

Il rischio cardiovascolare in Toscana



Il controllo del colesterolo LDL per livelli di rischio cardiovascolare



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Rossella Marcucci

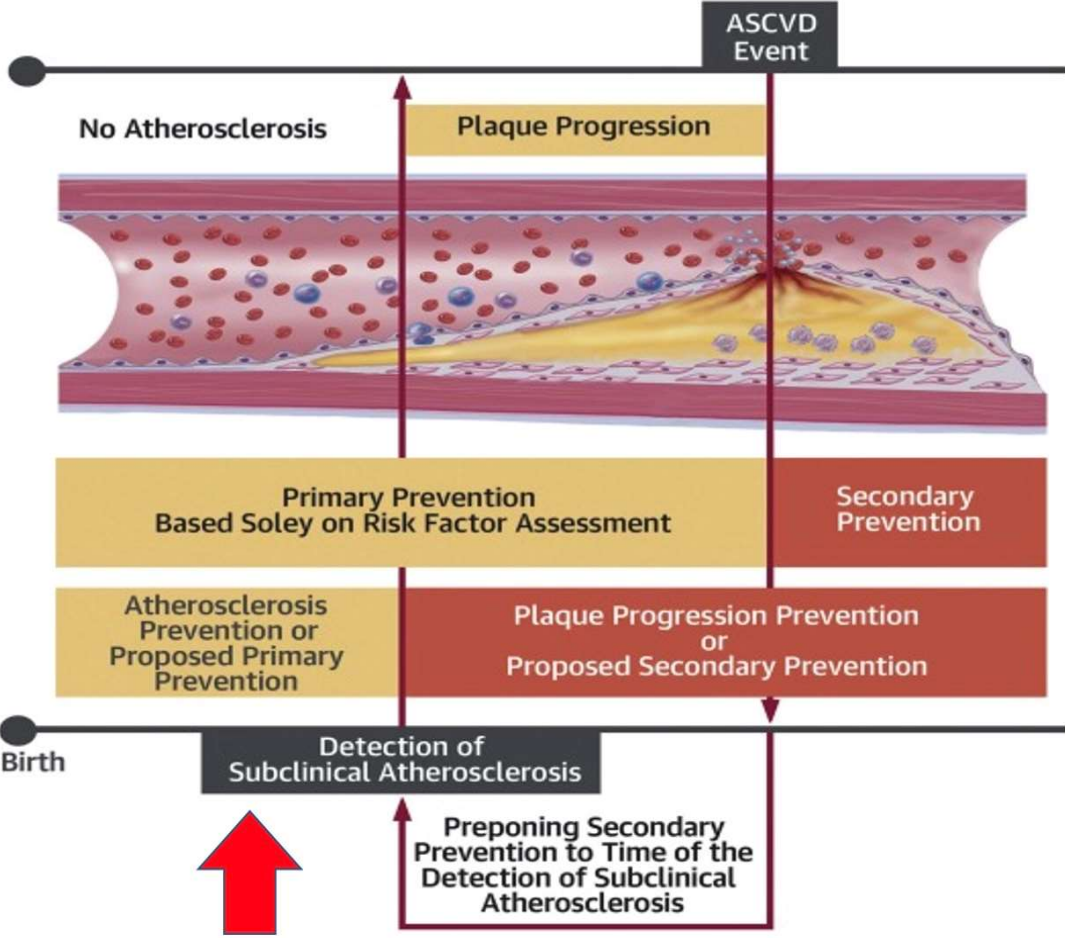
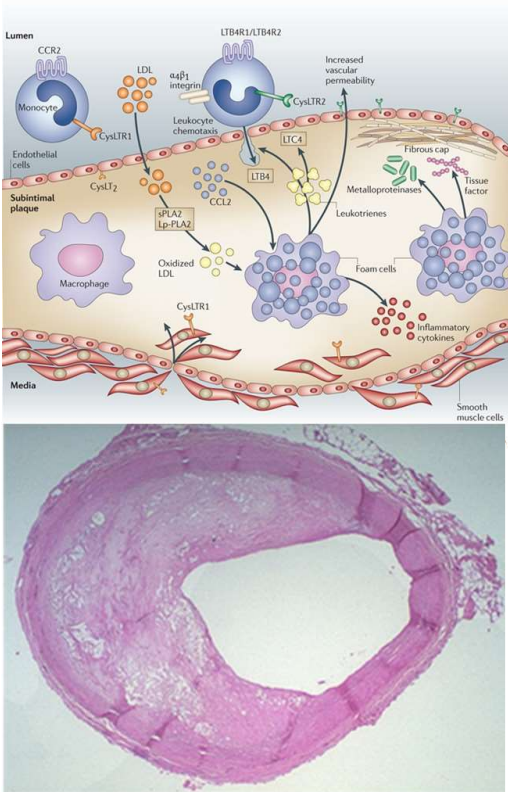
Full Professor

Internal Medicine

Head, Atherothrombotic Center



Lo sviluppo della malattia aterotrombotica è un lungo processo che inizia molti anni prima delle manifestazioni cliniche



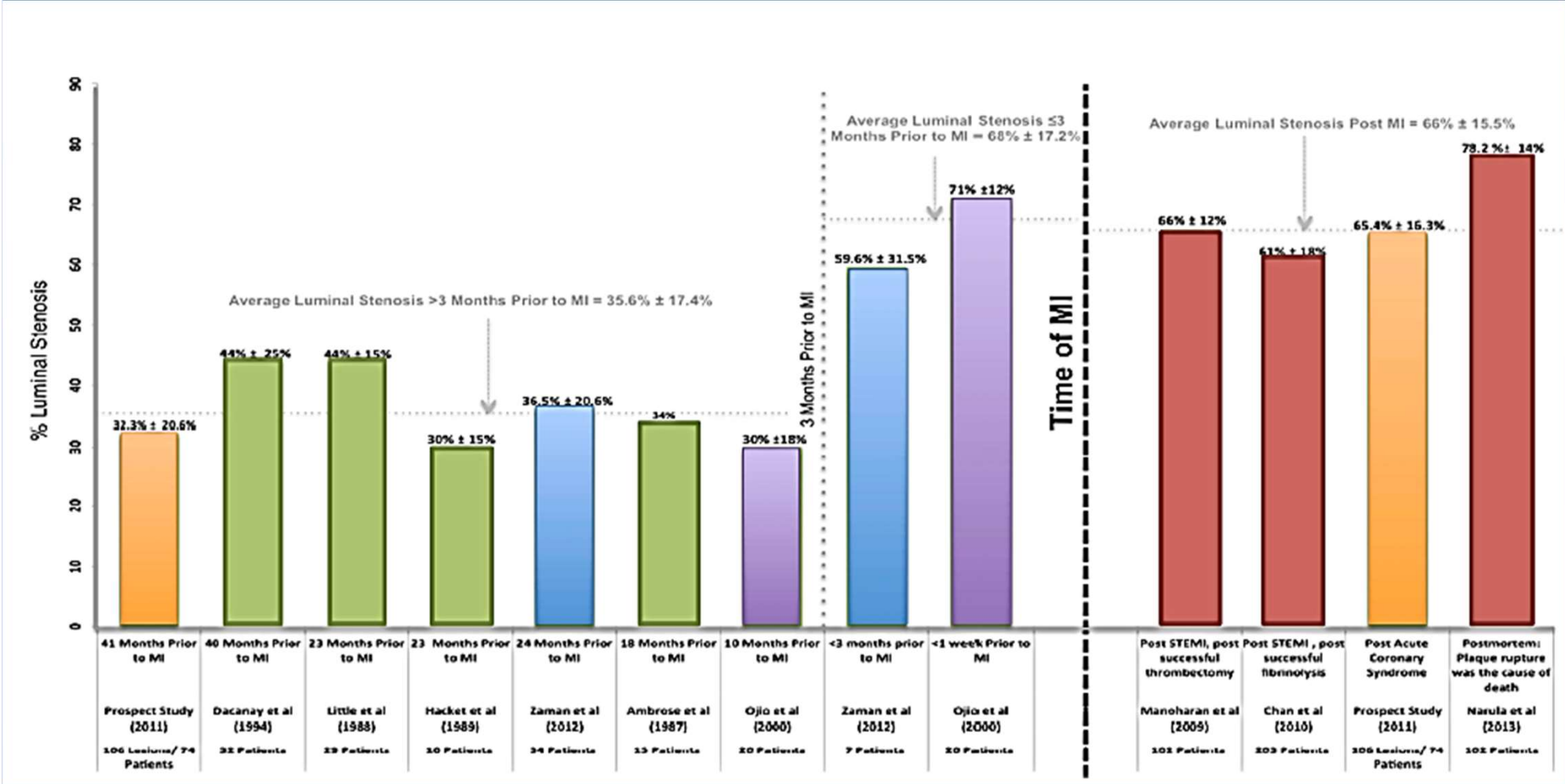
Natural History of Coronary Artery Disease

Current Practice: Primary and Secondary Prevention

Proposed Approach: Aimed at Halting Plaque Progression

Ahmadi, A. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(12):1608-17.

Lo sviluppo di un evento coronarico è dovuto a progressione della malattia coronarica che diviene improvvisamente significativa

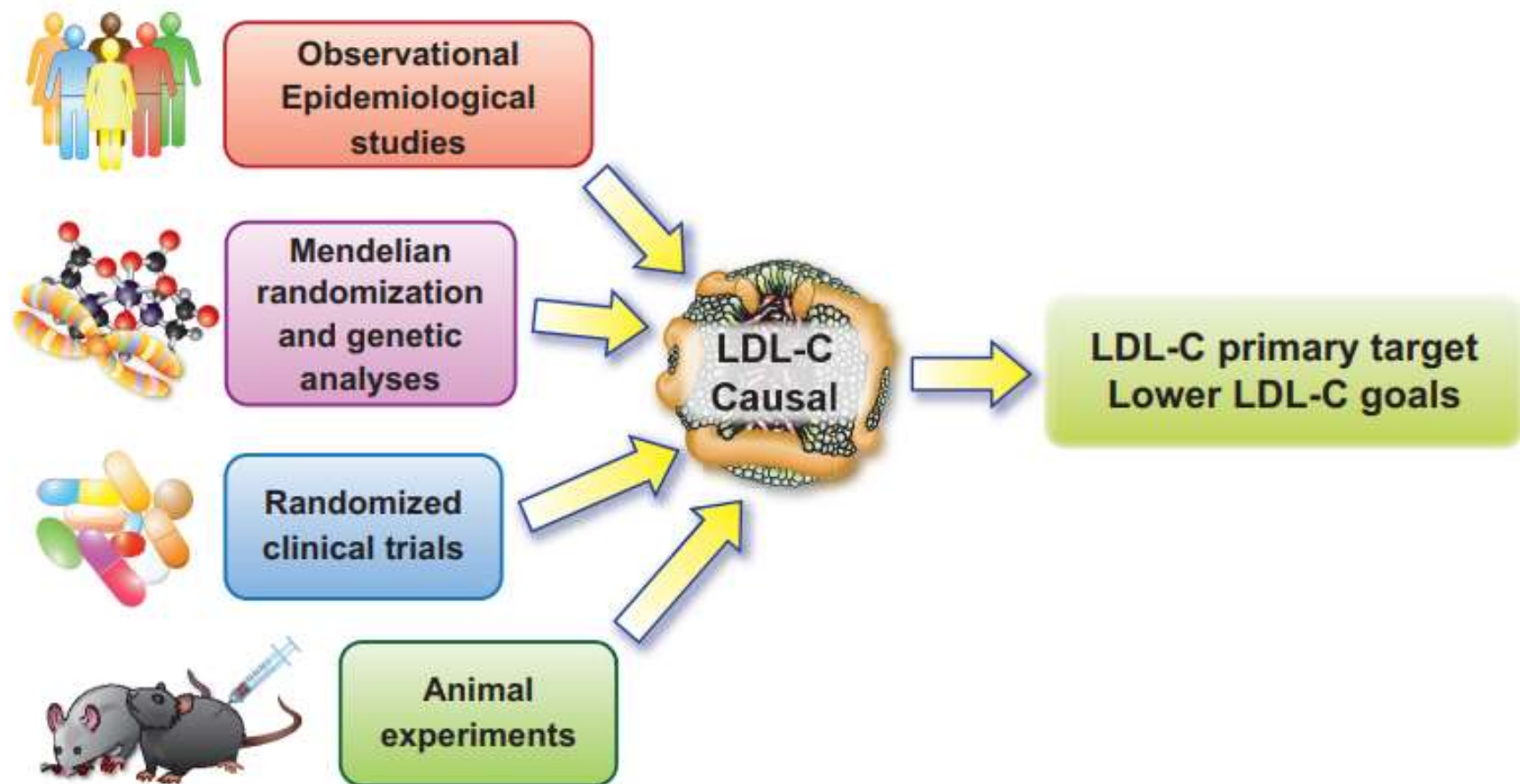


Man lives with

ATHEROSCLEROSIS

But dies from

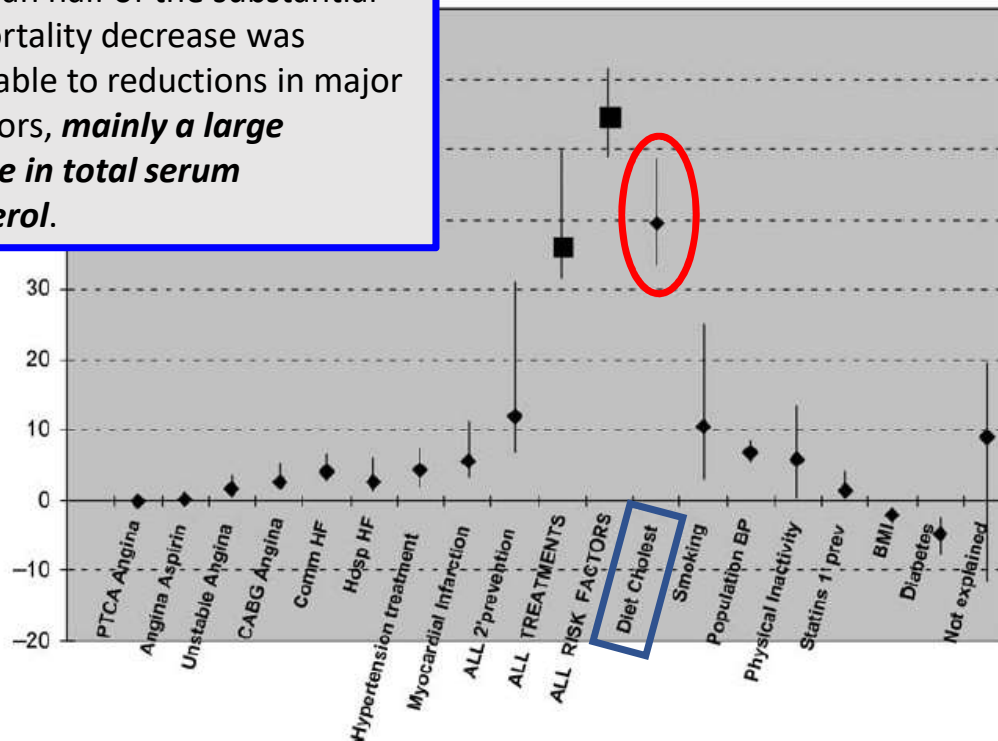
THROMBOSIS



Multiple lines of evidence showing **low-density lipoprotein cholesterol is causal for cardiovascular disease**. Data that have accrued from observational data, human genetic analyses, randomized clinical trial results, and animal experimentation in multiple species, **all concordantly support a causal contribution of low-density lipoprotein to atherosclerosis**.

Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002

More than half of the substantial CHD mortality decrease was attributable to reductions in major risk factors, *mainly a large decrease in total serum cholesterol.*



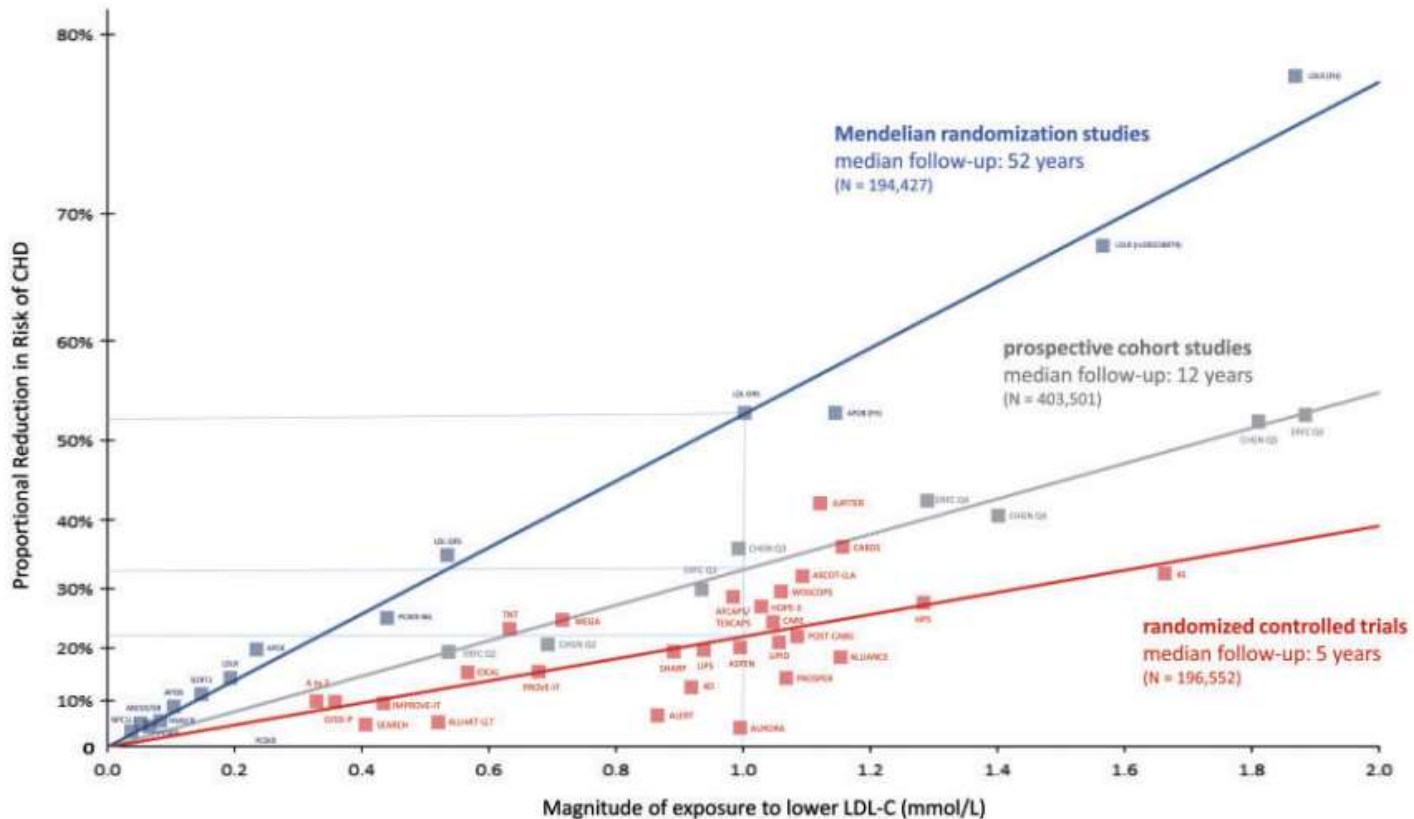
The proportional contributions of specific treatments and risk factor changes to the overall decrease in CHD mortality

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

« LDL-C it's a principal risk factor (cause) of a series cardiovascular diseases. We know that there are other extremely important risk factors we know about blood pressure, cigarette smoking, diabetes, inflammation, **but in the experimental models in the absence of LDL-C is virtually impossible to produce a plaque**»

Eugene Braunwald

The benefit of lowering LDL-C is cumulative



Log-linear association per unit change in LDL-C and the risk of cardiovascular disease as reported in meta-analyses of Mendelian randomization studies, prospective epidemiologic cohort studies, and randomized trials.

The increasingly steeper slope of the log-linear association with increasing length of follow-up time implies that LDL-C has both a causal and a cumulative effect on the risk of cardiovascular disease.

The proportional risk reduction (y axis) is calculated as $1 - \text{relative risk}$ (as estimated by the odds ratio in Mendelian randomization).

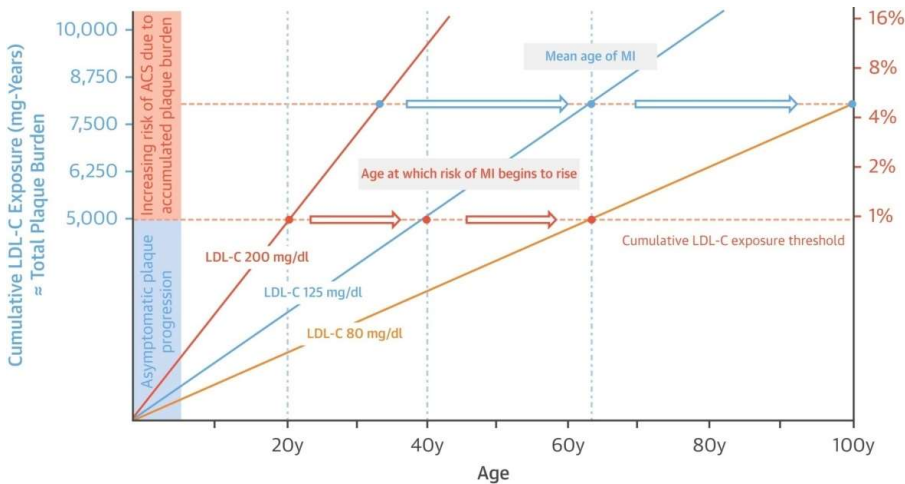
Braunwald's Corner

How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion

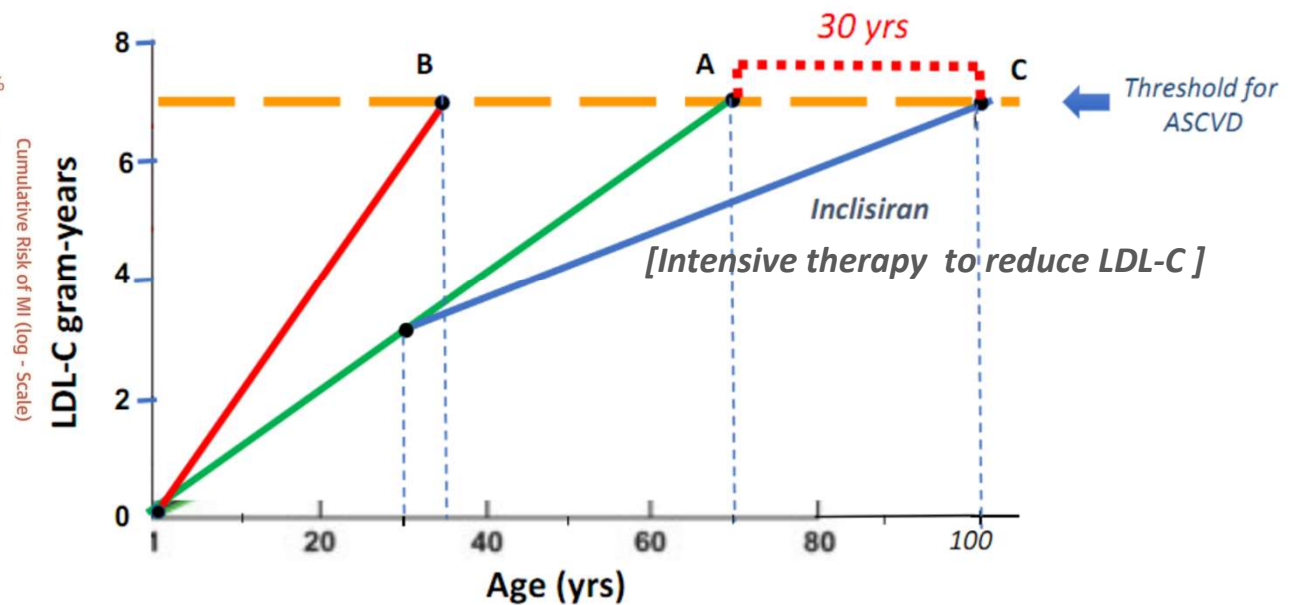
Eugene Braunwald ^{1,2*}

¹TIMI Study Group, Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Hale Building for Transformative Medicine, Suite 7022, 60 Fenwick 02115, USA; and ²Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Thus, both the *severity and duration of exposure to this risk factor* appear to be critical to determining the age at which clinical manifestations of vascular disease become apparent.



Cumulative LDL-C burden = [LDL-C] x age



The importance of duration of exposure to the risk factor

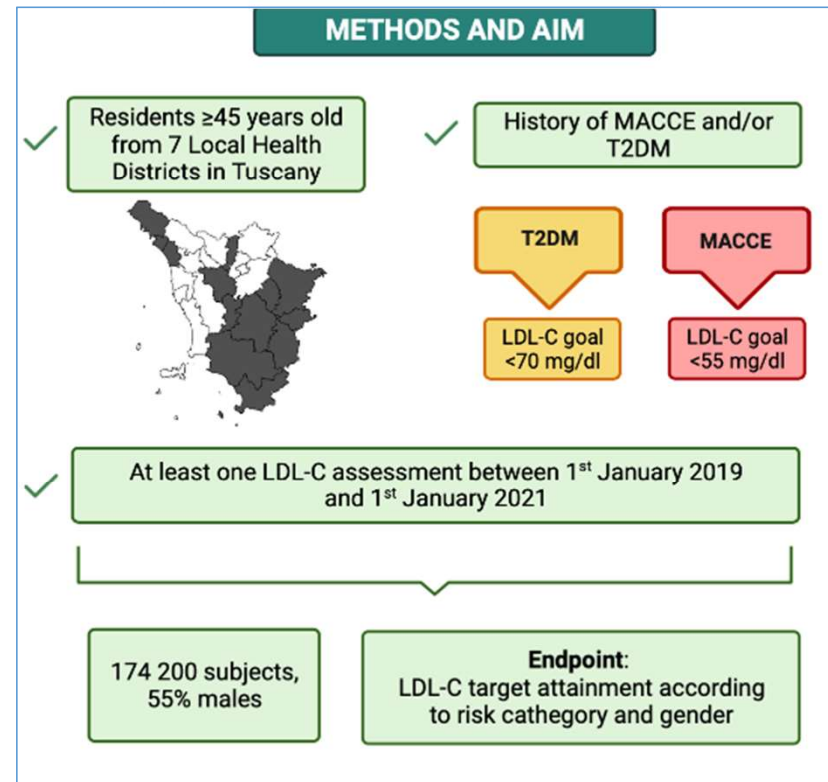
TOSCANA 2019-2021



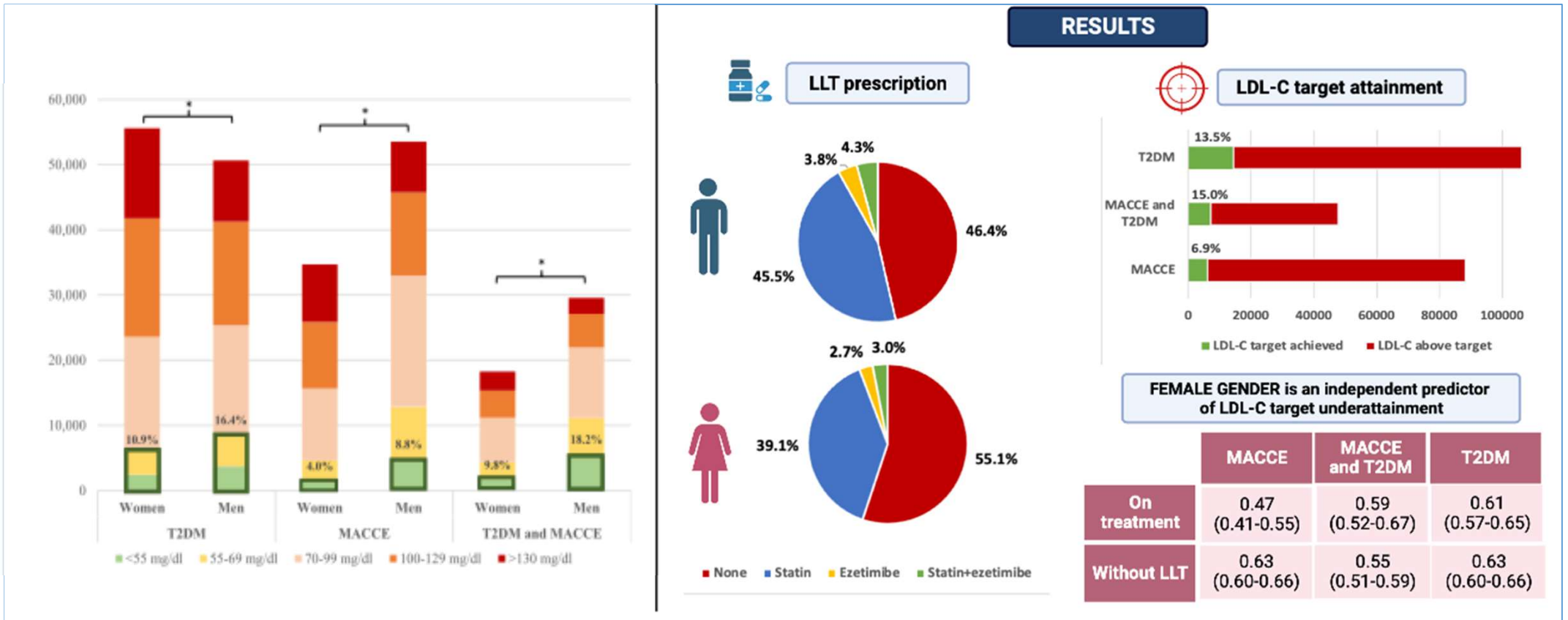
LDL-cholesterol target levels achievement in high-risk patients: An (un)expected gender bias



Martina Berteotti ^{a,*}, Francesco Profili ^b, Besmir Nreu ^c, Giancarlo Casolo ^d,
Alfredo Zuppiroli ^e, Edoardo Mannucci ^{a,c}, Rossella Marcucci ^a, Paolo Francesconi ^b



LDL-cholesterol target levels achievement in high-risk patients: an (un)expected gender bias

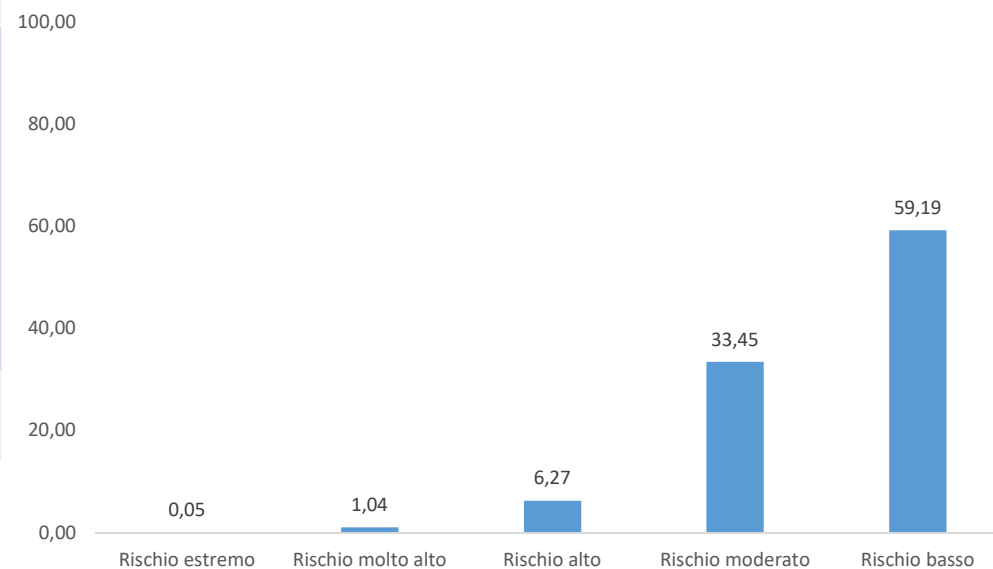


TOSCANA 2023

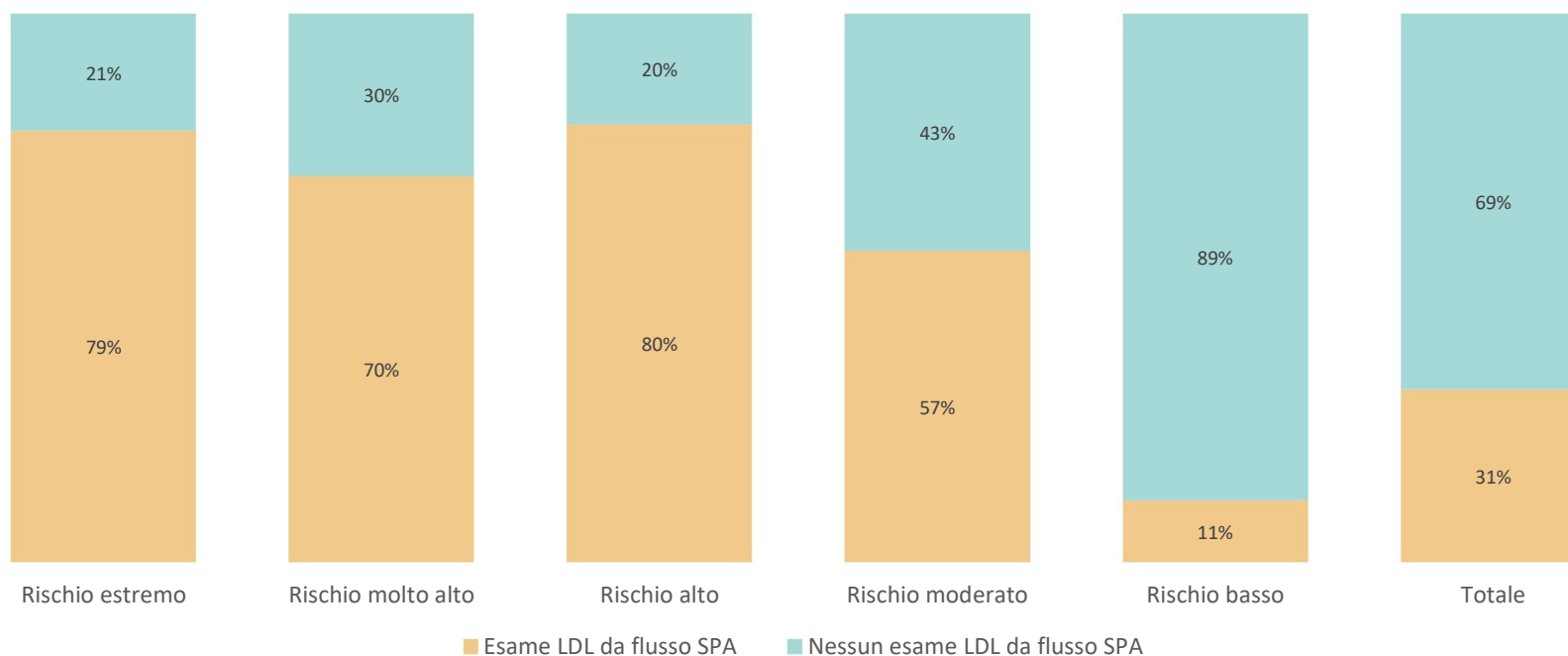
Composizione delle classi di rischio, definizione e numerosità, Toscana 2023

| | |
|---------------------------|---|
| RISCHIO ESTREMO | Diagnosi/dimissione per sindrome coronarica acuta E una per recidiva entro due anni dalla diagnosi di sindrome coronarica acuta avvenute prima dell'ultima rilevazione di colesterolo LDL |
| RISCHIO MOLTO ALTO | Presenza di MACCE precedente all'ultima rilevazione di colesterolo LDL O Valore eGFR <30 |
| RISCHIO ALTO | Diabete senza MACCE con più di 10 anni di malattia O Valore eGFR tra 30 e 59 |
| RISCHIO MODERATO | Diabete senza MACCE con meno di 10 anni di malattia O Ipertensione senza altri fattori di rischio E sesso maschile E età >40 anni O Ipertensione senza altri fattori di rischio E sesso femminile E età > 50 anni O Uomini over 55 O donne over 60 indipendentemente da altri fattori di rischio identificabili |
| RISCHIO BASSO | Uomini under 55 O donne under 60 Indipendentemente da altri fattori di rischio identificabili |

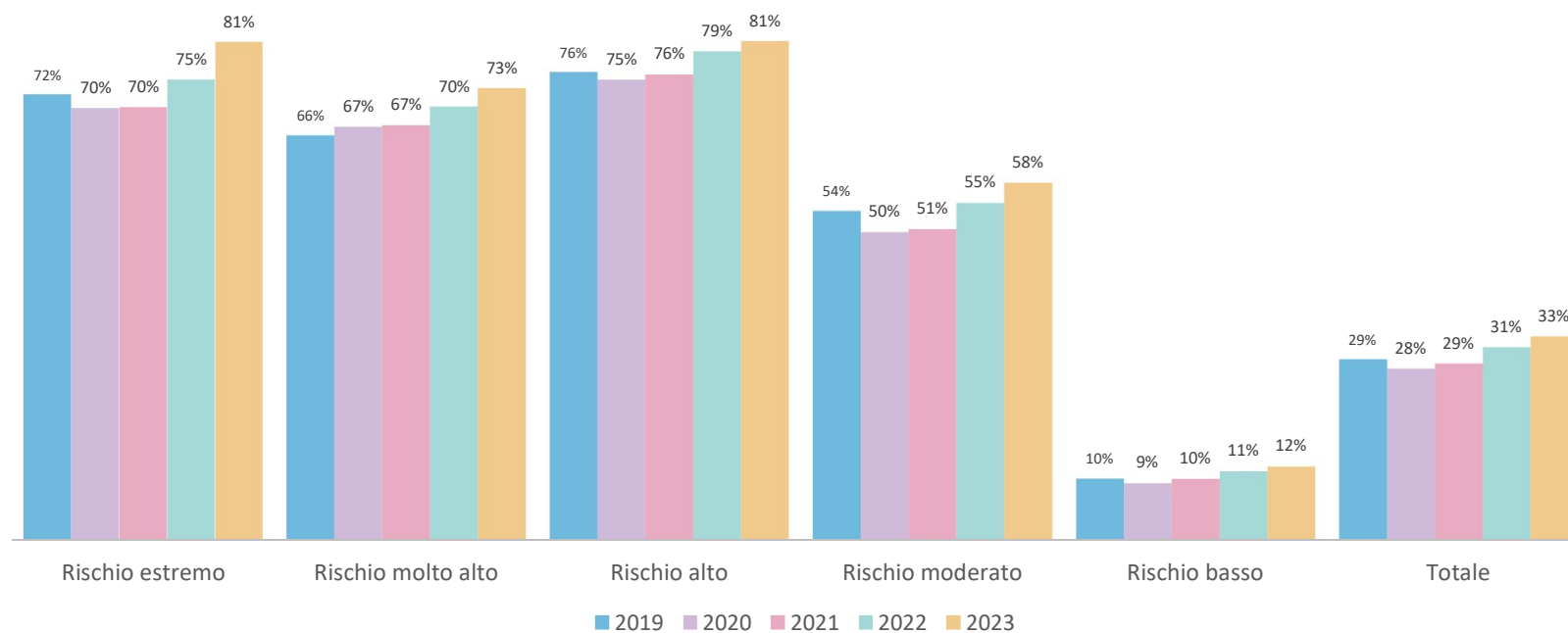
| gruppo | N |
|--------------------|-----------|
| Rischio estremo | 1.612 |
| Rischio molto alto | 35.903 |
| Rischio alto | 216.283 |
| Rischio moderato | 1.152.957 |
| Rischio basso | 2.040.128 |
| Totale | 3.446.883 |



Nel corso del 2023 i soggetti con almeno una rilevazione di colesterolo LDL in Regione Toscana registrati nel flusso delle prestazioni ambulatoriali sono stati **1.084.930** (31%). Dal grafico sottostante è possibile vedere anche la suddivisione per classe di rischio dei soggetti che hanno svolto l'esame. Si osserva una maggiore frequenza di controlli lipidici nei soggetti a rischio estremo, molto alto e alto, con valori intorno all'80%. Questa percentuale diminuisce progressivamente con il ridursi del rischio, fino a raggiungere l'11% nella classe a basso rischio.



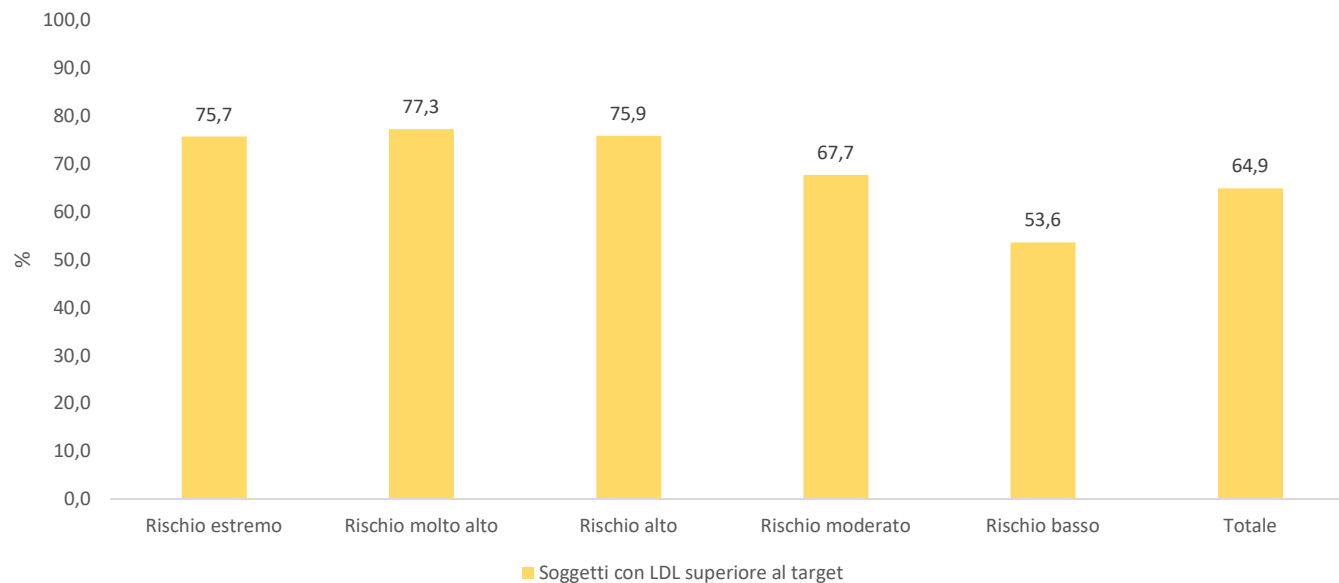
Proporzione di assistiti residenti nelle ASL di pertinenza dei laboratori selezionati una determinazione del colesterolo LDL nel corso dell'anno da flusso SPA per classe di rischio, Toscana 2019-2023



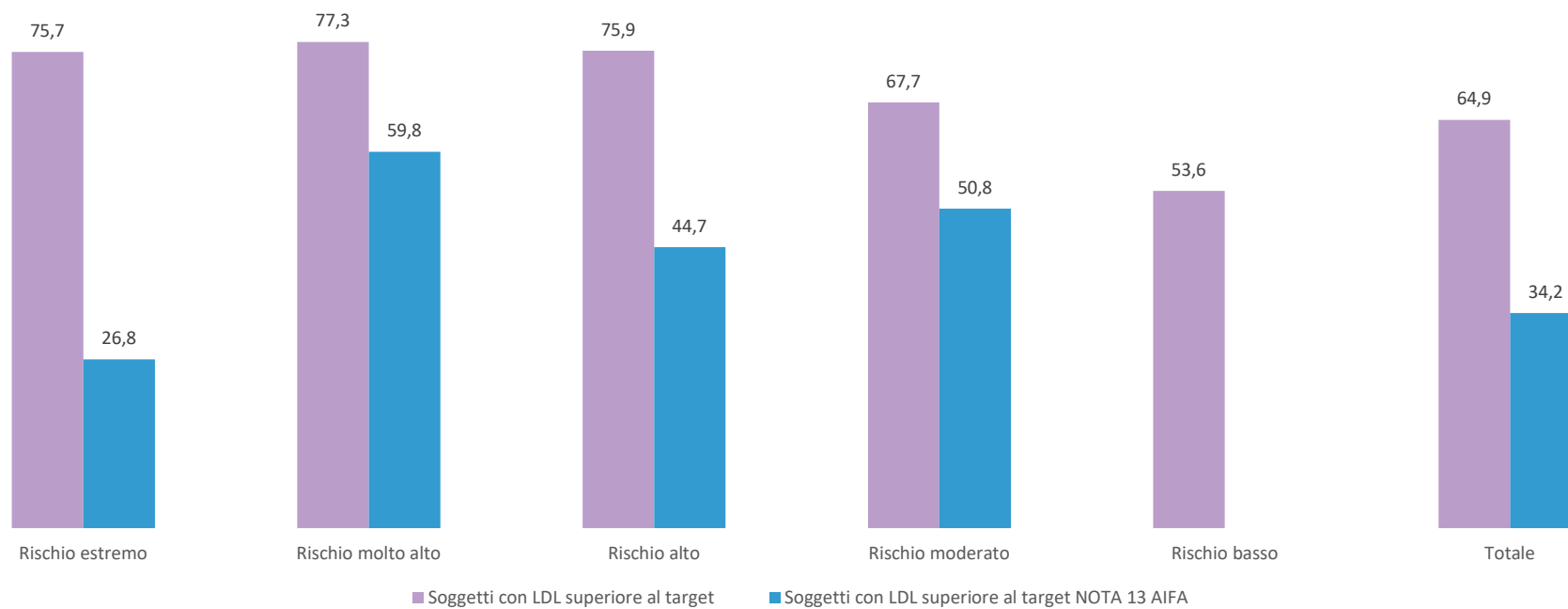
Distribuzione per classe di rischio e raggiungimento del valore target, Toscana 2023

Rischio **estremo**: LDL<**40** mg/dl
 Rischio **molto alto**: LDL<**55**mg/dl
 Rischio **alto**: LDL<**70**mg/dl
 Rischio **moderato**: LDL<**100**mg/dl
 Rischio **basso**: LDL<**116**mg/dl

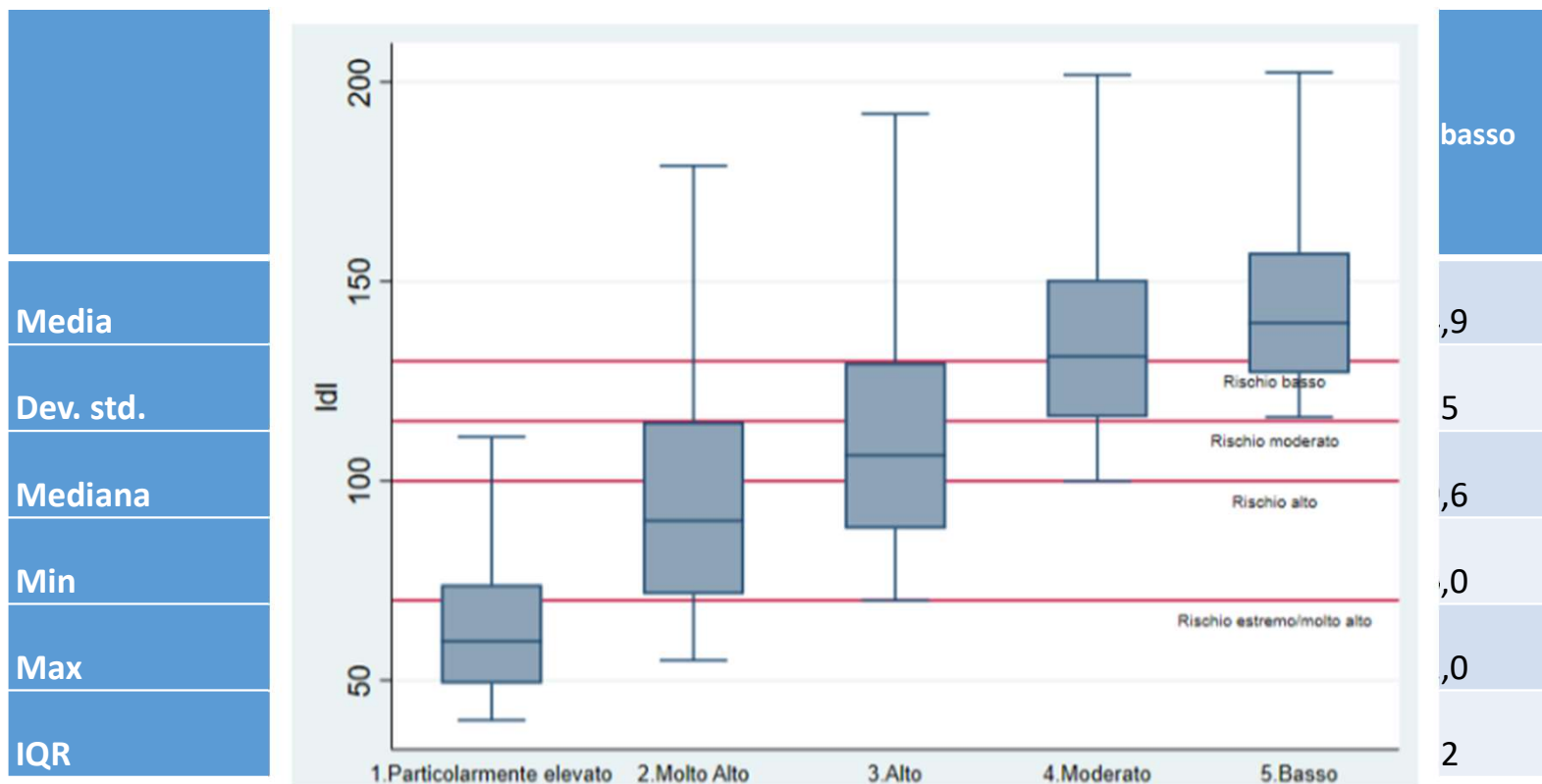
| Classe di rischio | Soggetti con LDL superiore al target | | Soggetti entro target | | Totale |
|--------------------|--------------------------------------|------|-----------------------|------|--------|
| | N | % | N | % | |
| Rischio estremo | 655 | 75,7 | 210 | 24,3 | 865 |
| Rischio molto alto | 12883 | 77,3 | 3785 | 22,7 | 16668 |
| Rischio alto | 99484 | 75,9 | 31585 | 24,1 | 131069 |
| Rischio moderato | 263352 | 67,7 | 125578 | 32,3 | 388930 |
| Rischio basso | 129278 | 53,6 | 111870 | 46,4 | 241148 |
| Totale | 505652 | 64,9 | 273028 | 35,1 | 778680 |



Distribuzione percentuale dei soggetti con valore del colesterolo LDL superiore al target per classe di rischio, Toscana 2023



Distribuzione del valore del colesterolo LDL nei soggetti non a target per classe di rischio, Toscana 2023



Media

Dev. std.

Mediana

Min

Max

IQR

basso

,9

5

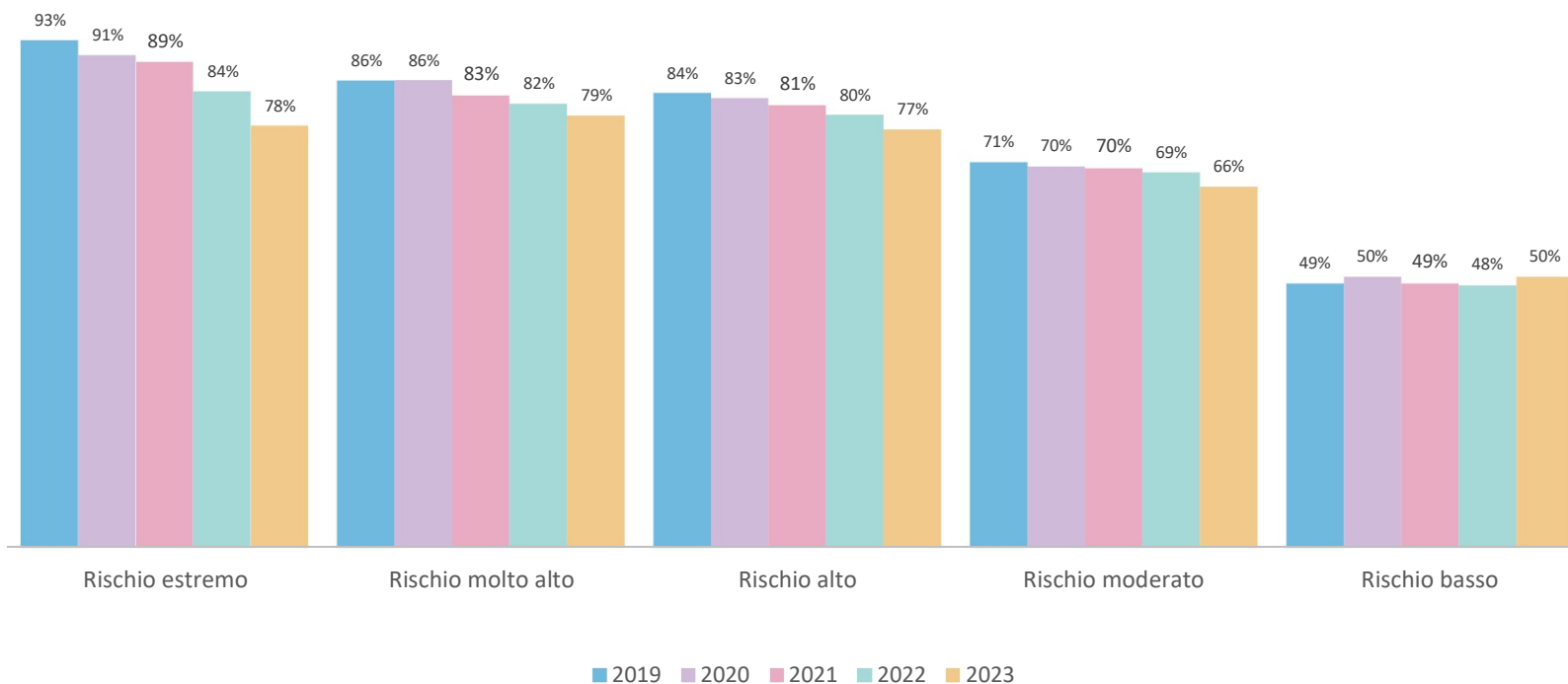
,6

,0

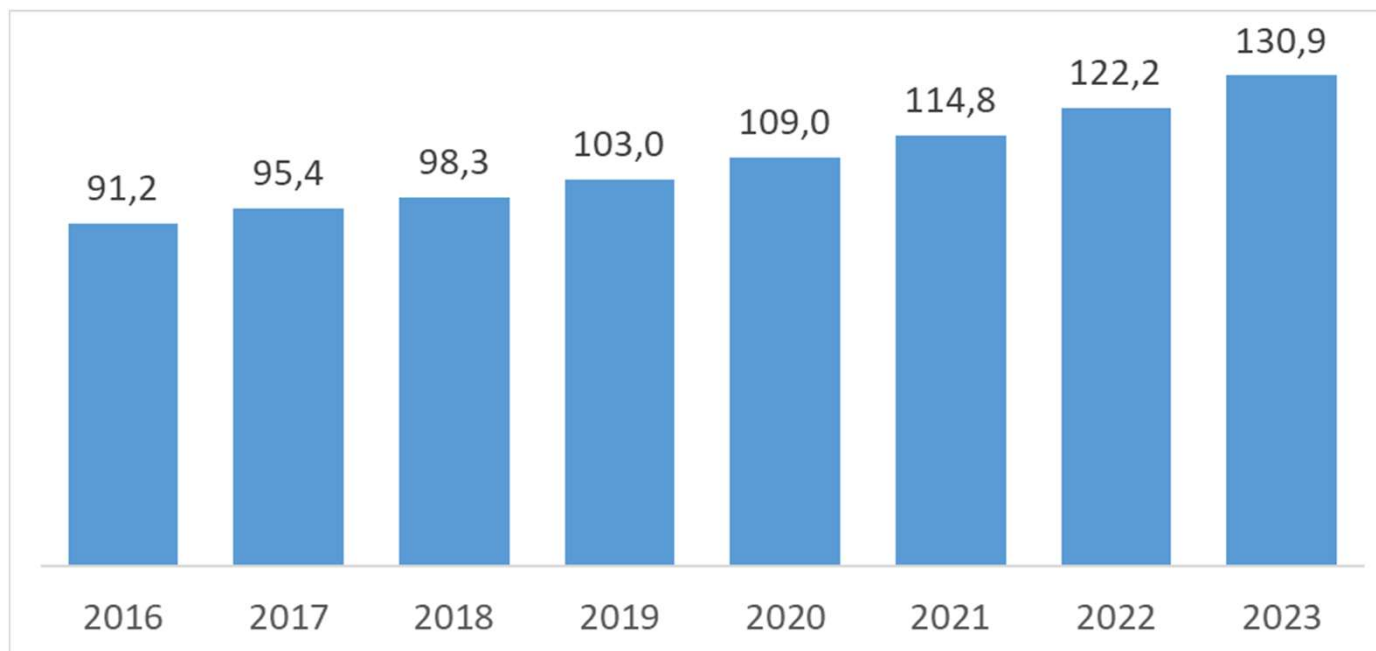
,0

2

Distribuzione percentuale dei soggetti residenti nelle ASL di pertinenza dei laboratori selezionati con valore del colesterolo LDL superiore al target per classe di rischio, Toscana 2019-2023



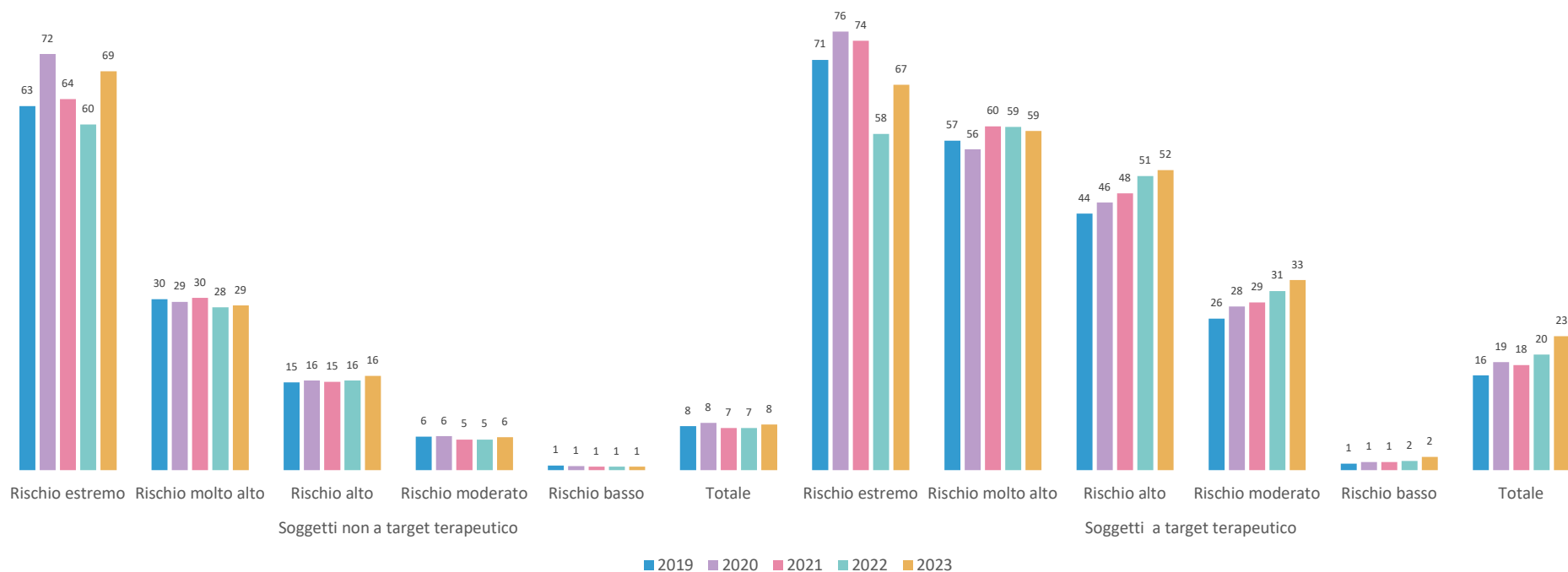
Consumo di ipolipemizzanti - DDD per 1.000 abitanti/die –



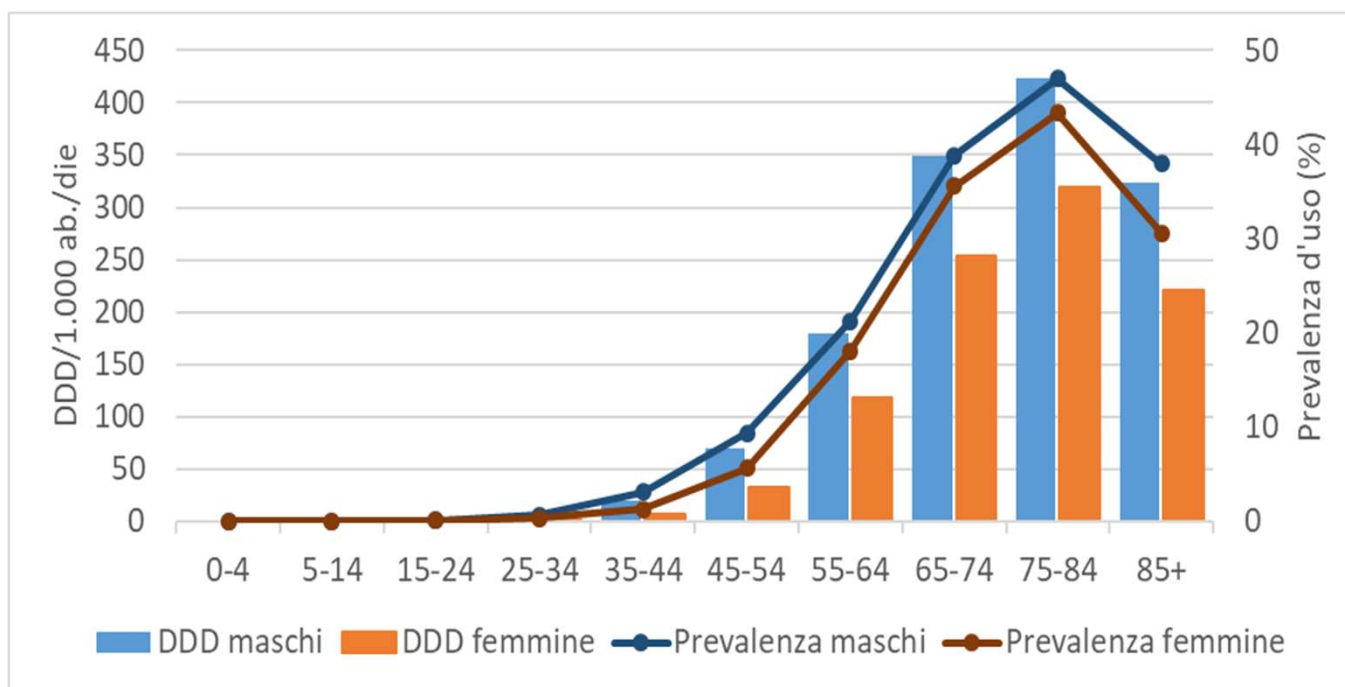
Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED

| Categoria terapeutica | DDD per 1.000 ab/die | Var. % 23-22 | Var. media % 23-16 |
|----------------------------|----------------------|--------------|--------------------|
| Statine da sole | 94,0 | +0,2 | +2,2 |
| Ezetimibe e statine (ass.) | 23,7 | +48,6 | +34,0 |
| Ezetimibe | 7,1 | +5,4 | +16,1 |
| Fibrati | 3,4 | +0,4 | +0,7 |
| Omega 3 | 1,5 | -9,6 | -0,7 |
| Inibitori PCSK9 | 1,0 | +53,1 | n.c. |
| Inibitori PCSK9 (siRNA) | 0,1 | n.c. | n.c. |

Trattamento con statine combinate in associazione con Ezetemibe (copertura >75% della posologia prevista) nei soggetti residenti nelle ASL di pertinenza dei laboratori selezionati per classe di rischio e raggiungimento del target terapeutico, Toscana 2019-2023



Consumo di ipolipemizzanti, per genere – DDD per 1.000 abitanti/die e prevalenza d'uso ogni 100 abitanti – Toscana, anno 2023 –



Fonte: ARS su dati flusso SPF, FED

Indicatori di aderenza al trattamento con farmaci ipolipemizzanti nella popolazione di età ≥45 anni – Valori ogni 100 pazienti in trattamento – Toscana, periodo 2019-2023 – Fonte: ARS su dati flussi SPF, FED

| Sesso | Età | Aderenza bassa | % 23-22 | % 23-19 | Aderenza alta | % 23-22 | % 23-19 |
|---------|-------|----------------|---------|---------|---------------|---------|---------|
| Maschi | 45-54 | 8,7 | -8,8 | -7,0 | 57,8 | +1,8 | +5,2 |
| | 55-64 | 8,7 | +12,8 | +3,5 | 58,4 | -2,0 | +1,9 |
| | 65-74 | 8,8 | +38,7 | -3,6 | 56,8 | -3,1 | +1,0 |
| Femmine | | | | | | | +0,9 |
| | | | | | | | -0,7 |
| | | | | | | | +1,9 |
| Totale | | | | | | | +9,7 |
| | | | | | | | +4,7 |
| | | | | | | | +12,4 |
| | | | | | | | +10,4 |
| | | | | | | | +8,2 |
| | | | | | | | +9,5 |
| | | | | | | | +5,9 |
| | | | | | | | +2,7 |
| | | | | | | | +6,4 |
| | | | | | | | +5,6 |
| | | | | | | | +5,0 |
| | | | | | | | +5,2 |

L'età non sembra essere un fattore determinante per i livelli di aderenza, considerando che la variazione dei valori è contenuta da una classe d'età all'altra. In generale, i maschi mostrano un livello di alta aderenza superiore rispetto alle femmine (57,7% vs 50,9%).

Il trend 2019-2023 mostra una netta diminuzione dei pazienti in trattamento con bassa aderenza (-9,2%) e un aumento di quelli con aderenza alta (+5,2%).

Questo trend è sostenuto in gran parte dalle donne, mentre tra gli uomini le variazioni dei due indicatori nel lungo periodo sono molto contenute.

Persistenza a un anno al trattamento con ipolipemizzanti nella popolazione di età ≥45 anni – Valori ogni 100 pazienti in trattamento – Toscana, periodo 2019-2023 –

Fonte: ARS su dati flussi SPF, FED

| Sesso | Età | 2023 | % 23-22 | %23-19 |
|---------|--------|------|---------|--------|
| Maschi | 45-54 | 68,9 | -3,5 | +1,3 |
| | 55-64 | 70,0 | -2,3 | -0,6 |
| | 65-74 | 71,0 | -2,9 | +4,1 |
| | 75-84 | 69,8 | +3,1 | +0,3 |
| | 85+ | 68,4 | +1,8 | -6,0 |
| | Totale | 70,1 | -1,6 | +1,2 |
| Femmine | 45-54 | 67,4 | +1,7 | +6,9 |
| | 55-64 | 67,7 | +0,4 | +7,4 |
| | 65-74 | 67,4 | +1,1 | +7,4 |
| | 75-84 | 64,2 | -0,6 | +6,1 |
| | 85+ | 68,8 | +1,3 | +3,3 |
| | Totale | 66,8 | +0,6 | +6,9 |
| Totale | 45-54 | 68,2 | -1,2 | +3,3 |
| | 55-64 | 68,8 | -0,9 | +3,0 |
| | 65-74 | 69,0 | -0,8 | +5,7 |
| | 75-84 | 66,5 | +0,9 | +3,3 |
| | 85+ | 68,7 | +1,4 | -0,1 |
| | Totale | 68,3 | -0,4 | +3,9 |

DATI POSITIVI

L'analisi del trend dei volumi di erogazione dei farmaci ipolipemizzanti negli ultimi 8 anni mostra **un generale aumento dei consumi**, in particolare dei due principi attivi atorvastatina e rosuvastatina, che comprendono le formulazioni con i dosaggi ad alta efficacia, capaci di ridurre di circa il 50% i livelli di colesterolo LDL. **È aumentato in modo significativo il consumo dei farmaci di associazione statine-ezetimibe e di solo ezetimibe.**

Questi andamenti sono in accordo con le indicazioni cliniche degli ultimi anni, formulate sulla base delle evidenze dalla letteratura scientifica che hanno dimostrato come il beneficio in termini clinici per il paziente aumenta con la riduzione dei livelli di colesterolo LDL. Ciò è vero sia per la popolazione che ha già sperimentato un evento cardiovascolare maggiore (infarto, ictus, arteriopatia periferica) sia per la popolazione ad alto rischio in prevenzione primaria. Si tratta quindi di dati confortanti perché saranno associati, nel follow-up, ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Il fatto, inoltre, che questa riduzione possa essere ottenuta utilizzando in modo maggiore le terapie di combinazione, che consentono una riduzione degli effetti collaterali e dei costi combinate ad una maggiore efficacia, è un successo delle campagne di informazione e sensibilizzazione del personale sanitario e della popolazione.

Parallelamente assistiamo anche ad un modesto aumento della sola ezetimibe, verosimilmente frutto della maggiore attenzione verso i livelli di colesterolo in chi ha intolleranza alle statine. Ricordiamo, ad esempio, che chi utilizza inibitori di PCSK9 ed è intollerante alle statine ha come condizione necessaria la presenza della terapia con ezetimibe.

Sarà interessante valutare se questo aumento dei consumi dei farmaci ipolipemizzanti si tradurrà (come dovrebbe) in una riduzione effettiva dei livelli di colesterolo LDL, prova del corretto ed appropriato impiego di tipo e dosaggio dei farmaci.

DATI NEGATIVI

Persiste una discrepanza di genere, con un **minor consumo di farmaci tra le donne rispetto agli uomini**.

Considerando che, dopo la menopausa, le donne hanno lo stesso rischio cardiovascolare degli uomini (e l'analisi si è focalizzata sulla popolazione over45enne) e che la loro prima causa di morte è la malattia cardiovascolare, il mancato miglioramento del gender gap nel consumo dei farmaci ipolipemizzanti indica la strada da seguire per la formazione del personale sanitario e per l'informazione della popolazione. Il ridotto peso corporeo medio delle donne rispetto agli uomini è una delle possibili cause di aumentata intolleranza alle statine, ma non tale da giustificare la discrepanza osservata. È necessario lavorare di più su questo aspetto, con campagne di informazione mirate alla popolazione femminile.

Inoltre **restano ancora basse l'aderenza e la persistenza alla terapia con ipolipemizzanti** e questo rischia di vanificare gli sforzi che il sistema sanitario sta facendo. La riduzione del rischio di eventi cardiovascolari associata alla riduzione del colesterolo LDL è frutto solo di una terapia cronica, che si mantiene nel tempo: iniziare una terapia efficace ed interromperla, significa pagare un costo senza ottenere un beneficio. Anche su questo è cruciale un intervento di informazione/formazione su popolazione e personale sanitario.

...che facciamo?...

UTILITA' del PERCORSO di presa in carico



- identificazione della molecola e del dosaggio più adeguato che si stima sia necessario al raggiungimento del target terapeutico;
- valutazione sul profilo di rischio del singolo di quale potrà essere il trattamento di combinazione più efficace (statine, ezetimibe, AB);
- valutazione di soggetti che presumibilmente dovranno essere selezionati per l'indicazione a trattamento con PCSK9i o siRNA;
- istruzione sulle modalità di assunzione della terapia, sul significato di "quella" cura e sui motivi che ne rendono necessaria la prosecuzione a tempo indeterminato;
- valutazione del rischio di cattiva aderenza sia in termini di interruzione della assunzione che di riduzione del dosaggio.

-Sanità di INIZIATIVA

-RETE delle DISLIPIDEMIE

Modello di percorso **AMBULATORIO**

DISLIPIDEMIE



Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi

S.O.D. Malattie Aterotrombotiche

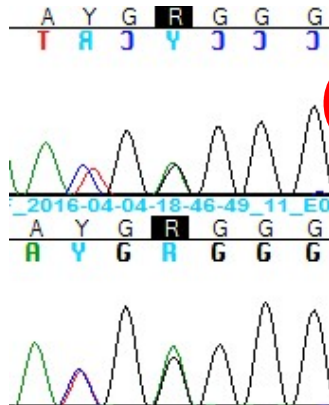
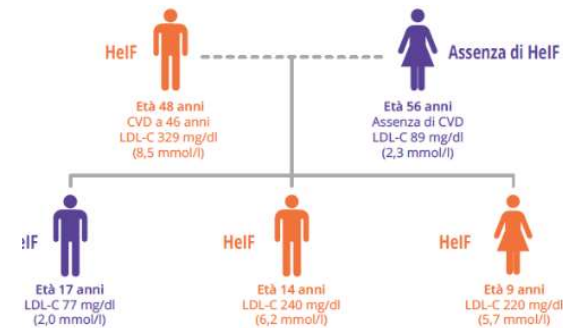
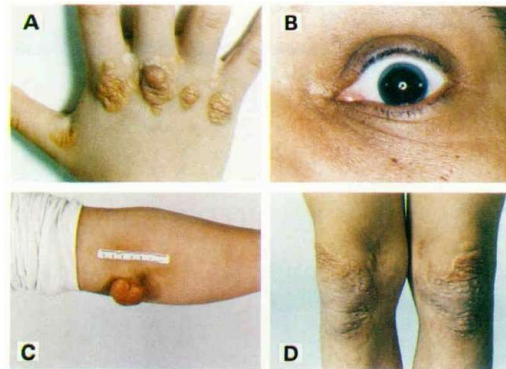
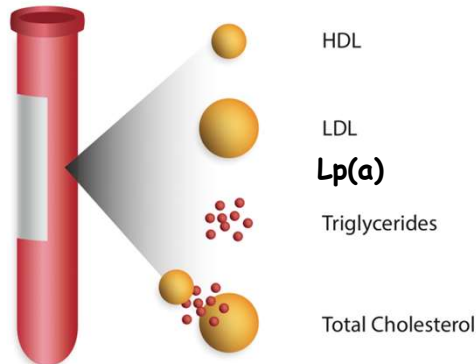
Direttrice: Prof. Rossella Marcucci



Diagnostic workup for FH

Lipid profile and medical examination

Personal and family CVD history



Genetic analysis

Dutch Score 6-8 Dutch Score >8
(Probable FH)

Definitive FH diagnosis

Cascade screening

MEDICO

- Controlla la documentazione e visita il pz
- Aggiorna la scheda medica
- Compila le ricette per gli EE e per il controllo successivo
- Termina con la compilazione del PT da inviare alla farmacia

INFERMIERE

- Educazione sanitaria
- Somministrazione farmaco
- Registrazione della somministrazione
- Prenotazione visita di controllo

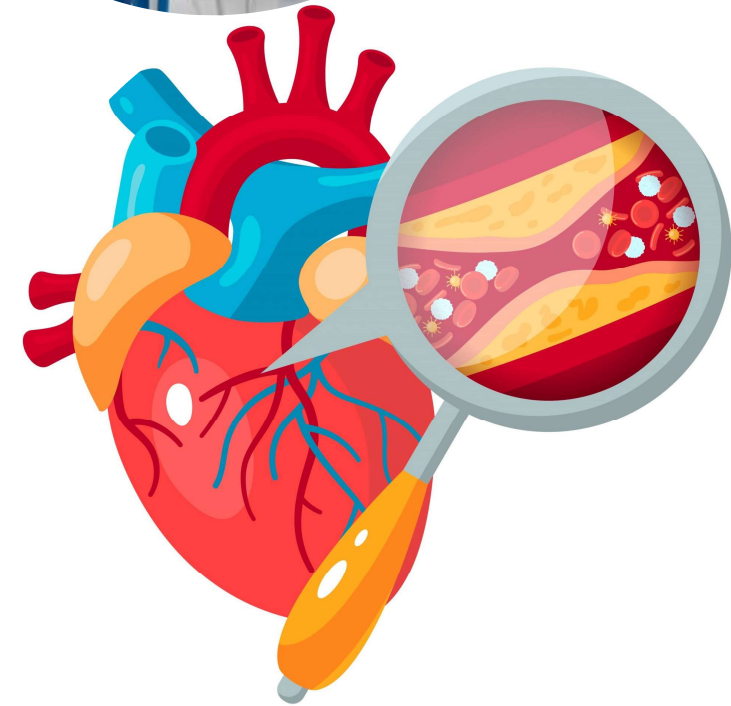


CONTINUO AGGIORNAMENTO IN MATERIA DISLIPIDEMIE

FORMAZIONE
RICERCA

OTTIMIZZAZIONE della 'CURA'

PRESA IN CARICO!!



2024

2025



ANALISI GAP & KEY MILESTONES

Survey analysis e report Steering Committee (UniFI-ARS-Novartis)

113 Responders - 150k+ assistiti



AMPLIFICAZIONE IMPEGNO

Ingaggio Consiglio Regionale - misurazione cLDL & Lp(a)

~200 test



IMPLEMENTAZIONE

Progetto Pilota ConCura

1 Hub Careggi + 10 CdS

Cosa è emerso dall'indagine e quali azioni sono attese



1. **Sanità di iniziativa** sul controllo del rischio è la principale soluzione in pazienti ASCVD
2. **SPEC: cartella clinica condivisa** con MMG e/o accesso facilitato al FSE
3. **MMG: richiesta «alert automatici»** in base a necessità di effettuare il controllo lipidico

Risultato



Analisi e proposte di miglioramento per il percorso di cura del paziente con ipercolesterolemia in Toscana: il punto di vista dei medici

A cura di:

Zimmitti S, Francesconi P, Marini C, Mannucci E, Marcucci R.

Evento di screening istituzionale cLDL & LP(a)

- Conferenza stampa risultati partnership UniFI-ARS-Novartis 2021-2024
- Validazione “use case” per testare il nuovo modello di presa in carico pts dislipidemic

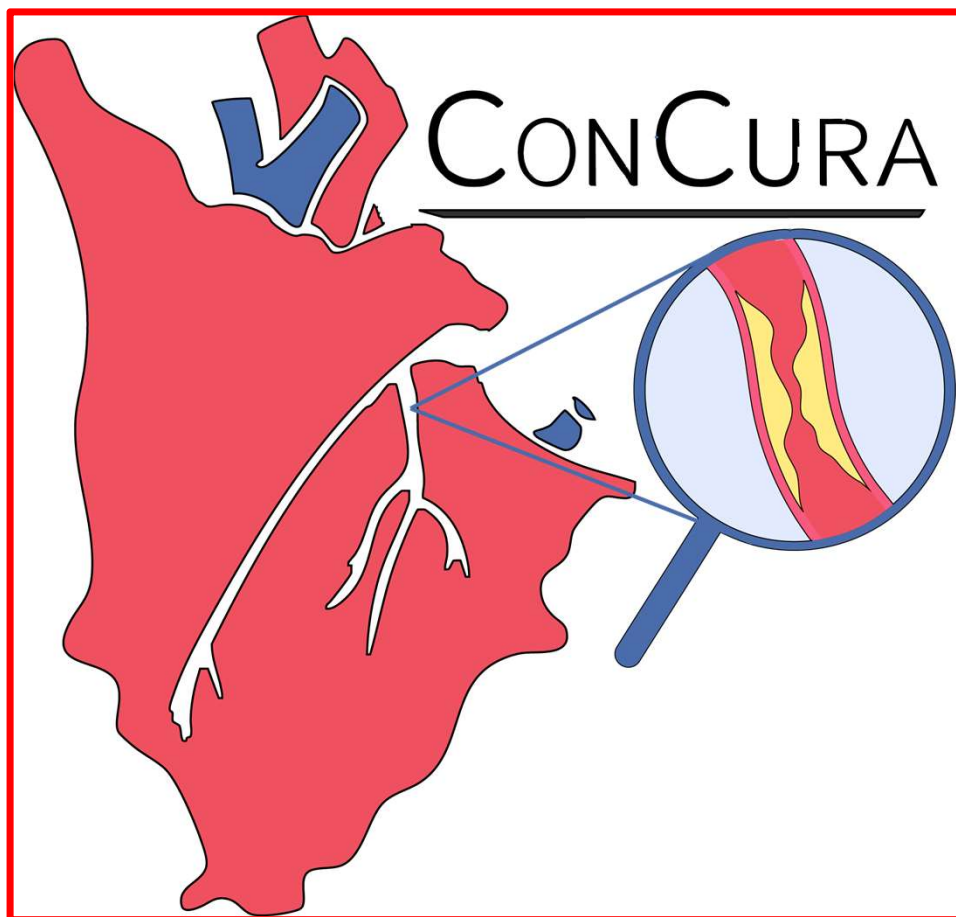


Progetto Pilota (1 Top Account - 10 CdS)

- Formazione e aggiornamento LG delle figure di territorio (MMG e Inf.)
- Incremento flussi in-bound di pazienti ad **alto rischio non controllati** con terapie ipolipemizzanti
- Incremento flussi out-bound per la gestione H-T



Test modello operativo e soluzioni per finalizzare PDTA - cLDL e LP(a)



PI: prof.ssa Rossella MARCUCCI

DMSC, Dipartimento Medicina Sperimentale e
Clinica, UNIFI

Con il contributo non condizionante di NOVARTIS