

TERAPIA

ANALISI DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA DELLA TERAPIA IPOCOLESTEROLEMIZZANTE NEI PAZIENTI IN RIABILITAZIONE CARDIOLOGICA: STUDIO RETROSPETTIVO CONDOTTO IN DUE OSPEDALI DELL'ALTA PADOVANA

Prescriptive appropriateness
of cholesterol-lowering drugs among
patients attending cardiac rehabilitation:
retrospective study made in two
Alta Padovana's Hospitals

STEFANIA BAGGIO¹, FEDERICA MARCATO¹, FRANCESCA SALADINI²,
FRANCESCO CAMPISI², NICOLA FERRI³

¹U.O.C. Farmacia Ospedaliera P.P.O.O. Alta Padovana - Azienda Ulss 6 "Euganea";

²U.O.C. Cardiologia P.P.O.O. Alta Padovana-Azienda Ulss 6 "Euganea";

³Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

SUMMARY

Background. Cardiovascular diseases (CV) represent one of the main chronic conditions and are still the leading cause of death worldwide. The main risk factors for atherosclerotic cardiovascular diseases (ASCVD) are high levels of cholesterol associated with low-density lipoproteins (LDL). Observational studies have clearly highlighted the inadequacy of medical prescription and treatment of the European population in controlling plasma levels of cholesterol (LDL), both in primary and secondary prevention.

Continue >>>

Indirizzo per la corrispondenza

Nicola Ferri
nicola.ferri@unipd.it

Objective. Our retrospective observational study aimed to examine patients with ASCVD who underwent Cardio-logical Rehabilitation during 2020, in the hospitals of Cittadella and Camposampiero, evaluating the lipid-lowering therapy prescribed and the LDL-C values achieved, through the clinical audit method.

Methods. The electronic medical records of 155 patients with ASCVD, undergoing cardiac rehabilitation in the year 2020, were analyzed. The optimal LDL-C values were taken from the 2021 European Society of Cardiology (ESC) guidelines on the prevention of CV diseases and ESC 2019 on the prevention of dyslipidemia. Patients were divided into three groups: Group 1 (G1, n=118) including patients hospitalized for their first CV event; Group 2A (G2A, n=18) patients with previous CV event, at least two years before hospitalization; Group 2B (G2B, n=19) patients with previous CV event in the two years prior to hospitalization. LDL-C data and prescribed cholesterol-lowering therapies were collected. Three clinical audits were subsequently conducted with prescribing cardiologists to determine appropriateness and adherence to guidelines.

Results. In G1, 32.6% of patients achieved an LDL-C value <55 mg/dL by the end of rehabilitation; of these, 96.6% taking a high-intensity statin (monotherapy or associated with ezetimibe). However, 67.4% of patients did not reach an LDL-C value <55 mg/dL, despite 93.3% of them having been treated with a high intensity statin (monotherapy or associated with ezetimibe). In G2A, 47.1% of patients achieved an LDL-C value <55 mg/dL. Of this, 87.5% were discharged on a high-intensity statin. In G2B, only 3 patients achieved an LDL-C value <40 mg/dL, respectively with a PCSK9 inhibitor, with a moderate intensity statin, and with a high intensity statin combined with ezetimibe.

Conclusions. In conclusion, only 33.9% of patients achieved optimal LDL-C values required by the guidelines. Of these, some patients were at target taking a moderate intensity statin, while other patients did not reach it despite taking a high intensity statin (as monotherapy or in combination with ezetimibe). The clinical audit revealed other factors that could affect the achievement of objectives or cause an increase in LDL-C values in the post-rehabilitation period, including the patient's response to therapy, his compliance, emerging side effects, intervention of the general practitioner.

Keywords: *Atherosclerotic cardiovascular diseases, statins, cholesterol, prescriptive appropriateness, clinical audit.*

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) costituiscono una delle principali condizioni di cronicità e sono ancora oggi la prima causa di morte a livello mondiale (1). L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che nel mondo nel corso dell'anno 2019, 17,9 milioni di persone siano morte per malattie CV, che corrispondono al 32% di tutti i decessi globali. In Italia le malattie CV sono responsabili del 34,8% dei decessi.

Evidenze epidemiologiche, genetiche e farmacologiche hanno chiaramente dimostrato che il principale fattori di rischio per le patologie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD) sono gli elevati livelli di colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) (2).

In particolare, per quanto riguarda i livelli target di C-LDL dei pazienti con ASCVD, le linee guida ESC/EAS 2019 ed ESC 2021 (3, 4)

raccomandano una riduzione almeno del 50% rispetto al valore basale, ed il raggiungimento del valore assoluto inferiore a 55 mg/dl. Mentre viene suggerito un obiettivo più ambizioso con C-LDL <40 mg/dl nei pazienti con ASCVD a rischio molto alto, che hanno subito un secondo evento cardiovascolare entro 2 anni dal precedente, nonostante l'assunzione di una terapia ottimale con statine (3).

Negli ultimi decenni è stato dimostrato che una terapia ipolipemizzante mirata alla riduzione dei livelli di C-LDL migliora l'outcome clinico del paziente, sia in termini di mortalità sia di morbilità per cause cardiovascolari e questo vale sia per i pazienti trattati in prevenzione primaria sia secondaria. Infatti, introducendo la terapia con statine si ottiene una riduzione del rischio CV che varia dal 20% al 45%. Tuttavia il rischio residuo risulta ancora elevato (2), sia per la persistenza di un burden aterosclerotico legato alla presenza di elevati valori di lipoproteine a bassa densità, a processi infiamma-

tori e di disfunzione endoteliale (5), sia perché spesso non riescono ad essere raggiunti gli obiettivi terapeutici proposti dalle linee guida.

Studi osservazionali, come lo studio Da Vinci (6) e lo studio Santorini (7, 8), hanno chiaramente evidenziato l'inadeguatezza della prescrizione medica e del trattamento della popolazione europea nel controllare i livelli plasmatici di C-LDL, sia in prevenzione primaria sia secondaria. Nel Da Vinci (6), dei 2.039 pazienti con ASCVD conclamata, il 94% stava ricevendo una statina. Le statine più frequentemente utilizzate erano quelle a moderata intensità (43,5%, 887 pazienti su 2.039), seguite da quelle ad alta intensità (37,5%, 764 pazienti su 2.039). La terapia combinata con ezetimibe veniva prescritta solamente a 189 pazienti (9,3%), mentre la combinazione con un inibitore di PCSK9 veniva adottata in 24 pazienti (1,1%). Con tale trattamento nel gruppo con ASCVD, solo il 18% dei pazienti raggiungeva gli obiettivi di C-LDL raccomandati dalle linee guida del 2019 (<55 mg/dl) (3). In particolare, tra coloro che avevano ricevuto statine ad alta intensità in monoterapia, solo il 22% raggiungeva l'obiettivo richiesto. Tra i pazienti che assumevano ezetimibe in combinazione con statine ad alta intensità o inibitori del PCSK9 in combinazione con qualsiasi terapia ipolipemizzante, il raggiungimento dell'obiettivo risultava rispettivamente del 21% e del 58%. Sulla base di queste evidenze, risulta chiara la necessità di ottimizzare la terapia, presumibilmente iniziando subito con la combinazione statina/ezetimibe. Estrapolando i risultati dello studio Da Vinci e riferendoli alla più ampia popolazione europea di circa 454 milioni, di cui circa 22,3 milioni di pazienti con ASCVD, è probabile che ben 18 milioni di pazienti affetti da ASCVD necessitano di una terapia di combinazione per raggiungere gli obiettivi ottimali di C-LDL (6).

Analogamente nello studio Santorini (7, 8), che analizza 9.602 pazienti provenienti da 14 diversi paesi europei, il 29,2% dei pazienti risultavano a rischio cardiovascolare elevato, men-

tre il 70,8% a rischio molto elevato; il 21,8% dei pazienti non assumeva alcuna terapia ipolipemizzante, il 54,2% riceveva una monoterapia, mentre il 24,0% una terapia di combinazione. Il valore medio di C-LDL nella popolazione era 2,1 mmol/L (interquartile range 1.6 -3.0 mmol/L) con solo il 20,1% dei pazienti che raggiungeva il target di LDL raccomandato dalle ultime linee guida 2019 ESC/EAS ed ESC 2021 (3, 4).

Entrambi gli studi annoveravano tra le principali cause di mancato raggiungimento dei target ottimali di C-LDL: problemi sistematici nel sistema sanitario, come la mancanza di familiarità da parte dei medici verso le raccomandazioni delle linee guida ESC/EAS, i costi elevati di farmaci come gli inibitori di PCSK9, la riluttanza dei pazienti ad accettare terapie ipolipemizzanti ad alta intensità, eventi avversi associati alle statine.

Scopo del nostro studio è stato quello di esaminare, attraverso una analisi osservazionale retrospettiva, i pazienti con ASCVD che hanno partecipato alla Riabilitazione Cardiologica nel corso del 2020, nei presidi Ospedalieri di Cittadella e Camposampiero del distretto dell'Alta Padovana dell'Ulss 6 Euganea, valutando la terapia ipolipemizzante prescritta, i valori di C-LDL raggiunti e l'appropriatezza prescrittiva, mediante il metodo dell'audit clinico.

Materiali e metodi

Lo studio, di tipo osservazionale retrospettivo, è stato suddiviso in due fasi: la prima rappresentata dall'analisi delle cartelle cliniche dei pazienti e la seconda dallo svolgimento degli audit clinici con i professionisti coinvolti. Sono state studiate le cartelle cliniche di 175 pazienti, convocati nel corso dell'anno 2020 per eseguire la riabilitazione cardiologica presso le palestre di Riabilitazione Cardiologica dei Presidi Ospedalieri di Camposampiero e di Cittadella dell'Ulss 6 Euganea.

Dalle cartelle cliniche elettroniche dei pa-

zienti sono stati raccolti i seguenti dati: anagrafica, anamnesi con i fattori di rischio CV, i valori di C-LDL durante il ricovero, la riabilitazione e alle visite di controllo successive ed il trattamento farmacologico ipolipemizzante suggerito alla dimissione, al momento della riabilitazione e alla visita successiva. Di tutti i pazienti afferenti alla riabilitazione cardiologica sono stati inclusi nello studio solo i pazienti con diagnosi di ASCVD (n=155), e sono stati invece esclusi 20 pazienti con diagnosi diversa.

Per valutare il profilo di rischio CV dei pazienti e i target di C-LDL raccomandati, sono state adottate le linee guida ESC/EAS 2019 sulle dislipidemie ed ESC 2021 sulla prevenzione delle malattie CV (3, 4). Abbiamo considerato come target di C-LDL un valore <55 mg/dl e la riduzione del 50% del valore iniziale nei pazienti in prevenzione secondaria che incorrevano in un primo evento CV, mentre il target più ambizioso di C-LDL <40 mg/dl nei pazienti in prevenzione secondaria che avevano già sperimentato un precedente evento CV nei 2 anni precedenti.

Sulla base dell'anamnesi, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: il Gruppo 1 (G1) formato da pazienti che non hanno mai avuto un evento CV prima del ricovero registrato (n=89), con livelli di C-LDL <55 mg/dl; il Gruppo 2A (G2A) con pazienti che hanno già subito un evento CV, almeno due anni prima rispetto al ricovero considerato, aventi livelli di C-LDL <55 mg/dl (n=18); il Gruppo 2B (G2B) con pazienti che hanno già avuto un evento CV, ma nei due anni precedenti al ricovero, con livelli di C-LDL <40 mg/dl (n=19).

Ognuno dei 3 gruppi è stato poi suddiviso ulteriormente in quattro sottogruppi, per i confronti: convenzionalmente, sono state scelte due lettere, Y ("Yes") e N ("No").

La prima posizione delle lettere si riferisce al valore assoluto di C-LDL (almeno <55 mg/dl) ottenuto alla riabilitazione. Ci sono quindi dei pazienti che hanno raggiunto tale valore (indicati con Y, "Yes") e altri che non l'hanno raggiunto (indicati con N, "No"). La seconda

posizione si riferisce alla riduzione percentuale di C-LDL (almeno del 50%) dal ricovero alla riabilitazione. Ci sono pazienti che hanno ottenuto tale riduzione ("Yes") ed altri non l'hanno ottenuta ("No").

I pazienti considerati a target sono stati quelli che hanno ottenuto un valore di C-LDL <55 mg/dl e che avessero o non avessero ridotto di almeno del 50% il C-LDL dal basale (quindi i pazienti YY e YN).

Successivamente all'analisi dei dati, quindi nella seconda fase dello studio, sono stati condotti degli audit clinici con i professionisti coinvolti al fine di determinare l'appropriatezza e l'aderenza alle linee guida. In particolare questa fase dello studio ha consentito il confronto tra la pratica clinica corrente e i migliori standard clinici (Gold Standard) definiti dalle linee guida prese in esame (ESC/EAS 2019 sulle dislipidemie ed ESC 2021 sulla prevenzione delle malattie CV (3, 4)), senza alcuna finalità ispettiva o di controllo.

Sono stati condotti 3 audit clinici con i cardiologi e i farmacisti. Ogni audit è stato svolto seguendo le 6 fasi che lo caratterizzano: definizione delle priorità, ossia analisi della terapia ipocolesterolemizzante consigliata ai pazienti alla dimissione e al termine della riabilitazione; definizione degli standard assistenziali rispetto alle Linee guida del 2019 e del 2021; confronto tra pratica clinica e standard, attraverso l'analisi delle storie cliniche dei singoli pazienti; identificazione delle inapproprietezze; implementazione del cambiamento della terapia (proposta di due strumenti facilitatori per i clinici).

Il primo strumento facilitatore proposto ai cardiologi è una tabella precompilata in cui sono riportati gli esami ematochimici più richiesti (*Tabella 1*). In questa tabella può essere inserito il valore numerico, quindi velocizzare la trascrizione nelle cartelle cliniche e ridurre il rischio di errore o di incompletezza.

Il secondo strumento facilitatore consiste in un file Excel composto da tre tabelle con formule preimpostate. La prima tabella permette

di conoscere la riduzione percentuale desiderata per raggiungere il target di C-LDL in mg/dl (Tabella 2);

La seconda tabella permette di conoscere il valore di C-LDL da raggiungere per ottenere una riduzione $\geq 50\%$ (Tabella 3).

la terza tabella consente di conoscere la riduzione percentuale effettivamente ottenuta dal paziente (Tabella 4).

Risultati

La coorte di pazienti inclusi nell'analisi (155) ha un'età media di 66 anni (da 41 a 88), con prevalenza del sesso maschile (88,4%) su quello femminile (11,6%). Le principali caratteristiche della popolazione totale sono riportate in tabella 5.

All'interno del gruppo 1 la stima del rischio CV valutata con le carte del rischio SCORE2 e

Tabella 1 - Strumento facilitatore proposto ai clinici: tabella precompilata per la registrazione degli esami ematochimici nelle cartelle cliniche dei pazienti.

Emocromo		Profilo lipidico		Profilo glucidico	
GB		C TOT (mg/dL)		Glucosio (mg/dL)	
GR		LDL (mg/dL)		HbAc	
HgB (mg/dL)		HDL (mg/dL)		HbAc (%)	
PLT		TG (mg/dL)			
Reni		Fegato		Tiroide	
Creatinina (mg/dl)		AST (U.I./L)		FT3 (nanogrammo/dL)	
GFR (ml/min/1,73 m ²)		ALT (U.I./L)		FT4 (nanogrammo/dL)	
Microalbuminuria		gGT (U.I./L)		TSH (mU.I./mL)	
		Bilirubina tot (mg/dL)			
		Bilirubina dir (mg/dL)			
Ionemia		Altro		Note	
Na (mmol/L)		Troponina (nanogrammo/L)			
K (mmol/L)		BNP			
Ca ²⁺ (mg/dL)		NTproBNP			
Uricemia (mg/dL)					

Tabella 2 - Riduzione percentuale di C-LDL desiderata per ottenere un valore di C-LDL <55 mg/dL.

Esempio di valore di C-LDL iniziale di un paziente	Target di C-LDL (valore fisso)	Riduzione percentuale desiderata
120	55	-54

Tabella 3 - Valore di C-LDL da raggiungere per ottenere una riduzione di C-LDL $\geq 50\%$.

Esempio di valore di C-LDL iniziale di un paziente	Target di C-LDL da raggiungere	Riduzione percentuale (valore fisso)
120	60	-50

Tabella 4 - Riduzione percentuale di C-LDL ottenuta dal paziente.

Esempio di valore di C-LDL iniziale di un paziente	Esempio di valore di C-LDL finale di un paziente	Riduzione percentuale effettivamente ottenuta dal paziente
120	81	-33

Tabella 5 - Caratteristiche e principali fattori di rischio della coorte.

Variabile	N. (%) popolazione totale n=155
Età	66 (41,88)
Sesso maschile	137 (88,4%)
Sovrappeso/obesità	110 (70,9%)
Diabete mellito o prediabete	39 (25,2%)
Fumatori	58 (37,4%)
Ipertensione	93 (60%)
Dislipidemia	88 (56,8%)

SCORE2-OP, ha evidenziato che all'ingresso solo il 5,1% dei pazienti aveva un rischio basso/moderato, il 44,1% veniva classificato come rischio alto, mentre il 50,8% risultava a rischio molto alto.

Del Gruppo 1 (118 pazienti) i dati ematochimici nelle cartelle cliniche erano completi per 89 pazienti, per i quali era stata indicata la terapia ipocolesterolemizzante ed i valori di C-LDL sia al ricovero sia alla riabilitazione. Di questi, 29 pazienti (32,6%) hanno raggiunto il target di C-LDL <55 mg/dl, mentre 60 pazienti (67,4%) sono rimasti al di sopra del valore consigliato.

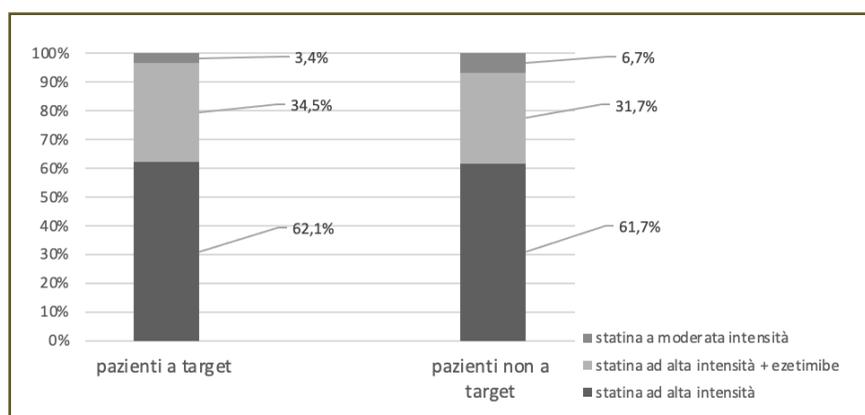
La terapia prescritta alla dimissione è molto simile nei pazienti che hanno raggiunto il target e in quelli che non lo hanno raggiunto (*Figura 1*). Sono state prescritte statine ad alta intensità in monoterapia o in associazione a quasi tutti i pazienti.

Nel post riabilitazione invece (*Figura 2*), aumenta la prescrizione della combinazione ezetimibe e statine ad alta intensità, ma aumentano anche quelle di statine a moderata intensità, in monoterapia o in associazione con ezetimibe. Al 6,9% dei pazienti non a target è stata inoltre prescritta ezetimibe in monoterapia.

Dal ricovero alla riabilitazione si è osservata una riduzione dei valori di C-LDL per tutti i sottogruppi, probabilmente dovuta al numero elevato di prescrizioni di statine ad alta intensità, in monoterapia o in associazione (*Figura 3, Tabella 6*).

Invece dalla riabilitazione alla visita successiva i valori medi di C-LDL sono aumentati, ad eccezione del sottogruppo NN dove si è assistito ad un aumento delle prescrizioni di statine a moderata intensità (da sole o in associazione) e di ezetimibe in monoterapia.

Figura 1 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata alla dimissione da ricovero ai pazienti del Gruppo I.



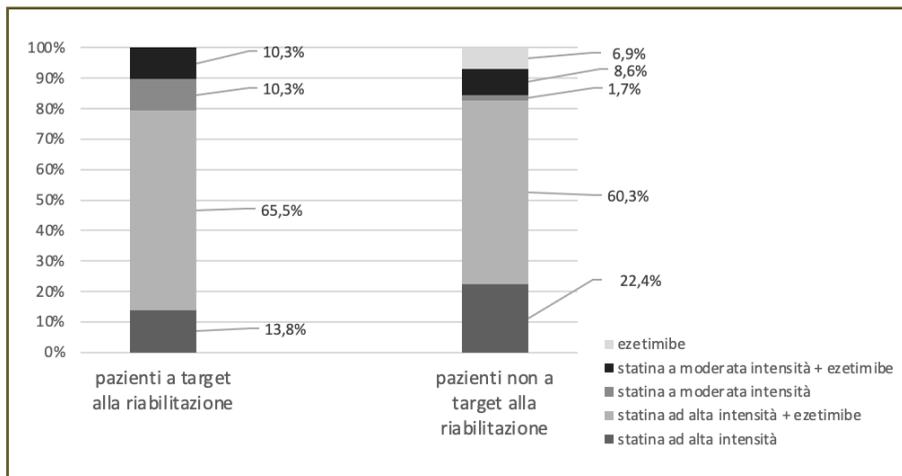


Figura 2 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata al termine della riabilitazione ai pazienti del Gruppo I.

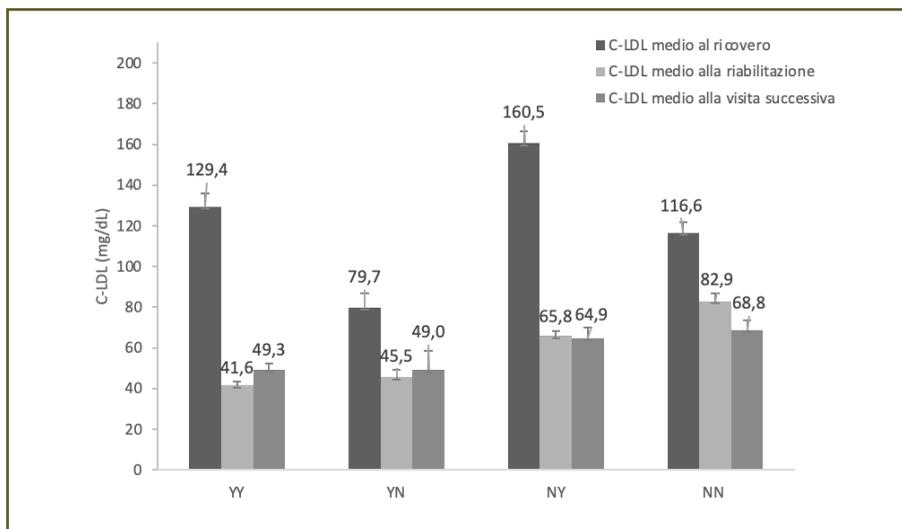


Figura 3 - Valori medi di C-LDL al ricovero, alla riabilitazione e alla visita di controllo dei quattro sottogruppi del Gruppo I. YY: C-LDL <55 mg/dL e -50% dal basale. YN: C-LDL <55 mg/dL. NY: C-LDL -50% dal basale. NN: nessun target raggiunto.

Tabella 6 - Variazioni percentuali medie dei valori di C-LDL dal ricovero alla riabilitazione e dalla riabilitazione alla visita successiva del Gruppo I, suddiviso per pazienti a target/non a target e per sottogruppi. YY: C-LDL <55 mg/dL e -50% dal basale. YN: C-LDL <55 mg/dL. NY: C-LDL -50% dal basale. NN: nessun target raggiunto.

			Variazione % media dal ricovero alla riabilitazione	Variazione % media dalla riabilitazione alla visita successiva
Gruppo 1 (89 pazienti)	Pazienti a target	YY (21 pazienti)	Riduzione del 66,8%	Aumento del 32,4%
		YN (8 pazienti)	Riduzione del 37,4%	Aumento del 23,3%
	Pazienti non a target	NY (16 pazienti)	Riduzione del 58,3%	Aumento dello 0,2%
		NN (44 pazienti)	Riduzione del 17,9%	Riduzione del 12,8%

Del gruppo 2A erano completi i dati di 17 pazienti (su 18 iniziali). Di questi, 8 (47,1%) raggiungono il target, mentre 9 (52,9%) non lo raggiungono.

Il 12,5% dei pazienti che hanno raggiunto il target assumeva una statina a moderata intensità, mentre il 55,5% dei pazienti che non hanno raggiunto il target assumeva una statina a moderata intensità (Figura 4).

Si osserva anche (Figura 5) che alla fine della riabilitazione è aumentata la prescrizione di statina ad alta intensità in associazione ad ezetimibe sia nei pazienti che hanno raggiunto

il target sia nei pazienti che non hanno raggiunto il target. Anche nel Gruppo 2A la terapia consigliata alla dimissione ha determinato una riduzione media percentuale in tutti i sottogruppi. Nel sottogruppo NN si è verificata una riduzione media del 2,9% (Tabella 7).

Nel post-riabilitazione si è osservato un aumento medio percentuale di C-LDL nei pazienti a target, nonostante sia aumentata la prescrizione dell'associazione di statine ad alta intensità con ezetimibe (Figura 6).

Del Gruppo 2B erano riportati i dati completi di 12 pazienti (su 19 iniziali).

Figura 4 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata alla dimissione da ricovero ai pazienti del Gruppo 2A.

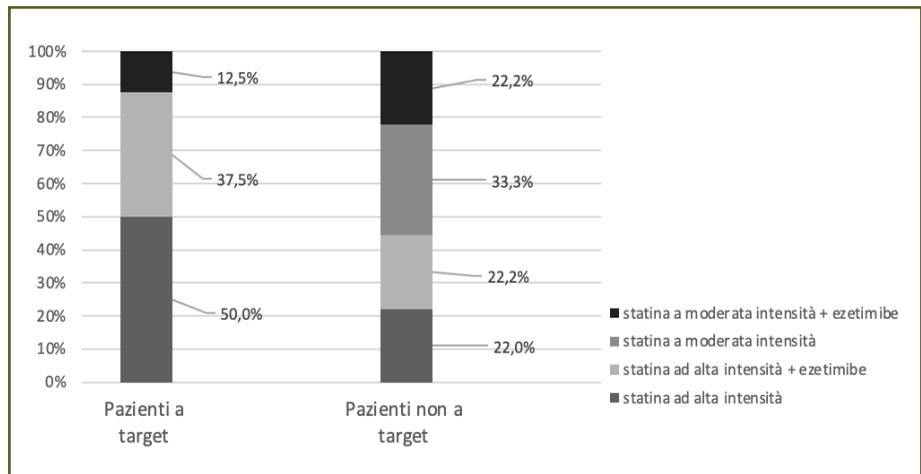


Figura 5 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata al termine della riabilitazione ai pazienti del Gruppo 2A.

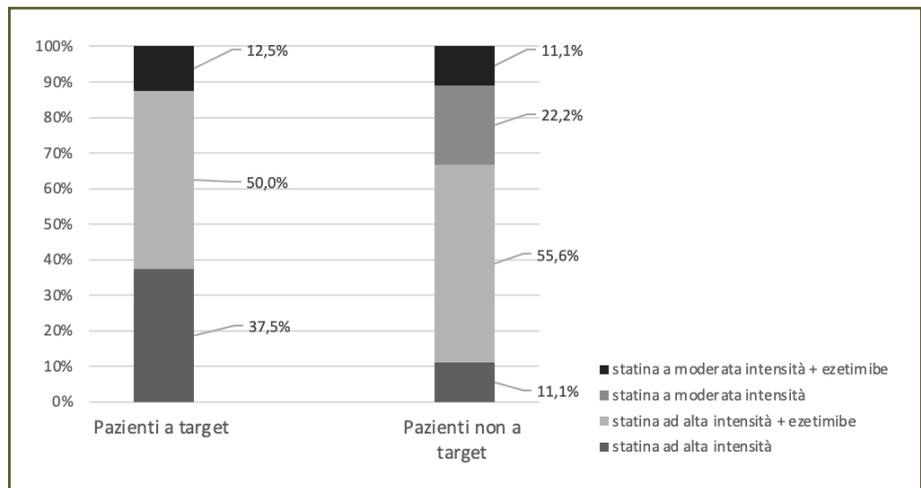


Tabella 7 - Variazioni percentuali medie dei valori di C-LDL dal ricovero alla riabilitazione e dalla riabilitazione alla visita successiva del Gruppo 2A, suddiviso per pazienti a target/non a target e per sottogruppi.

			Variazione % media dal ricovero alla riabilitazione	Variazione % media dalla riabilitazione alla visita successiva
Gruppo 2A (17 pazienti)	Pazienti a target	YY (4 pazienti)	Riduzione del 57,9%	Aumento del 69,4% (un paziente)
		YN (4 pazienti)	Riduzione del 26,1%	Aumento del 40,0% (un paziente) Riduzione del 13,6% (un paziente)
	Pazienti non a target	NY (1 paziente)	Riduzione del 56,0%	
		NN (8 pazienti)	Riduzione del 2,9%	Aumento del 6,1%

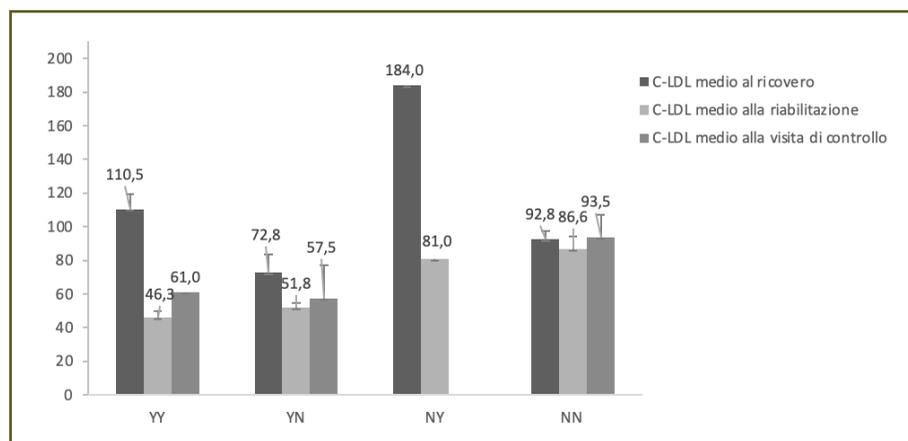


Figura 6 - Valori medi di C-LDL al ricovero, alla riabilitazione e alla visita di controllo dei quattro sottogruppi del Gruppo 2A. YY: C-LDL <55 mg/dL e -50% dal basale. YN: C-LDL <55 mg/dL. NY: C-LDL -50% dal basale. NN: nessun target raggiunto.

Di questi, 3 pazienti raggiungono il target <40 mg/dl, invece 9 pazienti non lo raggiungono.

Si osserva che dalla dimissione i 3 pazienti a target assumevano 3 differenti terapie: statina ad alta intensità in associazione ad ezetimibe, statina a moderata intensità e iPCSK9 (Figura 7). I pazienti non a target assumevano o una statina ad alta intensità o una statina ad alta intensità in associazione ad ezetimibe, o una statina a moderata intensità ed ezetimibe.

Nel post-riabilitazione, i pazienti a target proseguono la terapia in atto; nei pazienti non a target aumenta la prescrizione di statine a moderata intensità con ezetimibe (Figura 8).

Dall'audit con i cardiologi è emerso che si predilige la riduzione del dosaggio di statina per minimizzare il rischio di mialgie, ma si punta alla terapia combinata con ezetimibe per ottenere comunque una valida riduzione di C-LDL.

La terapia consigliata alla dimissione dal ricovero ha determinato, anche nel Gruppo 2B, una riduzione media percentuale del C-LDL nei pazienti a target e no.

Nel post-riabilitazione c'è stato un aumento medio percentuale, soprattutto per i pazienti che avevano raggiunto il target, nonostante abbiano proseguito la terapia in atto (Figura 9 e Tabella 8).

Figura 7 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata alla dimissione dai pazienti del Gruppo 2B.

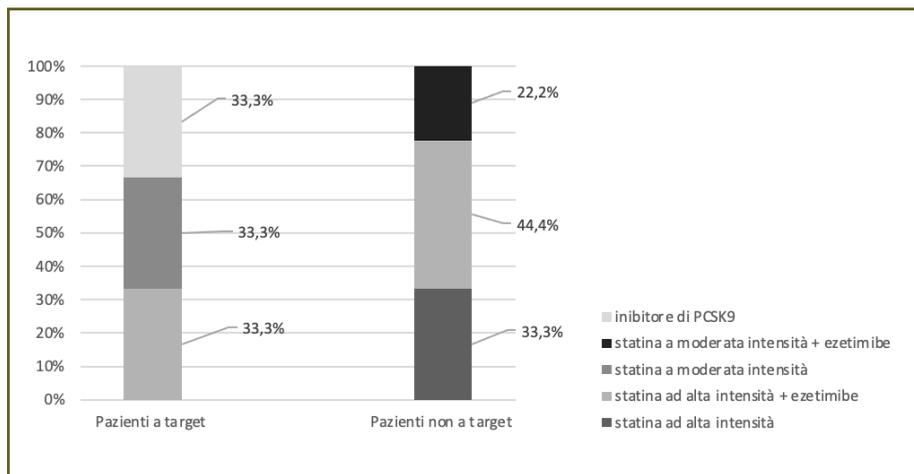


Figura 8 - Terapia ipocolesterolemizzante consigliata al termine della riabilitazione ai pazienti del Gruppo 2B.

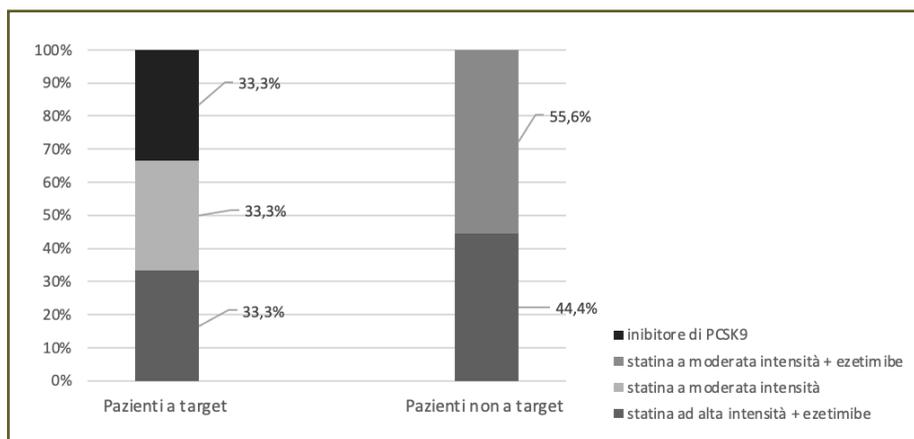


Figura 9 - Valori medi di C-LDL al ricovero, alla riabilitazione e alla visita di controllo dei tre sottogruppi del Gruppo 2B.

YY: C-LDL <50 mg/dL e -50% dal basale.
 YN: C-LDL <50 mg/dL
 NY: LDL-C -50% dal basale.
 NN: nessun target raggiunto.

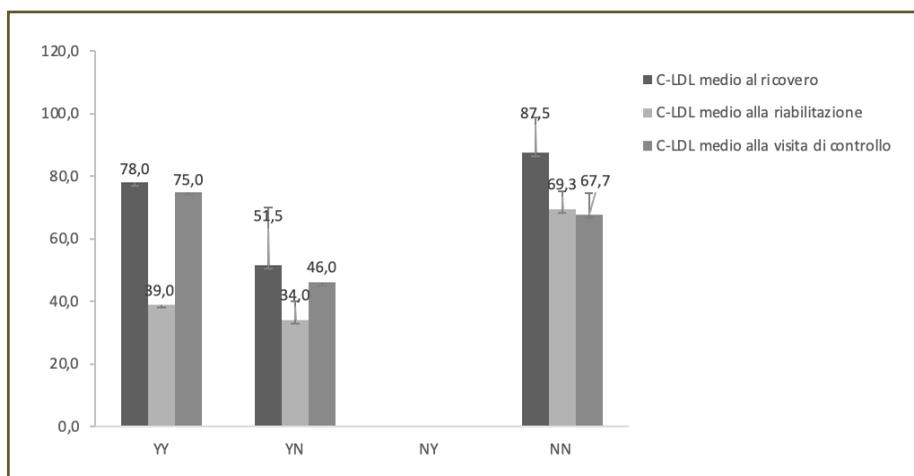


Tabella 8 - Variazioni percentuali medie dei valori di C-LDL dal ricovero alla riabilitazione e dalla riabilitazione alla visita successiva del Gruppo 2B, suddiviso per pazienti a target/non a target e per sottogruppi.

			Variazione % media dal ricovero alla riabilitazione	Variazione % media dalla riabilitazione alla visita successiva
<i>Gruppo 2B (12 pazienti)</i>	Pazienti a target	YY (1 paziente)	Riduzione del 50,0%	Aumento del 93,3% (un paziente)
		YN (2 pazienti)	Riduzione del 42,9% (un paziente) Riduzione del 42,9% (un paziente)	Aumento del 15,0% (un paziente)
	Pazienti non a target	NN (9 pazienti)	Riduzione del 14,7%	Aumento del 6,5%

Tabella 9 - Percentuale di pazienti a target e di pazienti non a target suddivisi per Gruppi.

	Pazienti a target	Pazienti non a target
Gruppo 1 (89 pazienti)	29 (32,6%)	60 (67,4%)
Gruppo 2A (17 pazienti)	8 (47,1%)	9 (52,9%)
Gruppo 2B (12 pazienti)	3 (25,0%)	9 (75,0%)
Totale (118 pazienti)	40 (33,9%)	78 (66,1%)

Complessivamente, in questo studio 40 pazienti (33,9%) raggiungono il target di C-LDL previsto dalle linee guida, entro il termine della riabilitazione.

Grazie all'audit clinico sono emersi dei fattori che potrebbero aver influenzato il raggiungimento del target. In particolare, sono state formulate 5 ipotesi: alcuni pazienti potrebbero essere già stati in terapia con un farmaco ipocolesterolemizzante prima del ricovero, ma tale informazione non era riportata nelle cartelle cliniche. In altri casi la presenza di mialgia potrebbe giustificare una riduzione del dosaggio di statina. Potrebbero esserci state delle prescrizioni inappropriate da parte dei cardiologi, per esempio aver tralasciato l'associazione con ezetimibe, non aver considerato il passaggio a iPCSK9 o non aver corretto la terapia in atto del paziente (inerzia medica). Il medico di medicina generale potrebbe aver modificato la terapia consigliata

dal cardiologo, oppure il paziente potrebbe non aver consegnato al medico la lettera di dimissione del cardiologo con le nuove indicazioni. Pertanto, il paziente potrebbe aver raggiunto o non raggiunto il target di C-LDL grazie ad una terapia diversa da quella indicata nella lettera di dimissione. Infine, il paziente potrebbe essere stato poco aderente alla terapia o non aver seguito la dieta consigliata. Dall'audit clinico è emerso che ciò si verifica specialmente nel periodo post-riabilitazione, quando i pazienti tornano al lavoro, dedicando meno attenzione alla dieta rispetto al periodo di malattia. Altro dato da non trascurare è la scarsa prescrizione degli inibitori di PCSK9 per l'ottenimento del target ottimale di C-LDL, ma bisogna tener presente che i dati fanno riferimento ad un periodo in cui l'Agenzia Italiana del Farmaco consentiva la rimborsabilità del farmaco per valori di C-LDL >100 mg/dl dopo almeno 6 mesi di terapia.

Conclusioni

In conclusione, questo studio conferma la presenza di un numero elevato di pazienti a rischio alto e molto alto sottotrattati in prevenzione primaria, i quali hanno successivamente subito un evento CV.

Solo il 33,9% dei pazienti raggiunge il target di C-LDL previsto dalle linee guida. Alcuni pazienti raggiungono il target previsto anche assumendo una statina a moderata intensità, mentre altri pazienti non raggiungono il target nonostante l'assunzione di una statina ad alta

intensità (in monoterapia o in associazione ad ezetimibe).

Dall'audit clinico sono emersi altri fattori che potrebbero incidere sul raggiungimento degli obiettivi o causare un rialzo dei valori di C-LDL nel periodo post-riabilitativo.

Anche con l'uso ottimizzato delle statine, sarà necessario un maggiore utilizzo di terapie ipolipemizzanti non statiniche in combinazione con le statine per i pazienti a più alto rischio CV. È inoltre necessario considerare sempre ed implementare il coinvolgimento del paziente in tutto ciò che riguarda il suo percorso di cura.

RIASSUNTO

Stato dell'arte. Le malattie cardiovascolari (CV) costituiscono una delle principali condizioni di cronicità e sono ancora oggi la prima causa di morte a livello mondiale. Il principale fattori di rischio per le patologie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD) sono gli elevati livelli di colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL). Studi osservazionali hanno chiaramente evidenziato l'inadeguatezza della prescrizione medica e del trattamento della popolazione europea nel controllare i livelli plasmatici di C-LDL, sia in prevenzione primaria sia secondaria.

Scopo. Il nostro studio osservazionale retrospettivo si è posto l'obiettivo di esaminare i pazienti con ASCVD che sono andati incontro alla Riabilitazione Cardiologica nel corso del 2020, nei presidi Ospedalieri di Cittadella e Camposampiero, valutando la terapia ipolipemizzante prescritta e i valori di C-LDL raggiunti, mediante il metodo dell'audit clinico.

Materiali e Metodi. Sono state analizzate le cartelle cliniche elettroniche di 155 pazienti con ASCVD, sottoposti a riabilitazione cardiologica nell'anno 2020. I valori ottimali di C-LDL sono stati ripresi dalle linee guida della società europea di cardiologia (ESC) 2021 sulla prevenzione delle malattie CV ed ESC 2019 sulla prevenzione delle dislipidemie. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: il Gruppo 1 (G1, n=118) comprendente pazienti ricoverati per il primo evento CV; il Gruppo 2A (G2A, n=18) pazienti che hanno già avuto un evento CV, almeno due anni prima del ricovero; il Gruppo 2B (G2B, n=19) pazienti che hanno già avuto un evento CV nei due anni precedenti al ricovero. Sono stati raccolti i dati di C-LDL e le terapie ipocolesterolemizzanti prescritte. Successivamente sono stati condotti tre audit clinici con i cardiologi prescrittori per determinare l'appropriatezza e l'aderenza alle linee guida.

Risultati. Nel G1, il 32,6% dei pazienti ha raggiunto un valore di C-LDL <55 mg/dL entro il termine della riabilitazione; di questi, il 96,6% assumendo una statina ad alta intensità (monoterapia o associata ad ezetimibe). Tuttavia, il 67,4% dei pazienti non raggiunge un valore di C-LDL <55 mg/dL, nonostante il 93,3% di esso sia stato trattato con statina ad alta intensità (monoterapia o associata ad ezetimibe). Nel G2A, il 47,1% dei pazienti ha ottenuto un valore di C-LDL <55 mg/dL. Di questo, l'87,5% è stato dimesso con una statina ad alta intensità. Nel G2B, solo 3 pazienti hanno raggiunto un valore di C-LDL <40 mg/dL, rispettivamente con un inibitore di PCSK9, con una statina a moderata intensità, e con una statina ad alta intensità associata ad ezetimibe.

Conclusioni. In conclusione, solo il 33,9% dei pazienti ha raggiunto valori ottimali di C-LDL previsti dalle linee guida. Di questi, alcuni pazienti sono a "target" assumendo una statina a moderata intensità, mentre altri pazienti non lo raggiungono nonostante l'assunzione di una statina ad alta intensità (in monoterapia o in associazione ad ezetimibe). Dall'audit clinico sono emersi altri fattori che potrebbero incidere sul raggiungimento degli obiettivi o causare un rialzo dei valori di C-LDL nel periodo post-riabilitativo, tra cui la risposta del paziente alla terapia, la sua compliance, gli effetti collaterali emergenti, l'intervento del medico di medicina generale.

Parole chiave: *Malattia cardiovascolare aterosclerotica, statine, colesterolo, appropriatezza prescrittiva, audit clinico.*

Bibliografia

1. Colombo GL. Aderenza terapeutica nelle patologie cardiovascolari. 2021.
2. Mattesini A. Dislipidemia e prevenzione secondaria del rischio cardiovascolare: dalle linee guida alla pratica clinica. 2019.
3. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020; 41: 111-188.
4. Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021; 42: 3227-3337.
5. Ference BA, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017; 38: 2459-2472.
6. Ray KK, et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021; 28: 1279-1289.
7. <https://www.pharmastar.it/news/cardio/ipercolesterolemia-in-europa-i-pazienti-sono-sottotrattati-studio-santorini-esc2021-36196>.
8. <https://www.pharmastar.it/news//cardio/ipercolesterolemia-in-europa-rischio-sottostimato-studio-santorini-presentato-al-congresso-eas-2022-38433>.