I QUADERNI DI quotidianosanità.it

20

ATTI DEL CONVEGNO MERIDIANO CARDIO

NUOVE PROSPETTIVE NELLA PREVENZIONE SECONDARIA CARDIOVASCOLARE

FOCUS IPERCOLESTEROLEMIA

Quotidiano Sanità edizioni

I QUADERNI DI quotidianosanità.it

20

ATTI
DEL CONVEGNO
MERIDIANO
CARDIO

NUOVE PROSPETTIVE NELLA PREVENZIONE SECONDARIA CARDIOVASCOLARE

FOCUS IPERCOLESTEROLEMIA

Quotidiano Sanità edizioni

COLLANA

I QUADERNI DI **quotidianosanità.it**

Supplemento a
quotidianosanità.it
Quotidiano online
d'informazione sanitaria.

QS Edizioni srl
Via Boncompagni, 16
00187 - Roma
Tel. (+39) 02.28.17.26.15
info@qsedizioni.it
iscrizione al ROC n. 23387
iscrizione Tribunale di Roma
n. 115/3013 del 22/05/2013

Direttore responsabile
Cesare Fassari

Direttore editoriale
Francesco Maria Avitto

Direttore generale
Ernesto Rodriquez

I diritti di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento totale
o parziale con qualsiasi mezzo sono
riservati per tutti i Paesi.

Roma, marzo 2019

Quotidiano Sanità edizioni

www.qsedizioni.it
www.quotidianosanità.it

Indice

PREFAZIONE

7 Nuove prospettive nella prevenzione secondaria cardiovascolare: focus sull'ipercolesterolemia
Maria Rizzotti

INTRODUZIONE

8 Obiettivi del progetto Meridiano Cardio edizione 2018
Daniela Bianco

PRIMA PARTE
L'EPIDEMIOLOGIA

11 1. Il quadro delle malattie cardiovascolari e le dimensioni dell'ipercolesterolemia
Luigi Palmieri

15 2. Epidemiologia attesa, ricorrenza degli eventi cardiovascolari e risparmio possibile grazie alle nuove opzioni terapeutiche
Claudio Ceconi

SECONDA PARTE
I BISOGNI INSODDISFATTI NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON IPERCOLESTEROLEMIA E INNOVAZIONI TERAPEUTICHE PER MIGLIORARE LA QUALITÀ DELLE CURE

20 1. Gli unmet needs dei pazienti ipercolesterolemici in prevenzione secondaria, innovazioni terapeutiche e integrazione ospedale-territorio
Marcello Arca

23 2. Il rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria: strategie per ampliare le opzioni terapeutiche del paziente
Pasquale Perrone Filardi

26 3. Le sfide dell'ipercolesterolemia: obiettivi raggiunti e criticità da risolvere
Domenico Gabrielli

28 4. Gli indicatori del Programma Nazionale Esiti
Mario Braga

Indice

TERZA PARTE
IMPATTO SOCIO-ECONOMICO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA E SPESA DEL SSN PER I TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

FOCUS

32 **Accesso e sostenibilità delle terapie con PCSK9i**
Federico Spandonaro

41 **Le ricadute delle malattie cardiovascolari in ambito previdenziale**
Raffaele Migliorini

FOCUS

42 **I costi sanitari e sociali dell'ipercolesterolemia in prevenzione secondaria: valutazione degli outcome e definizione della popolazione in prevenzione secondaria per evento cardiovascolare RWD**
Francesco Saverio Mennini

QUARTA PARTE
ESPERIENZE DI PRESA IN CARICO DEI PAZIENTI IPERCOLESTEROLEMICI IN PREVENZIONE SECONDARIA

50 1. **L'esperienza della regione Lombardia**
Stefano Carugo

52 2. **L'esperienza della regione Piemonte**
Giuseppe Musumeci

55 3. **L'esperienza della regione Lazio**
Furio Colivicchi

56 4. **Presa in carico del paziente dopo un evento cardiaco: una rete assistenziale con maglie troppo larghe**
Sabrina Nardi

PREFAZIONE

Nuove prospettive nella prevenzione secondaria cardiovascolare: focus sull'ipercolesterolemia

Maria Rizzotti
Membro 12ª Commissione Igiene e sanità del Senato

L'iniziativa Meridiano Cardio alimenta un dibattito importante sulle malattie cardiovascolari e sulla evoluzione del percorso di prevenzione e cura dei pazienti che devono restare sempre al centro nelle scelte di politica sanitaria ed economica.
Le malattie cardiovascolari continuano ad essere, anche nel nostro Paese, la prima causa di morte e la seconda causa di anni di vita sana perduti per disabilità e morte prematura.
Infatti se la mortalità a 30 giorni è diminuita significativamente, denotando una grande capacità di gestire l'emergenza urgenza, altrettanto non è accaduto per la mortalità dopo i 30 giorni, segno che i pazienti dopo essere stati dimessi si perdono nel follow up e non vengono monitorati in maniera adeguata in un percorso di prevenzione secondaria che è cruciale per poter evitare il manifestarsi di un secondo evento acuto.
In questi anni molto è stato fatto a livello di prevenzione e organizzazione del sistema in emergenza urgenza, ma si può fare molto di più soprattutto nella presa in carico del paziente dopo un evento acuto.
È necessario compiere sforzi maggiori anche in ambito di prevenzione primaria, agendo sugli stili di vita e i fattori di rischio, per evitare che le persone si ammalino. I fattori di rischio associati a queste malattie sono molteplici, non solo fumo, alcool, sedentarietà, ma anche i livelli di colesterolo che hanno un ruolo fondamentale per scongiurare il verificarsi di eventi cardiovascolari, anche se i pazienti ancora sono poco attenti al controllo di questi livelli: occorre quindi informare e formare i pazienti sull'importanza del controllo dell'ipercolesterolemia e sull'importanza di essere aderenti alle terapie. La classe medica, sia medici specialisti che delle cure primarie, svolge un ruolo fondamentale per una migliore gestione basata sul profilo di rischio dell'individuo.
Percorsi di presa in carico strutturati monitorati attraverso indicatori specifici e le nuove terapie ipolipemizzanti consentono di migliorare in modo significativo la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie.

INTRODUZIONE

Obiettivi del progetto Meridiano Cardio Edizione 2018

Daniela Bianco
Partner e Responsabile Health Care,
The European House-Ambrosetti

Il 24 ottobre 2018 si è tenuta la seconda edizione del Forum Meridiano Cardio sul tema della prevenzione secondaria cardiovascolare con un focus sull'ipercolesterolemia.
L'iniziativa Meridiano Cardio, nata nel 2016 per alimentare il dibattito e le riflessioni sul tema delle patologie cardiovascolari con un focus sulle cardiopatie ischemiche, è realizzata grazie al sostegno incondizionato di Amgen.
Nella prima edizione sono stati analizzati i numeri e gli impatti economici delle cardiopatie ischemiche, che rappresentano ancora la prima causa di morte all'interno delle malattie cardiovascolari (prima causa di morte nel mondo occidentale). Tra i fattori di rischio ambientali delle cardiopatie ischemiche, tra cui il fumo, il diabete, l'ipertensione, l'obesità, emerge come fattore più importante l'ipercolesterolemia. Tutti i trial clinici dimostrano che chi ha ipercolesterolemia ha un odds ratio 3,6 volte superiore di sviluppare coronaropatie rispetto alla popolazione normale. Emerge la necessità quindi di attivare azioni per migliorare la conoscenza e la consapevolezza dell'importanza del monitoraggio dell'ipercolesterolemia tra pazienti e comunità medico-scientifica e la definizione di percorsi strutturati di diagnosi e gestione per migliorare il trattamento dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare e quindi ridurre gli impatti economici dei costi sanitari e non sanitari.
Nel corso del 2017/2018 Meridiano Cardio ha proseguito il dibattito con la comunità medico-scientifica di riferimento a livello di esperienze locali. Sono stati organizzati workshop regionali per discutere i modelli organizzativi esistenti e le evidenze scientifiche in termini di outcome di salute grazie al trattamento con nuove terapie ipolipemizzanti in prevenzione secondaria. I risultati di questi workshop sono confluiti nella seconda edizione del Forum nazionale e sono ripresi in questo quaderno. Il Forum Meridiano Cardio del 24 ottobre ha riunito economisti, clinici ed istituzioni per condividere le loro esperienze concrete, le criticità organizzative e di accesso ai nuovi farmaci. Sono state condivise le modalità con cui si possono superare tali criticità e i gap informativi esistenti tra cittadini e medici, e sono state individuate le priorità di intervento per una gestione più efficace per il paziente e più appropriata e sostenibile per il sistema sanitario.

PRIMA PARTE

L’epidemiologia

PRIMA PARTE L'EPIDEMIOLOGIA

1. IL QUADRO DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI E LE DIMENSIONI DELL'IPERCOLESTEROLEMIA

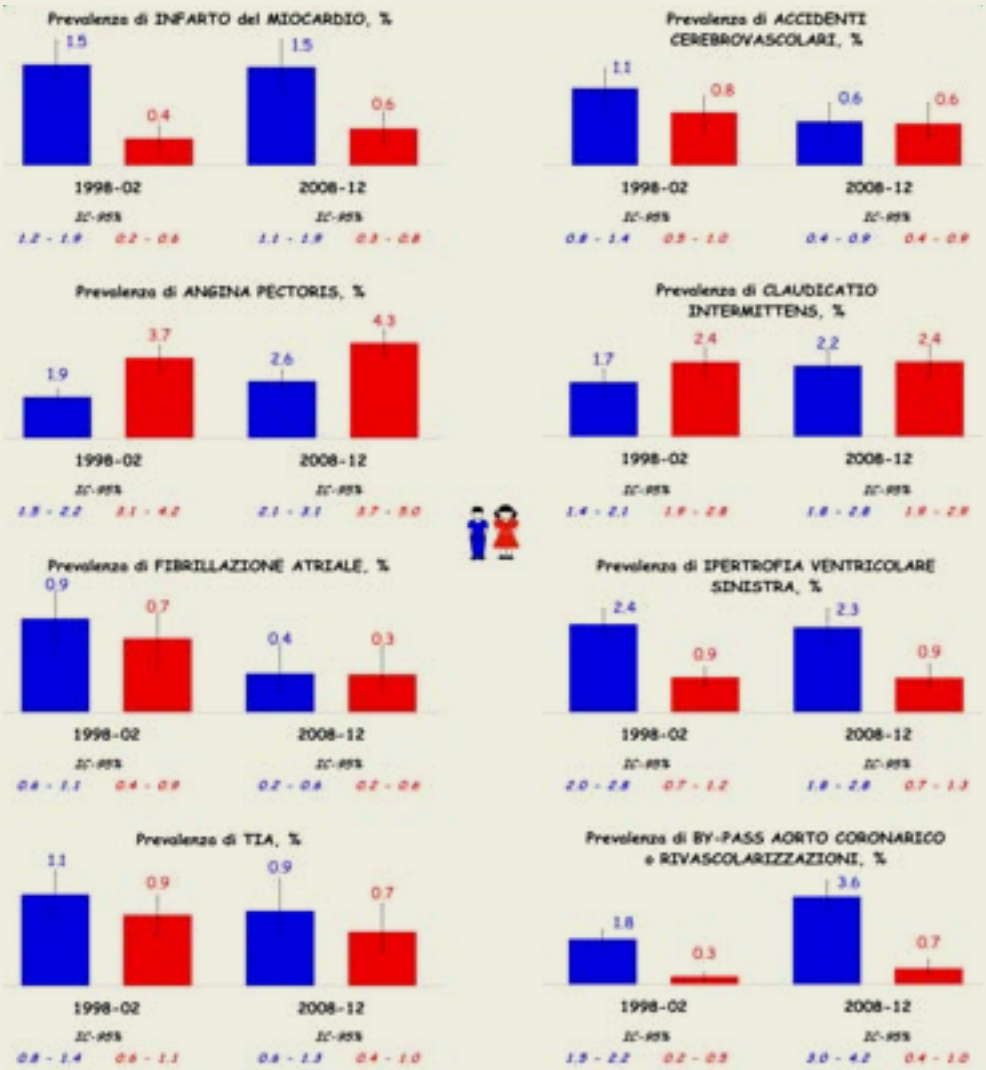
Luigi Palmieri
Responsabile del "Progetto Cuore"
Istituto Superiore di Sanità

A CURA DI
LUIGI PALMIERI

Sin dalla metà degli anni Settanta, l'indice di mortalità per malattie cardiovascolari si è ridotto sia sul fronte delle cardiopatie ischemiche sia su quello delle malattie cerebrovascolari, anche se con una decisa differenza di genere. Per quanto concerne le prime, gli uomini presentano infatti un tasso di mortalità doppio rispetto alle donne, mentre nelle patologie cerebrovascolari il gap è di circa un terzo. Una ulteriore nota positiva è che, oltre alla riduzione della mortalità, sta diminuendo la distanza tra i generi.
Cosa sta succedendo invece in termini di prevalenza delle malattie cardiovascolari, dei suoi fattori di rischio e degli stili di vita nella popolazione?
Una fotografia puntuale è stata scattata dall'indagine di popolazione dall'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare/Health Examination Survey del Progetto Cuore dell'Istituto superiore di sanità, realizzato in collaborazione con l'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri (ANMCO). Un progetto che ha consentito di implementare, a distanza di dieci anni, due survey sulla popolazione adulta italiana.
La prima indagine, realizzata tra il 1998 e il 2002, e la seconda, tra il 2008 e il 2012, hanno coinvolto un campione di circa 10mila uomini e donne ciascuno, stratificati per età e sesso ed estratti in modo random dalla popolazione residente sull'intero territorio nazionale. Per il confronto temporale è stata considerata la fascia di età comune ad entrambe le indagini (35-74 anni).
Tutte le misure sono state realizzate seguendo metodologie e procedure standardizzate e internazionalmente riconosciute (misurazioni strumentali come, ad esempio, la rilevazione della pressione arteriosa e delle misure antropometriche; le valutazioni ematochimiche svolte su un prelievo di sangue a digiuno in un laboratorio centralizzato sotto il controllo di qualità del CDC di Atlanta (US), ecc.). È stato inoltre utilizzato un questionario alimentare standardizzato già adottato dallo studio internazionale Epic (European prospective investigation into cancer and nutrition). Per la prima volta, nella seconda indagine, è stata effettuata la raccolta delle urine delle 24 ore. La prevalenza delle malattie cardiovascolari è stata valutata sulla base dell'anamnesi patologica per angina pectoris, infarto del miocardio, accidente cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, claudicatio intermittens, eventuale intervento di angioplastica o by-pass aortocoronarico.
Per l'infarto del miocardio, le informazioni sono state incrociate anche con i risultati della lettura dell'elettrocardiogramma secondo il codice Minnesota. Mentre per valutare la prevalenza di fibrillazione atriale ed ipertrofia ventricolare sinistra è stata considerata la sola lettura dell'elettrocardiogramma.
I dati emersi tracciano un quadro sostanzialmente stabile nel tempo: la comparazione tra i due studi non ha evidenziato infatti differenze significative in termini di prevalenza delle principali malattie cardiovascolari sulla popolazione generale. Unici dati degni di nota sono la diminuzione degli accidenti cerebrovascolari, ma soprattutto l'aumento della prevalenza degli interventi di by-pass aortocoronarico e delle rivascolarizzazioni (negli uomini è quasi raddoppiata a partire dall'età di 45-54 anni, nelle donne si è invece concentra nella fascia di età più anziana, 65-74 anni).
Ben differente e con zone d'ombra è invece

GRAFICO 1

MALATTIE CVD: CONFRONTO TRA 1998-02 E 2008-12. ETÀ 35-74 ANNI



il quadro relativo alla colesterolemia: la comparazione tra i due studi realizzati mostra un sensibile aumento dei valori medi della colesterolemia totale nella popolazione.
Un trend in crescita che si è tradotto in un aumento anche della prevalenza delle persone ipercolesterolemiche, coloro che presentano un valore di colesterolemia totale oltre i 240 mg/dl o sono in trattamento specifico. E questo vale sia per gli uomini che per le donne. Un aumento della colesterolemia correlato con una crescita dell'indice di massa corporea generale, che segnala la necessità di incentivare l'attività fisica insieme all'adozione di una sana alimentazione.
Non mancano però note positive: negli ultimi 10 anni c'è stato infatti un miglioramento del trattamento e del controllo dell'ipercolesterolemia; è cresciuta la conoscenza e la consapevolezza dei rischi legati all'aumento dei valori del colesterolo e, soprattutto grazie a una più efficiente ed efficace presa in carico dei pazienti, si sono ridotte le persone ipercolesterolemiche non trattate ed è aumentato il numero di persone che, grazie a cure più appropriate, hanno raggiunto gli obiettivi indicati dalle linee guida. (*Cfr. grafici 1, 2, 3*)
Il controllo dell'ipercolesterolemia rimane quindi ancora insufficiente nonostante sia migliorato, in misura più adeguata negli uomini rispetto alle donne, nel decennio considerato.
In questo scenario vanno infine considerate le differenze socio-economiche nella popolazione. Il titolo di studio gioca un ruolo fondamentale: nelle classi di popolazione con titolo di studio più elevato il valore medio di colesterolemia totale aumenta meno

GRAFICO 2

COLESTEROLEMIA TOTALE:
VALORI MEDI (MG/DL) E PREVALENZA DI IPERCOLESTEROLEMIA (%)
UOMINI, 35-74 ANNI

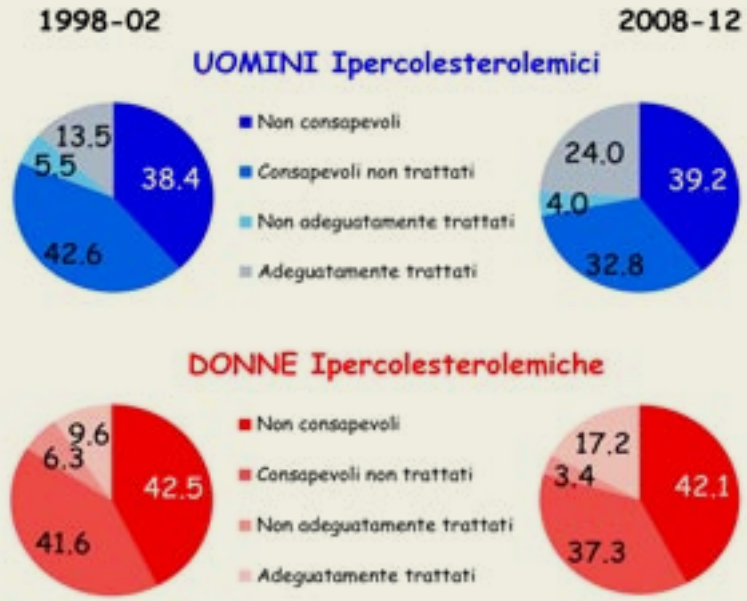
	1998-02 media	1998-02 IC-95%	2008-12 media	2008-12 IC-95%
UOMINI	205	204 206	211	210 212
DONNE	207	206 208	217	215 218

Giampaoli S, Vanuzzo D. G Ital Cardiol 2014;15(4 Suppl 1):7S-31S

IPERCOLESTEROLEMIA: CT>=240 mg/dl o in Trattamento specifico

GRAFICO 3

IPERCOLESTEROLEMIA
CONSAPEVOLEZZA E ADEGUATEZZA DEL TRATTAMENTO PER LIVELLO D'ISTRUZIONE; ETÀ, 35-74 ANNI



Giampaoli S, Vanuzzo D. G Ital Cardiol 2014;15(4 Suppl 1):7S-31S

che in coloro con titolo di studio meno elevato; lo stesso avviene per la prevalenza di ipercolesterolemia. Inoltre, la prevalenza di coloro che sono in trattamento e raggiungono gli obiettivi indicati dalle linee guida aumentano maggiormente tra coloro con titolo di studio più elevato.

Conclusioni

Continua il trend positivo della mortalità (un dato consolidato che secondo le previsioni dovrebbe continuare a crescere) con una diminuzione delle differenze di genere.

Dal punto di vista della prevalenza delle malattie cardiovascolari non registriamo negli anni recenti differenze statisticamente significative. Unica evidenza degna di nota è la maggiore numerosità di interventi di by-pass aorto coronarici e angioplastiche.

Aumenta invece la colesterolemia totale media nella popolazione e cresce quindi anche la prevalenza di persone ipercolesterolemiche, anche se l'intervento medico attraverso i trattamenti farmacologici è sempre più efficace.

Purtroppo il preoccupante peggioramento della colesterolemia, e più in generale dei principali fattori di rischio (eccetto la pressione arteriosa), è più evidente tra le persone con titoli di studio meno elevato; ciò indica la necessità di intervenire anche con azioni di prevenzione nella popolazione.

2. EPIDEMIOLOGIA ATTESA, RICORRENZA DEGLI EVENTI CARDIOVASCOLARI E RISPARMIO POSSIBILE GRAZIE ALLE NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE

Claudio Ceconi
Direttore Struttura Complessa Cardiologia e UTIC, Ospedale di Desenzano del Garda

A CURA DI
CLAUDIO CECONI

Sul fronte della prevenzione del rischio cardiovascolare sono stati compiuti molti passi in avanti. La prevalenza dell'ipertensione dal triennio 1998-2001 al triennio 2008-2012 è diminuita, soprattutto è migliorato il processo di cura: la percentuale degli uomini ipertesi non consapevoli si è ridotta di oltre 10 punti, ed è scesa anche quella delle donne. Presenta un trend in diminuzione anche l'altro grande fattore di rischio cardiologico, ossia il fumo: in Italia si fuma di meno, grazie a scelte politiche che, in anticipo su altre nazioni, hanno creato una cultura sul tema.
Ma quando parliamo di colesterolo il trend è in controtendenza, il dato di prevalenza è cresciuto del 50% ed è aumentato di circa il 40% il numero delle persone non consapevoli della loro ipercolesterolemia. Soprattutto, mentre i cittadini hanno acquisto una consapevolezza dei rischi legati all'ipertensione e al fumo, manca ancora una cultura specifica sui rischi legati all'ipercolesterolemia.
I pazienti magari effettuano esami per la misurazione del colesterolo una volta l'anno, ma questi spesso finiscono in un cassetto e dimenticati, senza influire sul processo di cura. È quindi fondamentale far comprendere al paziente l'importanza di rivolgersi al proprio medico quando i valori presentano anche minimi scostamenti. Una comunicazione che spesso viene a mancare determinando a una perdita importante di presa in carico. A livello regionale abbiamo uno scenario a macchia di leopardo (*Cfr. tabella 1*). In Sardegna, ad esempio, la metà della popolazione ha valori di colesterolo LDL superiore a 160 mg/dl, in Lombardia invece il dato si attesta in media su 130mg/dl.
Sono questi livelli di interesse terapeutico, ricordiamo infatti come contemplato nella Nota 13 di AIFA, un soggetto di 60 anni con il colesterolo LDL superiore a 130 mg/dl come unico fattore di rischio può avere indicazione al trattamento a carico del Ssn.
Secondo dati estrapolati dallo studio Check (Cholesterol and health: evaluation, control and knowledge, realizzato dall'Università di Milano in collaborazione con la Società italiana medicina generale), in Italia ci sono circa 11 milioni di persone con il colesterolo "alto", ma solamente il 35% raggiunge l'obiettivo terapeutico e più del 20% dei pazienti è molto lontani da tale valore, ovvero ha più del 50% del colesterolo che dovrebbero avere (*Cfr. grafico 1*).
Dai dati 2017 del Programma nazionale esiti (PNE) basati sulla rilevazione delle Schede di dimissione ospedaliere (SDO) emerge che il totale dei dimessi per infarto miocardico acuto (IMA) è di 131.973: cifra impressionante considerando anche che la metà degli infarti cardiaci non arriva in ospedale. Se a questi aggiungiamo il numero di pazienti dimessi per PTCA, angina senza procedure, by pass aortocoronarico isolato, ictus e rivascolarizzazione carotidea, degli arti inferiori e arteriopatia obliterante, raggiungiamo i 439.887 ricoveri per eventi cardiovascolari maggiori dovute all'aterosclerosi. Stiamo parlando solo delle diagnosi di dimissione maggiore alle quali vanno aggiunte gli eventi minori, magari neanche ospedalizzati, ma che contribuiscono pesantemente al carico di disabilità di chi ne ha sofferto.
A fronte di questi dati, qual è quindi lo scenario per le nuove terapie?
In base alle stime dello studio CORE CINECA, che contiene numeri particolarmente

TABELLA 1

PREVALENZA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN ITALIA: CONFRONTO TRA LE INDAGINI 1998-2002 E 2008-2012

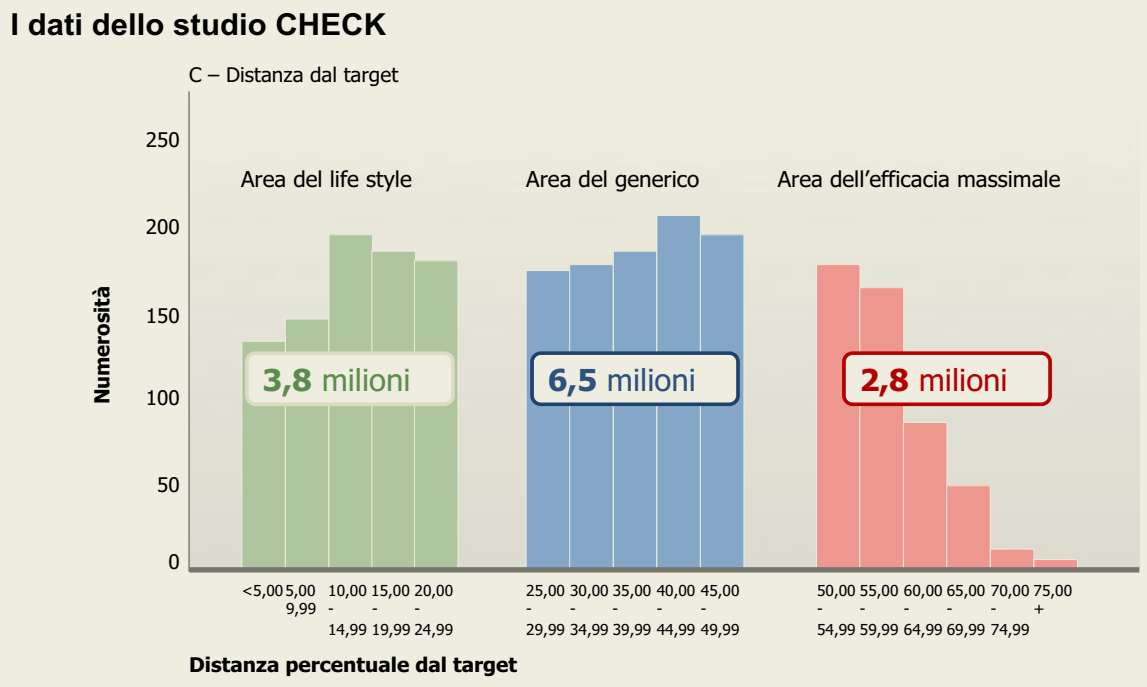
	Colesterolemia totale media (mg/dl)			
	uomini		donne	
	media	dev st	media	dev st
Valle d'Aosta	200	38	208	46
Piemonte	217	46	221	45
Lombardia	193	36	203	37
Veneto	202	40	211	39
Friuli Venezia Giulia	219	45	223	44
Trentino Alto Adige	204	37	205	37
Emilia Romagna	236	39	245	43
Liguria	210	41	220	43
Toscana	188	44	199	39
Umbria	206	41	213	35
Lazio	208	41	222	39
Marche	216	51	234	57
Abruzzo	195	37	199	33
Campania	194	38	204	38
Molise	219	40	240	43
Puglia	194	41	200	35
Basilicata	221	43	225	44
Calabria	233	45	238	40
Sicilia	224	43	236	46
Sardegna	238	47	237	41

Si può stimare che circa metà della popolazione della Lombardia ha LDL> 130 mg/dl

Si può stimare che circa metà della popolazione della Sardegna ha LDL> 160 mg/dl

GRAFICO 1

RISCHIO CARDIOVASCOLARE, DISTANZA DAL TARGET E APPROCCIO TERAPEUTICO APPROPRIATO SECONDO LA NOTA 13 DEL LUGLIO 2014



Poli A et al., G Ital Arter 2015

TABELLA 2

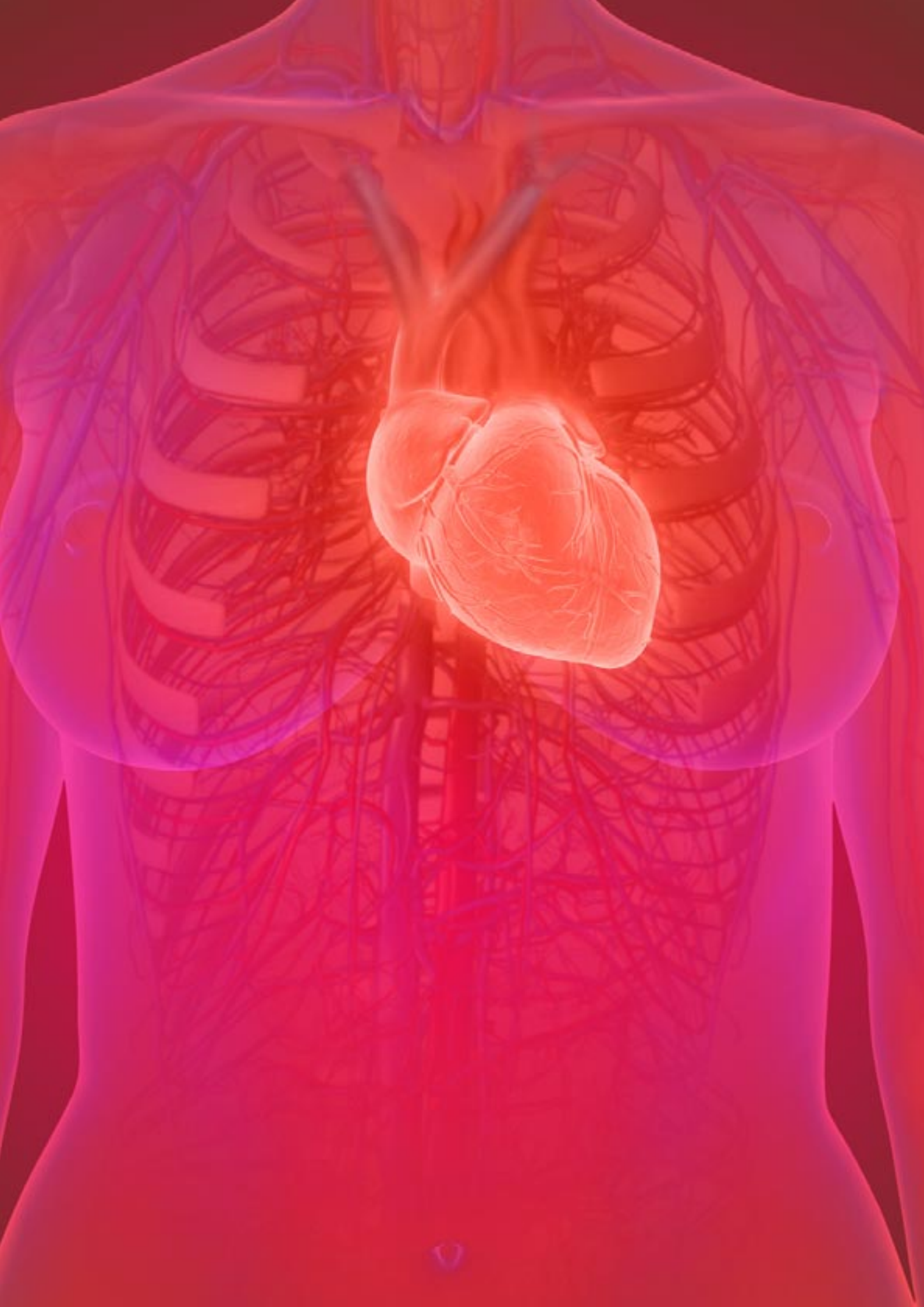
PCSK-9 PREVISIONE DEI PAZIENTI TRATTABILI IN ITALIA

Pazienti adulti (> 18 anni)	Italia	
	Reclutabili	-Δ %
a) Con evento CV anno precedente	a) 328.414	100
b) In trattamento con statine ± ezetimibe dopo l'evento	b) 207.886	a) -36,7%
c) In trattamento con statine ± ezetimibe ad alto dosaggio	c) 120.366	b) -42,1%
d) Non a target (LDLc > 100)	d) 47.424	c) -60,6%

Fonte Collaborative Outcome REsearch – CINECA 2017
Accrual 2013
Follow up 2014

rappresentativi, dei circa 328mila soggetti ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, solamente 120mila, ossia circa un terzo, sono trattati con statine o con terapie ad alta intensità. Di questi, circa 47mila pazienti non sono a target ovvero il 14,4% di tutti i soggetti ad alto rischio cardiovascolare. (*Cfr. tabella 2*)
Numeri che non si discostano da quelli dell'OsMed: alla fine del 2017 solo 2.608 pazienti sono stati trattati con statine o terapie ad alta intensità (circa il 5% della popolazione eleggibile). Un dato che fa pensare ci sia un problema di efficienza nell'accesso alla cura. Lo scenario non cambia se ci si riferisce solamente all'evolocumab: a circa un anno della sua immissione in commercio sono stati trattati meno di 2.500 pazienti. Al momento abbiamo poco più di 5 mila pazienti trattati con due molecole (evolocumab-alirocumab), neanche il 10% degli eleggibili.

Volendo tentare un'estrapolazione dai dati PNE-AGENAS e CORE-CINECA, a partire dai pazienti che ogni anno vengono colpiti da eventi aterotrombotici gravi e che non sono adeguatamente trattati dal punto di vista della colesterolemia con le terapie tradizionali (statine ed ezetimibe), si stima che fino a 2mila ricoveri per gravi patologie potrebbero essere prevenuti ogni anno grazie ad un impiego appropriato dei nuovi farmaci biologici.



SECONDA PARTE

I bisogni insoddisfatti nella gestione del paziente con ipercolesterolemia e innovazioni terapeutiche per migliorare la qualità delle cure

SECONDA PARTE BISOGNI

1. GLI UNMET NEEDS DEI PAZIENTI IPERCOLESTEROLEMICI IN PREVENZIONE SECONDARIA, INNOVAZIONI TERAPEUTICHE E INTEGRAZIONE OSPEDALE-TERRITORIO

Marcello Arca
Professore Associato di Medicina Interna, Responsabile Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare del Metabolismo Lipidico, Policlinico Umberto I, Roma e Segretario Nazionale della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA).

A CURA DI
MARCELLO ARCA

La riduzione della colesterolemia LDL (C-LDL) è uno degli obiettivi primari della terapia nei pazienti cha hanno superato un evento cardiovascolare (infarto acuto del miocardio, rivascolarizzazione coronarica, procedura chirurgica vascolare).
Tutte le Linee Guida sono concordi nell'indicare in questi pazienti un valore obiettivo di C-LDL almeno inferiore a 70 mg/dl. Un valore non casuale, ma scelto in base a solide evidenze scientifiche che indicano una relazione strettissima fra il valore di C-LDL raggiunto nel corso del trattamento e il numero di nuovi eventi cardiovascolari registrati nella popolazione trattata.
Dati scientificamente rilevanti mostrano, infatti, come la riduzione della colesterolemia si accompagni a una diminuzione quasi lineare del rischio di malattia cardiovascolare su base ischemica: i gruppi di pazienti trattati in prevenzione secondaria con un valore di C-LDL intorno a 70 mg/dl presentano un più basso numero di eventi cardiovascolari.
Non solo, anche studi che hanno misurato la estensione e la severità del danno ateromasico hanno evidenziato come questo si riduca di pari passo con la diminuzione della colesterolemia. Un fenomeno che determina non solo una mancata progressione della malattia vascolare, ma consente di ottenere in numerosi pazienti anche una regressione e addirittura una "guarigione" della placca ateromasica.
Dati recenti (Giugliano RP et al. *Lancet*. 2017;390:1962-1971) hanno ora evidenziato come probabilmente il valore di C-LDL di 70 mg/dl non sia quello ottimale. Gli studi sembrano infatti indicare che valori al di sotto di questo limite (fino a 30 mg/dl) possano favorire un'ulteriore riduzione del rischio di recidiva di eventi cardiovascolari.
È possibile quindi immaginare che interventi ipocolesterolesterolemizzanti sempre più efficaci possano aiutarci ad ottenere un netto miglioramento della prognosi, soprattutto nei pazienti a più alto rischio cardiovascolare.
Tutto ciò appare però in contrasto con quanto accade nella pratica clinica routinaria. A riguardo, è di particolare interesse lo studio "Utilizzo delle statine e raggiungimento degli obiettivi lipidici in pazienti con rischio cardiovascolare alto o molto alto: approfondimenti dalla medicina generale italiana" pubblicato su *Atherosclerosis* 2018 (271:120-127). Studio che ha valutato la gestione nella pratica clinica dei quattro più tipici sottogruppi di pazienti in prevenzione secondaria: pazienti con un episodio recente di sindrome coronarica acuta, con un ictus ischemico, con arteriopatia periferica e nella fase cronica della coronaropatia ischemica (*Cfr. tabella 1*).
Dall'analisi dei dati è emerso che la maggior parte dei soggetti ad altissimo rischio non ha raggiunto l'obiettivo terapeutico: solo poco più un paziente su tre è stato trattato con statine ad alta intensità, e quindi a più elevata efficacia. Non solo, l'attenzione alla cura intensiva tende a perdersi nel tempo: la percentuale di interventi terapeutici ad alta intensità è difatti più elevata nei pazienti con evento cardiovascolare recente, e tende a perdersi man mano che ci si distanzia dalla fase acuta. L'impiego delle statine a più alta efficacia è risultata ancora più limitata nei pazienti con vasculopatia periferica: in questo sottogruppo è stato trattato appena poco più di un paziente su quattro. La diminuzione dell'aderenza terapeutica nel

TABELLA 1

STATIN UTILIZATION AND LIPID GOAL ATTAINMENT IN HIGH OR VERY HIGH CARDIOVASCULAR RISK PATIENTS: INSIGHT FROM ITALIAN GENERAL PRACTICE

Marcello Arca [a,*], David Ansell [b], Maurizio Averna [c], Francesca Fanelli [d], Katherine Gorcyca [e], Şerban R. Iorga [f], Aldo P. Maggioni [g], Georges Paizis [d], Radovan Tomic [d], Alberico L. Catapano [h]

18,5% PAZIENTI A ALTO/ ALTISSIMO RISCHIO C-LDL <70 MG/DL

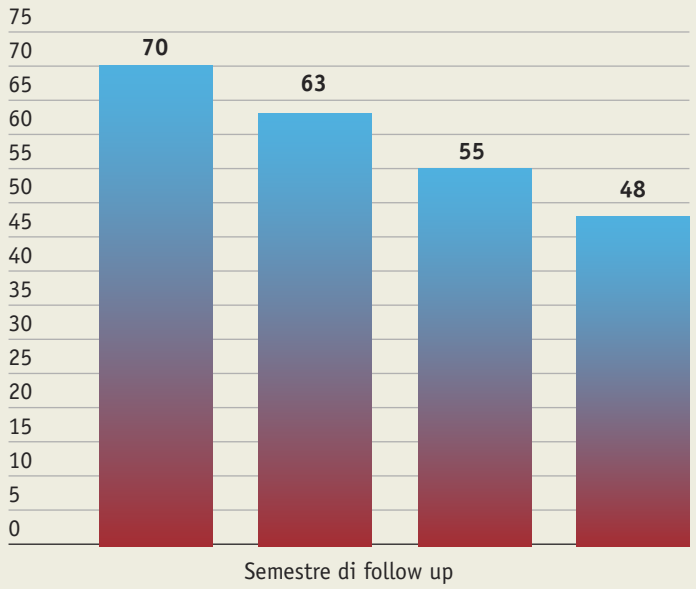
Achievement of lipid goals by CV risk category and treatment type.

%	Total cohort N = 66,158	ASCVD n = 36,120				DM alone n = 27,957	HeFH[a] n = 2081
		Recent ACS n = 736	Chronic CHD n = 19,622	Stroke n = 9721	PAD n = 6041		
LDL-C<1.8 mmol/l	**n = 10,573**	**n = 314**	**n = 4451**	**n = 1234**	**n = 670**	**n = 3902**	**n = 2**
High-intensity statin[b]	34.1	52.3	36.1	24.9	29.6	29.6	0
Low-to-moderate intensity statin[b]	23.0	37.8	28.0	18.7	18.0	23.7	0.2
Nonstatin LMT only	10.0	7.1	12.5	5.2	8.2	10.7	0
No LMT at index date	6.8	20.4	8.4	4.7	5.6	7.1	0
LDL-C<2.5 mmol/l	**n = 29,756**	**n = 561**	**n = 11,044**	**n = 3969**	**n = 2176**	**n = 12,004**	**n = 2**
High-intensity statin[b]	69.9	87.1	73.5	63.8	64.3	63.7	0
Low-to-moderate intensity statin[b]	61.3	75.5	68.3	56.4	55.5	64.8	0.2
Nonstatin LMT only	32.8	28.6	39.2	23.8	27.6	34.0	0
No LMT at index date	26.3	43.4	30.2	20.8	22.2	28.2	0
LDL-C≥2.5 mmol/l	**n = 36,402**	**n = 175**	**n = 8578**	**n = 5752**	**n = 3865**	**n = 15,953**	**n = 2079**
High-intensity statin[b]	30.1	12.8	26.5	36.2	35.6	36.3	100
Low-to-moderate intensity statin[b]	38.7	24.5	31.7	43.6	44.5	35.2	99.8
Nonstatin LMT only	67.2	71.4	60.8	76.2	72.4	34.0	100
No LMT at index date	73.7	56.6	69.8	79.2	77.8	28.2	100

Atherosclerosis 2018, 271 : 120 -127

GRAFICO 1

FASE POST-ACUTA: ADERENZA AI FARMACI EVIDENCE BASED NEI 24 MESI SUCCESSIVI ALL'EVENTO ACUTO. LAZIO 2013



passaggio dalla fase acuta a quella subacuta è emersa anche da un'analisi effettuata nella regione Lazio: a sei mesi di distanza dall'evento acuto, l'assunzione del trattamento tende a ridursi passando dal 70% al 63% per arrivare dopo un anno al 48%. Una ridotta aderenza alla terapia è strettamente correlata alla mortalità: a 30 giorni dall'episodio acuto, la mortalità tende a migliorare grazie a terapie efficaci, nel lungo termine invece aumenta. (*Cfr. grafico 1*).

In ultima analisi si può ragionevolmente affermare che il mancato raggiungimento del valore ottimale di C-LDL rappresenti una grave limitazione nella cura dei pazienti in prevenzione cardiovascolare secondaria.

Le ragioni dell'inadeguata azione ipocolesterolemizzante in questi pazienti sono molteplici e sono dovute non solo alla scarsa aderenza del paziente, ma anche all'inerzia terapeutica del medico e al timore del verificarsi di effetti collaterali indesiderati.

Fattore fondamentale è, infatti, rappresentato dalla scelta del farmaco ipocolesterolemizzante spesso non adeguato al singolo paziente. Ciò è particolarmente vero se si considera che una quota di pazienti in prevenzione secondaria (circa tra il 4-10%) è affetta da ipercolesterolemia familiare, una malattia genetica che porta a un aumento della concentrazione plasmatica delle C-LDL ed è resistente alle terapie ipocolesterolemizzanti convenzionali. Pertanto, nella valutazione dei pazienti in prevenzione secondaria da avviare alla terapia ipocolesterolemizzante è importante focalizzarsi sul riconoscimento di questa condizione che, se diagnosticata in modo esatto, potrebbe aiutare a effettuare scelte terapeutiche più appropriate. La diagnosi di ipercolesterolemia familiare può essere compiuta mediante l'impiego di semplici criteri clinici senza dovere ricorrere a procedure troppo complesse o costose (Eur Heart J 2013;34:3478-3490).

Sicuramente oggi abbiamo risorse terapeutiche che possono produrre importanti benefici in termini di protezione cardiovascolare. Un ruolo importante, dal punto di vista terapeutico, è ricoperto dalle nuove classi di farmaci come gli inibitori di PCSK9. Come ampiamente dimostrato dalla letteratura, questi farmaci hanno consentito di raggiungere l'obiettivo terapeutico in una larga percentuale di pazienti ipercolesterolemici in prevenzione secondaria (>80%) resistenti alle terapie convenzionali.

È infine necessario ripensare la Nota 13 che regola la rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti. Grazie ad essa è stato possibile portare all'attenzione di tutti concetti importanti sul fronte della prevenzione e della cura delle alterazioni del metabolismo lipidico, tuttavia è stata utilizzata dai servizi sanitari e percepita dai medici in modo coercitivo. Di fatto, ha limitato i costi legati alle scelte farmacologiche senza però riuscire ad orientare le scelte terapeutiche in modo corretto. Occorre riconoscere che i presupposti economicistici che sono stati alla base della formulazione della Nota 13 non hanno più ragione di esistere in conseguenza della disponibilità di tutti i farmaci ipolipemizzanti in formulazioni generiche e quindi a costi molti ridotti. Inoltre, la Nota 13 non ha ancora recepito le innovazioni nella terapia ipocolesterolemizzante (ad esempio la disponibilità degli inibitori del PCSK9) che stanno rendendo i nostri interventi terapeutici molto più efficaci.

2. IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PREVENZIONE SECONDARIA: STRATEGIE PER AMPLIARE LE OPZIONI TERAPEUTICHE DEL PAZIENTE

A CURA DI
PASQUALE PERRONE FILARDI

Pasquale Perrone Filardi
Direttore della Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Università "Federico II" di Napoli

Nonostante la progressiva riduzione della mortalità cardiovascolare nei paesi industrializzati, le malattie conseguenti all'aterosclerosi della parete arteriosa e alla trombosi (specificamente la cardiopatia ischemica, l'ictus ischemico e l'arteriopatia periferica) rimangono ancora patologie molto frequenti; sono inoltre fra le maggiori cause di morte prematura e invalidità permanente nella popolazione europea. Le cause di queste malattie sono multifattoriali e legate a fattori di rischio (dislipidemie, ipertensione arteriosa, diabete, inattività fisica, fumo, cattive abitudini alimentari, ecc).
Sul fronte della lotta ai fattori di rischio cardiovascolare la principale criticità risiede nel mancato trattamento farmacologico, soprattutto nei pazienti che hanno già subito un precedente attacco ischemico, un ictus, un infarto o che sono affetti da malattia ostruttiva degli arti inferiori.
Un fenomeno che coinvolge una quota importante di malati: secondo i dati ufficiali, la metà di coloro che dovrebbero essere trattati con una terapia aggressiva del rischio cardiovascolare non riceve un adeguato trattamento di prevenzione secondaria.
In particolare, in questo ambito emerge con forza il problema delle dislipidemie, quindi dell'ipercolesterolemia, fattore di rischio principale. Come emerso dallo studio Interheart, pubblicato su *Lancet* nel 2004, l'ipercolesterolemia è il fattore più rilevante per il rischio cardiovascolare: pesa due volte più dell'ipertensione, quattro volte il diabete, per non parlare dell'obesità o dei fattori psicosociali.
Attualmente però, nonostante le evidenze scientifiche soprattutto nei soggetti a rischio elevato suggeriscano un valore ideale di colesterolo inferiore a quello attualmente raccomandato, rileviamo che il 50% dei pazienti con un evento cardiovascolare non assume farmaci per il controllo della dislipidemia. Un dato questo che segnala una discrepanza tra quanto indicato dalla scienza e quanto registrato nella pratica clinica.
Per incidere positivamente sull'attuale scenario andrebbe: da un lato operato un distinguo sui cosiddetti fattori di rischio cardiovascolari (sedentarietà, obesità, fumo, ecc.), in quanto il loro peso non è uguale per tutti; dall'altro condotta un'opera di sensibilizzazione sul problema dislipidemia sia verso la comunità medica, sia possibilmente fra i pazienti che hanno già subito un evento cardiovascolare al fine di renderli partecipi dei vantaggi in termini di qualità e di quantità di vita. Vantaggi ottenibili grazie ad un approccio più "aggressivo" del rischio cardiovascolare.
Oggi l'armamentario terapeutico a disposizione dei clinici per ridurre il rischio della dislipidemia si è arricchito di formidabili opportunità terapeutiche. Opportunità rappresentate da nuove classi di farmaci, tra cui il primo anticorpo monoclonale inibitore del PCSK9.
Sono farmaci innovativi che, nell'ambito della farmacologia cardiovascolare, hanno mo-

Oggi l'armamentario terapeutico a disposizione dei clinici per ridurre il rischio della dislipidemia si è arricchito di formidabili opportunità terapeutiche, rappresentate da nuove classi di farmaci, tra cui il primo anticorpo monoclonale inibitore del PCSK9

Lo studio Fourier (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) ha misurato questa nuova opportunità farmacologica in associazione alla terapia statinica ottimizzata. I dati emersi hanno evidenziato come la metà dei pazienti arruolati abbia raggiunto, già dopo la quarta settimana di trattamento, valori di C-LDL inferiori ai 30 mg/dl, stabilmente nel tempo

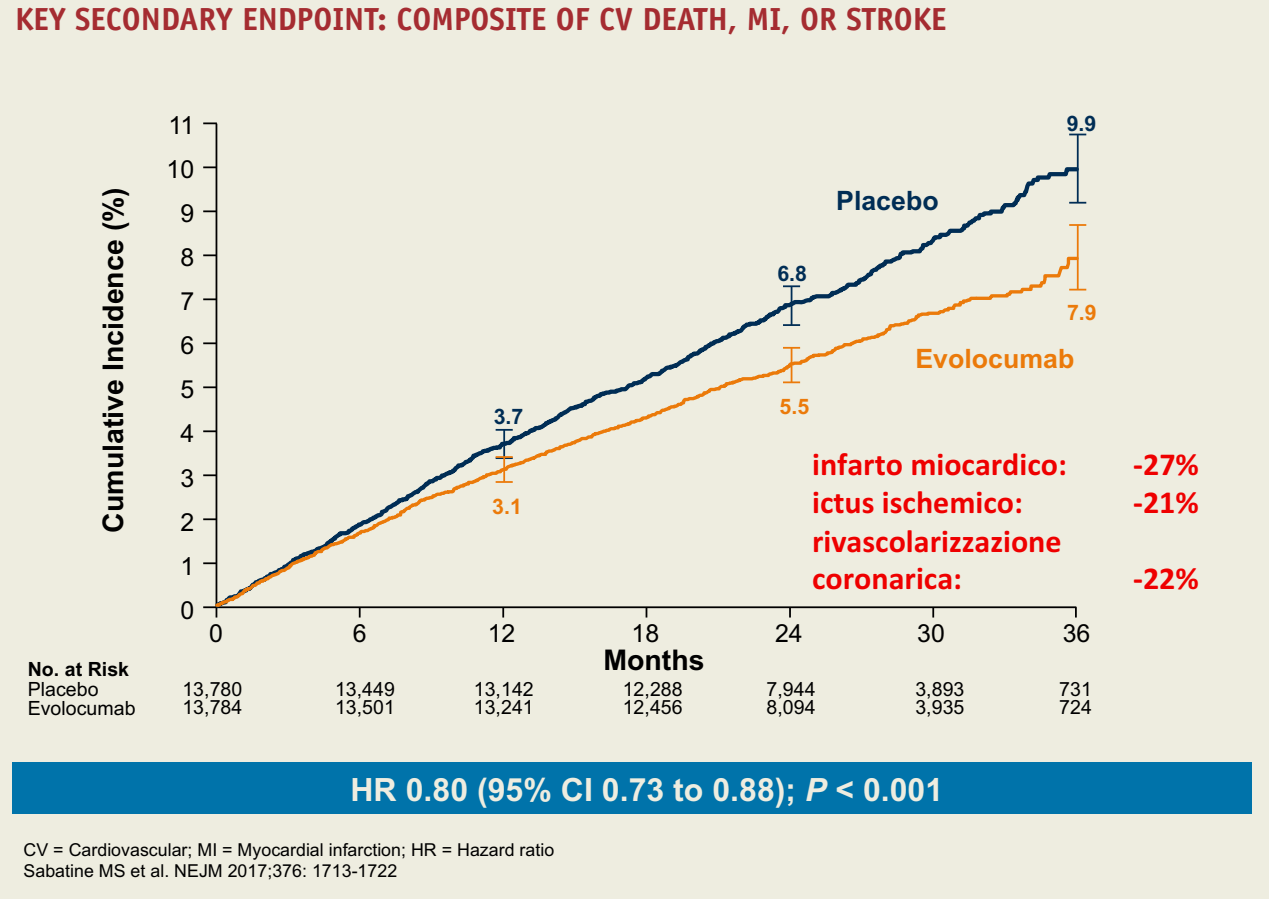
strato risultati importanti, sia per quanto riguarda la capacità di ridurre i livelli di colesterolo (anche oltre il 50%), sia per l'eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza dimostrati.
Lo studio Fourier (Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk) che ha coinvolto 27.500 pazienti con una mediana di 2,2 anni, ha misurato questa nuova opportunità farmacologica in associazione alla terapia statinica ottimizzata. I dati emersi hanno evidenziato come la metà dei pazienti arruolati abbia raggiunto, già dopo la quarta settimana di trattamento, valori di C-LDL inferiori ai 30 mg/dl, stabilmente nel tempo. Inoltre, i pazienti in trattamento con i nuovi farmaci innovativi hanno ottenuto una riduzione del rischio di infarto pari al 27%, di ictus ischemico del 21% e di rivascolarizzazione coronarica del 22%.
Soprattutto la riduzione dei valori di colesterolemia, fino ai 70 mg/dl, pone di fronte a scenari terapeutici completamente nuovi, ossia di una "ultrariduzione" o addirittura il "silenziamento" dei valori di C-LDL (*Cfr. grafico 1*).

È possibile quindi affermare che:

- Secondo il monitoraggio in real life, i nuovi farmaci innovativi con i quali sono già stati trattati oltre 4mila pazienti in Italia sono perfettamente tollerati; la percentuale di abbandono della terapia è bassissima in quanto sono farmaci scevri da effetti collaterali importanti.
- La nuova classe dei PCSK9i a disposizione degli specialisti italiani, (dal febbraio 2017 sono rimborsate le due molecole evolocumab ed alirocumab) risponde ad un chiaro bisogno clinico insoddisfatto dei pazienti in prevenzione secondaria che nonostante le terapie oggi disponibili, rimangono esposti ad un elevato rischio di successivi eventi cardiovascolari come ictus e infarto del miocardio.
- Il rischio residuo, con l'impiego dei PCSK9i, può essere drasticamente ridotto grazie ai bassi livelli di C-LDL che possono essere rapidamente raggiunti e mantenuti nel tempo.
- La classe dei PCSK9i, in aggiunta alla terapia statinica di base, ha dimostrato una riduzione significativa del 50-70% di C-LDL, fattore causale della patologia aterosclerotica, indipendentemente dal background terapeutico garantendo al contempo un ottimo profilo di sicurezza.
- Negli studi registrativi la terapia con anticorpi monoclonali anti PCSK9 ha altresì ridotto significativamente il numero di eventi cardiovascolari fatali e non del 15-20% già in un intervallo di tempo relativamente breve fra i 26 ed i 33 mesi.

Tuttavia in Italia, a due anni dalla rimborsabilità della classe PCSK9i, l'impiego di questa nuova terapia non è immediato ed è ancora insoddisfacente: sia pure a macchia di leopardo, riguarda oggi una quota stimabile in circa il 10% dei pazienti potenzialmente eleggibili.
Su questo insufficiente impiego incidono diversi fattori, principalmente di natura amministrativa. Le maggiori criticità per i pazienti candidati a ricevere un PCSK9i in regime di rimborsabilità, risiedono nel fatto che il loro arruolamento e il follow-up avviene esclusivamente nella struttura ospedaliera (quindi in centri prescrittori individuati dalle Regioni con specialisti abilitati alla prescrizione, cardiologi e internisti). Obbligo che determina possibili difficoltà

GRAFICO 1



CV = Cardiovascular; MI = Myocardial infarction; HR = Hazard ratio
Sabatine MS et al. NEJM 2017;376: 1713-1722

logistiche nel periodico ritiro della terapia nelle farmacie ospedaliere.
Per i prescrittori si crea inoltre un notevole carico di natura amministrativa causato delle numerose visite legate alla rivalutazione del quadro clinico funzionale al rinnovo del registro di monitoraggio (prescrizione attraverso la compilazione dei registri di monitoraggio web; rivalutazione del programma terapeutico ogni 6 mesi, ma spesso ogni 3 mesi).
In conclusione, il sistema rende poco efficace o limita il valore del trattamento in termini di appropriatezza prescrittiva e di miglior controllo dell'ipercolesterolemia in prevenzione secondaria, con ricadute importanti anche in termini di costi evitabili.
Un tentativo per migliorare questa situazione può arrivare dalla creazione di una connettività fra centri prescrittori (allocati presso le strutture ospedaliere di alto profilo e abilitati a valutare i criteri di rimborsabilità e a formulare i piani terapeutici nel singolo paziente) e medici del territorio, in modo da poter creare dei percorsi diagnostico-assistenziali.
Vale infine la pena sottolineare che i piani di rimborsabilità rappresentano uno strumento di farmacovigilanza grazie al quale oggi abbiamo un riscontro della terapia anche nella vita reale.

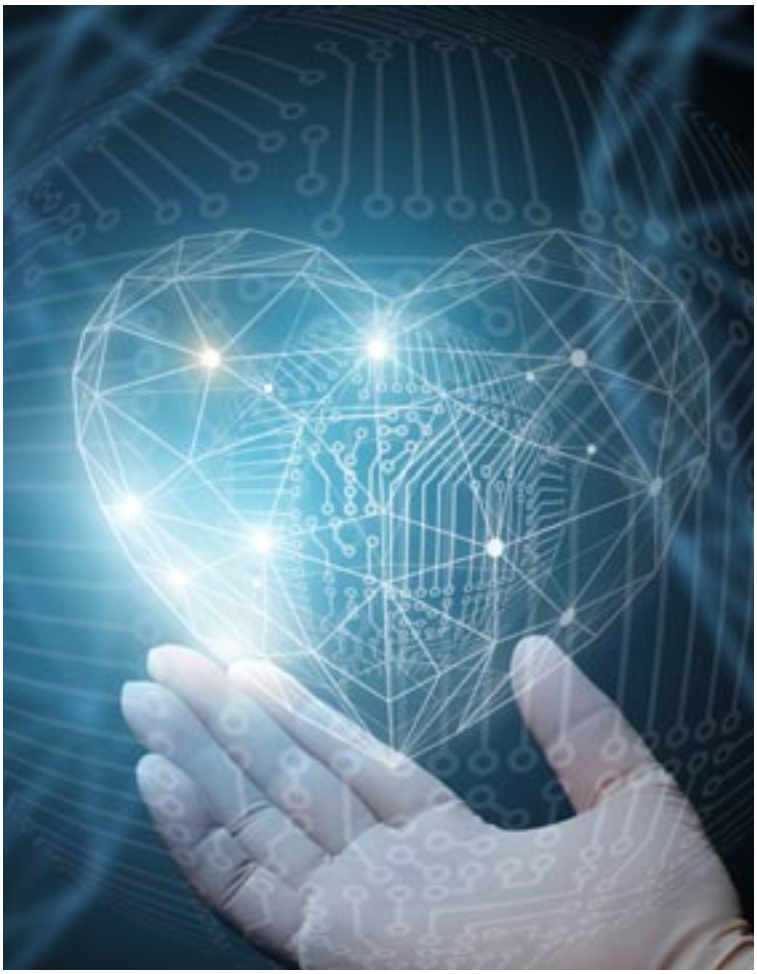
3. LE SFIDE DELL'IPERCOLESTEROLEMIA: OBIETTIVI RAGGIUNTI E CRITICITÀ DA RISOLVERE

A CURA DI
DOMENICO GABRIELLI

Domenico Gabrielli
Presidente ANMCO,
Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri

La riduzione del colesterolo è una delle armi più efficaci a disposizione dei clinici per diminuire la mortalità cardiovascolare. Tuttavia è ancora troppo ampio il numero di persone affette da ipercolesterolemia che non raggiungono livelli target di colesterolo dopo un evento cardiovascolare. L'obiettivo è quindi quello di poter trattare e intercettare una sempre più ampia popolazione eleggibile ai nuovi trattamenti.
Storicamente nell'armamentario terapeutico dei clinici figurano le statine, farmaci sicuramente efficaci, con un prezzo sostanzialmente basso in relazione a una non elevatissima presenza di effetti collaterali. Eppure anche queste terapie presentano dei limiti: non sempre consentono di raggiungere gli obiettivi terapeutici da perseguire nei pazienti con ipercolesterolemia, soprattutto dopo un evento cardiovascolare. Inoltre non tutti i pazienti sono in grado di tollerare il trattamento con statine, pensiamo ad esempio alle possibili interazioni farmacologiche nei pazienti sottoposti a terapie oncologiche.
I vari step di cura prevedono l'utilizzo di statine ad alta intensità in associazione con l'ezetemibe laddove non si raggiunga il target ottimale, e trattamenti più avanzati come gli inibitori del PCSK9, anticorpi monoclonali che interagiscono a livello cellulare contrastando la distruzione intracellulare del recettore che favorisce il metabolismo, ossia l'assorbimento dall'esterno del colesterolo LDL.
I PCSK9i sono farmaci di particolare interesse, hanno avuto uno sviluppo abbastanza rapido, presentano un'alta tollerabilità nel periodo di follow-up testato e hanno dimostrato efficacia con uno scarso numero di effetti collaterali. Le popolazioni di pazienti che possono giovarsi dei miglioramenti della terapia ipocolesterolemizzante sono soprattutto quelle a rischio cardiovascolare molto alto in prevenzione secondaria.
L'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri (ANMCO), anticipando alcune importanti evidenze in letteratura, ha condotto studi per prevedere quali potessero essere i pazienti eleggibili all'utilizzo delle terapie innovative, tenendo conto anche della sostenibilità del sistema. In particolare erano state valutate due popolazioni di pazienti con rischio cardiovascolare molto alto: un gruppo con un evento cardiovascolare precedente, intolleranti alle statine, e fuori target; e un altro gruppo di pazienti con ipercolesterolemia familiare non trattata.
Prima della pubblicazione della determina "Linee guida sull'utilizzo degli anticorpi monoclonali nel trattamento dell'ipercolesterolemia", l'ANMCO aveva proposto di limitarne la prescrivibilità ai soli specialisti (cardiologi e internisti) anche alla luce delle preoccupazioni legate alla sostenibilità del sistema.
Le nostre anticipazioni sono state poi confermate dalla letteratura che ha documentato l'efficacia di questi farmaci sugli

endpoint fondamentali (mortalità, riospedalizzazione, rivascolarizzazione, nuovi infarti). Tuttavia nonostante le importanti evidenze di efficacia si registrano difficoltà di accesso ai nuovi farmaci. Nella regione Marche, si prevedeva fossero eleggibili al trattamento con le nuove terapie in un anno, circa 100 pazienti. A distanza di due anni questo numero non è ancora stato raggiuto. Il primo obiettivo da conseguire deve diventare, in linea con le previsioni, quello di trattare i potenziali pazienti nel primo anno.



Conclusioni

Sono disponibili nuovi trattamenti farmacologici con importanti evidenze di efficacia per varie patologie cardiovascolari, che hanno un impatto importante in termini di mortalità e morbilità per la popolazione. La sostenibilità economica del sistema, sicuramente fondamentale, porta talora a scelte penalizzanti e non sempre condivisibili scientificamente. La regionalizzazione del Ssn produce ulteriori difformità in merito a tali scelte, che rischiano di rendere solo teorico il diritto di equità di accesso alle cure.

Le società scientifiche sono ovviamente a disposizione per interagire con gli enti regolatori per cercare di ovviare ad alcune di queste problematiche. L'auspicio è che si raggiunga finalmente, oltre che il cambiamento, il vero e proprio progresso.

4. GLI INDICATORI DEL PROGRAMMA NAZIONALE ESITI

Mario Braga
Coordinatore
Programma nazionale esiti
(PNE), AGENAS

A CURA DI
MARIO BRAGA

Il Programma nazionale esiti (PNE) è uno strumento di misurazione, analisi, valutazione e monitoraggio delle performance clinico-assistenziali delle strutture sanitarie, svolto da AGENAS per conto del Ministero della Salute, a disposizione delle Regioni, delle aziende e dei professionisti per il miglioramento continuo del Ssn.
È un sistema complesso che fa riferimento a indicatori con caratteristiche molto differenti, alcuni legati direttamente agli esiti assistenziali clinici (mortalità, complicanze, etc), altri all'appropriatezza del processo assistenziale secondo quanto definito dalle conoscenze scientifiche (proporzione di interventi per frattura del femore entro 48 nell'anziano, proporzione di parti cesarei, etc.). Altri ancora fanno riferimento ai volumi di attività prodotti nelle strutture, quando questi sono associati ad un miglioramento degli esiti assistenziali.
Soprattutto si tratta di uno strumento che non produce classifiche, graduatorie e giudizi. A titolo esemplificativo, l'indicatore sulla mortalità a 30 giorni per Infarto miocardico acuto (IMA) non misura la competenza del cardiologo, ma l'intero percorso assistenziale compiuto dal paziente (dall'evento acuto, alla presa in carico da parte del 118 e dei servizi di emergenza, all'assistenza ospedaliera).
Le riforme dei sistemi sanitari europei, 20 anni fa, erano focalizzate principalmente sul miglioramento dell'efficienza, in molti Paesi sono ora concentrate sul miglioramento della qualità, sul rafforzamento dei servizi di assistenza primaria e sulla promozione dell'assistenza integrata.
Si parla quindi di centralità del paziente, capacità del sistema di fare squadra, ossia di integrare le diversi componenti assistenziali e socio-assistenziali.
Alla luce dell'attenzione riservata al tema della qualità delle azioni che impattano sulla capacità del sistema di rispondere più appropriatamente alle aspettative dei cittadini, anche il Programma nazionale esiti ha cambiato veste. Da strumento importante e fondamentale di orientamento dei comportamenti dei professionisti e di promozione di attività di audit clinico organizzativo è diventato strumento anche di natura gestionale e parte integrante del sistema di valutazione dei Direttori generali.
In un'ottica di perseguimento della qualità, il PNE si occupa quindi in particolare dell'efficacia e dell'appropriatezza degli interventi, della sicurezza, ma anche dell'equità, ossia della capacità di sostenibilità dello stato di salute di un soggetto.
Sono stati definiti:

- 67 indicatori di esito/processo (tempestività di trattamento chirurgico in urgenza, mortalità post-intervento/ricovero, complicazioni, necessità di ricovero ripetuto/reintervento);
- 70 indicatori di volumi di attività (ad esempio il numero di interventi chirurgici o il numero di parti);
- 29 indicatori di ospedalizzazione (per malattie/interventi chirurgici dove l'elevata ospedalizzazione può sottendere fenomeni di inappropriatezza professionale o organizzativa, anche in relazione all'efficacia del territorio nel prevenire ed evitare determinate ospedalizzazioni).

Prendiamo ad esempio il dato di mortalità per ictus a 30 giorni e a 12 mesi. Il primo step consente di valutare la qualità dell'assistenza ospedaliera, quindi di capire quanto il sistema ospedaliero nella fase acuta sia

riuscito a prendersi carico correttamente del soggetto colpito. La mortalità a un anno invece indica la capacità del sistema, non solamente ospedaliero ma nel suo complesso, di gestire l'evento.
Un indicatore recentemente introdotto è il MACCE, relativo agli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, che misura in sostanza la quantità di eventi maggiori a un anno dell'ictus o dall'infarto del miocardico. Grazie a questo indice possiamo individuare la capacità del sistema di assistere adeguatamente il soggetto con un evento acuto. Una capacità strettamente legata anche alla dimensione volumetrica dell'attività svolta dai singoli ospedali: come insegna la letteratura, la relazione fra volumi ed esiti è una misura indiretta e altamente indicativa della qualità dell'assistenza. Per l'infarto miocardico, in particolare, l'indicazione è anche normativa, il DM n. 70/2015 "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera" prevede infatti che le strutture debbano dimettere almeno 100 casi di infarto miocardico acuto all'anno. Non ci sono invece norme ad hoc per l'ictus, ma anche in questo caso esiste una chiara relazione fra quantità di casi trattati e il dato di mortalità. Possiamo così affermare che il valore soglia è intorno ai 50 casi di ictus all'anno trattati.
Se osserviamo la distribuzione del numero di poli ospedalieri per classi di volume di attività, emerge che in Italia circa la metà delle strutture ha un volume superiore a 50 casi.
In Italia nel 2015 sono stati effettuati 91.070 ricoveri; 82.795 ricoveri sono stati eseguiti nei 445 poli ospedalieri con un volume di attività superiore ai 50 ricoveri annui.
Questo dato segnala quindi che il 50% delle strutture tratta solamente il 10% dei casi di ictus.
Per quanto riguarda l'IMA in Italia nel 2015 sono stati effettuati 132.896 ricoveri e 462 poli ospedalieri hanno effettuato più di 50 ricoveri annui; 121.643 ricoveri sono stati eseguiti in 390 poli ospedalieri (94,4%) con un volume di attività superiore ai 100 ricoveri annui.
In questi ultimi il 92% delle persone sopravvive, mentre nei 252 poli che trattano meno di 100 casi l'anno sopravvive a 30 giorni l'83% delle persone. Se tutte le persone fossero ricoverate in ospedali che trattano più di 100 casi l'anno, ci sarebbero 834 morti in meno per IMA ogni anno
Infine, il Dm 70/2015 ha promosso l'organizzazione in rete, in particolare per l'ictus e l'IMA. In quest'ottica è fondamentale una forte integrazione tra ospedale e territorio eliminando barriere, anche di natura gestionale che in questo momento esistono, per permettere un'interazione multidisciplinare.
In Italia l'obiettivo ora è quello di implementare il ricorso ai PROMs (Patient-reported outcome measures, ovvero le misure di esito riportate dal paziente) sia generici che specifici, diventati uno strumento anche di natura ordinaria in alcuni paesi europei, come l'Inghilterra e la Danimarca.
In conclusione, la misura dell'esito e anche dei costi, dà valore a quello che viene realizzato all'interno del Sistema sanitario nazionale. Questo significa produrre conoscenza e misurare gli out-come per riuscire a modificare virtuosamente i comportamenti.

La misura dell'esito e anche dei costi, dà valore a quello che viene realizzato all'interno del Sistema sanitario nazionale. Questo significa produrre conoscenza e misurare gli out-come per riuscire a modificare virtuosamente i comportamenti

TERZA PARTE

Impatto socio-economico dell'ipercolesterolemia e spesa del Ssn per i trattamenti farmacologici

FOCUS

ACCESSO E SOSTENIBILITÀ DELLE TERAPIE CON PCSK9I

A CURA DI
FEDERICO SPANDONARO

Federico Spandonaro
Professore Economia Sanitaria, Università Roma Tor Vergata,
Presidente Crea Sanità

I PCSK9i sono una nuova classe di farmaci approvati in Italia per la riduzione del C-LDL in pazienti ad alto rischio. Si tratta di anticorpi monoclonali che legano la PCSK9 circolante, neutralizzando la proteina e pertanto inibendo la degradazione del recettore LDL (G Ital Cardiol 2016;17(6 Suppl 1):3S-57S). In Italia due PCSK9i (evolocumab e alirocumab) sono stati approvati per il rimborso nel 2017 (con GU n.31 del 7.2.2017 e GU n.54 del 6.3.2017) per una popolazione selezionata, secondo i criteri stabiliti dal registro di monitoraggio AIFA per:

- pazienti di età compresa tra 12 e 80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (soltanto per evolocumab)
- pazienti in prevenzione secondaria tra 18 e 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote o ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista con livelli di C-LDL ≥100 mg/dl, nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata (atorvastatina 40-80mg oppure rosuvastatina 20mg-40mg) + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine
- pazienti in prevenzione primaria tra 18 e 80 anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote e livelli di C-LDL ≥130 mg/dl, nonostante terapia da almeno 6 mesi con statina ad alta potenza alla massima dose tollerata (atorvastatina 40-80mg oppure rosuvastatina 20mg-40mg) + ezetimibe oppure con dimostrata intolleranza alle statine.

L'approvazione del rimborso configura, quindi, la terapia con PCSK9i come un Livello essenziale di assistenza (Lea) e quindi accende un nuovo diritto per la popolazione, che può accedervi, nel rispetto delle indicazioni previste e dell'appropriatezza prescrittiva, a tutela della propria salute.
Di fatto, le prime vendite, e quindi l'effettivo inizio dell'accesso per i pazienti è avvenuto in tempi diversi nelle varie regioni italiane. Ad esempio, in accordo con le rispettive determinazioni regionali, l'accesso in Lombardia è avvenuto a marzo 2017 mentre nel Lazio si è realizzato nel mese di luglio dello stesso anno.
L'accesso ai prontuari, e il successivo approvvigionamento da parte delle Aziende Sanitarie, pur essendo condizioni necessarie, risultano ancora insufficienti affinché si possa dire raggiunto l'obiettivo della tutela della salute e quello dell'equità di accesso. In altri termini, l'inserimento nei Lea non implica automaticamente l'accesso dei pazienti alla terapia, e tanto meno un accesso ottimale (ed equo).
Considerando, inoltre, che la terapia con PCSK9i ha dimostrato di essere efficace non soltanto nella riduzione dei livelli di C-LDL, ma anche nella riduzione del rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari (CV) in pazienti in prevenzione secondaria, ne deriva anche la possibilità di una riduzione dei costi correlati agli eventi che possono essere evitati; un uso appropriato, in linea con le aspettative, diviene quindi condizione es-

senziale affinché i "risultati" previsti in fase negoziale, trovino poi pieno riscontro nella real practice.
In questa ultima ottica, dobbiamo osservare che a fine 2017, dopo 10 mesi dall'approvazione, il numero di pazienti in trattamento era molto lontano da quello stimabile come popolazione eleggibile. Il dato aggiornato al 2018, secondo le anticipazioni disponibili, confermerebbe ancora la scarsa adozione della terapia con PCSK9i: si evidenzia, quindi, una diffusione sub-ottimale della terapia, che esita in un uso sub-efficiente delle risorse. Si ravvisa quindi la necessità di indagare le ragioni della discrasia tra il numero di pazienti trattati e quello di pazienti eleggibili, con l'obiettivo di rimuovere eventuali criticità che impediscono un uso adeguato della opportunità terapeutica, ovvero di rimuovere eventuali barriere all'accesso.
Ai fini della valutazione della effettiva "esigibilità del diritto" è utile puntualizzare alcuni elementi regolatori; in primo luogo osserviamo che ai sensi della Delibera Cipe del 2001, che stabilisce i criteri che devono guidare il processo di decisione sul rimborso, l'avvenuta approvazione implica che l'Agenzia abbia valutato positivamente i profili di sicurezza ed efficacia delle terapie, come anche il profilo di costo-efficacia e la sostenibilità.
In particolare, la preventiva valutazione della costo-efficacia, implica, fra l'altro, che la terapia sia ritenuta value for money, ovvero che l'investimento delle risorse pubbliche sulla terapia sia ritenuta una scelta efficiente in termini di produzione di salute. In altri termini, che i costi da sostenere sono considerati socialmente accettabili, ovvero proporzionati ai benefici attesi.
Passando alla sostenibilità, osserviamo che la sua valutazione implica, altresì, che l'onere complessivamente generato dall'inserimento della terapia nei Lea sia ritenuto tale da non pregiudicare il rispetto dei budget di spesa prefissati a livello centrale. A tal proposito l'Agenzia ha anche facoltà di negoziare condizioni aggiuntive al prezzo, che contribuiscano a garantire la sostenibilità: nel caso specifico l'accordo ha adottato uno schema price-volume, che lega la riduzione del prezzo praticato alle dimensioni del mercato.
Di seguito si prova ad analizzare l'effettivo place in therapy degli inibitori della PCSK9, alla luce delle premesse espresse: a tal fine, in primo luogo si stima il numero di pazienti eleggibili alla terapia, e si confronta con il numero di pazienti effettivamente "presi in carico". Si analizzano, quindi, i "costi" derivanti da un uso sub-ottimale delle stesse e l'impatto finanziario di un loro adeguamento; infine si tenta di identificare i potenziali determinanti delle difficoltà di accesso al mercato. In particolare, si analizzano le problematiche organizzative e gli aspetti finanziari, al fine di valutare se ci siano "vincoli" che impediscano un'adeguata diffusione della terapia.
Propedeuticamente alle valutazioni, è necessario sottolineare alcuni caveat, tesi a esplicitare i limiti del presente contributo.
Il contributo è teso a dare un supporto oggettivo ad alcune scelte di politica sanitaria (o meglio farmaceutica) senza pretesa di rappresentare un modello esaustivo dell'impatto della terapia. In particolare, si ricordi che le stime seguenti, pur basate su evidenze di letteratura trasparentemente dichiarate, non sono frutto di una revisione sistematica della letteratura.
Ciò premesso, osserviamo che, come anticipato, il numero di pazienti presi in carico a fine 2017, nei diversi Sistemi sanitari regionali italiani, è piuttosto limitato, ammontando a soli 2.608 soggetti; l'incidenza sulla popolazione regionale varia dall'1,3 per 100mila residenti della Sicilia all'8,5 per 100mila residenti della Campania; valori che esprimono una variabilità difficilmente giustificabile sulla base di valutazioni di

Le stime seguenti, pur basate su evidenze di letteratura trasparentemente dichiarate, non sono frutto di una revisione sistematica della letteratura

GRAFICO 1

INCIDENZA POPOLAZIONE TRATTATA 2017 CON PCSK9I

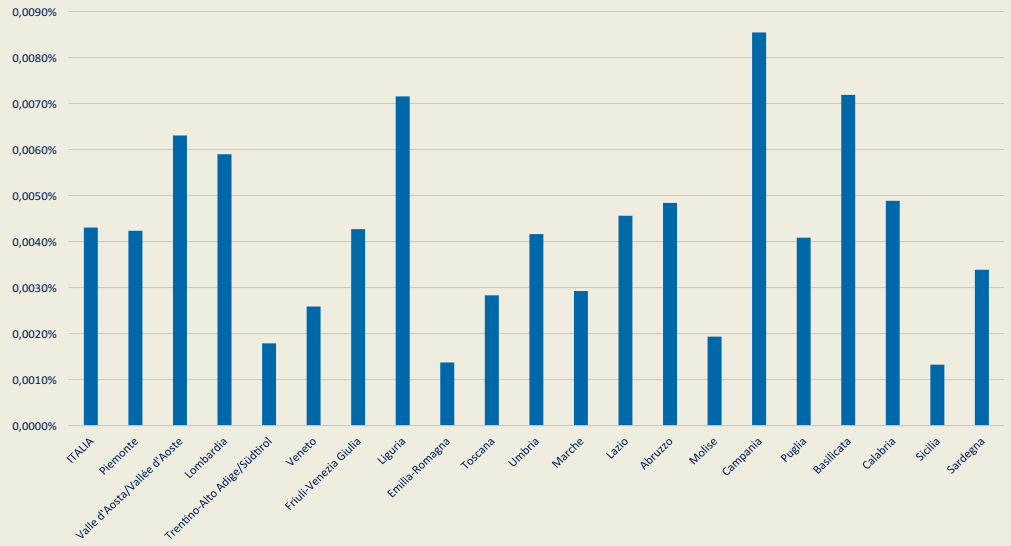
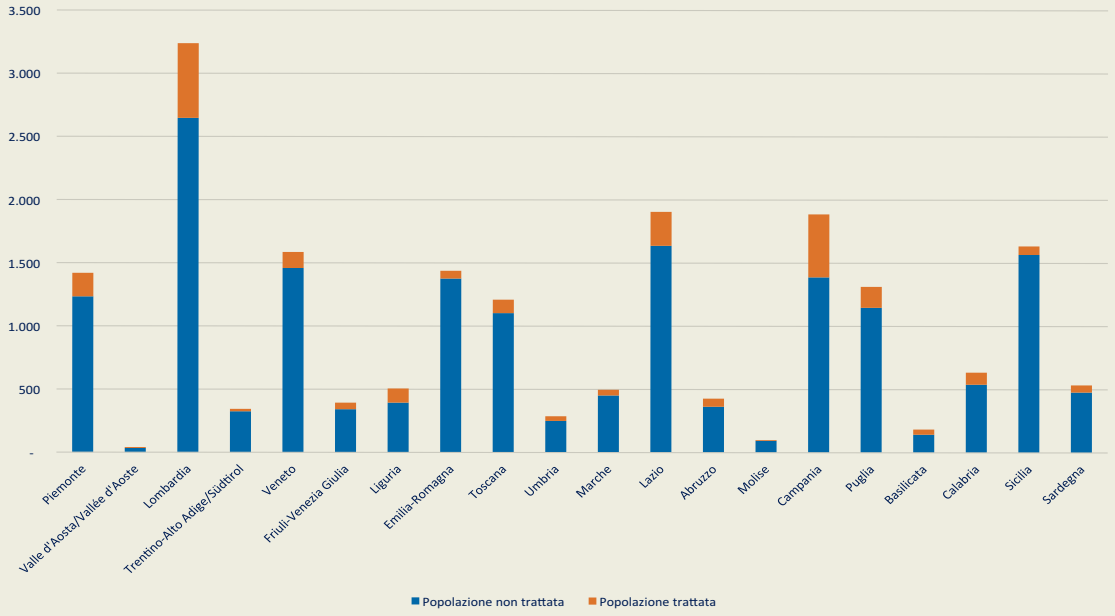


GRAFICO 2

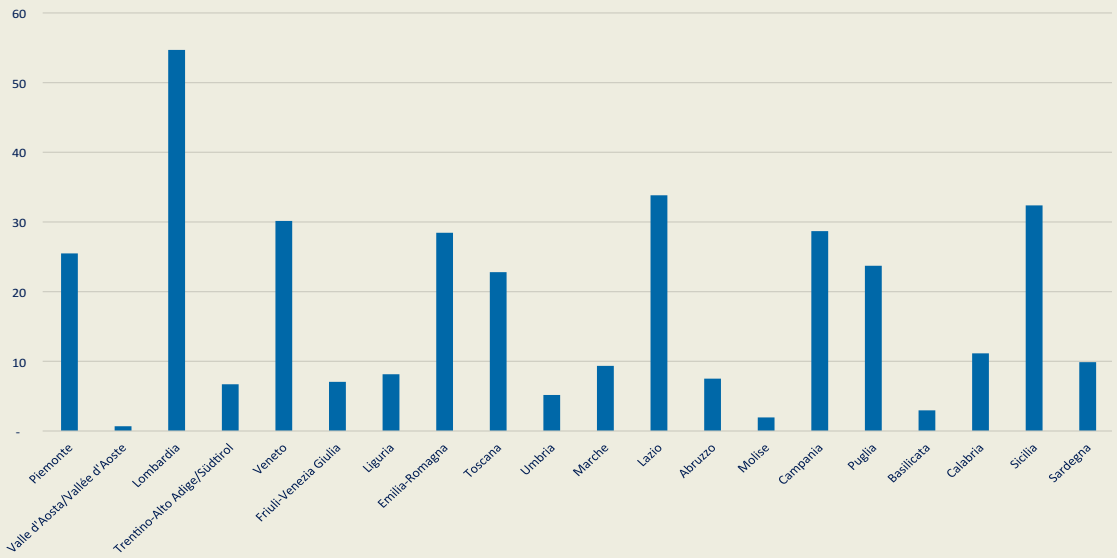
QUOTA PAZIENTI TRATTATI



tipo epidemiologico (*Cfr. grafico 1*).
Per stimare la popolazione eleggibile, si può alternativamente fare ricorso alla metodologia sviluppata dalla Regione Veneto (2016), ovvero ai dati del CORE CINECA; secondo tali stime, estese a livello nazionale, i pazienti eleggibili dovrebbero essere compresi tra 19.579 e 47.424: l'incertezza sulla determinazione degli eleggibili appare evidente, e i limiti del *range* indicato ragionevolmente rappresentano ipotesi "estreme". Accettando questo approccio, la percentuale di pazienti eleggibili presa in carico a fine 2017, si attesterebbe nel range al 5,5-13,3%. Anche nell'ipotesi più "ottimistica", il livello di accesso è, quindi, largamente inferiore a quanto atteso. Sebbene sui dati incidano i diversi tempi di accesso ai prontuari, nuovamente si evidenzia una variabilità regionale molto ampia, che configura anche problemi di equità in termini di accesso dei pazienti alle terapie: fra le Regioni "estreme" (Campania ed Emilia Romagna) la differenza nel tasso di presa in carico è di oltre 6 volte.
Il grafico 2 mostra la distribuzione dei tas-

GRAFICO 3

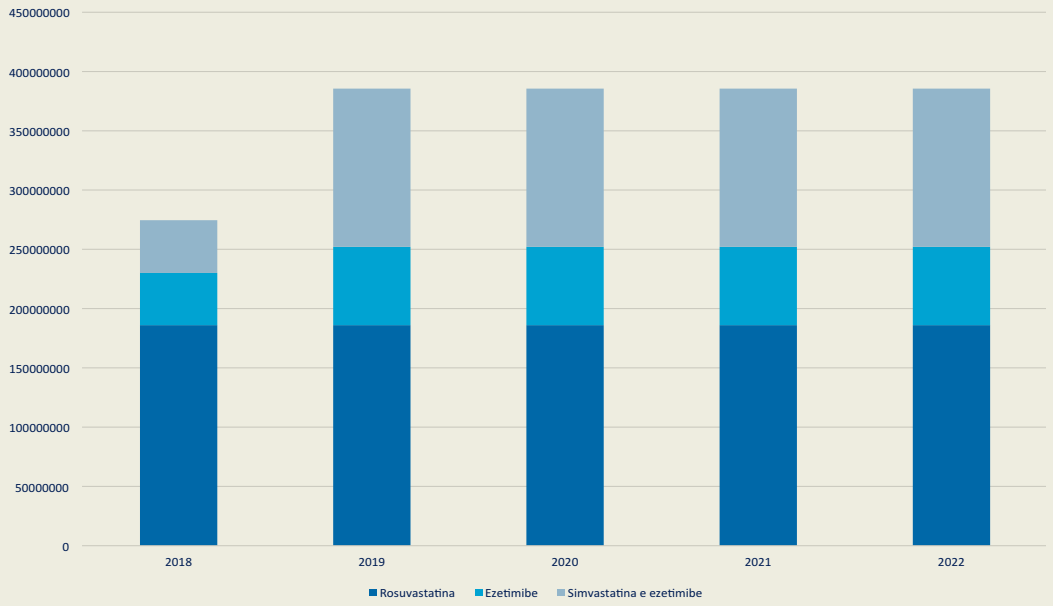
NUMERO EVENTI EVITABILI A 5 ANNI



si a livello regionale, utilizzando la stima basata sulle valutazioni (decisamente più conservative) della Regione Veneto.
Quindi, a fronte di 2.608 pazienti trattati, ne risulterebbero da 16.971 a 44.816 eleggibili ma non trattati.
Il *gap* di presa in carico, sebbene nell'immediato implichi un esborso finanziario inferiore per il sistema sanitario e, quindi, un apparente risparmio per i Ssr, genera in prospettiva un costo rilevante per effetto della carenza di prevenzione che ne consegue.
Assumendo che, in un orizzonte temporale di 3 anni, un uso appropriato dei PCSK9i comporti un evento CV maggiore evitato ogni 50 trattati (NNT ottenuto da Sabatine, 2017) e, in una prospettiva quinquennale, di 1 ogni 25 (NNT ottenuto da Cervelli, 2018), si può stimare che qualora la presa in carico fosse "ottimale" (con ciò intendendo, con estrema semplificazione, una presa in carico del 100% dei pazienti eleggibili, oltre al 100% dell'aderenza) si potrebbero evitare 679-1.793 eventi CV maggiori in 5 anni.
A parte il beneficio diretto per la salute della popolazione, vanno anche considerati i maggiori oneri derivanti dall'assistenza prestata per gli eventi CV maggiori e per il successivo *follow up* dei pazienti.
Assumendo un costo medio per evento evitato di 11mila euro e un costo del follow up negli anni successivi di 3mila euro (Lucioni, 2016; Eurotracs, 2015), per ogni evento evitato si potrebbero quindi risparmiare fino a 23mila euro in 5 anni, ovviamente a fronte di una maggiore preventiva spesa farmaceutica.
Per valutare il saldo finanziario dei ragionamenti svolti si è effettuata una simulazione di *budget impact*, considerando tanto i maggiori costi per l'acquisto dei farmaci, che i risparmi ottenibili grazie all'effetto "protettivo" dei trattamenti.
Con l'esclusivo fine di valutare le dimensioni del problema, si è effettuata una prima valutazione naïve degli effetti finanziari e di

GRAFICO 4

RISPARMIO ANNUO RISPETTO 2017 (VALORI IN EURO)



salute a 5 anni, assumendo che si possa arrivare ad una presa in carico "ottimale" nel periodo indicato: in altri termini, che ogni anno siano presi in carico 1/5 dei pazienti ancora non trattati. Si tratta di un'ipotesi di lavoro ma, dalle prime anticipazioni sui trattati 2018, l'effettivo *trend* di adozione sembra cadere nel *range* adottato nella nostra stima, e molto prossimo alla ipotesi più conservativa in termini di pazienti eleggibili. Assumendo le ipotesi succintamente descritte, in 5 anni si potrebbero evitare 351-926 eventi CV maggiori, con un risparmio (nei cinque anni) di 15,4-40,7 milioni di euro (*Cfr. grafico 3*).

A fronte di questi benefici, l'onere farmaceutico aggiuntivo massimo, ovvero valutato a prezzi ex factory (al netto degli sconti obbligatori di legge, ma non degli accordi confidenziali e dei *price-volume*), sarebbe di circa 52-137 milioni di euro nella media dei 5 anni. La significativa differenza fra onere farmaceutico aggiuntivo e risparmio generato (che, peraltro, oltre che degli "sconti", non tiene conto dei benefici in termini di salute) potrebbe, quindi, generare il dubbio che alla base di un comportamento prescrittivo nei fatti molto "prudenziale", ci sia anche una preoccupazione economica e nella fattispecie quella di uno sforamento del tetto di spesa farmaceutica. Su questo ultimo punto dobbiamo ricordare che il controllo della sostenibilità del sistema farmaceutico è fra i mandati dell'AIFA e che, quindi, l'approvazione del rimborso delle terapie, in via di principio, già dovrebbe scontare la possibilità di erogazione ai pazienti eleggibili, senza che questo pregiudichi il rispetto del tetto. In questa ottica è, quindi, presumibile che AIFA abbia considerato che, in parallelo all'introduzione dei PCSK9i, altre molecole andavano a perdere la protezione brevettuale, generando risparmi complessivamente utili a sostenere l'innovazione. Limitandoci alle perdite di brevetto nell'ambito delle terapie ipolipemizzanti, una

GRAFICO 5

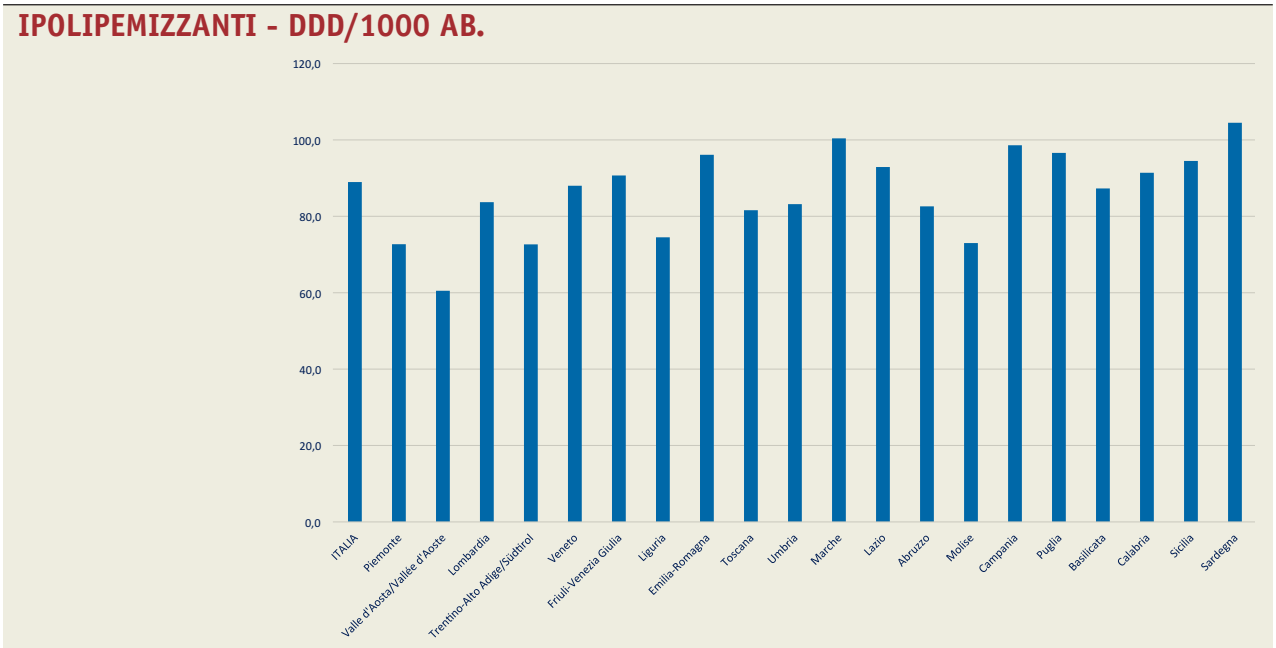
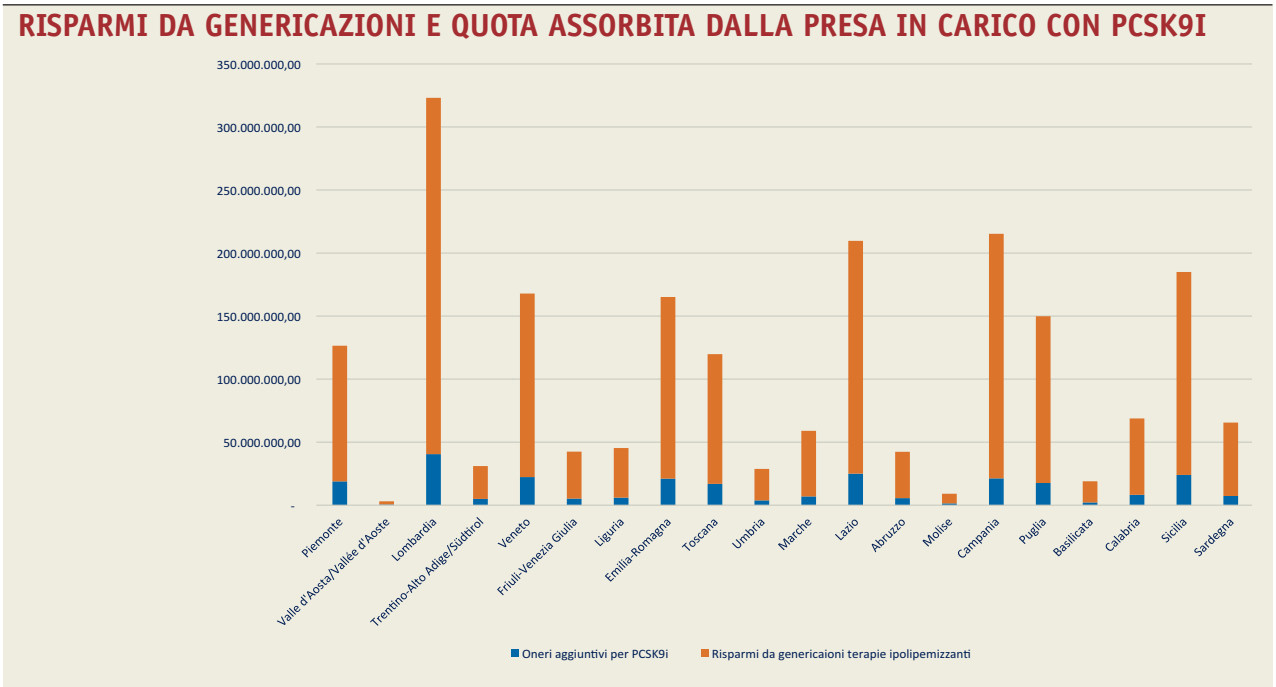


GRAFICO 6



stima conservativa, effettuata applicando al valore delle attuali quantità vendute una riduzione pari a quella media dei tagli ai prezzi degli ipolipemizzanti intervenuti negli ultimi anni, porta a stimare un risparmio (a parità di consumi) di oltre 270 milioni di euro nel 2018, e di circa 385 milioni di euro nei successivi (*Cfr. grafico 4*).
La distribuzione regionale dei risparmi è stata stimata in base ai consumi effettivi in DDD (*Cfr. grafico 5*).
In altri termini, l'incremento di spesa derivante dall'aumento dei casi trattati con PCSK9i, esiterebbe nell'assorbimento del 14,3-37,7% dei risparmi derivanti dalle genericazioni nel settore (*Cfr. grafico 6*).
Le preoccupazioni per la "tenuta" degli equilibri finanziari in campo farmaceutico, quindi, sono quanto meno difficilmente giustificabili da incrementi di spesa nello specifico settore: senza dimenticare, poi, che un uso più appropriato delle molecole, implica benefici non indifferenti per la salute della popolazione.

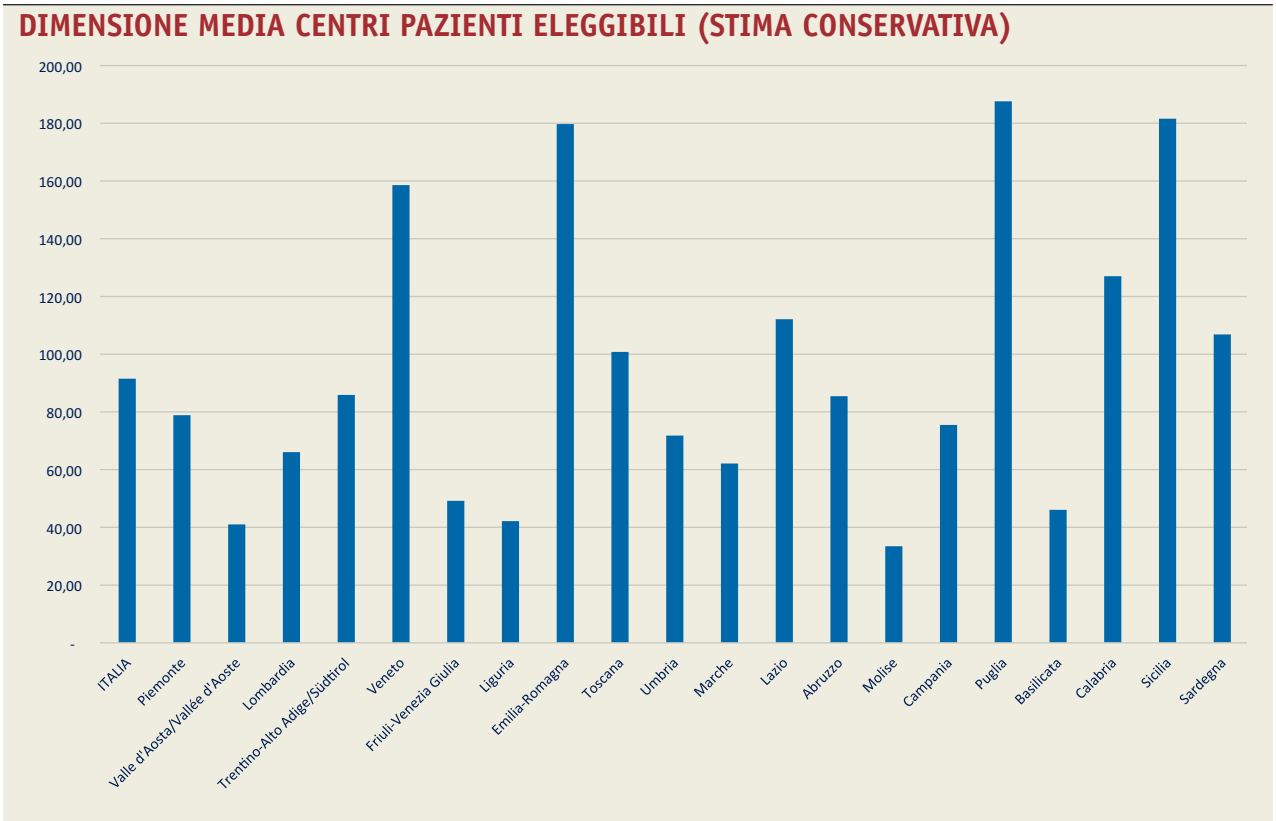
TABELLA 1

SIMULAZIONE A LIVELLO REGIONALE

Regione	Risparmi genericazioni 2018-2022 (su consumi in DDD)	Spesa teorica annua (2017) per PCSK9i	Spesa teorica annua per PCSK9i	Spesa aggiuntiva per PCSK9i media annua 2018-2022	Quota assorbita dai PCSK9 2018-2022	Saldo (2018-2022)	Spesa teorica annua per PCSK9i	Spesa aggiuntiva per PCSK9i media annua 2018-2022	Quota assorbita dai PCSK9 2018-2022	Saldo (2018-2022)
			Stima eleggibili Regione Veneto				Stima eleggibili CORE CINECA			
ITALIA	**1.816.677.565,21**	**13.300.800,00**	**99.854.486,69**	**51.932.212,01**	**14,3%**	**- 1.572.443.016,24**	**241.862.400,00**	**137.136.960,00**	**37,7%**	**- 1.171.729.424,67**
Piemonte	107.607.169,87	948.600,00	7.239.106,23	3.774.303,74	17,5%	- 89.856.811,55	17.534.190,66	9.951.354,39	46,2%	- 60.806.456,83
Valle d'Aosta/Vallée d'Aoste	2.586.731,02	40.800,00	209.109,64	100.985,78	19,5%	- 2.111.800,03	506.494,60	279.416,76	54,0%	- 1.272.648,21
Lombardia	282.585.248,98	3.014.100,00	16.512.095,10	8.098.797,06	14,3%	- 244.497.018,75	39.994.747,18	22.188.388,31	39,3%	- 178.234.388,48
Trentino-Alto Adige/Südtirol	26.019.811,10	96.900,00	1.751.647,33	992.848,40	19,1%	- 21.350.495,63	4.242.750,04	2.487.510,03	47,8%	- 14.321.178,09
Veneto	145.525.132,86	647.700,00	8.087.857,37	4.464.094,42	15,3%	- 124.530.724,09	19.589.991,99	11.365.375,19	39,0%	- 92.074.352,00
Friuli-Venezia Giulia	37.222.144,48	265.200,00	2.007.114,99	1.045.149,00	14,0%	- 32.306.861,97	4.861.530,66	2.757.798,40	37,0%	- 24.252.359,02
Liguria	39.295.992,10	571.200,00	2.579.705,54	1.205.103,32	15,3%	- 33.628.452,52	6.248.430,03	3.406.338,02	43,3%	- 23.276.157,83
Emilia-Romagna	144.066.408,58	311.100,00	7.331.916,22	4.212.489,73	14,6%	- 124.255.283,86	17.758.990,22	10.468.734,13	36,3%	- 94.832.484,96
Toscana	102.905.151,08	540.600,00	6.167.726,50	3.376.275,90	16,4%	- 87.026.697,42	14.939.149,79	8.639.129,88	42,0%	- 62.275.763,14
Umbria	24.921.409,35	188.700,00	1.464.965,59	765.759,35	15,4%	- 21.320.082,09	3.548.364,28	2.015.798,57	40,4%	- 15.441.211,32
Marche	52.035.296,84	229.500,00	2.534.792,86	1.383.175,72	13,3%	- 45.530.291,87	6.139.644,84	3.546.086,91	34,1%	- 35.358.230,66
Lazio	184.638.418,00	1.371.900,00	9.720.408,31	5.009.104,98	13,6%	- 161.080.852,30	23.544.272,87	13.303.423,72	36,0%	- 122.073.093,58
Abruzzo	36.803.158,78	326.400,00	2.179.130,30	1.111.638,18	15,1%	- 31.575.181,02	5.278.177,29	2.971.066,38	40,4%	- 22.830.384,88
Molise	7.636.697,41	30.600,00	511.635,74	288.621,44	18,9%	- 6.279.325,46	1.239.257,77	725.194,66	47,5%	- 4.226.143,85
Campania	194.005.523,83	2.544.900,00	9.623.107,38	4.246.924,43	10,9%	- 174.032.454,47	23.308.595,58	12.458.217,35	32,1%	- 135.415.161,95
Puglia	132.285.217,11	846.600,00	6.697.494,10	3.510.536,46	13,3%	- 115.775.342,89	16.222.325,60	9.225.435,36	34,9%	- 88.898.464,31
Basilicata	16.778.748,67	209.100,00	939.990,53	438.534,32	13,1%	- 14.716.344,12	2.276.796,69	1.240.618,01	37,0%	- 10.944.185,32
Calabria	60.524.261,24	489.600,00	3.238.630,88	1.649.418,53	13,6%	- 52.767.129,87	7.844.445,09	4.412.907,05	36,5%	- 39.770.584,04
Sicilia	161.022.434,27	341.700,00	8.333.601,53	4.795.140,92	14,9%	- 138.471.130,68	20.185.220,84	11.906.112,51	37,0%	- 105.028.593,35
Sardegna	58.212.609,64	285.600,00	2.724.450,55	1.463.310,33	12,6%	- 51.330.735,66	6.599.023,95	3.788.054,37	32,5%	- 40.397.582,81

La tabella 1 riassume i risultati della simulazione a livello regionale.
Si noti che la simulazione è stata effettuata ipotizzando una spesa iniziale teorica calcolata sulla base del consumo per 12 mesi pieni dei pazienti presi in carico a fine anno: la spesa effettiva annua è di fatto pari a circa la metà. Inoltre, è utile rimarcare che il saldo è cumulato per i 5 anni e considera anche i risparmi per gli eventi CV evitati.
Se le preoccupazioni di ordine finanziario sembrano, quindi, poter essere superate, altre questioni devono essere considerate adottando un corretto approccio programmatorio in sanità pubblica, poiché anch'esse possono generare "colli di bottiglia" per la prescrizione dei PCSK9i. Iniziamo con il notare che la distribuzione dei Centri prescrittori a livello regionale è molto difforme: si passa da un bacino di utenza potenziale medio di circa 30 pazienti per Centro a oltre 180: assumendo che ci sia una correlazione positiva fra le dimensioni dei bacini di utenza e il carico per prescrittore, potremmo inferire che le diversità sul lato dell'offerta possano essere foriere di criticità sul lato della presa in carico (*Cfr. grafico 7*).
Sempre sul lato dell'offerta, un problema peraltro non indagato adeguatamente, è quello della efficacia dei processi di "intercettazione" dei pazienti eleggibili, che certamente passa anche (e significativamente) per la Medicina di famiglia e per la rete di assistenza specialistica territoriale. Sarebbe pertanto auspicabile una connessione tra questo setting territoriale e quello ospeda-

GRAFICO 7



liero, che è quello in cui i PCSK9i sono attualmente gestiti.
Un terzo elemento, degno di maggiore attenzione, è quello dell'impatto degli oneri (in termini di aggravio di lavoro) per i professionisti, derivanti dalla necessità di compilare il registro di monitoraggio; l'importanza dei piani per il monitoraggio dei farmaci è ben nota e ampiamente condivisa: non di meno, va ricordato che il loro beneficio è certamente proporzionale agli eventuali rischi in termini di sicurezza e/o inappropriatezza: elementi che dopo quasi 2 anni di utilizzo nella *real practice*, andrebbero ragionevolmente rivalutati.

In definitiva, l'analisi dello stato dell'arte in termini di prevenzione con le terapie ipolipemizzanti avanzate, ci restituisce i seguenti elementi di riflessione:

1 La presa in carico dei pazienti eleggibili è decisamente insufficiente

- A ...e, anche, molto variabile a livello regionale

2 Questa carenza implica:

- A un significativo *burden* di salute
- B un inadempimento in termini di diritto all'accesso alle terapie nei Lea
- C un burden economico per il costo degli eventi CV maggiori non evitati

3 Migliorare l'accesso implica quindi:

- A una potenziale diminuzione di spesa per lo più ospedaliera
- B un incremento significativo di spesa farmaceutica per le molecole PCSK9i
- C ... ma ampiamente coperto anche solo dalle perdite di brevetto fra le terapie ipolipemizzanti (dei cui risparmi assorbono circa il 20%)

4 Colli di bottiglia per un incremento della presa in carico potrebbero risiedere:

- A nel timore, peraltro scarsamente giustificato, dell'impatto finanziario a livello regionale (si veda quanto al punto precedente)
- B in una disomogenea, e forse insufficiente, rete per la prescrizione
- C in una carente definizione dei processi di integrazione fra medicina generale e specialisti prescrittori
- D negli oneri per i professionisti derivanti dall'obbligo del registro di monitoraggio.

Bibliografia

Anmco et al., (2016), Documento di consenso intersocietario "Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia", G Ital Cardiol, 17(6 Suppl 1):3S-57S

Cervelli et al., (2018), Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors and Cardiovascular Risk: Does a Further Analysis of the Fourier Trial Suggest Changes in the Target of Lipid Lowering Therapy?, High Blood Press Cardiovasc Prev, 25:5–7

CRUF Regione Veneto, (2016), Documento di HTA, [Online] Available: https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/Pubblica/DettaglioDecreto.aspx?id=334478&highlight.

Lucioni et al, (2016), Percorsi terapeutici e costi sanitari di pazienti ricoverati per un evento cardiovascolare in Italia, GRHTA, 3 (2):80-91.

Rapporto Osmed 2017

Sabatine M. et al., (2017), Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease, N Engl J Med., 376(18):1713-1722

The EUROTRACS Project, (2015), Cost-effectiveness analysis of acute coronary syndrome (ACS) procedures that lower in hospital fatality in patients older than 34 years

LE RICADUTE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI IN AMBITO PREVIDENZIALE

Raffaele Migliorini
Responsabile Management Sanitario Esterno Coordinamento Medico legale, Inps

A CURA DI
RAFFAELE MIGLIORINI

In un'ottica sanitaria gli aspetti previdenziali trovano il loro punto di riferimento nella Legge 222 del 12 giugno 1984 "Revisione della disciplina della invalidità pensionabile" che prevede essenzialmente due livelli di prestazione: l'assegno ordinario di invalidità e la pensione ordinaria d'inabilità.
L'articolo 1 della legge riguarda l'assegno di invalidità: "Si considera invalido l'assicurato la cui capacità di lavoro, in occupazioni confacenti alle sue attitudini, sia ridotta in modo permanente a causa di infermità o difetto fisico o mentale a meno di un terzo".
L'inabilità è invece sancita nell'articolo 2: "Si considera inabile l'assicurato o il titolare di assegno di invalidità il quale, a causa di infermità o difetto fisico o mentale, si trovi nell'assoluta e permanente impossibilità di svolgere qualsiasi attività lavorativa".
A metà degli anni Ottanta, la principale causa di invalidità e inabilità, prima delle patologie oncologiche, era riferita principalmente ad eventi vascolari e cardiovascolari. Dall'inizio degli anni duemila abbiamo assistito ad una vera e propria rivoluzione attribuibile all'introduzione di misure di prevenzione efficaci e di terapie farmacologiche e strumentali che hanno cambiato favorevolmente la storia clinica delle patologie cardiovascolari, anche da un punto di vista medico-legale. Dal 2001 al 2012, le patologie cardiovascolari sono passate dal primo al quarto posto nella graduatoria delle invalidità e delle inabilità. A fronte di circa 40mila domande l'anno di invalidità, ne sono state mediamente soddisfatte 26.300 e respinte circa 14.700: mediamente è stato quindi accolto il 64% delle richieste. Il picco maggiore di domande recepite è stato registrato nel 2006 (28mila contro le 17mila respinte).
Per quanto concerne invece le pensioni di inabilità, tra il 2005 e il 2015, sono state accolte in media 900 domande e respinte circa 12.400. Questo alto tasso del respingimento della domanda è dovuto, appunto, alla valutazione della gravità in ambito medico-legale: è inabile solo colui che non può svolgere alcuna attività lavorativa. Anche in questo caso il 2006 è stato l'anno con il maggior numero di domande accolte (1.200) e respinte (16mila). Tirando le somme, dal 2005 al 2015, il numero delle domande accolte per prestazioni previdenziali riferibili a domande di invalidità e inabilità presenta un trend che si mantiene sostanzialmente immutato, e questo vale ancora di più per le inabilità.
Il 96% delle domande accolte sono relative all'erogazione di assegni di invalidità a significare che i soggetti beneficiari della prestazione previdenziale hanno perso i due terzi della capacità lavorativa.
Nell'ambito delle pensioni di inabilità nel 2005, l'80% delle domande accolte sono in favore di lavoratori maschi, nel 2015 la percentuale cresce e si attesta all'86%. Andando ed esaminare il dato per classi di età vediamo che nel 2005 le domande di invalidità accolte sono state per l'84% a favore di lavoratori maschi appartenenti alla fascia 51-60 anni. Nel 2015, la percentuale di domande accolte è però arrivata all'88%, sempre in favore di lavoratori maschi e nella medesima fascia di età. In conclusione, in base all'analisi dei dati a nostra disposizione, è possibile comunque affermare che gli esiti di malattia sono strettamente correlati con la presa in carico dei soggetti da parte dei servizi ospedalieri: laddove l'evento vascolare è trattato con efficacia e in tempi rapidi, le ricadute negative sulle capacità lavorative dei soggetti si riducono notevolmente.

FOCUS

I COSTI SANITARI E SOCIALI DELL'IPERCOLESTEROLEMIA IN PREVENZIONE SECONDARIA: VALUTAZIONE DEGLI OUTCOME E DEFINIZIONE DELLA POPOLAZIONE IN PREVENZIONE SECONDARIA PER EVENTO CARDIOVASCOLARE MEDIANTE REAL WORLD DATA

A CURA DI
FRANCESCO SAVERIO MENNINI

Francesco Saverio Mennini
Professore di Economia Sanitaria, Direttore EEHTA, Università degli Studi, Roma Tor Vergata

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nel nostro Paese, essendo responsabili del 35% delle morti totali. Fra le prime 5 cause di morte in Italia troviamo, infatti, ben 4 patologie cardiovascolari (malattie ischemiche del cuore; malattie cerebrovascolari; malattie ipertensive; altre malattie cardiovascolari). Non sorprende, dunque, che la morbilità e la mortalità associate a queste malattie comportino costi sanitari (diretti ed indiretti) considerevoli, stimati in circa 21 miliardi di euro/anno. In particolare i costi sanitari diretti, riconducibili per l'84% alle ospedalizzazioni, ammontano a 16 miliardi.
Accanto ai costi diretti sanitari e a quelli indiretti, quali la perdita di produttività, è necessario considerare anche i costi sociali e previdenziali. Annualmente, infatti, si stima che i costi sostenuti dall'Inps per le malattie cardiovascolari ammontino a circa 755 milioni di euro. Nella media annua dei beneficiari di prestazioni per l'invalidità previdenziale erogate dall'Inps per gruppi di patologie, relativamente al periodo fra il 2009 e il 2015, le malattie cardiocircolatorie rappresentano circa il 19%. Le malattie del sistema cardio circolatorio costituiscono, inoltre, una voce importante in termini di beneficiari, con un valore medio di 87mila beneficiari l'anno tra il 2009 e il 2015. Sempre nel medesimo periodo preso in considerazione nell'analisi, si è registrato che il 94% dei beneficiari ha ricevuto l'Assegno di invalidità e si calcola che siano stati spesi complessivamente 5,3 miliardi di euro per le malattie cardiovascolari. Anche i costi presentano un andamento leggermente in crescita, con un incremento del 10% circa.
Numerosi studi hanno evidenziato il ruolo cruciale dell'ipercolesterolemia, nello sviluppo delle malattie cardiovascolari. In particolare, il colesterolo LDL (C-LDL) è riconosciuto universalmente quale fattore causale dell'aterosclerosi e del rischio di insorgenza di eventi cardiovascolari gravi. Una correzione dell'ipercolesterolemia si riflette in una diminuzione del rischio cardiovascolare. In particolare, una riduzione di C-LDL pari a 39 mg/dl (1 mmol/l) comporta un calo del rischio relativo di eventi cardiovascolari del 10% al primo anno, del 16% al secondo anno e del 20% dopo tre anni di trattamento. Un problema è però rappresentato dalla scarsa aderenza dei pazienti alla terapia. Nonostante la diffusione delle terapie ipolipemizzanti tradizionali, rappresentate in primo luogo dalle statine, l'aderenza registrata presenta infatti valori molto bassi, che oscillano dal 45,9% nei pazienti a rischio molto alto al 30,2% nei pazienti a rischio cardiovascolare medio.

Studio di RW e Obiettivi

Date le premesse di cui sopra, si è ritenuto importante impostare uno studio che avesse quale obiettivo primario la stima della popolazione in prevenzione secondaria a seguito di evento aterosclerotico-cardiovascolare. L'analisi è stata effettuata mediante l'utilizzo dei sistemi informativi sanitari della Regione Marche e della Asl Umbria 2. L'obiettivo secondario consiste nell'identificazione dei trattamenti prescritti nella pratica clinica e nella valutazione degli outcome in termini di livelli di colesterolo LDL (C-LDL).

Fonte dei dati dello studio

Lo studio si basa sui dati estratti dai Sistemi informativi sanitari (SIS) della Regione

TABELLA 1

ELENCO DEI DRG CONSIDERATI PER LA DEFINIZIONE DEGLI EVENTI ASCVD

ASCVD	DRG	Descrizione
SCA	121	malattia cardiovascolare con infarto miocardico acuto e complicanze maggiori, dimessi vivi
	122	malattia cardiovascolare con infarto miocardico acuto senza complicanze maggiori, dimessi vivi
	123	malattia cardiovascolare con infarto miocardico acuto, morti
	124	malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto,con cateterismo cardiaco e diagnosi complicata
	140	angina pectoris
	106	bypass coronarico con PTCA
	145	altre diagnosi relative all'apparato circolatorio senza CC
	548	bypass coronarico con cateterismo cardiaco senza diagnosi cardiovascolare maggiore
	550	bypass coronarico senza cateterismo cardiaco senzad diagnosi cardiovascolare maggiore
	555	interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con diagnosi cardiovascolare maggiore
	557	interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato con diagnosi cardiovascolare maggiore
	558	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore
PAD	110	interventi maggiori sul sistema cardiovascolare con CC
	113	amputazione per disturbi circolatori eccetto amputazione arto superiore e dita piede
	130	malattie vascolari periferiche con CC
	131	malattie vascolari periferiche senza CC
	479	altri interventi sul sistema cardiovascolare senza CC
	515	impianto di defibrillatore cardiaco senza cateterismo cardiaco
	553	altri interventi vascolari con CC con diagnosi cardiovascolare maggiore
	554	altri interventi vascolari con CC senza diagnosi cardiovascolare maggiore
	558	interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore
ICTUS	14	emorragia intracranica o infarto cerebrale
	12	malattie degenerative del sistema nervoso
	524	ischemia cerebrale transitoria
	534	interventi vascolari extracranici senza CC
	533	interventi vascolari extracranici con CC
	541	ossigenazione extracorporea a membrane o tracheostomia con ventilazione meccanica a 96 ore
	542	tracheostomia con ventilazione meccanica 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo senza intervento chirurgico maggiore
	16	malattie cerebrovascolari aspecifiche con CC
	15	malattie cerebrovascolari acute aspecifiche
	559	ictus ischemico acuto con uso di agenti trombolitici

TABELLA 2

SOGGETTI CON ALMENO UN EVENTO ASCVD PER AREA OTTOBRE 2011 - SETTEMBRE 2014

Regione/ASL	SCA	Ictus ischemico / TIA	PAD	Totale	Prevalenza (x 1.000)
Marche	9.443	4.761	5.549	18.580	4,28
ASL Umbria 2	2.086	1.059	1.681	4.463	4,32
Totale	**11.529**	**5.820**	**7.230**	**23.043**	**4,29**

TABELLA 3

CARATTERISTICHE DEL CAMPIONE SELEZIONATO. OTTOBRE 2011 - SETTEMBRE 2014

Regione/ASL	% Uomini	% Donne	Età media Uomini	Età media Uomini	Età media Totale
Marche	67,1	32,9	64,7	66,5	65,3
ASL Umbria 2	69,0	31,0	64,9	66,1	65,3
Totale	**67,5**	**32,5**	**64,8**	**66,4**	**65,3**

TABELLA 4

DISTRIBUZIONE DEI SOGGETTI PER TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Trattamento	Soggetti	%*
Nessun farmaco individuato	6.401	27,78
Statine ad alta intensità	6.334	38,06
Statine ad alta intensità + ezetimibe	267	1,60
Statine a bassa o moderata intensità	8.534	51,28
Statine a bassa o moderata intensità + ezetimibe	180	1,08
Combinazione fissa simvastatina + ezetimibe	1.084	6,51
Ezetimibe in monoterapia	243	1,46
Totale	**23.043**	

* le percentuali sono calcolate sul totale dei trattati,
ad eccezione della classe "nessun farmaco individuato" calcolata sul totale dei soggetti

Marche e della Asl Umbria 2, disponibili rispettivamente per il periodo 2008-2014 e 2010-2016.
In particolare, le ospedalizzazioni sono state selezionate dal flusso della Scheda di dimissione ospedaliera (SDO), nel quale vengono registrati tutti i ricoveri in regime ordinario e diurno effettuati negli ospedali pubblici e privati accreditati presenti sul territorio. Le prescrizioni farmaceutiche sono state estratte dal flusso della Farmaceutica territoriale (Farm), contenente tutte le ricette inviate da farmacie, comunali e private, presenti sul territorio regionale e rimborsate dal Ssn.
I dati relativi agli esami di laboratorio, disponibili esclusivamente per la Asl Umbria 2 e a partire da ottobre 2012, sono stati ricavati dai flussi dei laboratori di analisi della Asl, contenenti sia gli esami effettuati, sia l'esito degli stessi.
Le diverse banche dati, all'interno della regione della Asl, sono linkabili attraverso un codice univoco anonimo del paziente.

Metodi

La popolazione con storia di malattia aterosclerotica cardiovascolare (Ascvd) è stata individuata selezionando dalle SDO tutti i soggetti con almeno un ricovero con data di dimissione compresa tra il 1 ottobre 2011 ed il 30 settembre 2014 e Drg relativo a Sindrome coronarica acuta (Sca), malattia arteriosa periferica (Pad) o *Stroke* (*Cfr. tabella 1*). All'interno della classe *stroke*, sono stati considerati esclusivamente i ricoveri relativi a ictus ischemico e attacco ischemico transitorio (Tia), individuati selezionando gli eventi che presentavano in diagnosi principale o secondaria uno dei seguenti codici internazionali di classificazione delle malattie (ICD 9 CM):

- "Occlusione e stenosi delle arterie precerebrali" (433.xx), ad eccezione di "Occlusione e stenosi della carotide senza menzione di infarto cerebrale" (433.10);

- "Occlusione delle arterie cerebrali" (434.xx);
- "Ischemia cerebrale transitoria non specificata" (435.9.).

Sono state selezionate tutte le ospedalizzazioni con data di dimissione entro il 30 settembre 2014 al fine di garantire un *follow-up* minimo di almeno 90 giorni per tutti i pazienti individuati.
Sono stati esclusi i soggetti con età maggiore di 80 anni alla fine del periodo di arruolamento ed i pazienti deceduti in uno dei ricoveri selezionati.
Tutti i soggetti sono stati definiti a rischio elevato.
Il trattamento prescritto per i pazienti individuati è stato identificato selezionando tutte le prescrizioni di statine, ezetimibe e combinazione ezetimibe/simvastatina, avvenute nell'intervallo temporale compreso tra l'ultima prescrizione disponibile nell'intero periodo di copertura delle banche dati ed i 90 giorni precedenti.
In funzione delle prescrizioni rilevate, i pazienti sono stati suddivisi nei seguenti gruppi di trattamento:

- statine ad alta intensità
- statine ad alta intensità + ezetimibe
- statine a bassa o moderata intensità
- statine a bassa o moderata intensità + ezetimibe
- combinazione fissa simvastatina + ezetimibe
- ezetimibe in monoterapia
- nessun trattamento individuato.

Per gli assistiti della Asl Umbria 2 sono stati valutati i livelli di C-LDL sulla base dell'ultimo esame di laboratorio disponibile nel periodo in studio. L'attribuzione del trattamento, in questo caso, è stata effettuata considerando tutte le prescrizioni dei farmaci in studio avvenute nei 90 giorni precedenti la data di effettuazione dell'esame.
Per evitare problemi di scarsa numerosità, i soggetti sono stati aggregati, in funzione del trattamento, in tre classi: "statine a bassa o moderata intensità", "terapia ipolipemizzante ottimizzata" (include i pazienti in trattamento con la dose massima tollerata di statine più o meno ezetimibe o ezetimibe in monoterapia), "nessun trattamento".
In base ai livelli di C-LDL rilevati, i pazienti sono stati suddivisi in pazienti a target (<70 mg/dl) e non a target (≥70 mg/dl).

Risultati

La popolazione di riferimento, costituita dagli assistiti di età inferiore ad 80 anni, ammonta complessivamente a circa 1,8 milioni di abitanti, di cui 1,4 milioni assistiti nella Regione Marche ed oltre 340 mila nella Asl Umbria 2.
I soggetti con almeno un evento Ascvd nel periodo di studio risultano pari a 23.043, con una prevalenza del 4,3 per mille assistiti in entrambe le aree analizzate (*Cfr. tabella 2*). Applicando tale prevalenza alla popolazione italiana di età inferiore ad 80 anni, si stimerebbero circa 800mila soggetti in prevenzione secondaria per Ascvd.
La distribuzione per genere ed età del campione evidenzia una proporzione di uomini leggermente superiore nella Asl Umbria 2 rispetto alle Marche (69,0% vs 67,1% - p-value[1] 0,018), mentre non si riscontrano differenze per quanto riguarda l'età media, che in entrambe le aree risulta pari a 65 anni (p-value[2] 0,4695) (*Cfr. tabella 3*).
Il 27,8% dei soggetti individuati non riceve prescrizioni dei farmaci in studio nel periodo di osservazione, questa quota include sia i pazienti trattati con altri farmaci, sia i pazienti non trattati in quanto verosimilmente non affetti da ipercolesterolemia. Tra i pazienti trattati, invece, il 51,3% riceve statine a bassa o moderata intensità, il 38,1% statine ad alta intensità e il 6,5% combinazione fissa simvastatina + ezetimibe (*Cfr. tabella 4*).

[1] *Pearson chi² test*

[2] *Two-sample T test*

Per gli assistiti nella Asl Umbria 2, sono stati analizzati i livelli di C-LDL relativi all'ultimo esame di laboratorio disponibile, stratificandoli in funzione del trattamento farmacologico prescritto nei 90 giorni precedenti. In particolare, è stato possibile esaminare i livelli di C-LDL di un sottoinsieme di 2.168 pazienti (48,6% degli assistiti selezionati) in quanto non sono registrati nel flusso della Asl gli esami effettuati nei laboratori privati.
L'analisi evidenzia una quota significativa di pazienti non a target rispetto ai livelli definiti dalle recenti linee guida europee. In particolare il 65,1% dei soggetti trattati con statine a bassa o moderata intensità presenta livelli di C-LDL superiori a 70 mg/dl, mentre la percentuale scende al 53,9% per i soggetti trattati con la dose massima tollerata di statine più o meno ezetimibe o ezetimibe in monoterapia (*Cfr. tabella 5*).
La differenza tra le quote appena descritte risulta statisticamente significativa (p-value <0,001) suggerendo un differenziale in termini di outcome tra le due classi di trattamenti considerate. Anche nella classe di trattamenti che raggiunge outcome migliori, comunque, la quota di pazienti non a target risulta particolarmente alta (53,9%).
Infine, la classe dei pazienti per i quali non vengono trovate prescrizioni dei farmaci in studio risulta non a target nell'85,3% dei casi; come anticipato, tale gruppo potrebbe includere soggetti non affetti da ipercolesterolemia, ipotesi confermata dal fatto che il 14,7% risulterebbe a target pur non ricevendo trattamenti.
I risultati appena descritti sono sintetizzati graficamente mediante box-plot nel grafico 1. I livelli di C-LDL più alti si riscontrano per i pazienti non trattati, seguiti dai trattati con statine a bassa o moderata intensità e dagli altri trattamenti.

TABELLA 5

DISTRIBUZIONE DEI SOGGETTI PER LIVELLI C-LDL. ASL UMBRIA 2 2012-2016

Trattamento	Soggetti	C-LDL <70 mg/dl	C-LDL ≥70 mg/dl
Statine a bassa o moderata intensità	614	34,9	65,1
Terapia ipolipemizzante ottimizzata	634	46,1	53,9
Nessun farmaco individuato	920	14,7	85,3
Totale	**2.168**	**29,6**	**70,4**

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nel nostro Paese, essendo responsabili del 35% delle morti totali. Fra le prime 5 cause di morte in Italia troviamo, infatti, ben 4 patologie cardiovascolari

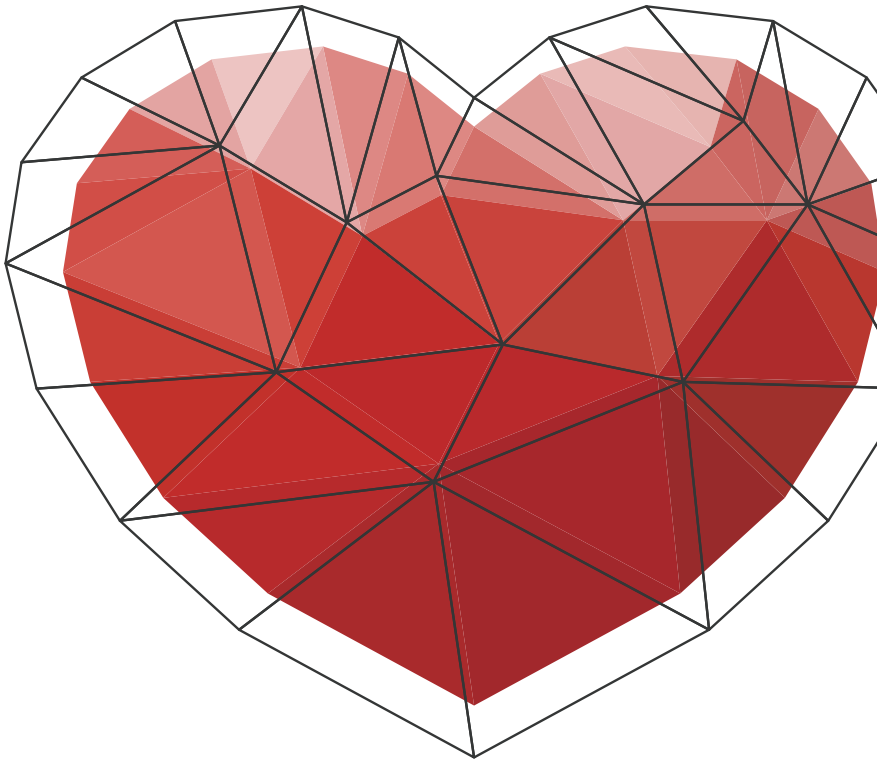
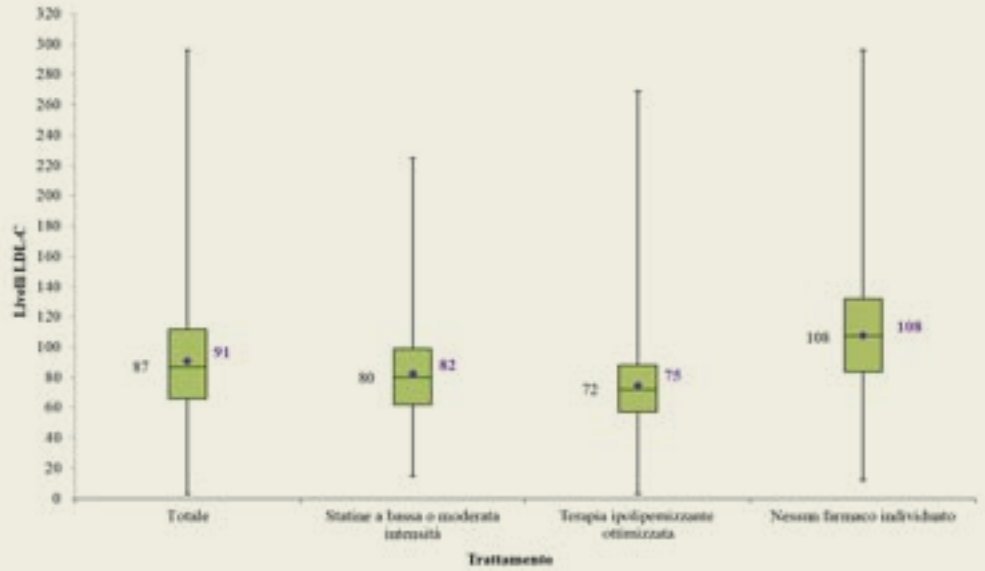


FIGURA 1

DISTRIBUZIONE DEI SOGGETTI PER LIVELLI C-LDL. ASL UMBRIA 2 2012-2016



Conclusioni

Lo studio basato su dati amministrativi della Regione Marche e della Asl Umbria 2 (1,8 milioni di assistiti complessivi) ha stimato la popolazione in prevenzione secondaria a seguito di evento aterosclerotico cardiovascolare nel triennio 2011-2014.

La popolazione in prevenzione secondaria è risultata pari a 23.043 soggetti di età inferiore ad 80 anni, con una prevalenza del 4,3 per mille assistiti, che riportata alla popolazione nazionale corrisponderebbe a circa 800 mila soggetti in prevenzione secondaria per Ascvd.

L'analisi dei trattamenti prescritti nella pratica clinica ha evidenziato una quota significativa (27,8%) di pazienti che non riceve prescrizioni dei farmaci considerati nello studio.

Tra i pazienti trattati, inoltre, la percentuale di soggetti con livelli di C-LDL superiori a 70 mg/dl è risultata pari al 65,1% per gli utilizzatori di statine a bassa o moderata intensità ed al 53,9%, per i pazienti trattati in maniera ottimizzata. Questo risultato, da un lato dimostrerebbe la presenza di una quota di pazienti trattati in maniera "sub ottimale", che potenzialmente potrebbero raggiungere il target di C-LDL se trattati con statine ad alta intensità. Dall'altro lato, evidenzia come anche il trattamento "ottimale" sembrerebbe garantire livelli di C-LDL a target solo per il 46,1% dei pazienti.

PARTE QUARTA

Esperienze regionali di presa in carico dei pazienti ipercolesterolemici in prevenzione secondaria

QUARTA PARTE ESPERIENZE

1. L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LOMBARDIA

Stefano Carugo
Direttore Dipartimento Cardio-Respiratorio, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

A CURA DI
STEFANO CARUGO

I pazienti che hanno avuto un episodio cardiovascolare sono esposti a un rischio estremamente elevato di andare incontro a un nuovo evento. Per ridurre questo rischio servono interventi di prevenzione secondaria, quindi una modifica radicale dello stile di vita, l'eliminazione del fumo, l'adozione di un regime dietetico corretto e l'attività fisica continuativa, unitamente a un adeguato intervento farmacologico mirato alla correzione del diabete, dell'ipertensione e dell'ipercolesterolemia. In particolare quest'ultima riveste un ruolo cruciale nello sviluppo delle malattie cardiovascolari e degli eventi cardiovascolari gravi.
I dati di letteratura hanno evidenziato come, a un anno dall'evento cardiovascolare, solo il 50% dei pazienti assume ancora una terapia ipolipemizzante per il controllo dei livelli di colesterolo, risultato che ha conseguenze drammatiche in termini di prevenzione secondaria. All'abbandono progressivo delle terapie si unisce poi un'ulteriore criticità: è ancora ampio il numero di pazienti inconsapevoli di essere ad alto rischio cardiovascolare.
La Regione Lombardia ha cercato di individuare delle soluzioni, soprattutto alla luce delle importanti conseguenze della patologia cardiovascolare in termini di morbilità e mortalità: le malattie cardiovascolari costituiscono, infatti, la prima causa di morte e di disabilità, in particolare la cardiopatia ischemica. Sul fronte della dislipidemia, ad oggi, solo il 30% dei pazienti ha una buona aderenza terapeutica.
La proposta per fronteggiare questo problema è stata quella di avviare un percorso di presa in carico dei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare elevato attraverso vari step:

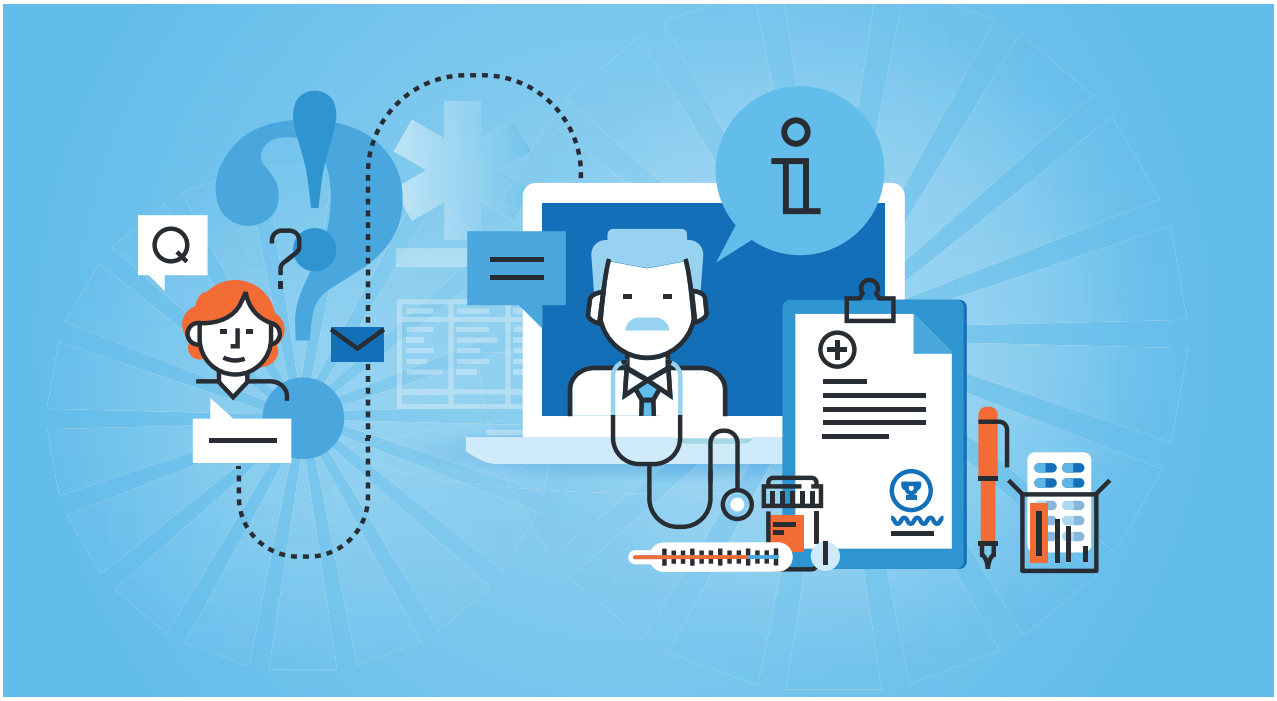
- raccolta del consenso del paziente;
- valutazione multi-dimensionale del bisogno;
- definizione del Piano assistenziale integrato (PAI);
- monitoraggio clinico e rivalutazione periodica del bisogno;
- controllo periodico dell'aderenza al PAI.

Un percorso questo, con indiscutibili vantaggi per il paziente in termini di:

- miglior accesso alle prenotazioni delle visite specialistiche e ai servizi sociosanitari quali Adi, Cdi, Rsa;
- continuità assistenziale e follow-up;
- accompagnamento nelle dimissioni protette e nella successiva attivazione di cure domiciliari di tipo infermieristico;
- utilizzo appropriato dei servizi sanitari e socio sanitari;
- presa in carico globale e follow-up attraverso funzioni di case manager, e un centro servizi, finalizzate a garantire il raccordo funzionale e informativo con vari livelli di cura;
- miglioramento della qualità della vita attraverso l'introduzione della telemedicina;
- riduzione delle liste di attesa.

In questo scenario con il gruppo Meridiano Cardio e NetSCA, (network di Centri Lombardi per la a cura delle Sindromi coronariche acute), è stato aperto un confronto sui pazienti ad alto rischio cardiovascolare con la finalità di attivare un percorso clinico-diagnostico-terapeutico tra ospedale e territorio alla luce della riforma sulla presa in carico attuata nella Regione Lombardia.
Gli obiettivi prefissati sono stati: evidenziare la terapia in fase acuta e soprattutto nel post acuto, periodo critico in cui c'è una dis-

Il Pdta ha indiscutibilmente un ruolo rilevante in quanto consente: una migliore aderenza terapeutica, la realizzazione di follow-up ambulatoriali (sia in ospedale sia nel territorio, in questo ultimo caso anche con vantaggi economici), un'eliminazione del rischio della duplicazione delle prestazioni diagnostiche



persione nella continuità delle terapie; cambiare l'approccio terapeutico tenendo conto ovviamente delle linee guida dettate dalle società scientifiche; e arrivare ad una gestione del paziente cardiopatico sulla base della delibera della Regione Lombardia che ha dettato linee guida sul trattamento del paziente cronico con cardiopatia ischemica. Soprattutto la finalità è stata quella di intercettare sul territorio la fascia di pazienti inconsapevoli di essere ad alto rischio cardiovascolare.
Grazie alla collaborazione con i gruppi di Medici di medicina generale è stato quindi avviato un piano assistenziale integrato condiviso tra le varie realtà ospedaliere.
Si è partiti con una sperimentazione in 12 strutture, con l'obiettivo di estenderla ad ogni struttura della Regione, alla quale è seguita l'identificazione dei centri Hub di riferimento, dove trattare con efficienza ed efficacia il paziente con un elevato rischio cardiovascolare.
È stato realizzato un percorso clinico-diagnostico-assistenziale che consentisse di indirizzare il paziente verso una più appropriata presa in carico. Spesso, infatti, il paziente con scompenso cardiaco si rivolge alla Medicina interna piuttosto che ai reparti di cardiologia. Inoltre molti pazienti con ipercolesterolemia vengono presi in carico dai geriatri invece che dall'internista e dal cardiologo. Per questo è stato armonizzato il percorso in un'ottica di multidisciplinarietà al fine di consentire ai vari specialisti competenti di parlare un linguaggio comune e arrivare a sconfiggere la cosiddetta "inerzia terapeutica".
In conclusione, il Pdta ha indiscutibilmente un ruolo rilevante in quanto consente: una migliore aderenza terapeutica, la realizzazione di follow-up ambulatoriali (sia in ospedale sia nel territorio, in questo ultimo caso anche con vantaggi economici), un'eliminazione del rischio della duplicazione delle prestazioni diagnostiche.

2. L'ESPERIENZA DELLA REGIONE PIEMONTE

Giuseppe Musumeci
Direttore della struttura di Cardiologia dell'Ospedale Santa Croce e Carle, Cuneo e Past President della Società Italiana di Cardiologia Interventistica (Gise)

A CURA DI
GIUSEPPE MUSUMECI

In un'ottica di gestione ottimale del paziente è fondamentale porre attenzione non solo alla fase dell'ospedalizzazione, ma anche a quella relativa ai percorsi e ai controlli post dimissione. Peraltro, va considerato che le modalità di follow-up nei pazienti a rischio cardiovascolare non sono ancora ben definite. Gli ambiti di incertezza riguardano essenzialmente l'utilità e la tempistica delle prestazioni cardiologiche eseguite in un programma di follow-up clinico-strumentale di routine; l'assenza di una standardizzazione dei percorsi di follow-up e il mancato adeguamento dell'intensità di follow-up al profilo di rischio del paziente.
Assistiamo così a una variabilità e a una disomogeneità delle prestazioni, oltre che a un'inappropriatezza delle cure, che impattano in maniera importante sia sulla salute dei pazienti, sia sulla spesa a carico del sistema sanitario.
Partendo da un'esperienza realizzata in Lombardia su pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) e poi condivisa a livello nazionale, è stato quindi creato a livello regionale un percorso clinico-gestionale strutturato sull'integrazione ospedale-territorio e modulato sul rischio clinico del paziente per ottimizzare da un lato le cure con i massimi benefici sul fronte dell'efficacia delle terapie e della presa in carico del paziente, e dall'altro per contrastare il fenomeno dell'inerzia terapeutica.
Punto di riferimento è stato un Documento di consenso intersocietario "A multidisciplinary Consensus Document on Follow up strategies for patients treated with percutaneous coronary intervention", che ha coinvolto la Società italiana di cardiologia interventistica (SICI-GISE), l'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri (ANMCO), la Società italiana di cardiologia riabilitativa (GICR-IACPR) e la Società italiana di medicina generale (SIMG) - dal quale è scaturito un nuovo lavoro "Paziente sottoposto a rivascolarizzazione coronarica per via percutanea: percorsi di stratificazione prognostica e di gestione multidisciplinare in relazione al profilo di rischio", pubblicato sul *Giornale italiano di Cardiologia*.
In generale il protocollo prevede la pianificazione del percorso di follow-up alla dimissione e la collaborazione ed integrazione multidisciplinare tra specialisti cardiologi e Medici di medicina generale. In particolare, il Medico di medicina generale (Mmg) si occupa della valutazione clinica generale del paziente e dell'ottimizzazione del controllo dei fattori di rischio in prevenzione secondaria (stile di vita, aspetti farmacologici), mentre lo specialista cardiologo stratifica il rischio clinico del paziente attraverso verifica clinica e test specifici. Sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente sono stati identificati tre percorsi di follow-up dopo angioplastica coronarica:
percorso A: individua e classifica tutti i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, indicata da una frazione di eiezione (FE) inferiore o uguale al 45%;
percorso B: individua e classifica tutti i pazienti che non hanno disfunzione ventricolare sinistra ma presentano particolari fattori di rischio clinici (sindrome coronarica acuta o diabete) o anatomici (malattia del tronco comune o della discendente prossimale o malattia trivasale severa) o procedurali (rivascolarizzazione incompleta o subottimale);
percorso C: individua e classifica i pazienti che non rientrano nella categoria A o B.

TABELLA 1

PERCORSO C BASSO RISCHIO

Patients with "Lone" PCI

	dimissione	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	entro 24 mesi
MMG	X		X				FU presso MMG
esami ematici			X			X	
Cardiologo + ECG						X	
Ecocardio							
Test funzionali *							

*non indicati nei primi 2 anni

Adattata da Rossini R.et al. CCI 2015

TABELLA 2

PERCORSO B RISCHIO INTERMEDIO

ACS
Multivessel CAD
Left main disease
Proximal LAD
Suboptimal/
Incomplete revasc.
Diabetes

	dimissione	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	entro 24 mesi
MMG	X		X		X		
esami ematici			X		X		
Cardiologo + ECG				X		X	X
Ecocardio							
Test funzionali				X*			

*da eseguirsi (3 o 6 mesi) in caso di rivascolarizzazione incompleta o subottimale, successivamente a cadenza biennale

Adattata da Rossini R, et al. CCI 2015

Per ciascun percorso sono stati individuati gli iter di follow-up ritenuti più appropriati, secondo le indicazioni contenute dalle linee guida internazionali e della evidence based medicine:
percorso A: visita presso Mmg postdimissione, a 1 e 2 mesi con controlli ematochimici. Visita cardiologica specialistica a 3 e 12 mesi, successivamente annuale (nei pazienti in cui persiste disfunzione ventricolare sinistra). Ecocardiogramma a 3 e 12 mesi (se persiste disfunzione ventricolare sinistra), successivamente biennale. Test provocativo in relazione ai percorsi B e C, successivamente biennale;
percorso B: visita presso Mmg postdimissione, a 3 e 6 mesi con controlli ematochimici a 3 mesi. Visita cardiologica entro 12 mesi (in caso di rivascolarizzazione incompleta o di risultato sub ottimale dell'angioplastica può essere indicata anche a 3 o 6 mesi), successivamente annuale. Test provocativo entro 12 mesi, (in caso di rivascolarizzazione incompleta o di risultato sub ottimale può essere indicato anche a 3 o 6 mesi), successivamente biennale;
percorso C: visita presso Mmg postdimissione, a 3 mesi con controlli ematochimici. Visita cardiologica specialistica a 12 mesi. Test provocativo non indicato nel paziente asintomatico (nei pazienti inizialmente trattati per una ischemia miocardica silente può essere indicata esecuzione di test funzionale entro 12 mesi) (*Cfr. tabelle 1, 2, 3)*

Nei pazienti con ripresa di angina o peggioramento della sintomatologia è indicata una nuova indagine coronarografica soprattutto nei casi di alta probabilità di restenosi o progressione della coronaropatia. Inoltre, è stata ipotizzata una riorganizzazione del follow-up che preveda l'accorpamento, cioè l'esecuzione in un'unica seduta, di diverse prestazioni cardiologiche (esempio visita cardiologica ed ecocardiogramma) attualmente eseguite in momenti diversi, con relativo impatto sui tempi di erogazione delle prestazioni e quindi sulla eventuale variazione della durata della lista d'attesa.
La struttura complessa di Cardiologia dell'Ospedale Santa Croce e Carle è stata una delle prime strutture in Italia ad applicare in modo sistematico questo protocollo.
L'idea che ci ha mosso è semplice: fare più controlli ai soggetti ad alto rischio dopo un'angioplastica e meno visite a chi invece ha una bassa probabilità di avere ulteriori problemi, in una sorta di follow up "sartoriale" tagliato su misura sulla base delle reali esigenze di ciascun malato. È necessario accertare la classe di rischio del paziente, ma bastano pochi minuti per farlo: abbia-

TABELLA 3

PERCORSO A ALTO RISCHIO

	dimissione	1 mese	3 mesi	6 mesi	9 mesi	12 mesi	entro 24 mesi
MMG	X	X	X			X	
esami ematici		X	X			X	
Cardiologo + ECG			X			X	X*
Ecocardio			X			X**	
Test funzionali				***			

* annuale in caso di persistenza di disfunzione ventricolare sinistra
** successivamente biennale, in caso di rimodellamento ventricolare sinistro
*** in base al percorso B o C

Adattata da Rossini R, et al. CCI 2015

mo individuato tre categorie A, B e C a rischio decrescente e verificato che il 15% dei pazienti è in classe C, a basso rischio, mentre il 65% ricade nella categoria intermedia B e il 20% in quella a pericolo maggiore A. Da un'indagine condotta su circa 800 pazienti in due ospedali, il Niguarda di Milano e il Carlo Poma di Mantova, emerge che oggi ognuno viene sottoposto in media a 4,5 visite di controllo nei due anni successivi all'angioplastica, ma se applicassimo il nostro protocollo a "tutele crescenti" il 39% delle visite potrebbe essere risparmiato, con uno snellimento delle liste d'attesa ospedaliere e una maggiore appropriatezza delle prestazioni, più incisive e assidue quando serve di più.
Il protocollo prevede una visita cardiologica in un anno e poi controlli dal medico di base per i pazienti di grado C, se restano stabili e non emergono nuovi sintomi; per i pazienti di livello intermedio B sono raccomandate due visite cardiologiche a distanza di sei mesi nel primo anno e quindi un controllo annuale; nei malati più seri, di grado A, servono visite più frequenti e soprattutto esami strumentali come l'ecocardiografia, non necessari per le altre categorie.
Con questo schema molto semplice si possono garantire cure più appropriate a tutti per il migliore recupero funzionale in quanto anche l'aderenza alle terapie migliora con un follow up più mirato, soprattutto nei pazienti ad alto rischio nei quali le visite più frequenti diventano un mezzo per richiamare alla necessità di assumere i farmaci correttamente. Ma per raggiungere questi risultati è necessario un approccio multidisciplinare che coinvolga non solo i centri e le strutture di cardiologia ma anche i Medici di famiglia che da oggi hanno accesso anche alle più moderne terapie. Il ruolo dei Medici di medicina generale è infatti fondamentale per assicurare un costante monitoraggio clinico del paziente, favorire l'assunzione della terapia farmacologica più adatta e procedere ad eventuali "ritocchi" terapeutici, nonché prescrivere esami clinici e strumentali 'personalizzati', contribuendo ad ottimizzare le risorse sanitarie".
Presso la Cardiologia dell'Ospedale Santa Croce e Carle applicare il protocollo ha determinato un crollo delle liste d'attesa che sono passate dai circa 150 giorni del 2016 ai sette giorni registrati nel gennaio 2018 per la prima visita cardiologica e da circa 90 giorni ad un giorno per il Test da sforzo al cicloergometro.
Snodo del progetto è la lettera di dimissione ospedaliera, nella quale viene: identificato il cluster di rischio del paziente; definito il timing per le visite; e indicate le raccomandazioni ai Medici di medicina generale. In sostanza si crea un link diretto tra specialisti e Mmg che consente di seguire in maniera ottimale il paziente.
In Piemonte, oltre che a Cuneo il protocollo è in fase di applicazione anche nelle Cardiologie dell'Ospedale di Rivoli e dell'ospedale Maria Vittoria. In Piemonte è stato inoltre creato un Pdta multidisciplinare, con internisti, diabetologi, endocrinologi, per la gestione della terapia ipolipemizzante. Grazie al Pdta e al protocollo post-PCI il paziente con sindrome coronarica acuta può essere inserito in un canale preferenziale che consente di rivolgersi direttamente al cardiologo per il controllo a 6 mesi ed eventualmente iniziare rapidamente una terapia con inibitori PCSK9.

3. L'ESPERIENZA DELLA REGIONE LAZIO

Furio Colivicchi
Direttore Uoc
di cardiologia,
Ospedale San Filippo Neri
di Roma

A CURA DI
FURIO COLIVICCHI

La Regione Lazio ha recepito nel 2017 le determine AIFA di autorizzazione dei farmaci PCSK9i nelle "Linee guida sull'utilizzo degli anticorpi monoclonali nel trattamento dell'ipercolesterolemia". Finalità del provvedimento è stata quella di dare corpo a una rete che potesse garantire l'accesso alle terapie nell'intera Regione, tenendo contemporaneamente sotto controllo la spesa derivante dagli elevati costi delle nuove opportunità terapeutiche.
Sono stati quindi individuati i Centri ospedalieri prescrittori e stabiliti volumi di attività, soprattutto rispetto alla prevenzione secondaria. Inoltre le direzioni aziendali hanno provveduto a identificare in ogni Centro le figure dei prescrittori che potessero accedere al sistema AIFA per la predisposizione dei piani terapeutici. In sostanza è stata attivata una centralizzazione delle attività prescrittive all'interno dei presidi ospedalieri.
Rispetto alle indicazioni dell'AIFA, la Regione Lazio ha tentato di fare un passo in avanti attraverso la predisposizione di un documento di indirizzo stilato in collaborazione con le Società scientifiche e l'Associazione nazionale dei medici cardiologi ospedalieri. L'obiettivo è stato quello di consentire al territorio (strutture periferiche, Medicina generale, specialisti territoriali) l'accesso alle strutture ospedaliere, e in qualche modo, formalizzare e codificare i passaggi dalla diagnosi della malattia fino alla sua risoluzione con la prescrizione dei farmaci più avanzati. Si è partiti quindi da un'analisi dei volumi. Nella Regione Lazio sono circa 600mila i pazienti in trattamento con statine, il 10% dell'intera popolazione della Regione. Sulla base dei database regionali della farmaceutica territoriale, si è cercato di definire i volumi iniziali di fabbisogno per l'avvio dei trattamenti nella popolazione della Regione. In un'ottica di semplificazione è stata predisposta una scheda che consentisse ad ogni medico del Servizio sanitario nazionale, a ogni livello di struttura, di avviare direttamente il paziente alla prescrizione. Quindi un accesso diretto. La scheda si compone di sei sezioni e si articola per tutti i diversi problemi di prevenzione primaria e secondaria.
Il modello regionale è stato così implementato: nella Asl Roma1 - nata dalla fusione di due Asl con un bacino di utenza di più di 1 milione di cittadini e 5.600 operatori - due strutture sono autorizzate all'accesso ai farmaci inibitori della proteina PCSK9: il San Filippo Neri e il Santo Spirito. Nell'ambito dell'Azienda è stata costituita un'area cardiologica interdipartimentale che raggruppa tutte le principali strutture di cardiologia deputate alla valutazione, alla verifica e al reclutamento dei pazienti che possono essere avviati al trattamento con i nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti.
Sono stati poi individuati tre Distretti per singolo ospedale che raccolgono circa la metà della popolazione della Asl. All'interno dei Distretti sono presenti strutture territoriali di cardiologia, oltre che ovviamente i medici di medicina generale. Attraverso questi canali - che partono dalla medicina generale, passano per la cardiologia territoriale e arrivano all'ospedale e poi tornano sul territorio, - utilizzando la scheda paziente, è così possibile strutturare un percorso per la gestione del follow-up e per le verifiche. La finalità è arrivare alla corretta e opportuna prescrizione dei nuovi farmaci.

4. PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE DOPO UN EVENTO CARDIACO: UNA RETE ASSISTENZIALE CON MAGLIE TROPPO LARGHE

A CURA DI
SABRINA NARDI

Sabrina Nardi
Direttore Coordinamento nazionale delle Associazioni di Malati Cronici, Cittadinanzattiva

Una risposta alle esigenze di chi è affetto da patologie croniche viene dal Piano Nazionale della Cronicità, uno dei risultati politici conseguiti da Cittadinanzattiva.
Il Piano è nato dall'impegno pluriennale del Coordinamento nazionale della Associazioni dei Malati Cronici, rete di Cittadinanzattiva, alla quale aderiscono oltre 100 associazioni di persone affette da patologie croniche e rare. Anno dopo anno siamo riusciti a dimostrare gli effetti per cittadini e istituzioni della mancanza di strategia e politiche sulla cronicita', facendole divenire priorità a livello nazionale in termini di programmazione e intervento.
I contenuti del Piano rispondono alla maggior parte dei bisogni delle persone che vivono con una patologia cronica, con particolare attenzione agli aspetti della qualità della vita, della presa in carico e della necessità di essere il più possibile persone e non pazienti nella daily life.
Il piano definisce anche la necessità di avere dei percorsi diagnostico terapeutico assistenziali (PDTA) che rappresentano, quando non sono solo flow chart, ma riorganizzazione vera, gli strumenti per la presa in carico e la gestione del paziente cronico. Gli effetti positivi sono riconducibili a riduzione della burocrazia evitabile, chiarezza di ruoli e responsabilità del personale sanitario, oltre che delle prestazioni appropriate per mantenenere il miglior stato di salute possibile e ridurre complicanze.
Anche in ambito cardio e cerebrovascolare il piano risulta un importante riferimento di programmazione, perché presenta peculiarità ma anche diversi punti di contatto con i problemi con cui si confrontano familiari e pazienti. E infatti sulla base del monitoraggio *Mi sta a cuore* che abbiamo fatto sui percorsi di vita delle persone hanno malattie cardio e cerebrovascolari, è emerso che in realtà nella fase acuta (es. infarto, ictus, etc.) la persona ha supporto e dei punti di riferimento chiari che restano fissi più o meno per un anno. È quando la persona esce dall'ospedale e va sul territorio che incontra una serie di difficoltà nell'accesso alla rete assistenziale. È come se queste persone 'sparissero', se questa rete avesse delle maglie talmente larghe da far sì che la persona vi scivoli dentro perdendosi. Ed è a maggior ragione per questo che servono dei percorsi reali, integrati fra i diversi servizi presenti sul territorio (prevenzione, diagnosi, cura, riabilitazione, etc.)
Il bisogno principale è il rafforzamento del territorio ed il superamento dei seguenti ostacoli: le attese per accedere ai controlli, alle visite e agli esami specifici, l'accesso alla riabilitazione tempestiva e quali-quantitativamente adeguata, le difficoltà di accesso ai farmaci, etc.
Abbiamo anche visto come vi sia il problema di far parlare fra loro i diversi aspetti dell'assistenza: chi si occupa di prevenzione non sempre 'parla' con chi si occupa di assistenza territoriale a livello programmatorio e così via. Quindi ci troviamo di fron-

te alla necessità di fare rete tra i professionisti, tra i diversi servizi (medicina del territorio, medicina ambulatoriale, servizi socio sanitari territoriali etc.), con percorsi che siano chiari, codificati e noti non solo agli addetti ai lavori professionisti, ma anche al cittadino. Questo può avere un impatto sia sull'aderenza ai trattamenti, sia sull'aderenza alle prescrizioni, non solo quelle farmacologiche ma anche quelle, più difficili da far accettare, relative ai cambiamenti degli stili/abitudini di vita.
Il problema dell'aderenza è estremamente importante quando si parla di cronicità, anche quando facciamo riferimento all'ambito specifico delle malattie cardiovascolari. Bisogna tenere conto di questa complessità in maniera coerente e sistemica e questo anche nei nuovi Lea in cui, per esempio, l'educazione terapeutica è prevista per il diabete, ma manca per altre patologie.

Il bisogno principale è il rafforzamento del territorio ed il superamento dei seguenti ostacoli: le attese per accedere ai controlli, alle visite e agli esami specifici, l'accesso alla riabilitazione tempestiva e quali-quantitativamente adeguata, le difficoltà di accesso ai farmaci, etc.

Stampa: Tipografare, Roma
Marzo 2019

I QUADERNI DI quotidianosanità.it

20

NUOVE PROSPETTIVE NELLA PREVENZIONE SECONDARIA CARDIOVASCOLARE: FOCUS SULL'IPERCOLESTEROLEMIA

ATTI DEL CONVEGNO MERIDIANO CARDIO

MERIDIANO CARDIO

The European House Ambrosetti

QSe Quotidiano Sanità edizioni

www.qsedizioni.it
www.quotidianosanità.it

Un'iniziativa realizzata
con il contributo incondizionato di

AMGEN