

DOCUMENTO DI SINTESI



PNRR, IPERCOLESTEROLEMIA, RISCHIO CARDIOVASCOLARE TRA BISOGNI IRRISOLTI, INNOVAZIONE E NUOVE NECESSITÀ ORGANIZZATIVE

EMILIA-ROMAGNA/TOSCANA



www.motoresanita.it



25 Gennaio 2023

dalle 10.00 alle 13.00

Con il patrocinio di



Regione Emilia-Romagna



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



SALUTI DELLE AUTORITÀ

Il rischio cardiovascolare causato dall'ipercolesterolemia coinvolge una fetta di popolazione molto estesa.

Risulta quindi fondamentale che le istituzioni politiche attraverso uno stretto dialogo con gli esperti clinici e la governance sanitaria siano informati sulla realtà regionale della patologia ed i punti di forza e di debolezza del SSR.

Inoltre, compito della politica è di garantire l'equità di accesso e di qualità delle cure su tutto il territorio essendo questo aspetto la chiave di volta per garantire il diritto alla sanità universalistica sancita nella costituzione.



INTRODUZIONE DI SCENARIO

In Italia, ogni anno, per malattie cardiovascolari muoiono più di 224.000 persone: di queste, circa 47.000 sono imputabili al mancato controllo del colesterolo.

Il colesterolo infatti rappresenta uno tra i più importanti fattori di rischio cardiovascolare, causando per il SSN un impatto clinico, organizzativo ed economico enorme (spesa sanitaria diretta ed indiretta quantificabile in circa 16 miliardi €/anno).

Ipercolesterolemia e rischio cv: problemi aperti

- Fattori di rischio che possono contribuire all'ipercolesterolemia: stili di vita (sedentarietà, dieta), sovrappeso-obesità, malattie metaboliche come diabete. Inoltre, il colesterolo LDL tende ad aumentare con l'età, soprattutto fra le donne.
- Vi sono poi forme di ipercolesterolemia in individui geneticamente predisposti come: la ipercolesterolemia Familiare (mutazioni del gene del recettore delle LDL sul cromosoma 19), che si caratterizza in 2 tipologie entrambe causa di aterosclerosi e problemi cardiaci fin in giovane età:
 - Forma eterozigote con segni meno evidenti durante l'infanzia ma con problemi CV che cominciano in genere a 35-40 anni negli uomini e a 45-55 anni nelle donne (incidenza 1/500 individui) *
 - Forma omozigote si manifesta in modo grave fin dall'infanzia (valori di CT tra 600 e 1200 mg/dL. ed incidenza 1/milione individui) *

*Dati ANMCO e SIPREC



Nonostante questo scenario:

- Su oltre 1 milione di pazienti a più alto rischio → 80% non raggiunge target indicato dalle più recenti Linee Guida internazionali, situazione aggravatasi durante la pandemia → minori controlli, mancate diagnosi, perdita di aderenza.

Allora c'è da chiedersi perché si verifica questo a fronte di evidenze consolidate negli anni e terapie efficaci disponibili?

- Intolleranza alle statine (muscolare, epatica): tutte le statine ogni dosaggio o dosi alte)
- Mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici: the lower, the better; the earlier, the better
- Mancata aderenza alle prescrizioni terapeutiche

Colesterolo e rischio cv elevato

- Le linee guida ESC (Società Europea cardiologia) hanno indicato la necessità di ridurre drasticamente le LDL per ridurre il rischio di eventi CV1 → Ridurre C-LDL di 2 mmol/l (circa 77 mg/dl) in 5 anni su 10 mila pazienti in prevenzione 2° → eventi CV maggiori evitati in 1000 individui.
- Recenti dati nei pazienti a rischio CV molto alto (studio START 3) hanno evidenziato un raggiungimento solo nel 58.1% dei pazienti del target LDL (<70 mg/dl e solo 3.2% <55 mg/dl). Questo risultato sembra correlato anche a potenziali eventi avversi delle statine (50-100 casi ogni 10.000 pazienti trattati in 5 anni).

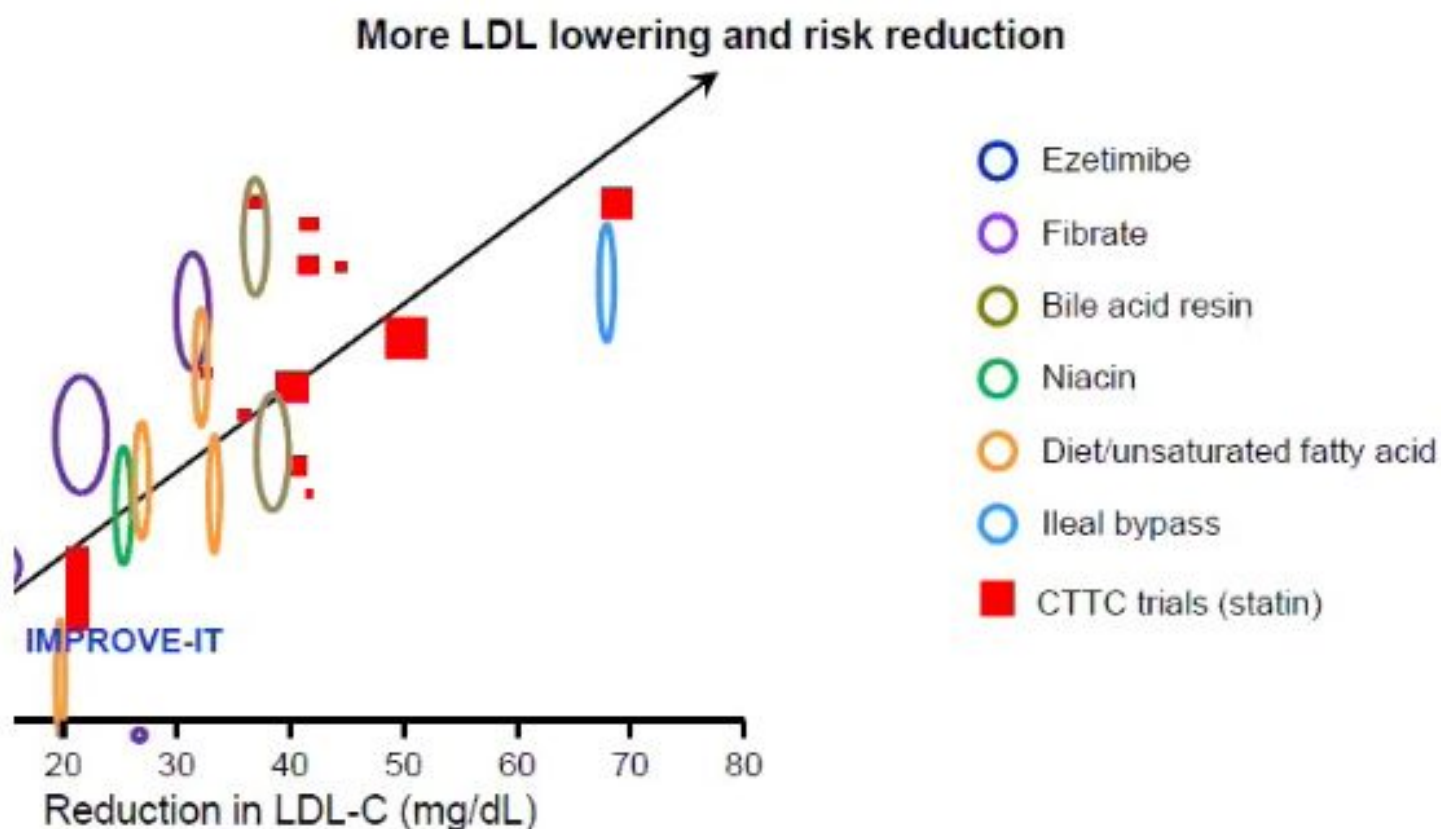


IPERCOLESTEROLEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: QUALI NUOVE OPPORTUNITÀ DI CURA, QUALE ACCESSO, QUALI BISOGNI ORGANIZZATIVI

Sono diversi anni che è stata riconosciuta la stretta correlazione tra colesterolo LDL e rischio cardiovascolare. Nelle linee guida 2019 ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie è infatti specificato che modificare la presenza di lipidi nel sangue serve a ridurre il rischio cardiovascolare.

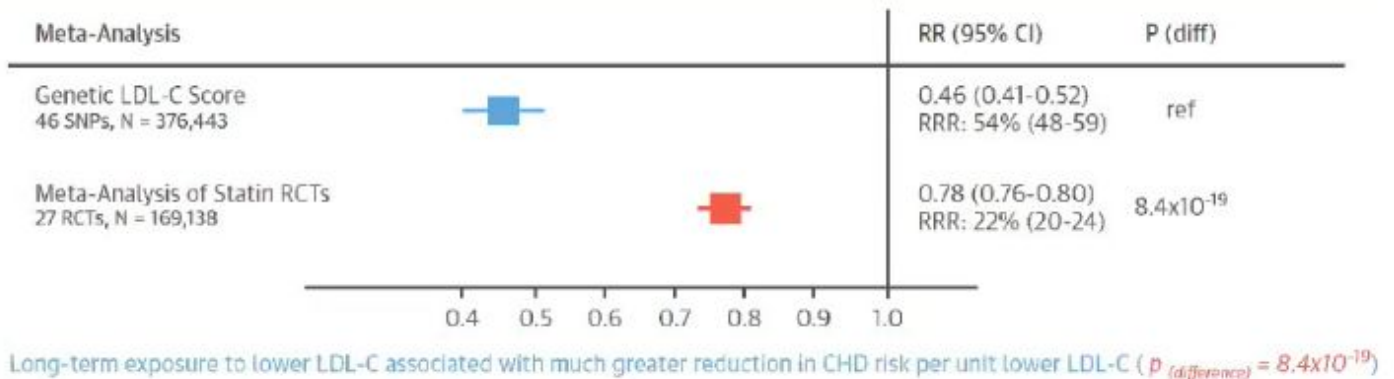
Questo assunto deve essere un concetto chiave per gli operatori sanitari e anche per i pazienti che devono aver chiara la motivazione per una corretta aderenza alle terapie per l'ipercolesterolemia.

L'assunto che più si riducono gli LDL-C nel sangue più si prevengono i rischi cardiovascolari è stato dimostrato da numerosi studi:





Quanto è rilevante ridurre precocemente e persistentemente il LDL-C? Un esempio dagli studi di randomizzazione mendeliana.

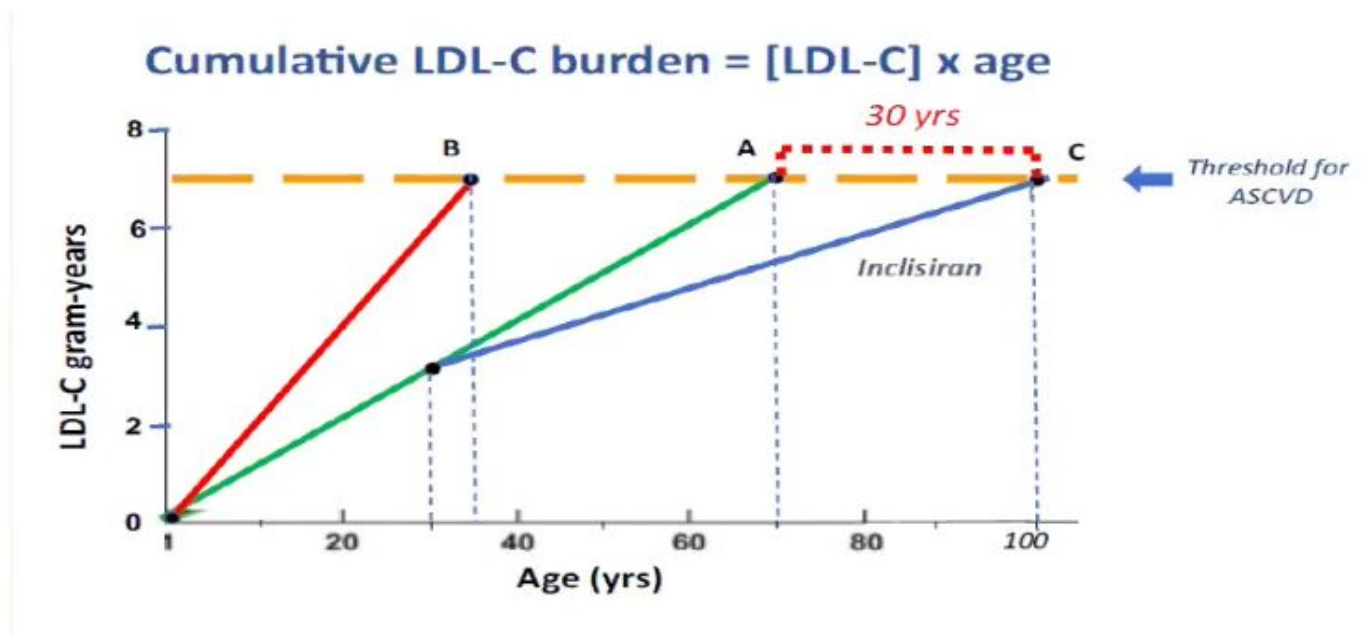


La box blu è l'odd ratio per la malattia coronarica, definita come morte per malattia coronarica o infrazione miocardica non fatale, per 38,67 mg/dl di esposizione inferiore nel corso della vita a livelli inferiori di colesterolo LDL come stimato da una meta-analisi di studi di randomizzazione mendeliana utilizzando punteggio genetico del colesterolo delle lipoproteine a bassa densità costituito da 46 varianti genetiche associate al colesterolo delle lipoproteine a bassa densità e una soglia del valore $p < 5 \times 10^{-8}$ (e con almeno un 0% di effetto concordante sui livelli di apolipoproteina B). È il rischio relativo di eventi coronarici maggiori per 38,67 mg/dl di colesterolo lipoproteico a bassa densità inferiore derivato dalla meta-analisi dei trialists del trattamento del colesterolo degli studi statinati. La linea che attraversa le caselle rappresenta gli intervalli di confidenza del 95%.

In ultima analisi, la ricerca e l'opinione degli esperti si sta spostando sempre di più sul fatto che è bene abbassare i livelli di LDL-C ma è anche bene farlo in maniera precoce e nel minor tempo possibile.

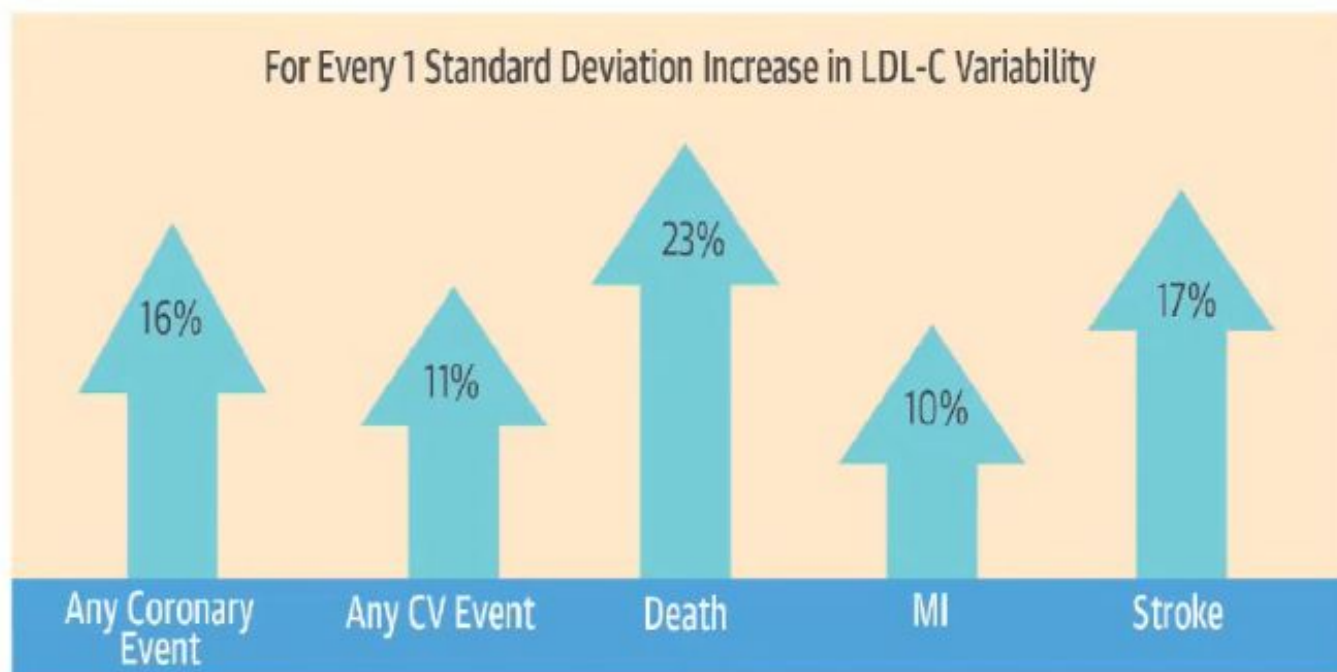


Quindi, avendo i pazienti un carico di colesterolo che si accumula negli anni, prima si riduce il colesterolo nel sangue nel corso della vita del paziente più eventi cardiovascolari si eviteranno nei decenni futuri per il paziente e di conseguenza maggiore sarà l'outcome di salute e di qualità della vita.





Inoltre la variabilità del controllo del LDL-C aumenta gli eventi cardiovascolari e la mortalità.



Bangalore, S. et al. J Am Coll Cardiol. 2015; 65(15):1539-48.

9,572 patients from the TNT trial.
Patients were followed up at week
12 and at months 6, 9, and 12
during the first year and
then every 6 months thereafter



Risultati da ottenere

Nella riduzione del colesterolo LDL nel sangue esistono delle certezze attraverso le terapie farmacologiche. Quindi è necessario utilizzare la terapia coerentemente con il fattore di rischio del paziente.

Intensity of lipid lowering treatment

Eur Heart J 2019

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

% reduction LDL-C

Baseline LDL-C

Absolute reduction LDL-C

Relative risk reduction

Baseline risk

Absolute risk reduction

Each 38 mg/dl absolute reduction in LDL-C is associated with a 20% reduction in the Risk of CV events

La combinazione di diverse terapie può comportare una riduzione fino all'85% del colesterolo LDL, quindi non è più possibile che pazienti in prevenzione primaria non siano trattati in maniera corretta per il rischio CV.



Definizione del target

È fondamentale che gli specialisti, quando prendono in carico un paziente, definiscano in primo luogo il fattore di rischio del paziente e di conseguenza il target di LDL-C da raggiungere. Questo perché non esiste un livello di LDL-C nel sangue uguale per tutti ma il target è definito dal profilo di rischio cardiovascolare del paziente.

SECONDARY prevention



(1) Persons with

- documented CVD
- type 1 or type 2 diabetes
- very high levels of individual risk factors
- chronic kidney disease (CKD) (refer to section 9.9)

are automatically at very high or high total CV risk. No risk estimation models are needed for them; they all need active management of all risk factors.

PRIMARY prevention



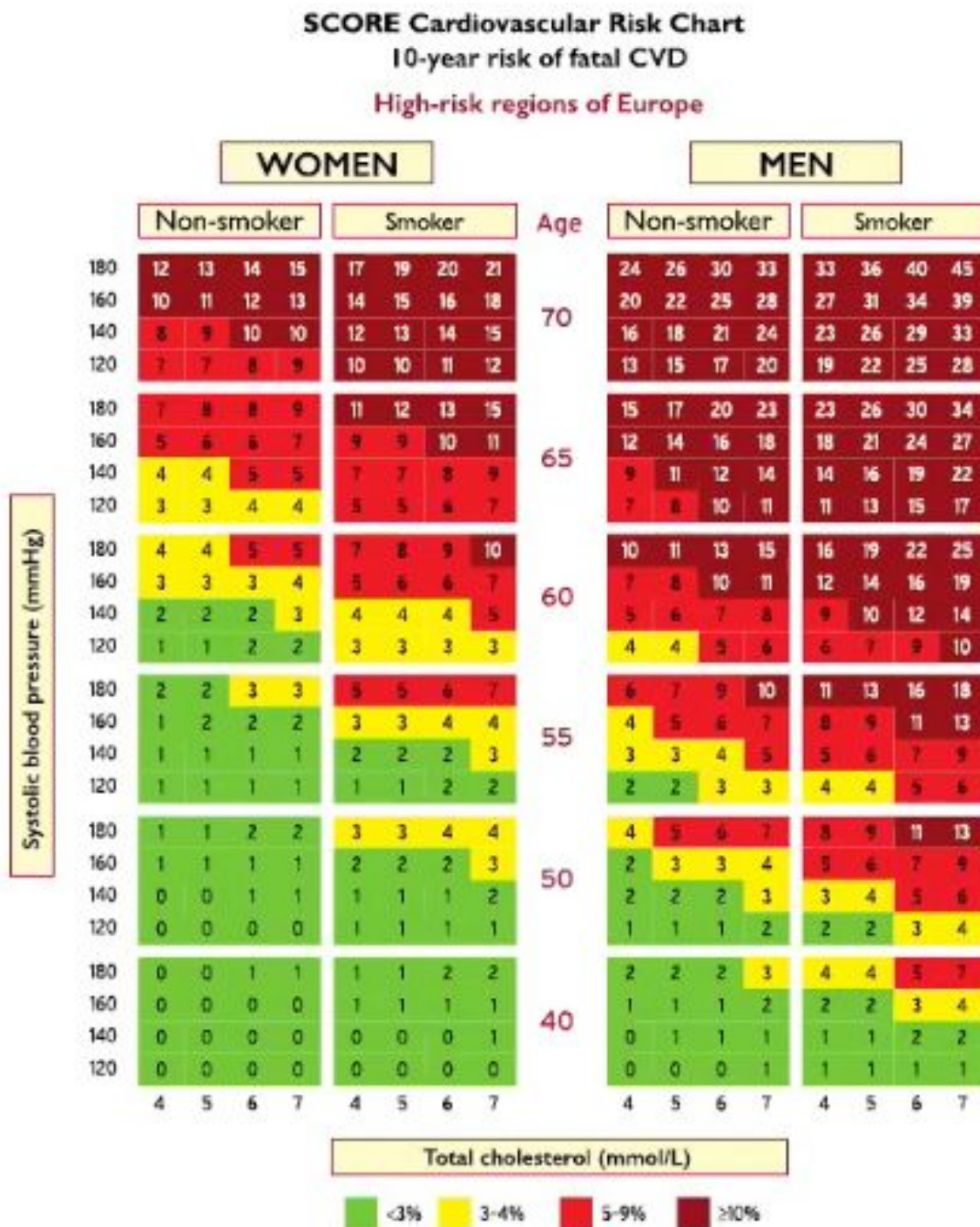
(2) For all other people, the use of a risk estimation system such as SCORE is recommended to estimate total CV risk since many people have several risk factors that, in combination, may result in unexpectedly high levels of total CV risk.

Eur Heart J 2016



La società europea di cardiologia ha proposto delle tabelle di valutazione del rischio basandosi su diversi fattori.

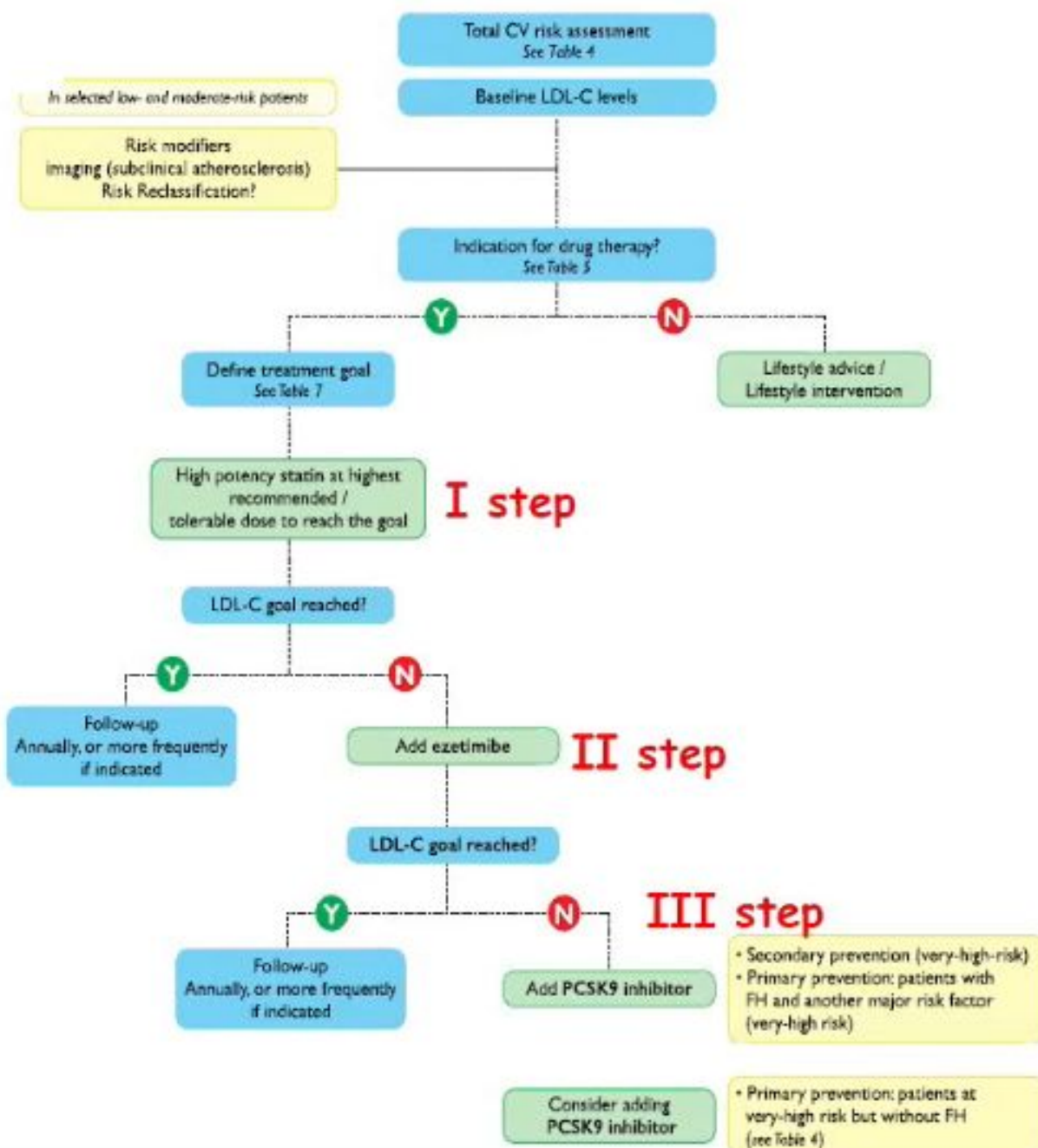
Prevenzione primaria:





Approccio terapeutico

Una volta valutato il fattore di rischio e di conseguenza definiti i target terapeutici il miglior approccio terapeutico è quello a setp.





Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A	62, 64, 68
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C	239, 256, 257
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B	63
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C	
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C	115, 116

Inoltre, ancora non presenti nelle linee guida, come ultimo step è disponibile l'acido bempedoico.

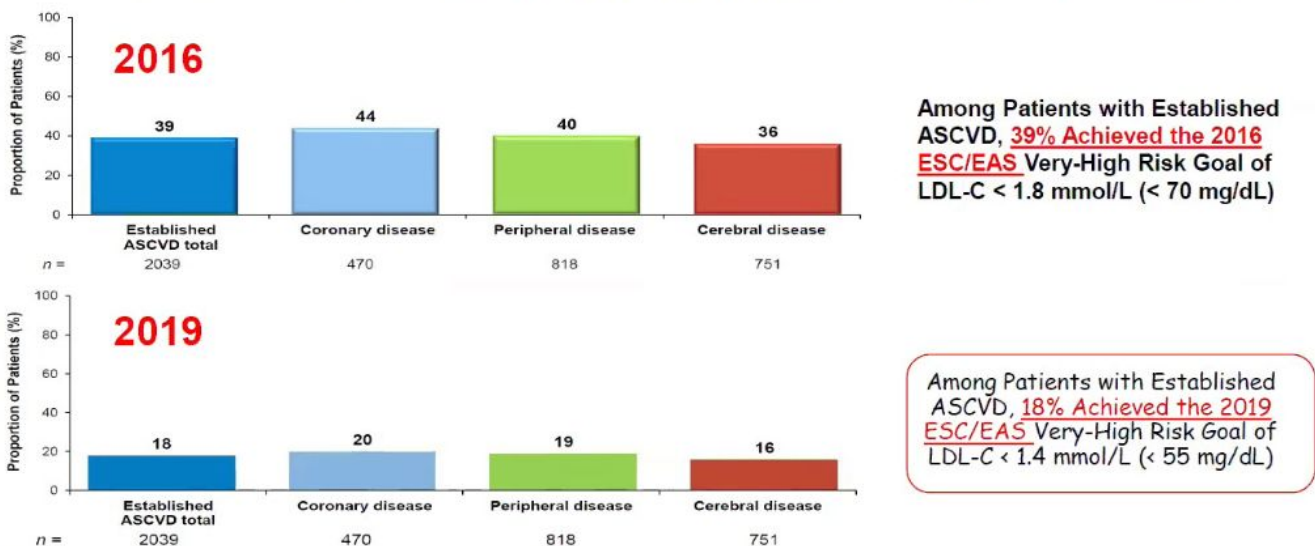


Fotografia del mondo reale

La disponibilità di molteplici agenti farmacologici fa sì che, allo stato attuale, la vera necessità clinica è quella di trovare il modo adeguato di raggiungere tutti i pazienti.

Questo perché le 'fotografie' dal mondo reale raccontano una realtà molto lontana dalle linee guida, con un elevato numero di pazienti che non raggiunge i livelli di colesterolo LDL desiderabili.

Implementation of both 2016 and 2019 ESC/EAS guideline LDL-C goal attainment for patients (n=5888) across 18 countries in Europe in primary and secondary healthcare settings



In very high risk patients, 2019 goal attainment was approximately half that of 2016 (18% vs 39%).

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; EAS = European Atherosclerosis Society; ESC = European Society of Cardiology; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol. Ray, KK, et al. *Eur J Prev Cardiol. Suppl* 2020. doi:10.1093/eurjpc/zwaa047.

Dagli studi effettuati nel 2019 soltanto il 19% dei pazienti esaminati aveva raggiunto il target.



Bisogni organizzativi

Prevenzione secondaria: definizione di percorsi di follow-up in dimissione

- Paziente con SCA
- Paziente con TIA/ictus
- Paziente sottoposto a procedure di rivascolarizzazione periferica.

Percorso di presa in carico:

1. Definizione del target
2. Ottimizzazione della terapia con controlli a 1-3 mesi
3. Terapia cronica nel territorio
4. Update a terapie di secondo livello

Prevenzione primaria: diagnosi di FH; screening a cascata familiare.



PCSK9

Rispetto a queste classi di farmaci per os, adesso sono disponibili anche nuovi farmaci che hanno come target PCSK9, proteina necessaria nella regolazione del recettore LDL. Bloccare PCSK9 significa ridurre in modo importante (circa 50%) i livelli di colesterolo LDL.

Possono essere impiegati anticorpi monoclonali (evolocumab e alirocumab) che richiedono una somministrazione sc ogni 15 giorni: per entrambi esiste la dimostrazione derivante da studi di fase 3 della riduzione degli eventi cardiovascolari successiva all'assunzione del farmaco.

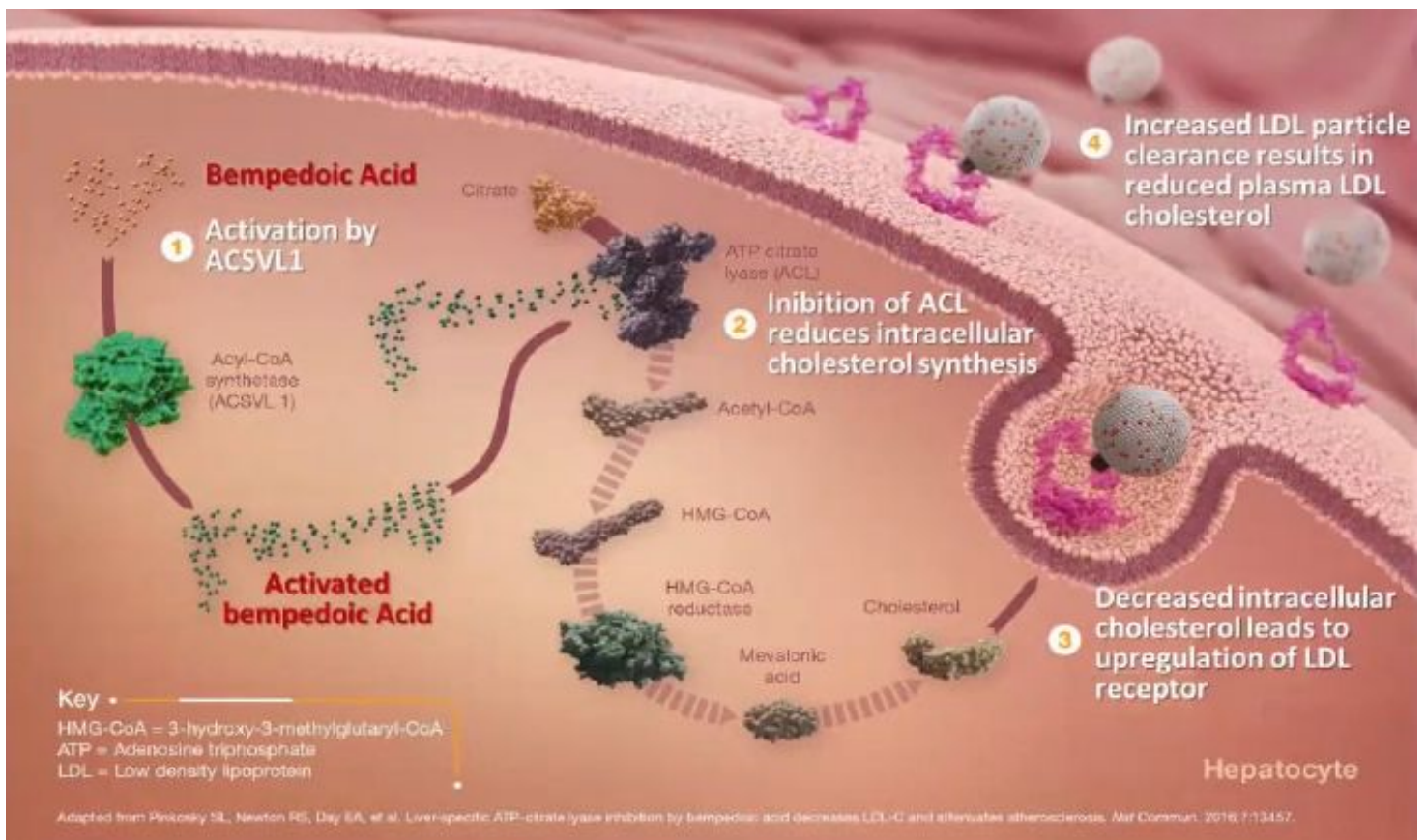
Di più recente introduzione è il blocco di PCSK9 attraverso l'azione di inibizione della trascrizione di RNA messaggero con inclisiran che può essere somministrato, sempre sc ma in ambito ospedaliero, ogni sei mesi.



ACIDO BEMPEDOICO

Il meccanismo di azione dell'acido bempedoico è principalmente a livello epatico. L'acido bempedoico inibisce l'enzima ATP citrato liasi (ACL) nella ben nota via di sintesi del colesterolo, a monte rispetto al target delle statine.

La conseguente sovraregolazione dei recettori per la LDL determina un'aumentata captazione di LDL da parte delle cellule epatiche con relativa riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL.

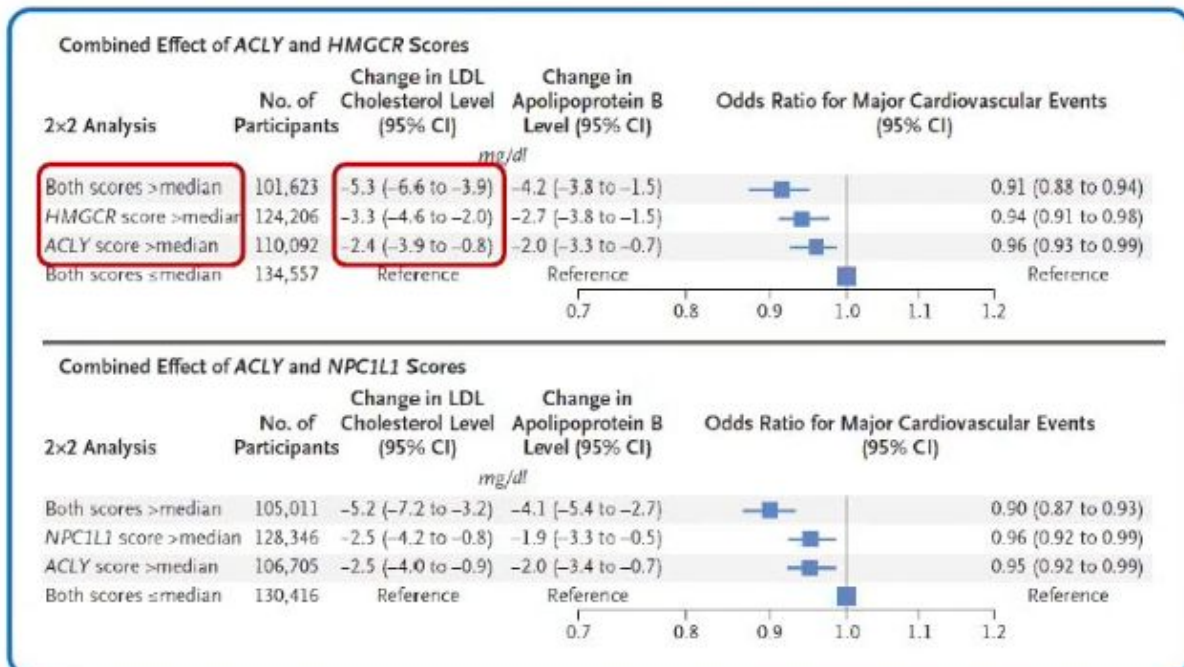




Validazione genetica di ATP citrato liasi come target terapeutico

Combinare acido bempedoico con statine ed ezetimibe dovrebbe avere effetti additivi sulla riduzione di LDL-C e rischio CV.

- L'esposizione combinata a varianti dei geni **ACLY** e **HMGCR** determina:
 - ✓ **Riduzioni additive** nei livelli di **LDL-C**
 - ✓ **Corrispondenti riduzioni additive** nel rischio di eventi CV maggiori
- L'esposizione combinata a varianti dei geni **ACLY** e **NPC1L1*** produce analogamente riduzioni additive dei livelli di **LDL-C** e del rischio di eventi CV maggiori
- **L'effetto di acido bempedoico sui livelli di LDL-C e sul rischio CV dovrebbe essere additivo quando somministrato in combinazione con statine o ezetimibe**





Acido bempedoico + Ezetimibe FDC

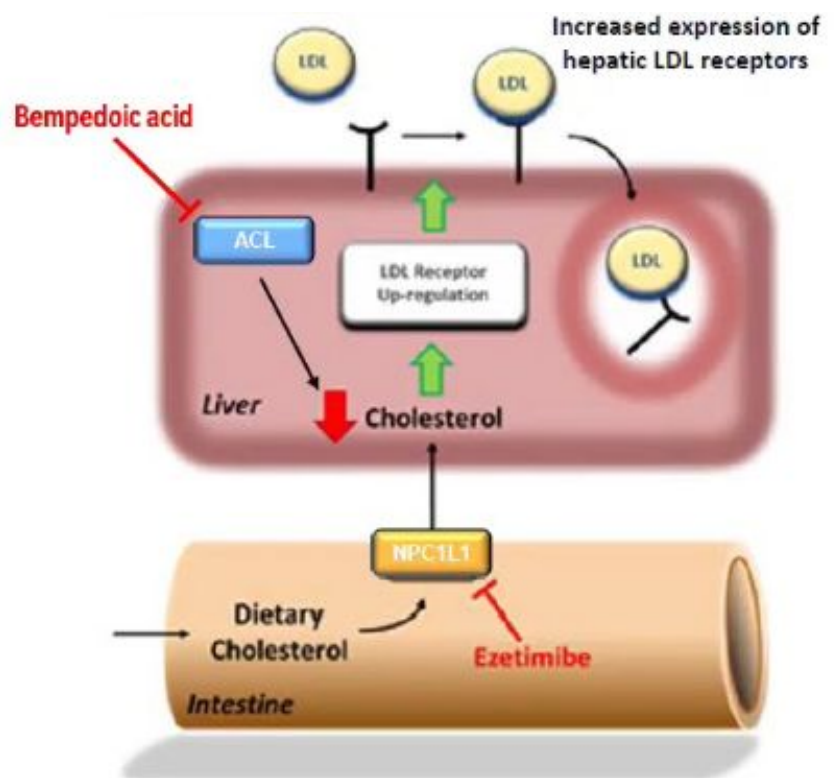
Poiché acido bempedoico ed ezetimibe riducono i livelli di LDL-C mediante la sovraregolazione dell'espressione dei recettori per le LDL grazie a due diversi meccanismi, esiste un forte razionale per lo sviluppo di una combinazione a dose fissa (FDC) di questi due principi.

Acido Bempedoico

Inibizione della sintesi epatica di colesterolo via ACL

Ezetimibe

Inibizione dell'assorbimento intestinale di colesterolo

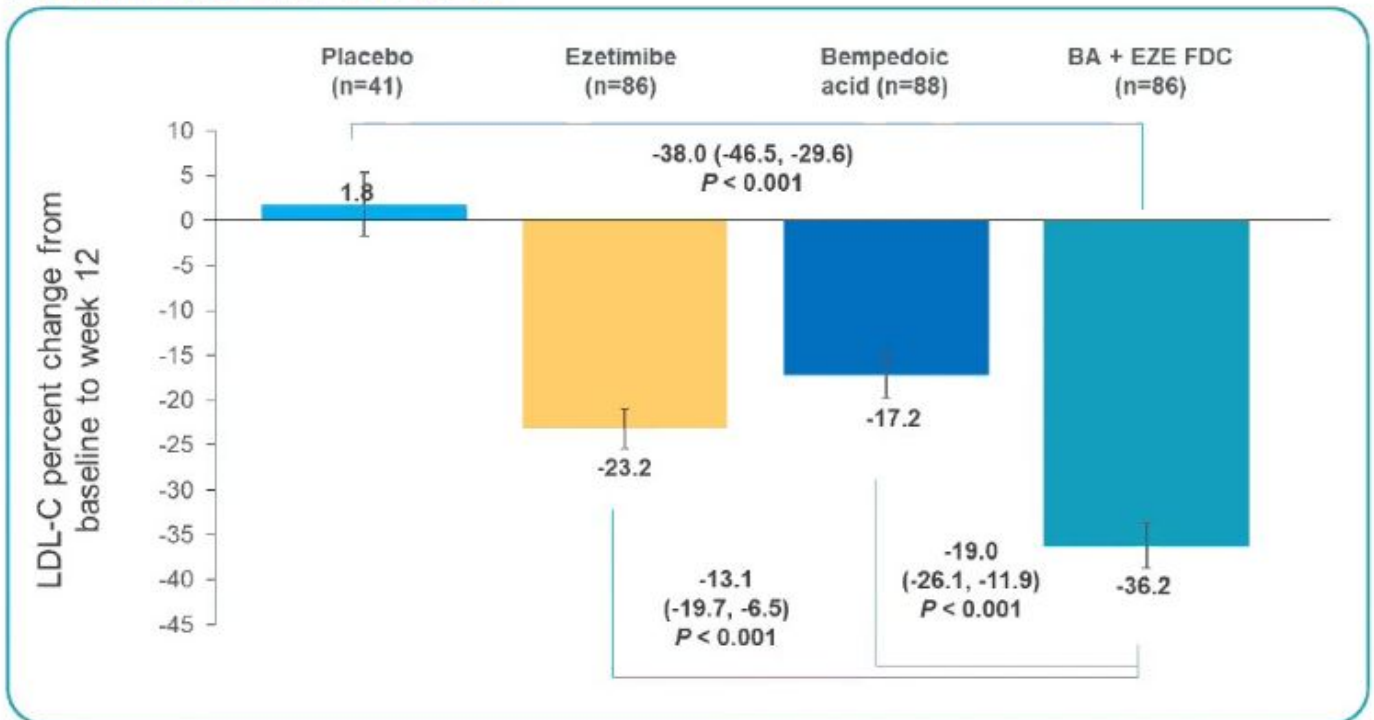


Adapted from Pinkosky et al. Nature Communications. 2016 Nov 28; DOI: 10.1038/ncomms13457; Garcia-Calvo et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102:8132-8137; Ference et al. European Heart Journal. 2017 0, 1-14.



Studio: FDC: la combinazione a dose fissa Ac.B. + EZE riduce i livelli di LDL-C in maniera significativa rispetto al placebo.

Riduzione LDL-C 38%

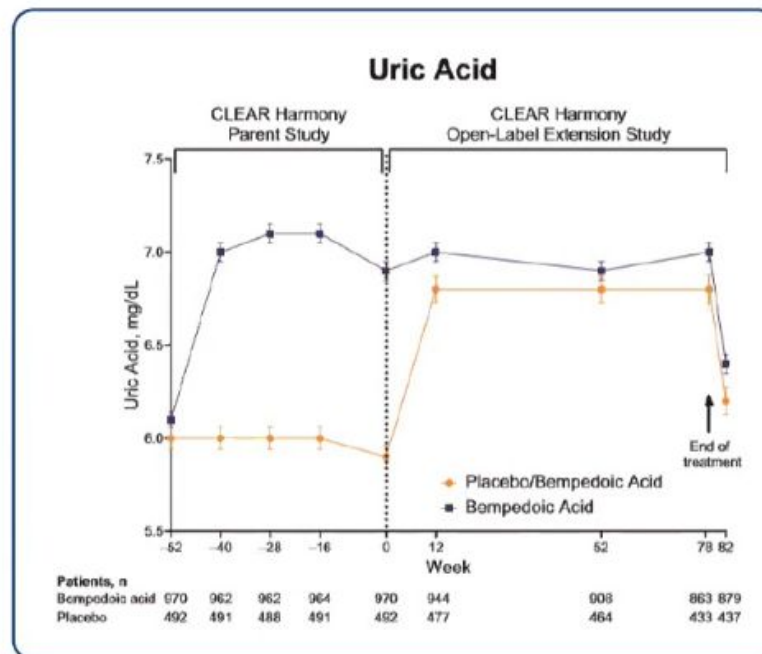
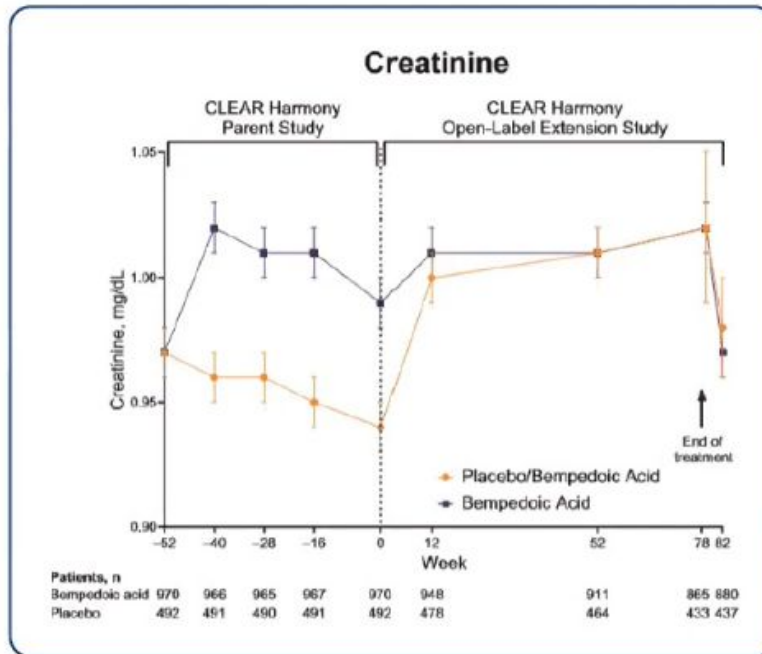


Post hoc population
BA, bempedoic acid; EZE, ezetimibe; FDC, fixed-dose combination.

L'associazione fissa ha ridotto il colesterolo LDL in maniera coerente nei vari sottogruppi considerati, compresi i sottogruppi trattati con terapia statinica sottostante a diversa intensità. Il 33.7% dei pazienti nel braccio BA+EZE hanno ottenuto una riduzione di LDL-C > 50% rispetto al basale.



Modeste variazioni della creatinina e dell'acido urico si verificano precocemente, si mantengono stabili e sono reversibili dopo l'interruzione di trattamento.





IMPORTANZA DELL'ADERENZA E PESO ECONOMICO DEI PAZIENTI NON A TARGET

In termini di costi diretti e indiretti i pazienti con ipercolesterolemia generano un costo annuale, in Italia, pari a circa 1,3mld di euro. Va compiuto, da parte della governance sanitaria, una suddivisione di questi costi per identificare dove e come è possibile risparmiare attraverso una diagnosi precoce, un accesso rapido alle terapie e/o nuovi sistemi organizzativi.

Riuscire a risparmiare attraverso queste pratiche permette al sistema di riallocare le risorse sui migliori sistemi di screening e prevenzione. Attualmente la spesa è per circa il 60% destinata alle ospedalizzazioni mentre i farmaci pesano solo per circa il 5%. Quindi sicuramente c'è un problema legato alle ospedalizzazioni.

Le terapie di riduzione del colesterolo LDL rientrano nelle politiche di investimenti in farmaci volti al risparmio sul totale della spesa per questa patologia.

LA NECESSITA' DI UN APPROCCIO MULTIPROFESSIONAL

Il fenomeno del mancato raggiungimento del target è sostanzialmente attribuibile ad una intolleranza terapeutica o ad un mancato raggiungimento del target da parte dei pazienti in terapia o, soprattutto, alla mancata aderenza alla terapia che in questa patologia si interseca anche con il tema della politerapia.

Questo tema va affrontato usando strumenti corretti ma soprattutto va affrontato con un approccio multiprofessionale che includa il medico di medicina generale, lo specialista, l'infermiere di comunità, il farmacista ospedaliero e il farmacista di comunità.

È necessario che questa rete professionale vada creata attraverso canali di dialogo strutturati, attualmente ci sono progetti che hanno cercato di dare la vera presa in carico del paziente ma sono a macchia di leopardo.

Per riuscire a istituire la presa in carico multiprofessionale sono però necessari nuovi investimenti in programmi ad HOC.



LA MEDICINA DI INIZIATIVA COME APPROCCIO DELL'MMG

La pandemia ha purtroppo fatto molti danni ai SSR con mancati screening e scarso approccio alla prevenzione.

È quindi il momento di ripartire con una sanità di iniziativa, questo si traduce con il medico di medicina generale in modo proattivo controlla determinati target di popolazione da lui assistita coordinandosi con gli specialisti che li hanno in cura.

Il valore aggiunto è dato dalla telemedicina e dal teleconsulto perché offrono la possibilità di avere contatti più snelli e di integrare quei percorsi sempre più personalizzati e più territorio-ospedale-territorio.

Per quanto riguarda l'appropriatezza prescrittiva, dalla parte del medico di medicina generale si ha una discrasia fra la prescrivibilità e la rimborsabilità e lo stesso accade per lo specialista.

Inoltre, anche i nuovi farmaci devono essere inseriti in una maggiore prescrivibilità, ci deve essere una alleanza con i professionisti ma anche con gli organi regolatori in modo da favorire un appropriato uso della risorsa del farmaco che porta ad una diminuzione degli eventi e della mortalità solo se utilizzato correttamente



SCREENING E RUOLO DELLO SPECIALISTA INTERNISTA

Lo screening raccomandato dalle linee guida internazionali per identificare i pazienti con fattori di rischio predisponenti la patologia cardiovascolare (pressione arteriosa e valori di colesterolemia LDL) è di tipo opportunistico ovvero senza una strategia predefinita, e pertanto da mettere in atto ogni volta un paziente si presenta alla osservazione degli operatori sanitari per una qualsiasi ragione.

Fondamentale diviene quindi il ruolo dello specialista internista, ovvero del medico della complessità e della gestione a 360° gradi delle problematiche del paziente che dovrà identificare i pazienti che beneficeranno maggiormente del trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare.

Tra questi i pazienti affetti da diabete mellito, insufficienza renale cronica, con storia di ipercolesterolemia familiare, i pazienti affetti da patologia cardiovascolare aterosclerotica nota ma anche i pazienti apparentemente sani.

NOTA 13

La nota 13, secondo gli esperti intervenuti, è anacronistica rispetto alle indicazioni delle linee guida. Ad esempio il livello target del colesterolo LDL nel sangue, in base al livello di rischio del paziente, è definito all'interno delle Linee guida internazionali ma nella Nota 13 rilasciata da AIFA e nel suo aggiornamento nel dicembre 2022 risultato obsoleti.

Questa nota deve essere aggiornata in base alle ultime ricerche sul rischio CV legato alla presenza di colesterolo LDL nel sangue e alle ultime innovazioni farmacologiche nell'ambito degli ipolipemizzanti.

L'aggiornamento di questa nota è fondamentale per sensibilizzare meglio i medici sui rischi collegati al colesterolo soprattutto quanto riguarda l'arteriosclerosi.

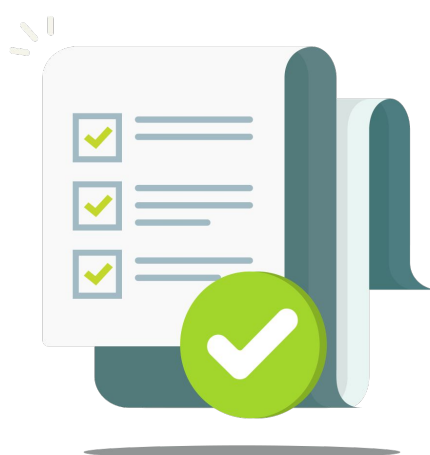


CONCLUSIONI

È dimostrato che la presenza di colesterolo LDL-C sia la causa di gravi rischi del sistema cardiovascolare nella popolazione.

Trattare questi pazienti deve essere una priorità assoluta del SSN visto che rappresentano un tasso di mortalità e di costo estremamente alto per la società.

L'avvento di nuovi trattamenti farmacologici offre nuove ed importanti opportunità terapeutiche che devono essere sfruttate al meglio.





ACTION POINTS

1. Una maggior riduzione del rischio CV potrebbe essere ottenuta attraverso le nuove terapie che abbattano il problema dell'aderenza e dell'esposizione a lungo termine alla LDL-C
2. Bisogna sensibilizzare i pazienti sull'importanza del ridurre il colesterolo ai fini di ridurre i rischi al sistema cardiocircolatorio. Sensibilizzare e formare il paziente resta l'arma più efficace a disposizione dei medici per garantire livelli di aderenza alle terapie adeguati. Per riuscire in questo è fondamentale una alleanza tra MMG e specialista che hanno in carico il paziente.
3. Per ridurre i costi generali della patologia è fondamentale aumentare l'aderenza alla terapia. Ridurre gli eventi avversi comporta un minore esborso per il SSR anche a fronte di una possibile maggiore spesa farmaceutica.
4. Utilizzare i diversi strumenti offerti dalla telemedicina per il monitoraggio del paziente può garantire migliori outcome di salute ed un maggiore controllo sull'uso adeguato delle terapie.
5. È fondamentale stratificare il rischio del paziente così da poter prescrivere la terapia più adatta.
6. La definizione in Piemonte dei percorsi assistenziali (PDTA) presenta una intrinseca rigidità che confligge con il bisogno di personalizzazione delle cure, soprattutto nel paziente con multimorbilità. Indispensabile creare reti specialistiche multidisciplinari per soddisfare il bisogno del paziente.
7. L'educazione a stili di vita sani è un ambito che deve essere inserito in maniera strutturale all'interno del sistema sanità. Alimentazione ed esercizio fisico sono fattori fondamentali per una corretta salute è necessario quindi riuscire a portare questa educazione in tutti gli ambiti (lavorativi, educazionali, sanitari).



SONO INTERVENUTI (I NOMI RIPORTATI SONO IN ORDINE ALFABETICO):

Elisabetta Altì, Direttore Dipartimento Medicina Generale AUSL TC

Valentina Castaldini, Consigliere IV Commissione Politiche per la Salute e Politiche Sociali Regione Emilia-Romagna

Emanuele Ciotti, Presidente Regione Emilia-Romagna ANMDO e Direttore Sanitario AUSL di Ferrara

Andrea Costa, Consigliere IV Commissione Politiche per la Salute e Politiche Sociali Regione Emilia-Romagna

Elisa Giacomini, Cardiologa UOC Cardiologia Universitaria AOU Senese

Fabio Gilioli, Vicepresidente FADOI Emilia-Romagna

Rossella Marcucci, Professoressa Ordinaria, Università di Firenze e Direttrice Sod Malattie Aterotrombotiche, AOU Careggi

Daniela Matarrese, Responsabile di Settore Programmazione e Organizzazione delle Cure, Regione Toscana

Francesco Saverio Mennini, Professore di Economia Sanitaria e Economia Politica, Research Director-Economic Evaluation and HTA, CEIS, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" - Presidente SIHTA

Fabio Pieraccini, Direttore Assistenza Farmaceutica Ospedaliera Forlì-Cesena AUSL della Romagna

Elisa Romagnoli, Dirigente Medico SC Medicina Interna e Area Critica AOU Modena

Luigi Rossi, Direttore Zona Distretto Valle del Serchio e Presidente CARD Toscana

Denis Savini, Direttore f.f. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale e Vigilanza AUSL Bologna

Rita Lidia Stara, Membro del Comitato Direttivo di Diabete Italia e Presidente della Fe.D.ER (Federazione Diabete Emilia Romagna)

Silvia Zamboni, Consigliere IV Commissione Politiche per la Salute e Politiche Sociali Regione Emilia-Romagna



Con il contributo incondizionato di



Daiichi-Sankyo

f | **ORGANIZZAZIONE e SEGRETERIA**



Cristiana Arione - 328 8443678



Elisa Spataro - 350 1626379



in

segreteria@panaceascs.com

