integrazione tra Cardiologia e Geriatria e l'utilizzo di tecnologie digitali per il monitoraggio dell'aderenza e degli esiti clinici. In questo contesto, l'implementazione efficace delle terapie ipolipemizzanti richiede non solo innovazione farmacologica, ma anche una riorganizzazione dei percorsi assistenziali, con un approccio centrato sul paziente.

GESTIONE DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE NELLA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA NEI PAZIENTI ANZIANI

INQUADRAMENTO GENERALE

L'età rappresenta uno dei principali determinanti del rischio CV ed è associata a una maggiore incidenza di eventi. Le terapie preventive – come quelle ipolipemizzanti – potrebbero teoricamente determinare un beneficio assoluto maggiore negli anziani, soprattutto in presenza di un'aspettativa di vita adeguata. Questo si traduce in una maggiore riduzione assoluta del rischio e, di conseguenza, in un numero di pazienti necessario da trattare (NNT) più basso [78]. Secondo le linee guida ESC/EAS sul trattamento delle dislipidemie, nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata, l'avvio della terapia con statine è raccomandato indipendentemente dall'età, configurandosi come una strategia consolidata di prevenzione secondaria. Diversa è la situazione nei soggetti anziani senza precedente evento cardiovascolare, nei quali la gestione delle dislipidemie nell'ambito della prevenzione primaria risulta più complessa [32,72].

La limitata disponibilità di evidenze solide ha portato le principali linee guida internazionali a raccomandare un approccio centrato sul paziente per la decisione terapeutica. Tale strategia deve tenere conto di molteplici fattori, tra cui il rischio CV globale, l'aspettativa di vita, lo stato funzionale, il tempo necessario per ottenere un beneficio clinico ("time to benefit"), il potenziale tempo di comparsa di effetti avversi ("time to harm"), le modalità di eliminazione dei farmaci, le possibili interazioni farmacologiche, il rischio associato alla sospensione della terapia, il grado di aderenza atteso e, non ultimo, le preferenze del paziente [78]. Un ulteriore aspetto rilevante riguarda la gestione della tollerabilità delle statine e di una loro eventuale deprescrizione.

Se per la prevenzione secondaria le raccomandazioni delle linee guida sono sostanzialmente sovrapponibili tra pazienti giovani e anziani, le evidenze disponibili per la prevenzione primaria sono meno definite. I possibili benefici cardiovascolari devono infatti essere bilanciati con il rischio di effetti avversi e con situazioni cliniche che possono limitarne il beneficio atteso, come condizioni di fine vita [78,79].

È inoltre importante considerare che la popolazione anziana è estremamente eterogenea, non solo in termini di età cronologica, ma anche per quanto riguarda comorbidità e stato funzionale, che possono variare da soggetti pienamente autonomi e robusti a pazienti fragili e dipendenti [78,79].

Negli ultimi anni l'interesse per la prevenzione primaria negli anziani è progressivamente aumentato. Tuttavia, gran parte delle evidenze disponibili deriva da studi osservazionali o da analisi di sottogruppo di trial randomizzati, mentre sono ancora in corso studi clinici randomizzati specificamente progettati per questa popolazione.

EVIDENZE SULLE TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI NEL PAZIENTE ANZIANO

Le evidenze provenienti da trial randomizzati e controllati nei pazienti anziani sono limitate e derivano prevalentemente da analisi secondarie di studi non specificatamente progettati per questa fascia d'età. Una metanalisi condotta dal Cholesterol Treatment Trialists su 28 studi, con 14.483 partecipanti su 186.854, ha evidenziato una riduzione dei livelli di LDL-C con la terapia con statine simile nei partecipanti di età ≥ 75 anni rispetto agli individui più giovani. Inoltre, la terapia con statine ha determinato una diminuzione degli eventi cardiovascolari in tutte le fasce di età, inclusi i partecipanti di età ≥ 75 anni [76]. Comunque, c'è da sottolineare che, mentre la riduzione degli eventi ASCVD è stata chiaramente dimostrata negli individui con malattia cardiovascolare preesistente (prevenzione secondaria), negli individui senza malattia cardiovascolare preesistente (prevenzione primaria) la riduzione degli eventi ASCVD non è risultata statisticamente significativa[76]. Esistono tuttavia delle evidenze, riportate nel paragrafo seguente, che mostrano come la terapia con statine si è dimostrata vantaggiosa in prevenzione primaria, principalmente nei pazienti con diabete mellito o altri fattori di rischio modificabili [20,80].

Prevenzione primaria

Pochi studi sulle statine si sono concentrati sulla riduzione del colesterolo LDL nei pazienti anziani, che definiamo come individui di età superiore a 75 anni. Uno di questi è lo studio Prosper, che ha determinato l'effetto della pravastatina 40 mg/giorno (n = 2891) rispetto al placebo (n = 2913) sugli eventi cardiovascolari in soggetti anziani (70-82 anni) con malattia vascolare preesistente o in prevenzione primaria e ad alto rischio di malattia vascolare [81]. Nonostante il trattamento con pravastatina abbia ridotto il colesterolo LDL del 34% rispetto al gruppo placebo, negli individui senza malattie cardiovascolari preesistenti, la pravastatina non ha ridotto significativamente gli eventi ASCVD (HR 0,94; CI 0,77-1,15).

Risultati simili sono emersi dall'analisi post hoc del trial ALLHAT-LLT, che non ha evidenziato un beneficio della pravastatina rispetto alla terapia standard nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni in termini di mortalità per tutte le cause [82].

Al contrario, un'analisi combinata dei trial JUPITER e HOPE-3 ha dimostrato che il trattamento con rosuvastatina nei soggetti di età pari o superiore a 70 anni riduceva significativamente un endpoint composito comprendente infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte cardiovascolare (MACE-3) rispetto al placebo. Tuttavia, il numero di pazienti con età superiore agli 80 anni inclusi nello studio era relativamente ridotto [83].

Inoltre, esistono studi osservazionali che dimostrano come il trattamento con statine per la prevenzione primaria dell'ASCVD sia efficace nei pazienti anziani [4,84]. Ad esempio, nei veterani statunitensi di età ≥ 75 anni e senza ASCVD al basale, l'inizio della terapia con statine è stato significativamente associato a un minor rischio di eventi CV (HR 0,92; IC 95% 0,91-0,94) e di mortalità cardiovascolare (HR 0,80; IC 95% 0,78-0,81) rispetto ai non utilizzatori di statine [85].

Analogamente, in una coorte nazionale danese, l'avvio della terapia con statine in pazienti > 70 anni senza malattia cardiovascolare preesistente è stato associato a una riduzione del 23% del rischio di eventi vascolari maggiori per ogni diminuzione di 39 mg/dL di LDL-C (HR 0,77; IC 95% 0,71-0,83); un risultato simile a quello osservato nei soggetti più giovani [4]. Infine, nei residenti in case di riposo senza ASCVD, l'uso di statine ha ridotto la mortalità per tutte le cause sia nei soggetti con demenza sia in quelli senza demenza [84].

Al contrario, uno studio retrospettivo basato su dati sanitari catalani non ha riscontrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari o della mortalità nei soggetti non diabetici di età pari o superiore a 75 anni che iniziavano la terapia con statine per prevenzione primaria. In questo studio, un beneficio è stato osservato solo nei pazienti diabetici di età inferiore agli 85 anni [20]. Risultati simili sono stati osservati anche in uno studio di coorte francese, nel quale la terapia con statine si è dimostrata vantaggiosa principalmente nei pazienti con diabete mellito o altri fattori di rischio modificabili [80].

Questi studi osservazionali, pur suggerendo un beneficio della terapia con statine per la prevenzione primaria negli anziani, non possono fornire prove definitive, poiché esiste sempre la possibilità di fattori confondenti residui. Tuttavia, forniscono un ulteriore supporto al fatto che la terapia con statine apporta benefici nei pazienti anziani senza malattia cardiovascolare preesistente, soprattutto se affetti da diabete mellito. Risposte definitive arriveranno da due importanti studi randomizzati attualmente in corso e specificamente dedicati alla prevenzione primaria negli anziani, STAREE e PREVENTABLE [5,86].

Per quanto riguarda l'ezetimibe invece, EWTOPIA 75 è stato uno studio multicentrico randomizzato condotto in Giappone, che ha esaminato l'efficacia preventiva dell'ezetimibe in 3796 pazienti di età pari o superiore a 75 anni (età media 80,6 anni), con livelli elevati di LDL-C (≥ 140 mg/dL) senza anamnesi di malattia coronarica (prevenzione primaria) che non assumevano farmaci ipolipemizzanti [46]. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe 10 mg (n 1716) o cure standard, principalmente una consulenza nutrizionale (n = 1695) e sono stati seguiti per 4,1 anni. Nel gruppo trattato con ezetimibe, il colesterolo LDL è diminuito del 25,9%, mentre nel gruppo sottoposto a terapia standard il colesterolo LDL è diminuito del 18,5% (p < ,001). Al termine dello studio, il 9,6% dei pazienti nel gruppo sottoposto a terapia standard e il 2,1% nel gruppo trattato con ezetimibe assumevano statine. L'ezetimibe ha ridotto l'incidenza dell'endpoint primario, MACE-4 (morte cardiaca improvvisa, infarto miocardico, rivascolarizzazione coronarica o ictus) del 34% (HR 0,66; p = 0,002). Inoltre, gli eventi cardiaci compositi sono stati ridotti del 60% (HR 0,60; p = 0,039) e la rivascolarizzazione coronarica del 62% (HR 0,38; p = 0,007) nel gruppo trattato con ezetimibe rispetto al gruppo di controllo. Non sono state riscontrate differenze nell'incidenza di ictus o mortalità per tutte le cause tra i due gruppi. Va notato che la riduzione degli eventi cardiovascolari è stata molto maggiore di quanto ci si aspetterebbe in base alla differenza assoluta nei livelli di LDL-C (121 mg/dL nel gruppo trattato con ezetimibe rispetto a 132 mg/dL nel gruppo sottoposto alle cure standard). Come affermato dagli autori, *"data la natura in aperto dello studio, la sua interruzione prematura e i problemi di follow-up, l'entità del beneficio osservato deve essere interpretata con cautela".* Ciononostante, questo studio suggerisce che la riduzione dell'LDL-C negli anziani senza malattie cardiovascolari può ridurre gli eventi cardiovascolari aterosclerotici.

Infine, Per quanto concerne gli inibitori della proteina PCSK9, lo studio VESALIUS-CV, ha investigato l'efficacia di evolocumab nella riduzione dei MACE-3 e MACE-4 in una popolazione di pazienti in prevenzione primaria con un'età compresa tra 50 e 79 anni. L'analisi per sottogruppi purtroppo ha usato come cut-off l'età di 65 anni, quindi non è stato possibile dire nulla sui pazienti in età geriatrica, uguale o superiore a 75 anni. Tuttavia, nel sottogruppo di età ≥ 65 anni non sono state rilevate differenze di efficacia nella riduzione dei MACE-3 (HR 0.68 (0.57-0.82)) rispetto al sottogruppo più giovane (0.86 (0.69-1.08) [87].

Prevenzione secondaria

I risultati del Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) hanno dimostrato che ogni riduzione di 1 mmol di LDL-C si traduce in una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (CV) maggiori di circa il 20% [44]. Una successiva metanalisi del CTTC ha investigato l'efficacia di utilizzo delle statine nei pazienti arruolati e stratificati per fasce d'età (inclusi gli oltre 14.000 pazienti con età superiore a 75 anni). Coerentemente con quanto osservato nella popolazione generale, nei pazienti ASCVD le riduzioni proporzionali degli eventi vascolari maggiori erano simili e indipendenti dall'età e, nei pazienti con età superiore a 75 anni, è stata osservata una riduzione attenuata ma significativa rispetto alla popolazione generale: per ogni mmol di riduzione del LDL-C si osserva una riduzione del 15% degli eventi CV maggiori (RR 0,85 95% CI 0,73-0,98) [76].

Sebbene le linee guida raccomandino l'uso di statine ad alta intensità/dosaggio nei pazienti a rischio alto e molto alto, i potenziali problemi di tollerabilità legati al loro uso potrebbero rappresentare dei limiti importanti di aderenza e persistenza, soprattutto nei pazienti anziani. Questo ha reso necessario comprendere se il beneficio in termini di efficacia di una terapia di combinazione statina ed ezetimibe rispetto alla statina ad alto dosaggio fosse conservato anche nel paziente anziano [88].

Un'analisi post hoc del RACING, che ha dimostrato un'efficacia simile tra una statina a moderata intensità associata a ezetimibe e una statina ad alta intensità, ha valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia di combinazione nei 574 pazienti anziani con malattia CV reclutati nello studio. Nei pazienti con età ≥ 75 anni, il tasso dell'endpoint primario (morte CV, eventi CV maggiori e ictus non fatale: 10,6% *vs* 12,3%; HR: 0.87; IC 95%: 0,54-1,42; p = 0,581) non differiva significativamente tra i due gruppi di trattamento, rispetto ai pazienti con età < 75 anni (8,8% *vs* 9,4%; HR: 0,94; IC 95%: 0,74-1,18; p = 0,570) senza evidenza di un'interazione significativa tra età e trattamento (p per l'interazione = 0,797) [88]. Il regime di statina a moderata intensità ed ezetimibe inoltre era associato a minori tassi di discontinuazione a causa di intolleranza e di riduzione della dose [89].

Un'ulteriore analisi pre-specificata della popolazione reclutata nel trial IMPROVE-IT e stratificata per età ha confermato che nei 2798 pazienti con età ≥ 75 anni si osserva un minor tasso di eventi CV nei pazienti trattati con la combinazione simvastatina/ezetimibe rispetto a quelli nel gruppo simvastatina/placebo (HR, 0,80; 95% IC, 0,70-0,90) con una riduzione del rischio assoluto maggiore nei pazienti anziani rispetto a quelli sotto i 65 anni e con età compresa tra 65 e 74 (Pint = 0,02) [90].

Di recente la comparsa di altre terapie ipolipemizzanti come acido bempedoico, anticorpi monoclonali, quali alirocumab ed evolocumab e inclisiran, ha reso necessaria la valutazione del beneficio CV e della tollerabilità di queste terapie anche nella popolazione anziana. Il programma di sviluppo clinico di acido bempedoico (CLEAR Harmony, CLEAR Serenity, CLEAR Tranquillity e CLEAR Wisdom) ha evidenziato una riduzione significativa dei livelli di LDL-C nei pazienti con ASCVD e ipercolesterolemia familiare eterozigote che ricevono acido bempedoico e una sotto-analisi dei dati combinati dei quattro studi ha inoltre confermato che l'efficacia si mantiene con l'età [91,92]. In maniera analoga alle statine, l'acido bempedoico ha dimostrato, grazie ai risultati dello studio CLEAR Outcomes, di ridurre gli eventi CV maggiori (MACE4: morte CV, infarto e ictus non fatale e rivascolarizzazione (HR, 0,87; 95% IC, 0,79-0,96; p = 0.004) rispetto al placebo. Un'analisi di sottogruppi pubblicata insieme ai risultati della popolazione overall ha ulteriormente confermano che l'efficacia in termini di riduzione significativa dell'endpoint primario rimane costante sia nei pazienti sotto i 65 che in quelli con età pari o superiore a 65 e 75 anni [55].

I risultati di un'analisi pre-specificata del trial ODYSSEY outcomes ha valutato l'impatto dell'età sugli effetti di trattamento con alirocumab nei pazienti che hanno avuto una sindrome coronarica acuta (SCA). La riduzione del rischio relativo degli eventi CV maggiori si è dimostrata coerente tra i pazienti sotto e sopra i 65 anni (HR 0,78, 95% IC 0,68-0,91 *vs* 0,89, 0,80-1,00; Pint = 0,19). Nonostante nella popolazione anziana trattata siano stati osservati più eventi avversi, la differenza non era significativa [48]. Anche per quanto riguarda evolocumab, i dati che fanno luce riguardo il trattamento nei pazienti anziani provengono da una sotto-analisi pre-specificata del clinical trial FOURIER nei pazienti con età ≥ 75 anni arruolati nello studio. Evolocumab si è rivelato ugualmente efficace nei pazienti anziani come in quelli più giovani [47].

L'insieme delle evidenze raccolte in questa tipologia di paziente ha portato le linee guida ESC/EAS nel 2019 a raccomandare l'utilizzo di statine nei pazienti anziani in prevenzione secondaria così come nei pazienti più giovani (Classe di raccomandazione IA) [72]. Il recente ESC/EAS focus update del 2025 raccomanda inoltre, nel paziente che non raggiunge il target, di combinare le statine con altre terapie con provato beneficio CV. Nel raccomandare l'utilizzo di terapie di combinazione, il documento non fa riferimento a un limite di età nel paziente anziano; l'unico limite prescrittivo è indicato dalle schede tecniche di evolocumab e alirocumab, che raccomandano di non iniziare una terapia nei pazienti con età uguale o superiore agli 80 anni [32].

CONCETTO DI "DE-RISKING" NELLA DECISIONE TERAPEUTICA

Un principio centrale nella decisione di iniziare la terapia con statine negli anziani è rappresentato dal concetto di "de-risking" ovvero la valutazione del rapporto tra beneficio atteso e potenziali rischi. In particolare, il clinico deve considerare se il tempo necessario affinché la terapia produca un beneficio clinico sia compatibile con l'aspettativa di vita del paziente e con il tempo potenziale di comparsa di effetti indesiderati (time to bene-

fit < time to harm). Tecniche di imaging cardiovascolare non invasivo – come la valutazione del carico aterosclerotico mediante ecografia o il calcium score coronarico mediante TC – potrebbero contribuire a una migliore stratificazione del rischio e a una conseguente migliore strategia terapeutica, anche se le evidenze specifiche negli anziani sono ancora limitate [1].

MODALITÀ DI TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE NEI PAZIENTI ANZIANI

Gli obiettivi terapeutici per il colesterolo LDL dovrebbero generalmente seguire le raccomandazioni delle linee guida ESC/EAS del 2019 e il relativo focus update del 2025 [1,32]. Nei pazienti di età ≥ 75 anni a rischio CV elevato e molto elevato, senza storia di un pregresso evento cardiovascolare, la gestione ipolipemizzante che proponiamo si fonda su un algoritmo decisionale integrato che combina caratteristiche cliniche basali (quali diabete e grado di fragilità) con la risposta dinamica al trattamento e la distanza residua dal target di colesterolo LDL. Nella fase iniziale, nei pazienti diabetici è indicata una terapia con statine ad alta o moderata intensità (HIS/MIS) associate a ezetimibe, mentre nei non diabetici la scelta terapeutica è modulata in base alla fragilità: nei soggetti con fragilità lieve (1-3) si raccomanda l'impiego di una statina ad alta/moderata intensità (HIS/MIS) associata all'ezetimibe, evitando i dosaggi massimali; nei pazienti con fragilità moderata (4-6) si preferisce una combinazione con statine a intensità moderata o bassa (MIS/LIS) + ezetimibe; infine, nei casi di fragilità severa (7-9) è suggerito di non implementare alcuna terapia ipolipemizzante. In tutti i casi, il raggiungimento del target lipidico guida il proseguimento del follow-up (ogni 4-6 settimane). Nel caso in cui il target non fosse raggiunto si raccomanda l'intensificazione terapeutica mediante aggiunta di acido bempedoico (AB). Nei pazienti in cui il target non venga raggiunto nonostante la duplice o triplice terapia, ci si può orientare verso un'ulteriore escalation, inclusa l'introduzione di inibitori di PCSK9, se l'età è inferiore agli 80 anni.

Per la maggior parte delle statine non è richiesto un aggiustamento della dose in base all'età; al contrario, per la rosuvastatina, nei pazienti di età superiore ai 70 anni (così come suggerito dal riassunto delle caratteristiche del prodotto), è raccomandata una dose iniziale ridotta di 5 mg. Più in generale, visto il variabile profilo di tollerabilità delle statine, in alcune situazioni cliniche (diabetici) può comunque essere prudente iniziare una terapia di associazione con dosi ridotte di statine associate a ezetimibe (distanza dal target ≤ 60%) e ad acido bempedoico (distanza dal target compresa tra 60% e 70%). Una dose iniziale più bassa è inoltre consigliata nei pazienti con insufficienza renale o con rischio di interazioni farmacologiche [1,93].

Nel contesto della prevenzione secondaria, l'algoritmo che proponiamo mantiene un approccio analogo ma introduce una maggiore enfasi sulla distanza dal target LDL e sulla terapia di background, come determinanti dell'intensificazione terapeutica. Nei pazienti già in trattamento con HIS/MIS, una distanza dal target ≤ 40% giustifica l'aggiunta di ezetimibe e, se necessario, di acido bempedoico; per distanze maggiori o in caso di mancato raggiungimento del target, se l'età è inferiore a 80 anni, si suggerisce l'introduzione degli inibitori di PCSK9. Invece, nei soggetti già in terapia con HIS/MIS + ezetimibe, una distanza ≤ 20% orienta verso l'aggiunta di acido bempedoico, mentre valori superiori richiedono una rivalutazione complessiva con possibile introduzione di PCSK9i. Infine, nei pazienti già in terapia con HIS/MIS + ezetimibe + PCSK9i, il mancato raggiungimento del target comporta l'ulteriore aggiunta di acido bempedoico. In tutti i precedenti casi, in cui la distanza dal target superi il 20-30% e la terapia con PCSK9i non fosse implementabile per limiti di età, si consiglia comunque il ricorso ad acido bempedoico, che può generare un ulteriore beneficio in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari [55].

Complessivamente, i due algoritmi delineano un percorso terapeutico progressivo e personalizzato nel paziente anziano, basato su un'escalation farmacologica che parte da un'associazione tra statine ed ezetimibe e prosegue con l'aggiunta di acido bempedoico e inibitori di PCSK9. Gli algoritmi proposti integrano fattori clinici quali fragilità, età avanzata e risposta al trattamento, al fine di ottimizzare l'efficacia e la sicurezza della terapia.

CONCLUSIONI

La gestione della terapia ipolipemizzante negli anziani richiede un approccio personalizzato e centrato sul paziente, soprattutto nel contesto della prevenzione primaria. L'età da sola non dovrebbe rappresentare un criterio per escludere tale terapia. Al contrario, la decisione terapeutica dovrebbe integrare la valutazione del rischio CV, la presenza di fattori di rischio modificabili e non modificabili (come il diabete mellito), le comorbidità e l'aspettativa di vita. In questo contesto, il processo decisionale condiviso tra medico e paziente rappresenta un elemento fondamentale per ottimizzare la gestione terapeutica e garantire un adeguato bilanciamento tra benefici e rischi.

Bibliografia

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455 Erratum in: Eur Heart J 2020;41:4255. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz826
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021;42:3227-3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484
3. Gencer B, Marston NA, Im K, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2020;396:1637-1643. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32332-1
4. Andersson NW, Torp-Pedersen C, Christensen JJ, et al. LDL-C reduction with lipid-lowering therapy for primary prevention of major vascular events among older individuals. J Am Coll Cardiol 2023;82:1381-1391. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.07.027
5. Zoungas S, Curtis AJ, Tonkin AM, et al. Baseline characteristics of participants in STAREE: a randomized trial for primary prevention of cardiovascular disease events and prolongation of disability-free survival in older people. J Am Heart Assoc 2024;13:E036357. https://doi.org/10.1161/JAHA.124.036357
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-M156. https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146
7. Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. Lancet 2013;381:752-762. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62167-9
8. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495. https://doi.org/10.1503/cmaj.050051
9. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 2016;31:1-8. https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006
10. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. BMJ Open 2016;6:E010401. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010401
11. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. JAMA 1963;185:914-919. https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060120024016
12. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM, et al. Designing health care for the most common chronic condition - multimorbidity. JAMA 2012;307:2493-2494. https://doi.org/10.1001/jama.2012.5265
13. SCORE2 working group and ESC cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. Eur Heart J 2021;42:2439-2454. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309
14. Yourman LC, Cenzer IS, Boscardin WJ, et al. Evaluation of time to benefit of statins for the primary prevention of cardiovascular events in adults aged 50 to 75 years: a meta-analysis. JAMA Intern Med 2021;181:179-185. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6084
15. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. JAMA Intern Med 2015;175:827-34. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0324
16. Baratta F, Pastori D, Angelico F, et al. Lipid-lowering therapy and cardiovascular prevention in elderly. Drugs 2025;85:801-812. https://doi.org/10.1007/s40265-025-02182-0
17. Onder G, Petronizio H, Landi F, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. Arch Intern Med 2010;170:1142-1148. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.153
18. Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, et al. STOPPFrail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. Age Ageing 2017;46:600-607. https://doi.org/10.1093/ageing/afx005
19. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2015;175:691-700. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0289
20. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. BMJ 2018;362:k3359. https://doi.org/10.1136/bmj.k3359
21. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD006211. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006211.pub3
22. Onder G, Gambassi G, Scales SE, et al. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014;69:430-437. https://doi.org/10.1093/gerona/glt118
23. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017;38:2459-2472. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144
24. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, et al. Apolipoprotein B particles and cardiovascular disease: a narrative review. JAMA Cardiol 2019;4:1287-1295. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3780

25 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;41:2313-2330. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962

26 Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. N Engl J Med 2016;375:2144-2153. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1604304

27 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-1681. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5

28 Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-590. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5

29 Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) 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. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4

30 Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol 2015;65:1552-1561. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.02.020

31 Ference BA, Ray KK, Catapano AL, et al. Mendelian randomization study of ACLY and cardiovascular disease. N Engl J Med 2019;380:1033-1042. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806747

32 Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2025;46:4359-4378. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190 Erratum in: Eur Heart J 2026;47:697. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf1036

33 De Vries TI, Cooney MT, Selmer RM, et al. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. Eur Heart J 2021;42;2455-2467. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312

34 Pogran E, Eder S, Siller-Matula JM, et al. Lipid-lowering therapy after acute coronary syndrome. J Clin Med 2024;13:2043. https://doi.org/10.3390/jcm13072043

35 Massia D, Papadopoulos K, Georgiopoulos G, et al. Real-world management of hypercholesterolemia in patients after acute coronary syndrome in Greece. Atherosclerosis Plus 2025;60:20-26. https://doi.org/10.1016/j.athplu.2025.03.002

36 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. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489

37 Leosdottir M, Batra G, Johnston N, et al. Early ezetimibe initiation after myocardial infarction protects against later cardiovascular outcomes in the SWEDEHEART Registry. J Am Coll Cardiol 2025;85:1550-1564. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.02.007

38 Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: the PACMAN-AMI randomized clinical trial. JAMA 2022;327:1771-1781. https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218

39 Biccirè FG, Räber L, Losdat S, et al. Lesion-level effects of LDL-C-lowering therapy in patients with acute myocardial infarction: a post hoc analysis of the PACMAN-AMI Trial. JAMA Cardiol 2024;9:1082-1092. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.3200

40 Cesaro A, Gragnano F, Fimiani F, et al. The clinical relevance of the reversal of coronary atherosclerotic plaque. Eur J Intern Med 2024;129:16-24. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2024.08.010

41 Barbieri L, Carugo S, Lucreziotti S, et al. PCSK9 and coronary artery plaque-new opportunity or red herring? Curr Atheroscler Rep 2024;26:589-602. https://doi.org/10.1007/s11883-024-01230-6

42 Rea F, Savaré L, Corrao G, et al. Adherence to lipid-lowering treatment by single-pill combination of statin and ezetimibe. Adv Ther 2021;38:5270-5285. https://doi.org/10.1007/s12325-021-01892-7

43 Bartlett LE, Pratt N, Roughead EE, et al. Does tablet formulation alone improve adherence and persistence: a comparison of ezetimibe fixed dose combination versus ezetimibe separate pill combination? Br J Clin Pharmacol 2017;83:202-210. https://doi.org/10.1111/bcp.13088

44 Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2025 Focused update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Atherosclerosis 2025;409:120479. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479 Erratum in Atherosclerosis 2026;415:120703. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2026.120703

45 Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. Circulation 2019;140:992-1003. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039415

46 Al Said S, Sever P, Sattar N, et al. Long-term lipid lowering with evolocumab in older individuals. J Am Coll Cardiol 2025;85:504-512. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.11.019

47 Sinnaeve PR, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. Eur Heart J 2020;41:2248-2258. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz809

48 Wright RS, Ray KK, Raal FI, et al. Effects of inclisiran in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: a pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 randomized trials. Mayo Clin Proc 2024:S0025-6196(24)00167-8. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2024.03.025

49 Wright RS, Raal FI, Ray KK, et al. Inclisiran administration potently and durably lowers LDL-C over an extended-term follow-up: the ORION-8 trial. Cardiovasc Res 2024;120:1400-1410. https://doi.org/10.1093/cvr/cvae109

50 Naoum I, Tsartsalis D, Kountouras E, et al. Lipid-lowering therapy with inclisiran in the real-world setting: initial data from a national health care service. J Clin Lipidol 2024;18:E809-E816.https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.05.003

51 Centola A, D'Ascenzo F, De Luca L, et al. Inclisiran in a real-world single-center registry of patients with very high atherosclerotic cardiovascular risk. Atheroscler Plus 2025;61:67-72. https://doi.org/10.1016/j.athplu.2025.09.001

52 Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun 2016;7:13457. https://doi.org/10.1038/ncomms13457

53 Biolo G, Vinci P, Mangogna A, et al. Mechanism of action and therapeutic use of bempedoic acid in atherosclerosis and metabolic syndrome. Front Cardiovasc Medicine 2022;9:1028355. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1028355

54 Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. New Engl J Med 2023;388:1353-1364. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024

55 Averna M, Banach M, Bilato C, et al. Clinical evaluation of bempedoic acid for the treatment of hyperlipidaemia. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2022;32:17-20. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.09.023

56 Zhang B, Zhao Q, Liu C, et al. Modulation of bile acid metabolism to improve plasma lipid and lipoprotein profiles. J Clin Med 2021;11:4. https://doi.org/10.3390/jcm11010004

57 Faluk M, Gupta A, Robinson JG, et al. Evolution of LDL-C lowering medications and their cardiovascular benefits: past, present, and future. Curr Probl Cardiol 2024;49:102637. https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2024.102637

58 Dugré N, Allan GM, Lindblad AJ, et al. Lipid-lowering therapies for cardiovascular disease prevention and management in primary care: PEER umbrella systematic review of systematic reviews. Can Fam Physician 2023;69:701-711. https://doi.org/10.46747/cfp.6910701

59 Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. New Engl J Med 2019;380:11-22. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792

60 Sydhom P, Al-Mallah MH, Al-Khadra A, et al. The clinical effectiveness and safety of low/moderate-intensity statins & ezetimibe combination therapy vs high-intensity statin monotherapy: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord 2024;24:660. https://doi.org/10.1186/s12872-024-04144-y

61 Goyal A, Sharma R, Kumar A, et al. Efficacy and safety of double-dose statin monotherapy versus moderate-intensity statin combined with ezetimibe dual therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Cardiovasc Endocrinol Metab 2024;13:E00315. https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000315

62 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. New Engl J Med 2017;376:1713-1722. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664

63 Jeswani BM, Patel K, Shah P, et al. PCSK9 inhibitors: the evolving future. Health Sci Rep 2024;7:E70174. https://doi.org/10.1002/hsr2.70174

64 Di Girolamo FG, Fiorenza AM, Biolo G, et al. Optimizing PCSK9 inhibitor therapy: Understanding and managing suboptimal LDL-C response in clinical practice. Eur J Intern Med 2025;140:106442. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106442

65 Landmesser U, Raal F, Koenig W, et al. Efficacy and safety of inclisiran based on background lipid-lowering treatment. Eur J Prev Cardiol 2025:zwaf214. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf214

66 Zhang S, Wang L, Li X, et al. Efficacy and safety of statins, ezetimibe, and fibrates monotherapy or combination therapy for hyperlipidemia: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Med Res 2025;30:509. https://doi.org/10.1186/s40001-025-02805-y

67 Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. The '10 commandments' for the 2025 focused update of the 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2026;47:658-659. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf919

68 https://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina_32-2024_Repatha.pdf

69 https://www.aifa.gov.it/-/attivazione-web-e-pubblicazione-schede-di-monitoraggio-registro-praluent-cvd

70 https://www.aifa.gov.it/-/modifica-piano-terapeutico-web-based-praluent-alirocumab

71 Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis 2019;290:140-205. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014 Erratum in: Atherosclerosis 2020;292:160-162. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.020 Erratum in: Atherosclerosis 2020;294:80-82. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.004

72 Stanly EAR, Joseph J, Nair S, et al. Medication non-adherence

in older adults: underlying factors, potential interventions and outcomes. Drugs Aging 2025;42:991-1000. https://doi.org/10.1007/s40266-025-01249-7

73 Campbell NL, Boustani MA, Limbil T, et al. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. Am J Geriatr Pharmacother 2012;10:165-177. https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.04.004

74 Lee SJ, Leipzig RM, Walter LC, et al. Incorporating lag time to benefit into prevention decisions for older adults. JAMA 2013;310:2609-2610. https://doi.org/10.1001/jama.2013.282612

75 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet 2019;393:407-415. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1

76 Ballantyne CM, Banach M, Mankad R, et al. Lipid-lowering therapy in the elderly: are current guidelines a sign of ageism in medical care? J Am Coll Cardiol 2023;81:1350-1352. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.014

77 Hawley CE, Roefaro J, Forman DE, et al. Statins for primary prevention in those aged 70 years and older: a critical review of recent cholesterol guidelines. Drugs Aging 2019;36:687-699. https://doi.org/10.1007/s40266-019-00673-w

78 Mortensen MB, Falk E, Nordestgaard BG, et al. Primary prevention with statins. J Am Coll Cardiol 2018;71:85-94. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.080

79 Bezin J, Moore N, Mansiaux Y, et al. Real-life benefits of statins for cardiovascular prevention in elderly subjects: a population-based cohort study. Am J Med 2019;132:740-748.e7. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.032

80 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623-1630. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11600-x

81 Han BH, Sutin D, Williamson JD, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. JAMA Intern Med 2017;177:955-965. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.1442

82 Ridker PM, Lonn E, Paynter NP, et al. Primary prevention with statin therapy in the elderly: new meta-analyses from the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized trials. Circulation 2017;135:1979-1981. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028271

83 O'Sullivan JL, Holzhausen F, Spreeuwenberg P, et al. Statin use and all-cause mortality in nursing home residents with and without dementia: a retrospective cohort study using claims data. Neurology 2024;102:E209189. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000209189

84 Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, et al. Association of statin use with all-cause and cardiovascular mortality in US veterans 75 years and older. JAMA 2020;324:68-78. https://doi.org/10.1001/jama.2020.7848

85 Joseph J, Cushman M, Skelton WN, et al. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): trial design and rationale. J Am Geriatr Soc 2023;71:1701-1713. https://doi.org/10.1111/jgs.18312

86 Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. N Engl J Med 2026 Jan 8;394:117-127. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2514428.

87 Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2022;400:380-390. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3

88 Lee SH, Kim BK, Kang WC, et al. Combination moderate-intensity statin and ezetimibe therapy for elderly patients with atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2023;81:1339-1349. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.007

89 Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP, et al. Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Cardiol 2019;4:846-854. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2306

90 Banach M, Penson PE, Farnier M, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in Phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. JAMA Cardiol 2020;5:1124-1135. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2314

91 Mancini GB, Ray KK, Catapano AL, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in elderly patients: pooled analyses from Phase 3 Trials. J Clin Lipid 2020;14:P583. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.05.064

92 Ferri N, Marchianò S, Corsini A, et al. Bempedoic acid, the first-in-class oral ATP citrate lyase inhibitor with hypocholesterolemic activity: clinical pharmacology and drug-drug interactions. Pharmaceutics 2024;16:1371. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111371

93 Wright RS, Ray KK, Raal FI, et al. Safety and tolerability of inclisiran for treatment of hypercholesterolemia in 7 clinical trials. J Am Coll Cardiol 2023;82:2251-2261. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.007

Pubblicazione realizzata con il contributo non condizionante di

