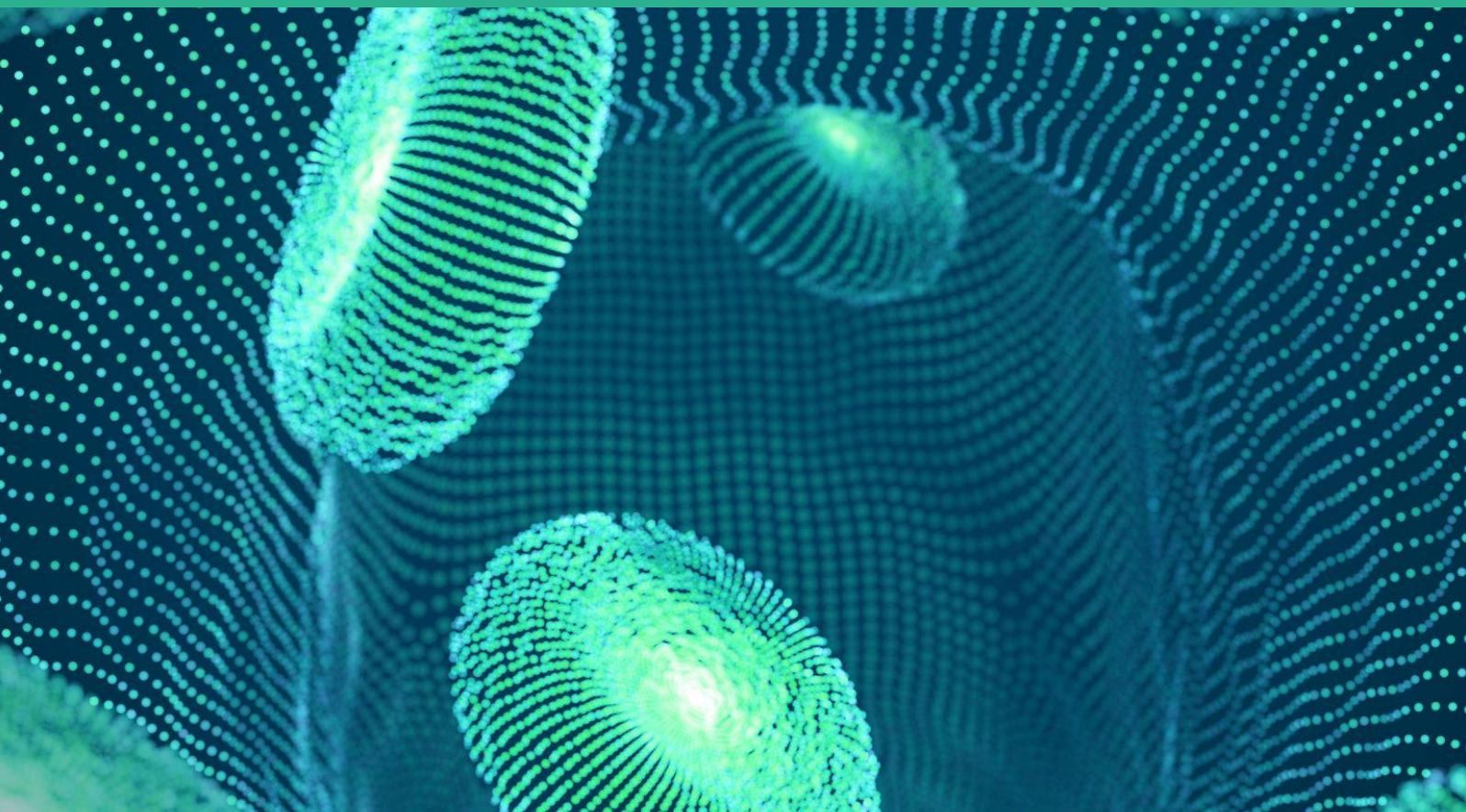


18 MAGGIO 2021

WEBINAR

# FOCUS IPERCOLESTEROLEMIA

DOCUMENTO DI SINTESI



## INTRODUZIONE DI SCENARIO

Le statine sono pietre miliari tra le terapie nelle persone a rischio cardiovascolare e rappresentano la prima scelta di terapia nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare. L'aggiunta di ezetimibe contribuisce ad un'ulteriore riduzione pari al 10/20% dei valori di C-LDL ed è raccomandata come 2° livello di trattamento o come 1° livello in pazienti intolleranti alle statine. Come trattamento di 3° livello possono essere considerate anche combinazioni di statine con altri agenti ipolipemizzanti, quali sequestranti di acidi biliari o fibrati. In alcuni casi, tuttavia, pur ricorrendo alle combinazioni più potenti, vi è una risposta insoddisfacente a questi farmaci e i pazienti rimangono ad un livello di rischio cardiovascolare elevato. Accanto alla terapia farmacologica si può ricorrere alla LDL aferesi, un procedimento di rimozione meccanica del colesterolo LDL dal sangue. Sono "oggi" disponibili nuove terapie per questi pazienti: PCSK9 inibitori. L'obiettivo dell'incontro è stato quello di favorire la diffusione del documento regionale sull'impiego di nuove strategie terapeutiche autorizzate al trattamento dell'ipercolesterolemia primaria. Attraverso il gruppo di lavoro (ha direttamente contribuito alla stesura del documento) si è voluto stimolare un confronto sull'utilizzo delle strategie terapeutiche disponibili, sull'impatto che le nuove terapie potrebbero avere a livello sanitario regionale e sulle modalità di verifica della loro appropriatezza d'uso.

## FISIOPATOLOGIA DELL'ATEROSCLEROSI: IL RUOLO CAUSALE DEL COLESTEROLO

Il colesterolo da molecola inerte, grazie alla ricerca, è diventato evento causale dell'aterosclerosi. Gli LDL sono riconosciuti per avere un ruolo fondamentale nello sviluppo delle placche aterosclerotiche. Oltre ai fattori di rischio canonici quali uso di tabacco, diabete e obesità, ridurre i livelli di LDL nel sangue riduce sempre il rischio di aterosclerosi.

### IL RUOLO DEL LABORATORIO

Il ruolo del laboratorio nelle dislipidemie si suddivide in tre fasi: Pre-analitica; Fase analitica; Fase post-analitica.

#### **Fase preanalitica:**

**Richiesta** - Una valutazione completa delle lipoproteine aterogenetiche dovrebbe includere determinazioni idonee a valutare il rischio derivante dalle particelle LDL, dai Remnant e, in casi selezionati, da Lp (a)

**Prelievo** - Il digiuno non è abitualmente richiesto per valutare il profilo lipidico.

Considerare di esaminare campioni prelevati a digiuno se i TG sono maggiori di 4,5mmol/L (400 mg/dL); comunque questo non è un requisito indispensabile

Nel caso di risultati vicini ai valori decisionali si consiglia di prelevare un nuovo campione a distanza di almeno 1 settimana per valutare la variabilità biologica individuale (parametro importante quando i risultati degli esami sono vicini ai valori decisionali per il trattamento)

#### **Fase analitica:**

Il monitoraggio LDL-C, calcolato o misurato, e di non-HDL-C di un paziente, a partire dalla determinazione basale e per tutte le determinazioni da eseguire durante la terapia, dovrebbe essere idealmente effettuato con lo stesso metodo. I clinici dovrebbero essere avvisati quando il laboratorio cambia il metodo di misura per 1 esame.

L'equazione di Martin-Hopkins può essere preferibile per il calcolo di LDL-C in pazienti con basse concentrazioni di LDL-C e/o concentrazioni di TG2, 0-4,5 mmol/L, e in tutti i campioni prelevati non a digiuno.

Il valore di LDL-C dovrebbe essere ottenuto con il metodo diretto quando la concentrazione dei TG è maggiore di 4,5 mmol/L e quando viene utilizzato per il calcolo del Remnant-C

Il LDLC-corretto per Lp(a) dovrebbe essere determinato almeno una volta nei pazienti noti per avere un livello elevato di Lp(a), o se il paziente dimostra una scarsa risposta alla terapia volta a diminuire LDL-C

La determinazione di apoB fornisce attualmente la misura più accurata del carico globale di particelle aterogeniche, sia a digiuno che non a digiuno.

### Accuratezza di misura:

Il metodo di determinazione è standardizzato, presso i CDC è operativo il network “Cholesterol Reference Method Laboratory Network” che mantiene attivo il metodo di riferimento e rilascia alle ditte produttrici i certificati che attestano precisione ed esattezza. I laboratori clinici devono assicurare uno scostamento dal valore del metodo di riferimento inferiore al 3% e un'impresione inferiore al 3%.

Lo stesso vale per:

- LDL: esattezza 4%, imprecisione 4%; ET 12%
- HDAL: bias 5%, imprecisione 4%: ET 13%
- Trigliceridi: standardizzazione difficoltosa perché non è un' "analita" ma una miscela. Obiettivi analitici: bias e imprecisione 5%; ET 15%
- Apolipoproteine (Apo A-1 e B): standardizzazione basata su materiali di riferimento e più recentemente metodi in spettrometria di massa

### Raccomandazioni per i laboratori clinici:

- Si suggerisce di verificare che il proprio sistema analitico abbia ottenuto certificazione CRMLN per CR, C-LDL e C-HDL.
- Si suggerisce di verificare che i calibratori commerciali per TG, apo A-I e B siano riferibili al materiale di riferimento internazionale.
- Si raccomanda di partecipare regolarmente e attivamente ai programmi di VEQ
- Si suggerisce di inserire la presenza di queste caratteristiche nei capitolati di garantendo
- Si consiglia di refertare i livelli decisionali per rischio di malattia o obiettivo terapeutico, mantenendo i tradizionali valori di riferimento solamente in età pediatrica

### Fase post-analitica:

Si consiglia di refertare i livelli decisionali per rischio di malattia o obiettivo terapeutico, mantenendo i tradizionali valori di riferimento solamente in età pediatrica

## LINEE GUIDA

Non esiste un livello di colesterolo sotto il quale il paziente è al sicuro e sopra al quale è a rischio. Le valutazioni di rischio cardiovascolare vanno calcolate su ogni singolo paziente. Come idea generale più è alta la valutazione di rischio per il paziente più basso deve essere il livello di colesterolo. Anche secondo le linee guida più recenti, l'LDL resta l'indicatore primario per la misurazione, la diagnosi e il management della dislipidemia.

### Take home messages

- LDL-C resta il target numero uno: ridurre LDL-C è fattore più importante tra le categorie di rischio cardiovascolare
- LDL-C goals: il rischio cardiovascolare e il livello LDL-C determina il trattamento
- Rischio molto alto: riduzione maggiore del 50% del LDL-C e gli LDL-C inferiori a 55mg/dl (classe IA)
- Eventi ricorrenti: LDL-C inferiori a 40mg/dL
- Spostare il PCSK9i dalla classe IIb, raccomandando lo spostamento alla classe IA
- Intervalli di tempo inferiori per le valutazioni LDL-C (dalle 4 alle 8 settimane, post ACS invece 4-6 settimane)
- Raccomandato iniziare la terapia PCSK9 in ospedale per i pazienti che già assumono il massimo delle terapie per ridurre i lipidi e che non raggiungono gli obiettivi di LDL-C

### ESITI PROGETTO PRIHTA: LA NECESSITÀ DEI FARMACI INNOVATIVI

Lo scopo del progetto PRIHTA era duplice: in primo luogo voleva arrivare ad una quantificazione dei pazienti dislipidemici eleggibili ad una terapia degli inibitori del PCSK9, poi creare un modello di analisi che ripercorrendo i criteri di eleggibilità posti da AIFA quantificasse nell'AULSS6 Euganea di Padova quanti fossero i pazienti potenzialmente eleggibili a queste terapie. E' stato valutato il profilo lipidico su ca 240.000 assistibili (che hanno avuto accesso alla AO di Padova) su una popolazione di ca. 935.000 assistibili e sono emersi 186 pazienti non controllati dopo adeguata terapia con statine per i quali è necessario intervenire con un farmaco che riporti nei limiti il colesterolo. Questo dato può essere utile per fare delle proiezioni sui pazienti eleggibili nella popolazione veneta, a cui andrebbero aggiunti i 378 pazienti già in trattamento (Fonte: Osmed 2018). Da questo progetto è stato estrapolato il profilo dei pazienti potenzialmente eleggibili al PCSK9i. Il profilo che ne fuoriesce è un paziente di età media con molti casi di dislipidemie familiari e con colesterolo LDL molto alto al netto di terapie con statina ad alta potenza.

## TAVOLA ROTONDA – PUNTI CONDIVISI DAGLI ESPERTI

- Necessario abbandonare le attuali logiche di farmaco-economia e riportare al centro il paziente e l'appropriatezza delle cure.
- Migliorare l'accesso a questi farmaci.
- Ottimizzare il percorso diagnostico e terapeutico.
- Un sistema di linee guida regionali è fondamentale per una corretta appropriatezza prescrittiva del farmaco.
- Per migliorare l'appropriatezza prescrittiva è necessaria maggiore condivisione dei dati prodotti dai Medici di Medicina Generale e dalle Aziende sanitarie.
- Una cura farmacologica non può sostituire il ricorrere da parte del paziente a stili di vita sani.

## CONCLUSIONI

Il PRIHTA ha insegnato che c'è un problema nel trattamento dell'ipercolesterolemia. Partendo da questo, l'accesso ai PCSK9i dovrebbe però seguire la filosofia della sanità, quindi il principio di equità orizzontale, ma così come sono identificati i centri prescrittori non viene garantita. Rivedere la distribuzione dei centri prescrittori sia come numero che come tipologia (es. I pazienti presi in carico dalle diabetologie) darebbe un più equo accesso a tali trattamenti. L'utilizzo di tali farmaci è fondamentale nei pazienti ad altissimo rischio che non raggiungono i target lipidici in particolare nei pazienti che hanno avuto un evento cardiovascolare recente, eventi multipli o affetti da comorbilità quali il diabete.

## **DISCUSSANT:**

**(i nomi sono riportati in ordine alfabetico)**

**Margherita Andretta**, Direttore Assistenza Farmaceutica Territoriale ULSS 8 Berica

**Angelo Avogaro**, Professore di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Padova

**Claudio Bilato**, Direttore UO Cardiologia Ospedale "Cazzavillan" Arzignano

**Carlo Cernetti**, Direttore UOC Cardiologia Ospedale di Treviso - ULSS 2

Marca Trevigiana

**Paola Deambrosis**, Direzione Farmaceutico Protesica e Dispositivi Medici della Regione Veneto

**Luca degli Esposti**, Presidente CliCon S.r.l. Health, Economics & Outcomes Research

**Luca Favero**, Delegato Regionale GISE Veneto

**Bruno Franco Novelletto**, Presidente SVEMG Scuola Veneta di Medicina Generale, Vice Presidente SIMG Veneto

**Paolo Guzzonato**, Direzione Scientifica Motore Sanità

**Sabino Illiceto**, Direttore della Clinica Cardiologica, Università di Padova

**Tiziano Martello**, Direzione Medica Azienda Ospedaliera Universitaria Padova

**Mario Plebani**, Direttore del Dipartimento Didattico-Scientifico-Assistenziale Integrato (DIDAS) Servizi di Diagnostica Integrata Azienda Ospedaliera Università di Padova

**Francesco Rocco**, Cittadinanzattiva Veneto

**Alberto Zambon**, Professore Associato di Medicina Interna, Università di Padova

## COORDINATORE SCIENTIFICO

**Angelo Avogaro**, Professore di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Università di Padova

## MODERATORI

**Daniela Boresi**, Giornalista Scientifico

**Giuseppe Tarantini**, Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova

**Claudio Zanon**, Direttore Scientifico Motore Sanità

*Il webinar è stato organizzato da **Motore Sanità**, con il patrocinio di **Regione del Veneto**, **Azienda Ospedale Università di Padova**, **Cittadinanzattiva** e con il contributo incondizionato di **AMGEN** ed **IT-MeD***

Con il contributo incondizionato di:

**AMGEN**<sup>®</sup>

IT-med

