

Statine , approfondimenti e buone pratiche

Albino Massidda

U.O. Diabetologia e Malattie Metaboliche ASL 4
Lanusei

La definizione di efficienza allocativa (a risultati assistenziali o disponibilità finanziarie predefinite)

Dato un ammontare di risorse, una soluzione è efficiente se nessuna delle distribuzioni alternative delle stesse risorse consente il raggiungimento di un miglior risultato di salute.

Oppure, dato un risultato di salute, una soluzione è efficiente se nessuna delle distribuzioni alternative delle risorse consente un minor fabbisogno delle risorse stesse.



...efficienza non è il consumo del farmaco ma l'utilizzo del farmaco

La definizione ed il sistema degli indicatori per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva

Una prescrizione può essere considerata appropriata se:

- effettuata all'interno delle indicazioni cliniche raccomandate dalle Linee Guida
- all'interno delle indicazioni d'uso (dose, durata, ...) per le quali è dimostrata l'efficacia.

L'appropriatezza è generalmente misurabile mediante analisi dell'aderenza delle modalità prescrittive con standard predefiniti.

Fonte: L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2007 (OsMed).

Appropriatezza clinica

L'appropriatezza clinica (o specifica) riguarda l'indicazione o l'effettuazione di un intervento sanitario in condizioni tali che le probabilità di beneficiarne superano i potenziali rischi.



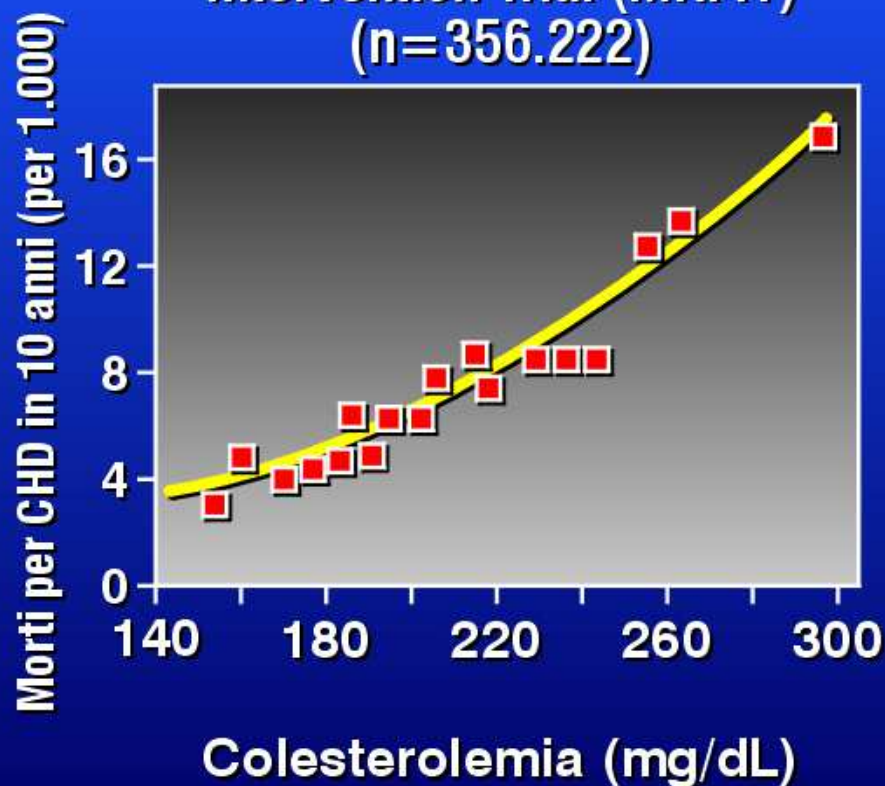
L'appropriatezza clinica rappresenta una sorta di **efficacia individuale, relativa ai bisogni e alla complessità del singolo paziente. Un intervento non efficace non può essere appropriato: ma anche un intervento per il quale vi sia prova scientifica di efficacia potrebbe non essere appropriato se effettuato su un paziente per il quale non sia indicato.**

Aspetti chiave nel disease management delle dislipidemie

- L'importanza della selezione di pazienti ad alto rischio CV globale
- Come effettuare la stima del rischio, e come migliorarla mediante un intelligente impiego delle informazioni cliniche
- Il problema della compliance
- Alcune conclusioni operative

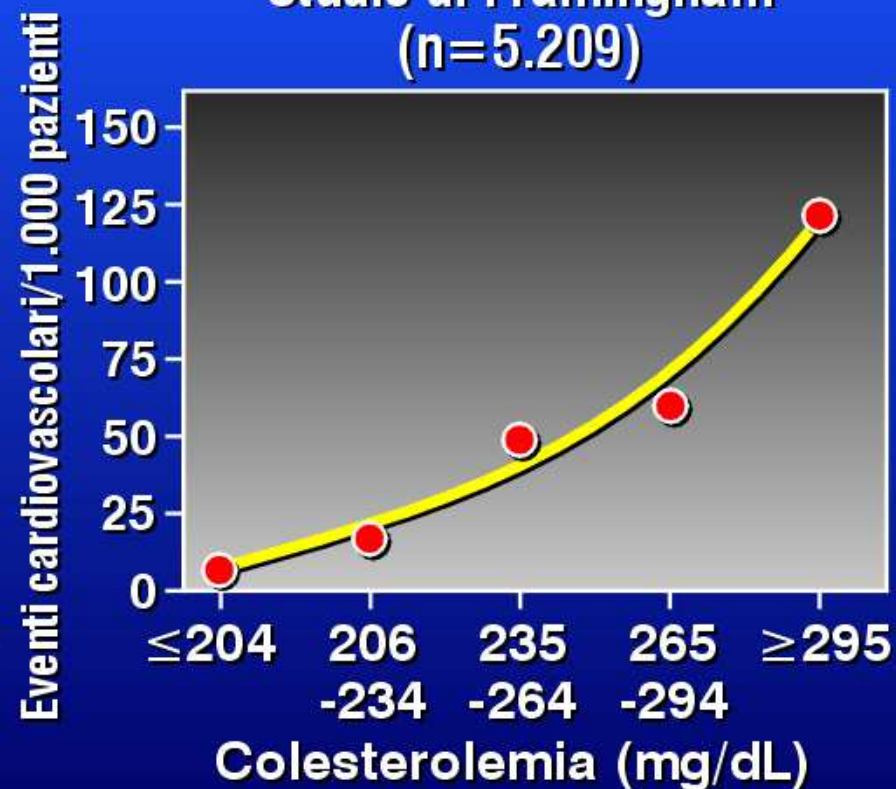
Livelli di colesterolo serico e rischio coronarico

Multiple Risk Factor
Intervention Trial (MRFIT)
(n=356.222)



J Am Med Assoc, 1986

Studio di Framingham
(n=5.209)



J Am Med Assoc, 1986

Acetyl-CoA+Acetoacetyl-CoA

HMG-CoA

STATINE

Mevalonato

Geranyl-PP

Farnesyl-PP

Molecole di adesione
Vasodilatazione
Trombosi
Produzione citochine

Beneficio
Rapido/tardivo
Fisiopatologia
Parete vascolare

Rho

Preinfilazione

Geranyl-Geranyl-PP

Macrofagi

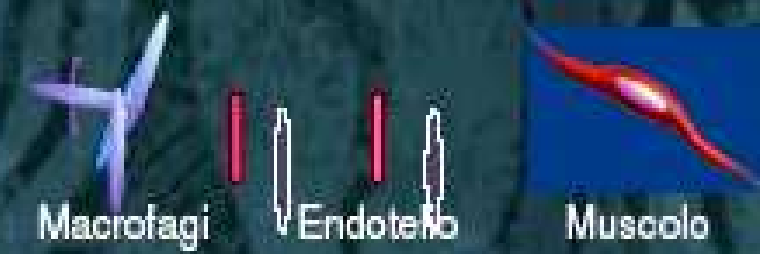
Endotefo

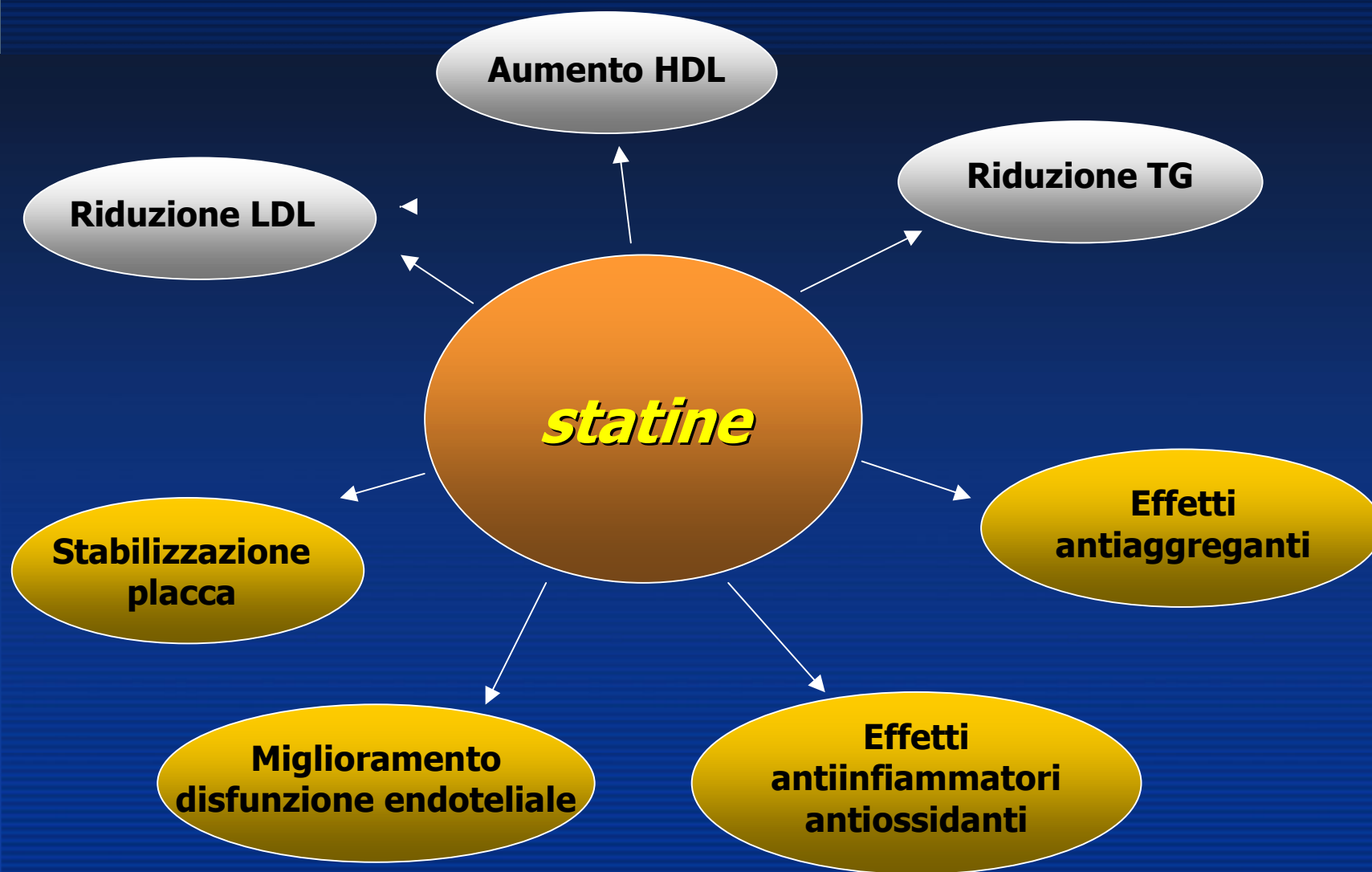
Muscolo

Beneficio tardivo (sett.)
legato alla riduzione
sintesi epatica LDL

Fegato

Sintesi colesterolo
Effetto su lipidi





Modificato da Davignon J. Circulation 2004; 109: 39-43.

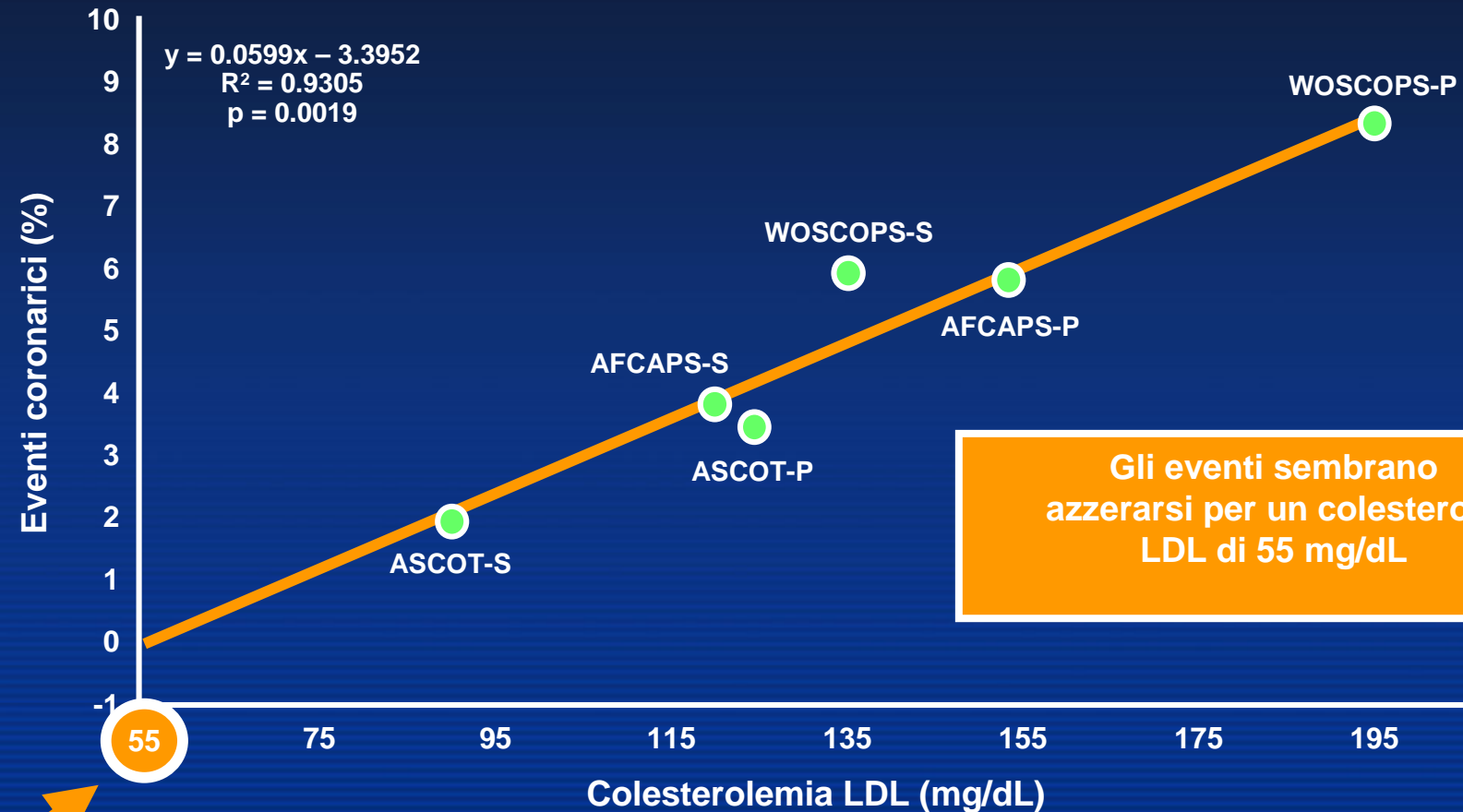
Caratteristiche e risultati dei principali studi clinici STATINA vs PLACEBO

| Studio | Durata media (anni) | Trattamento | N° pazienti | Caratteristiche dei pazienti | End-point (riduzione %) | | | |
|-----------------------|---------------------|-----------------------|-------------|--|------------------------------|----------------------|---------------------------------|----------------------|
| | | | | | Eventi coronarici maggiori * | Mortalità Totale | Mortalità Coronarica o Cardiaca | Mortalità Cardiov.re |
| 4 S (1994) | 5,4 | simvastatina 20-40 mg | 4.444 | Pazienti con CHD ¹ | 34 % (p < 0,00001) | 30 % (p = 0,0003) | 42 % (p = 0,00001) | |
| WOSCOPS (1995) | 4,9 | pravastatina 40 mg | 6.595 | Pazienti in prevenzione primaria | 31% (p < 0,001) | 22% (p < 0,051) | 28% (p = 0,13) | |
| CARE (1996) | 5 | pravastatina 40 mg | 4.159 | Pazienti post IM ² | 24% (p < 0,03) | 8 % (p > 0,05) | 20% (p = 0,10) | |
| AFCAPS/TexCAPS (1998) | 5,2 | lovastatina 20-40 mg | 6.605 | Pazienti in prevenzione primaria | 37% (p < 0,001) | | | |
| LIPID (1998) | 6,1 | pravastatina 40 mg | 9.014 | Pazienti con CHD | | 22% (p < 0,001) | 24% (p < 0,001) | |
| LIPS (2002) | 3,9 | fluvastatina 80 mg | 1.677 | Pazienti con CHD (Post PCI ³) | 22% (p = 0,01) | 31% (p = 0,07) | 47% (p = 0,07) | |
| HPS (2002) | 5 | simvastatina 40 mg | 20.536 | Diabetici o con CVD ⁴ | 27% (p < 0,0001) | 13% (p = 0,0003) | 17% (p = 0,0005) | 17% (p < 0,001) |
| PROSPER (2002) | 3,2 | pravastatina 40 mg | 5.804 | Anziani in prevenzione primaria o con CVD | 17% (p = 0,006) | 3% (p = 0,74) | 24% (p = 0,043) | 15% (p = 0,16) |
| ASCOT-LLA (2003) | 3,3 | atorvastatina 10 mg | 10.305 | Ipertesi | 36% (p = 0,0005) | 13% (p = 0,16) | | |
| CARDS (2004) | 3,9 | atorvastatina 10 mg | 2.838 | Diabetici | 37% (p = 0,001) | 27% (p = 0,059) | | |
| 4D (2005) | 4 | atorvastatina 20 mg | 1.255 | Diabetici in terapia dialitica in prevenzione primaria o con CVD | | 7% (p = 0,33) | 19% (p = 0,08)** | |

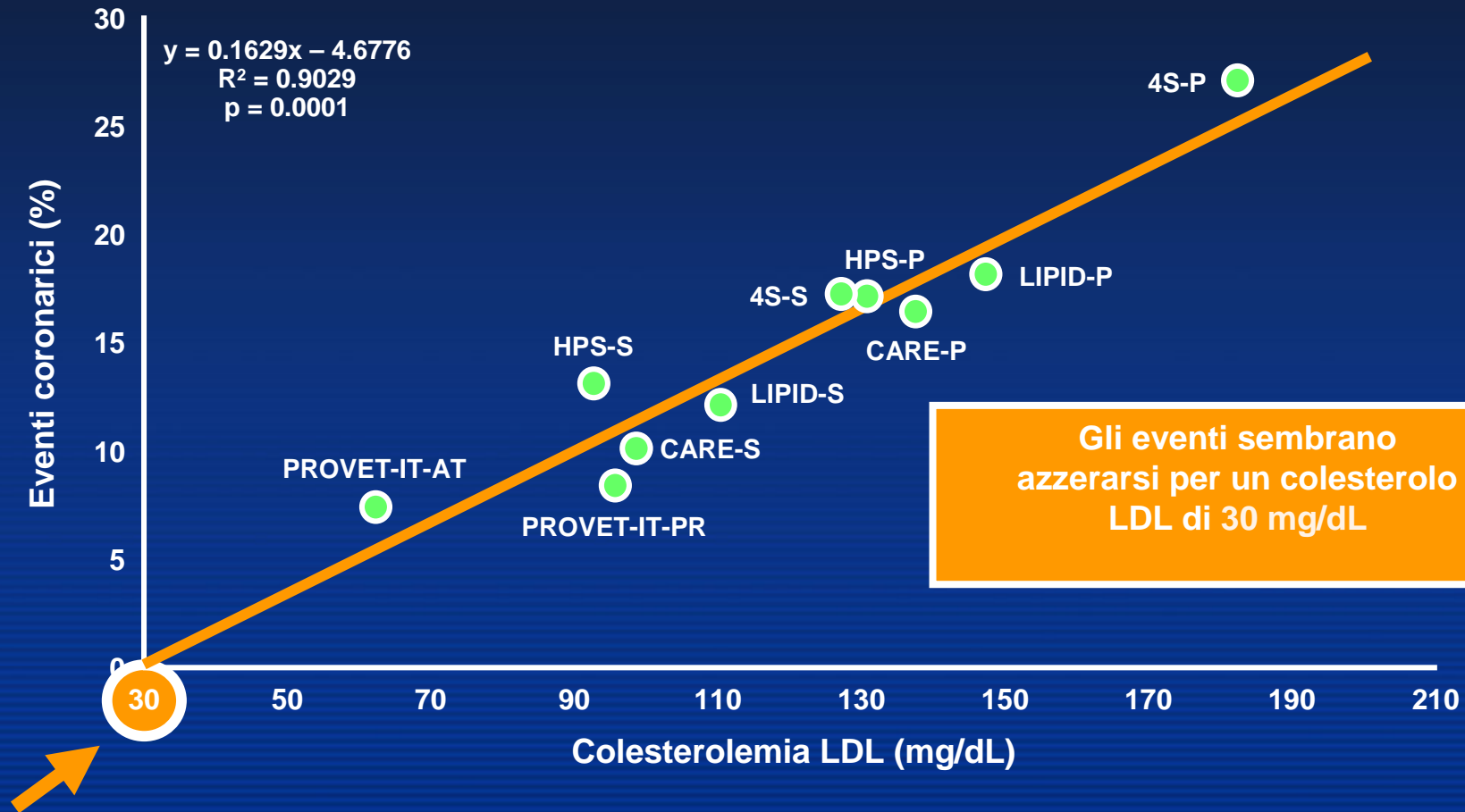
Caratteristiche e risultati dei principali studi clinici STATINA vs STATINA

| Studio | Durata media | Trattamento | N° pazienti | Caratteristiche dei pazienti | End-point (variazione %) | | | |
|-------------------------|--------------|--|-------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------|------------------|---------------------------|
| | | | | | Eventi coronarici maggiori * | Eventi cardiovascolari ** | Mortalità totale | Mortalità cardiovascolare |
| TNT (2004) | 4,9 anni | Atorvastatina 10 mg vs Atorvastatina 80 mg | 10.001 | Pazienti con CHD ¹ stabile | -21% | -22% | +1% | -19% |
| PROVE IT-TIMI 22 (2004) | 24 mesi | Pravastatina 40 mg vs Atorvastatina 80 mg | 4.162 | Post ACS ² | -16% | -16% | -29% | -27% |
| A-to-Z (2004) | 721 gg | Simvastatina 20 mg vs Simvastatina 40 mg | 4.497 | Post ACS | -15% | +7% | -20% | -25% |
| IDEAL (2005) | 4,8 anni | Simvastatina 20 mg vs Atorvastatina 80 mg | 8.888 | Pazienti con CHD stabile | -12% | -19% | -2% | +3% |

Studi con statine in prevenzione primaria: riduzione eventi e colesterolo LDL "on trial"



Studi con statine in prevenzione secondaria: riduzione eventi e colesterolo LDL "on trial"



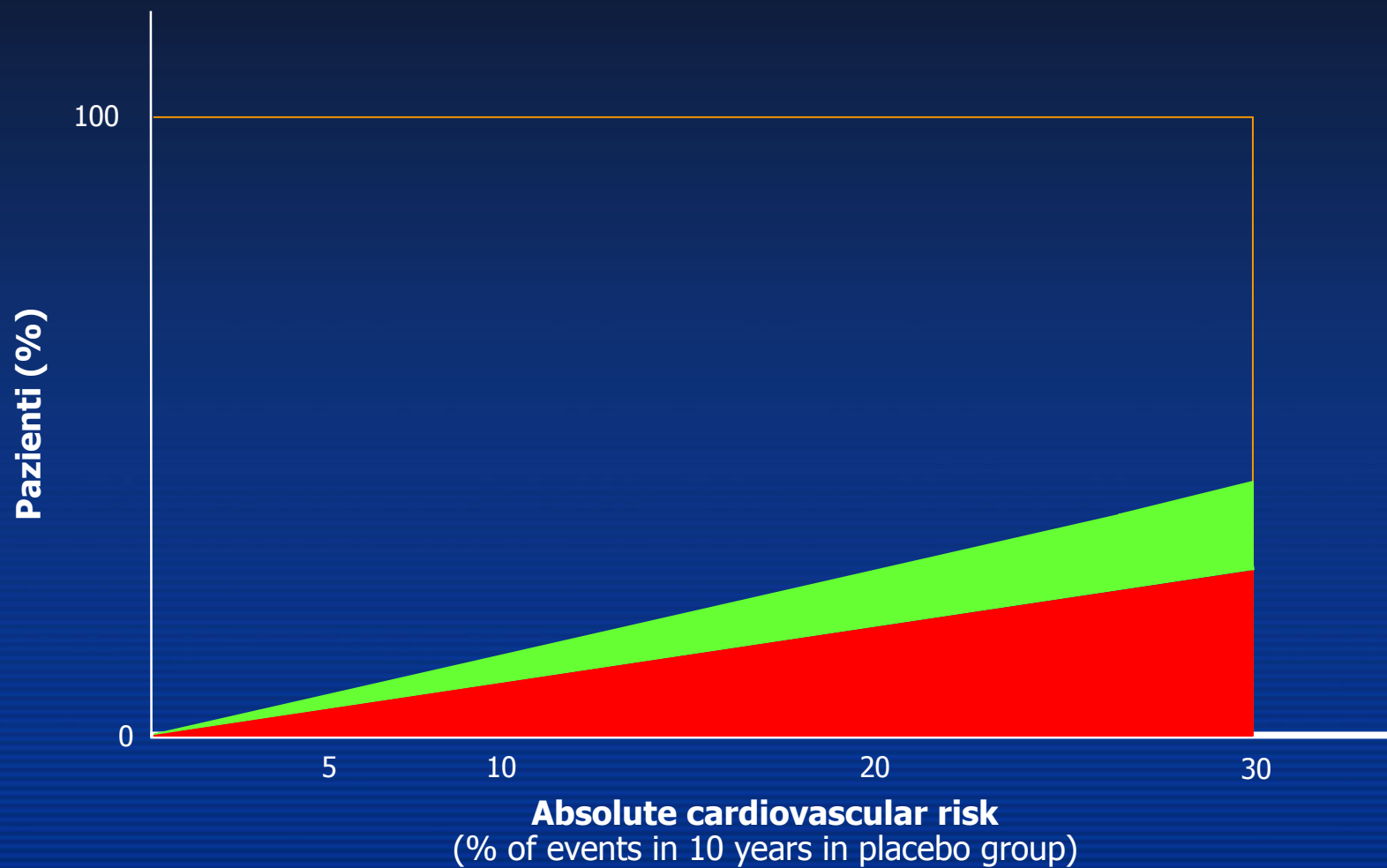
Quindi:

- Se le statine riducono il Rischio Relativo degli eventi vascolari in misura percentuale approssimativamente costante (-30/35% circa)...

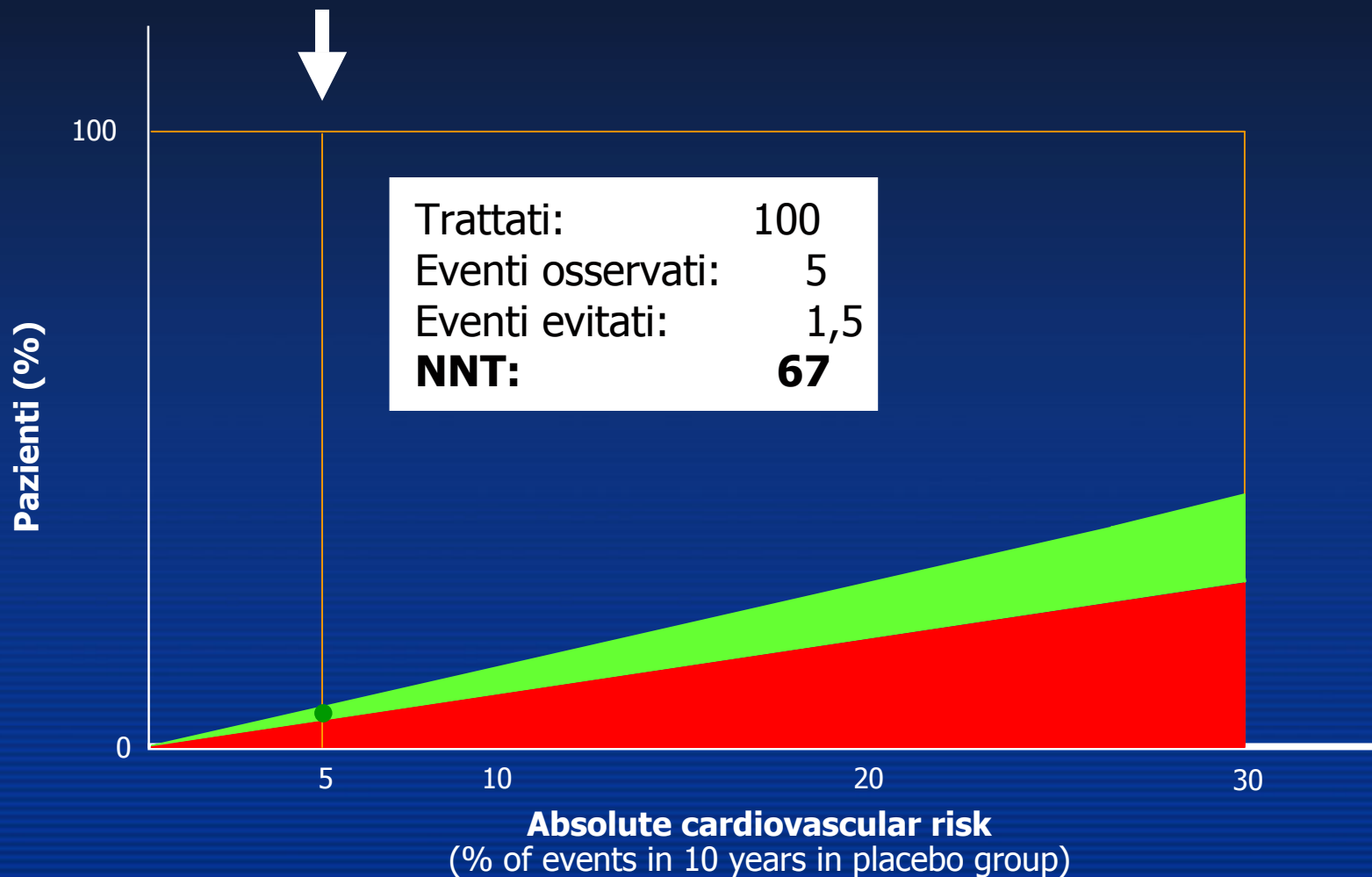
- Il primo determinante di efficacia del trattamento con questi farmaci, **è il rischio assoluto del paziente trattato.**

Il rischio assoluto di un evento cardiovascolare è la somma del rischio assoluto di un evento cardiovascolare indotto dal trattamento.

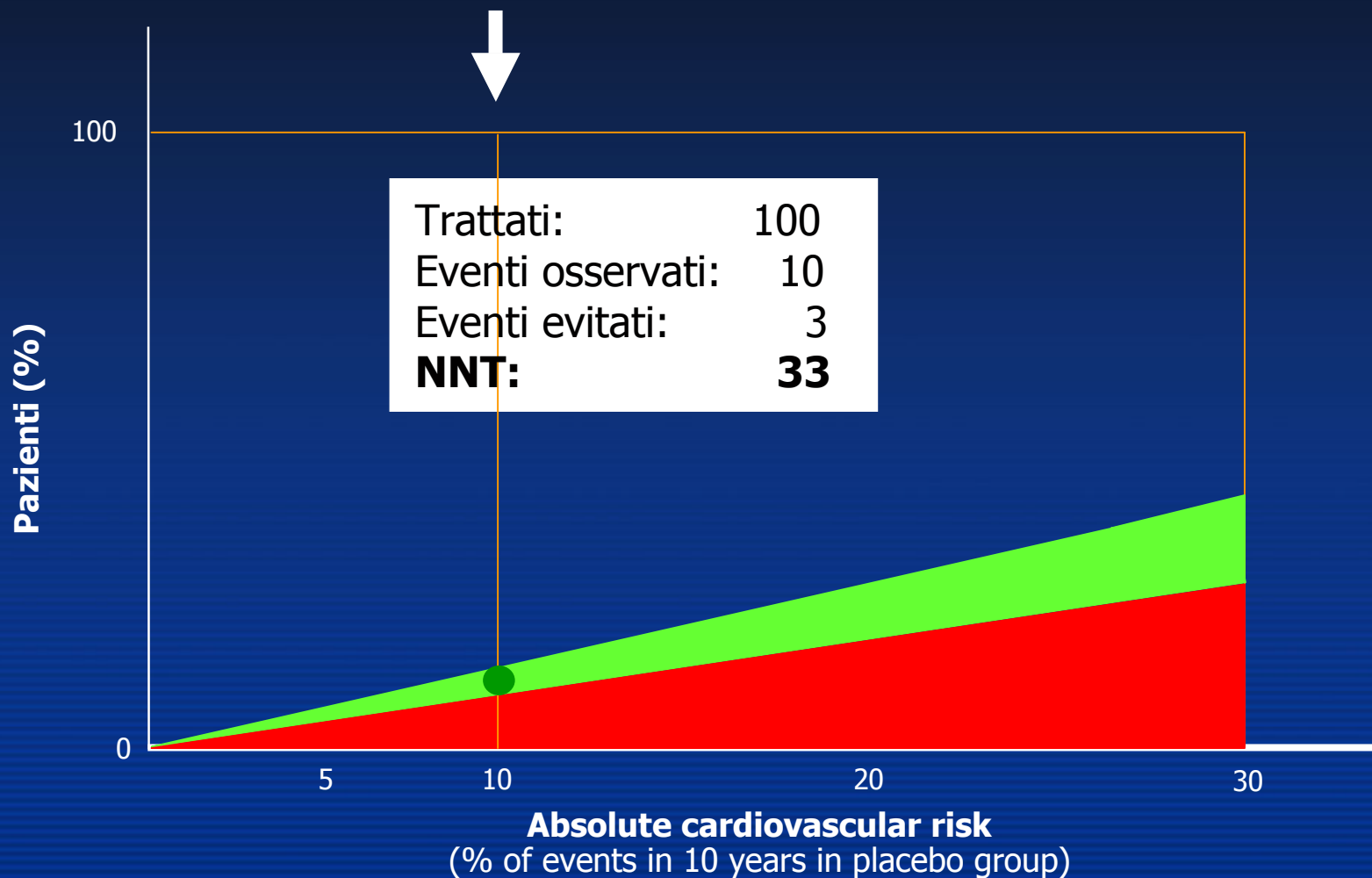
Correlazione tra rischio assoluto dei soggetti trattati ed NNT a 10 anni a parità di riduzione del rischio relativo (30%)



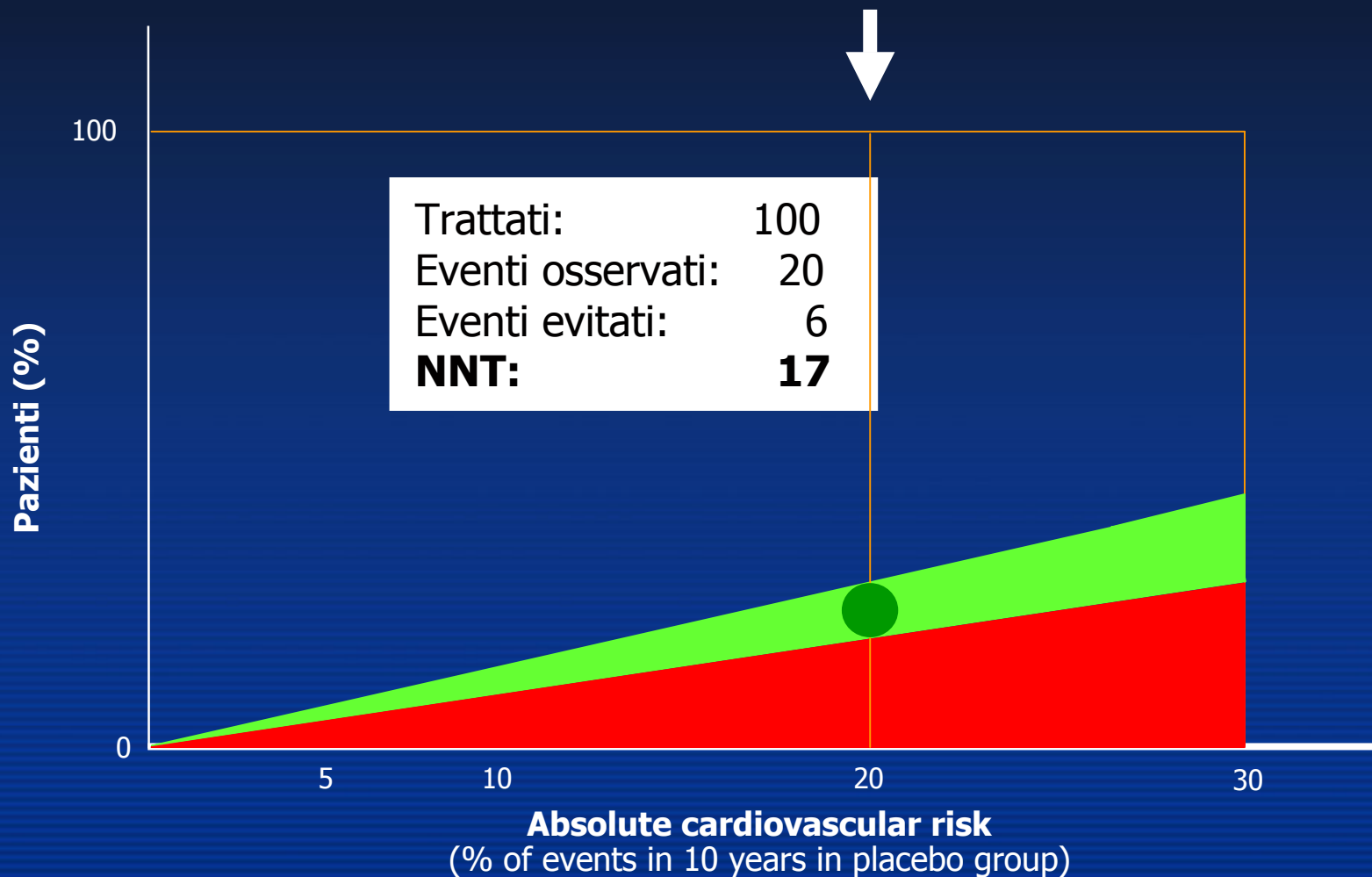
Correlazione tra rischio assoluto dei soggetti trattati ed NNT a 10 anni a parità di riduzione del rischio relativo (30%)



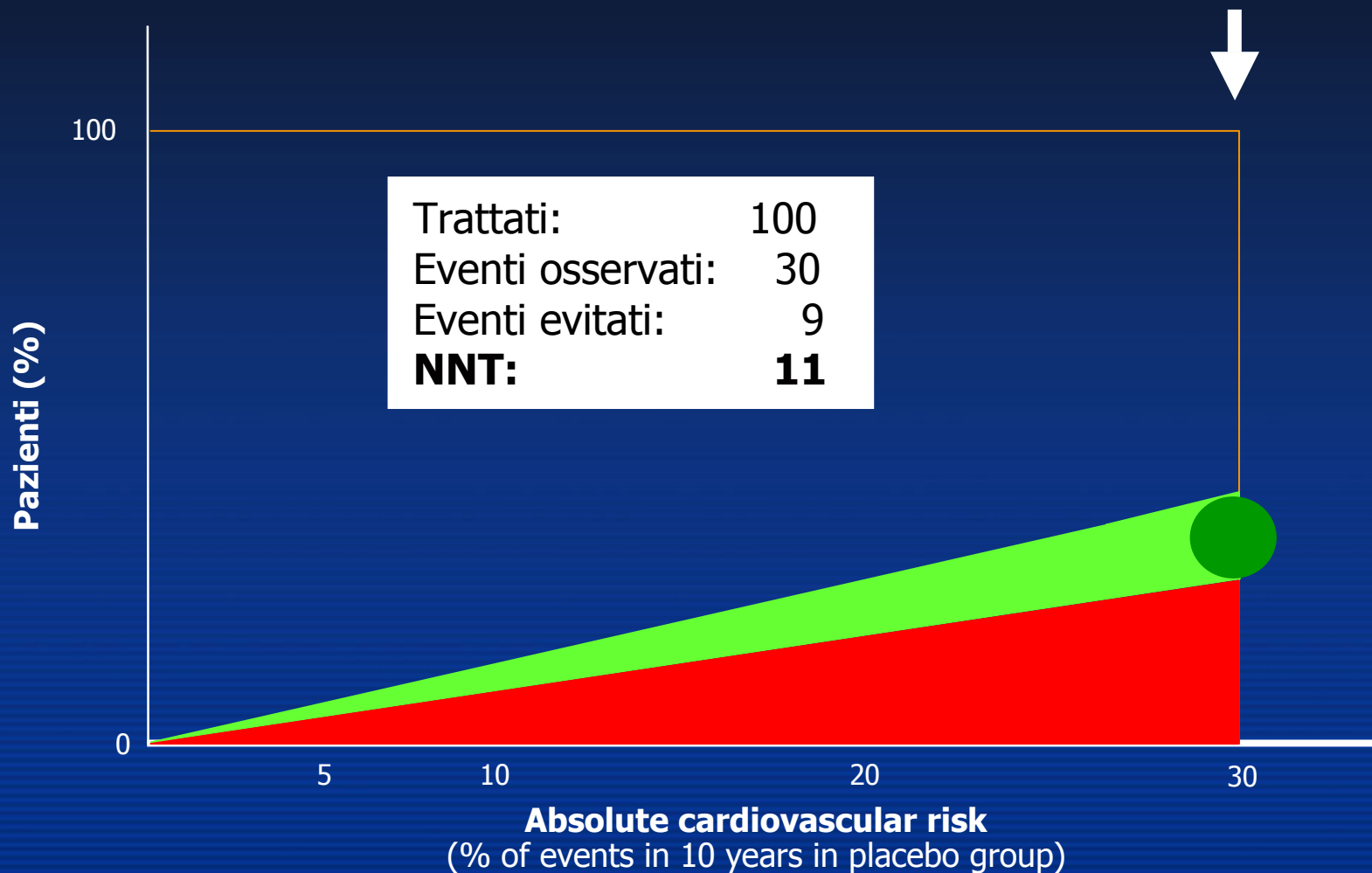
Correlazione tra rischio assoluto dei soggetti trattati ed NNT a 10 anni a parità di riduzione del rischio relativo (30%)



Correlazione tra rischio assoluto dei soggetti trattati ed NNT a 10 anni a parità di riduzione del rischio relativo (30%)

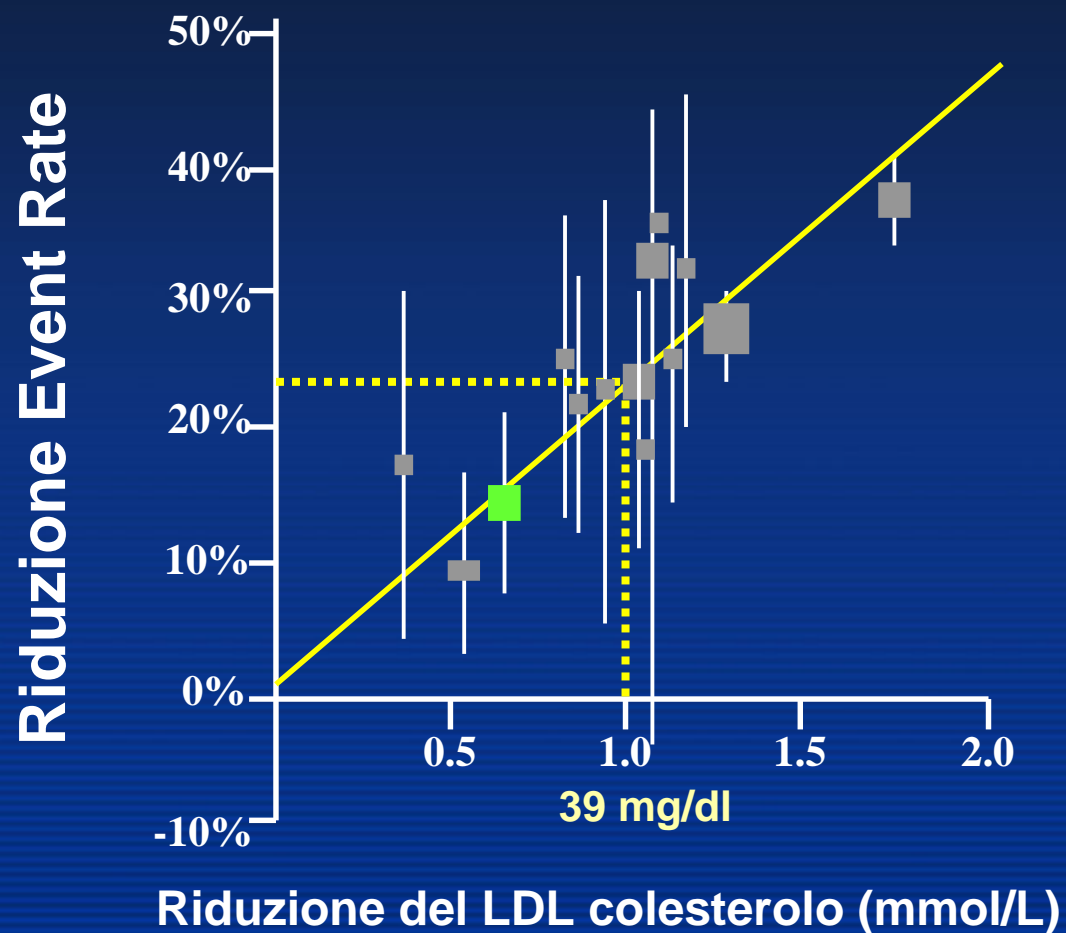


Correlazione tra rischio assoluto dei soggetti trattati ed NNT a 10 anni a parità di riduzione del rischio relativo (30%)



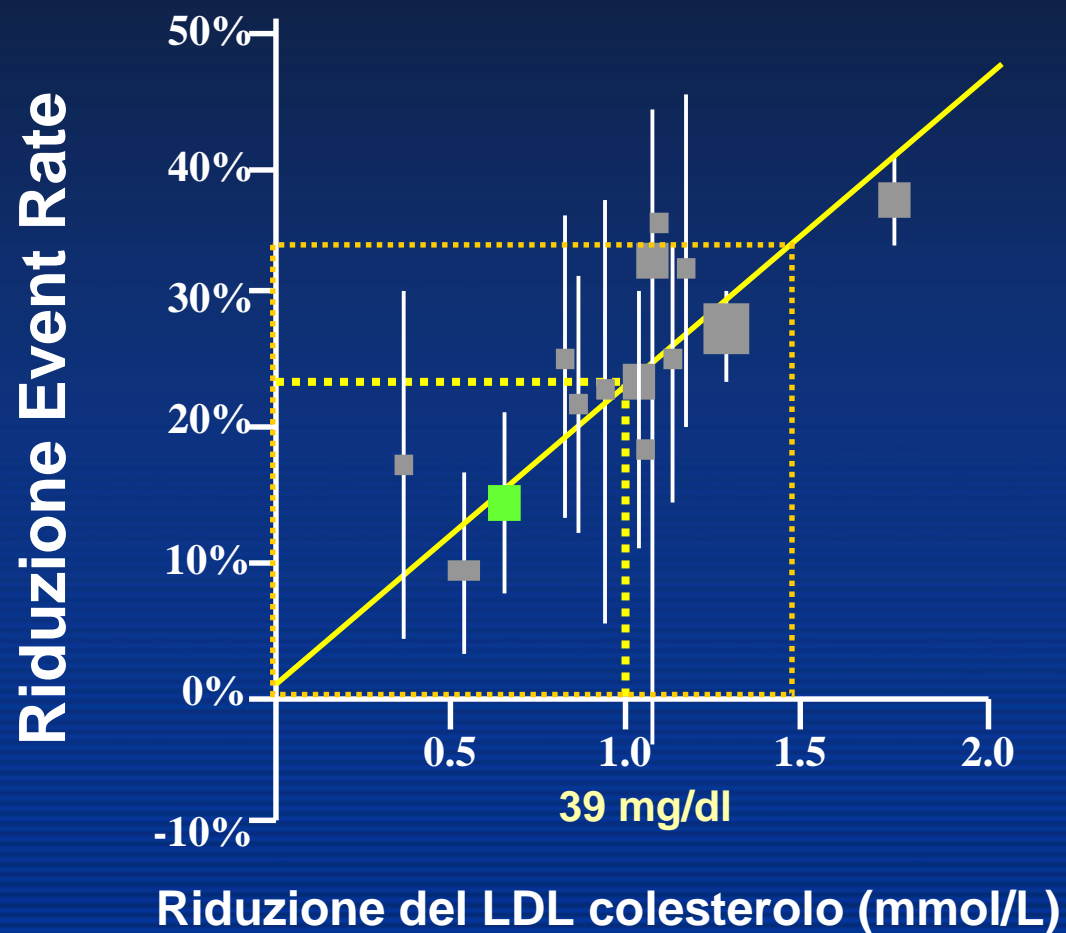
Riduzione incidenza eventi coronarici maggiori e riduzione media di LDL-C

(Meta-analisi di 14 trials, n=90.056, 1994-2004)



Riduzione incidenza eventi coronarici maggiori e riduzione media di LDL-C

(Meta-analisi di 14 trials, n=90.056, 1994-2004)



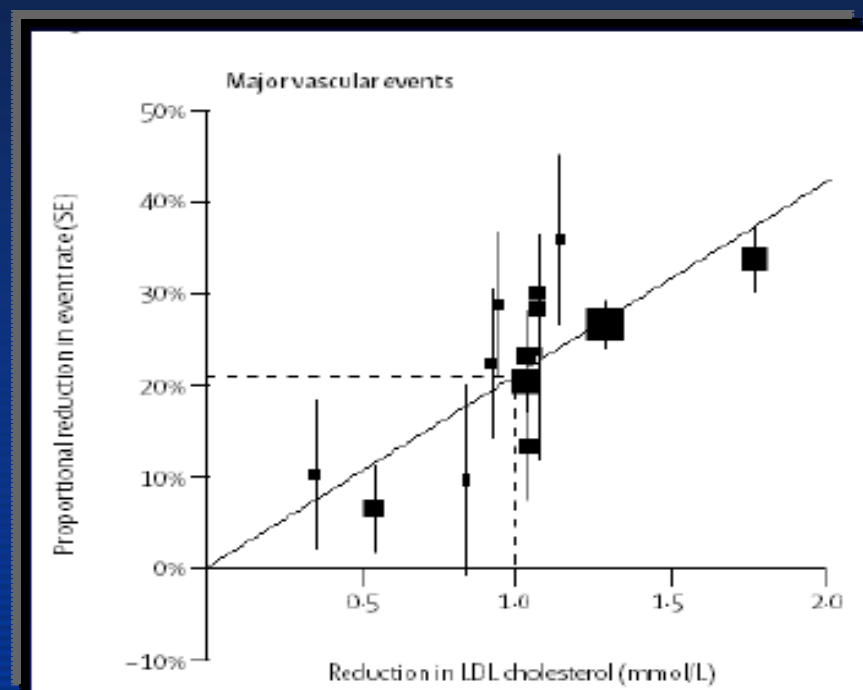
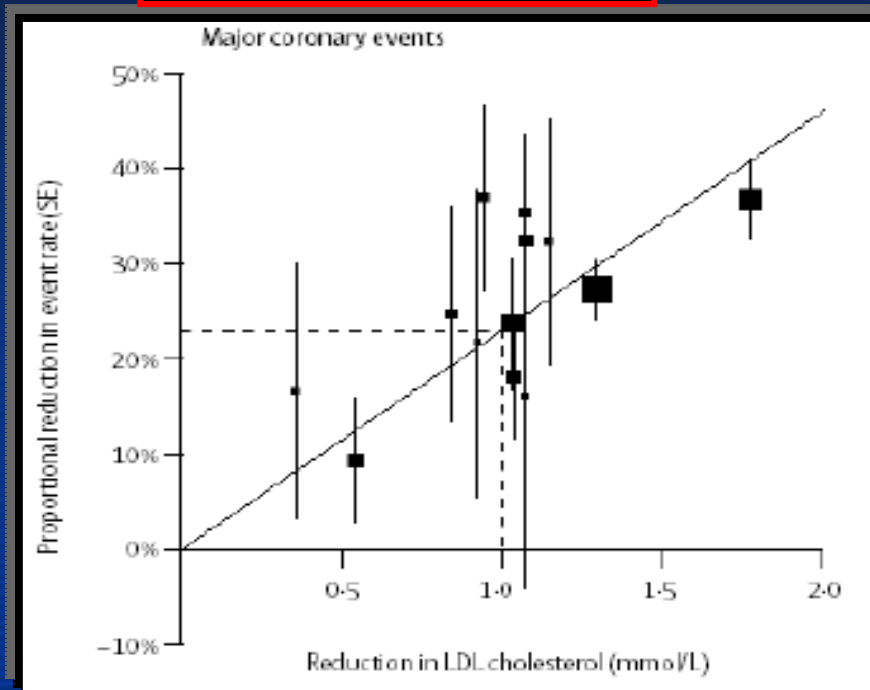
**Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:
prospective metanalysis of data from 90056 participants in 14
randomised trials of statins
Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**



Lancet 366: 1267, 2005

La riduzione del RR risulta indipendente dai livelli iniziali di LDL-C e dalle caratteristiche cliniche del paziente

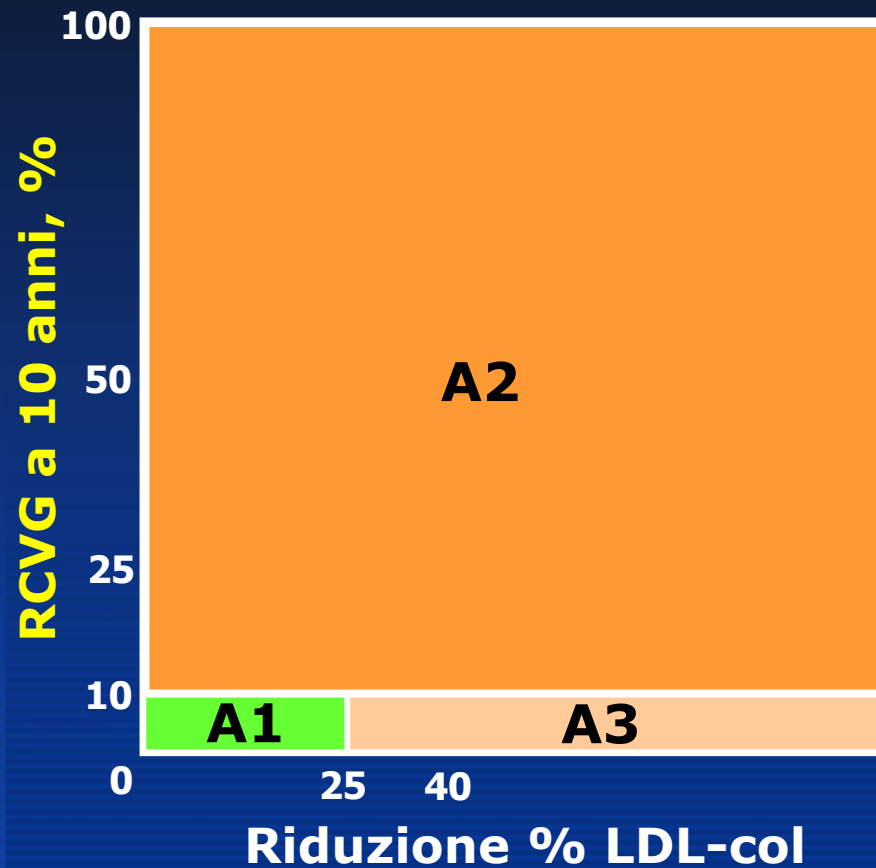
Ogni riduzione di LDL-C di 38 mg/dl per 5 anni si associa ad una RRR del 22-24%



CTT Collaborators. Lancet 2005;366:1267-78

- Il primo determinante di efficacia del trattamento con questi farmaci **è il rischio assoluto del paziente trattato.**
- Il secondo determinante è l'ampiezza del **calo della colesterolemia** indotto dal trattamento.

Rischio CVG dei soggetti trattati e riduzione della colesterolemia LDL: i due determinanti dell'efficacia della prevenzione con ipolipidemizzanti



A: basso rischio, bassa efficacia

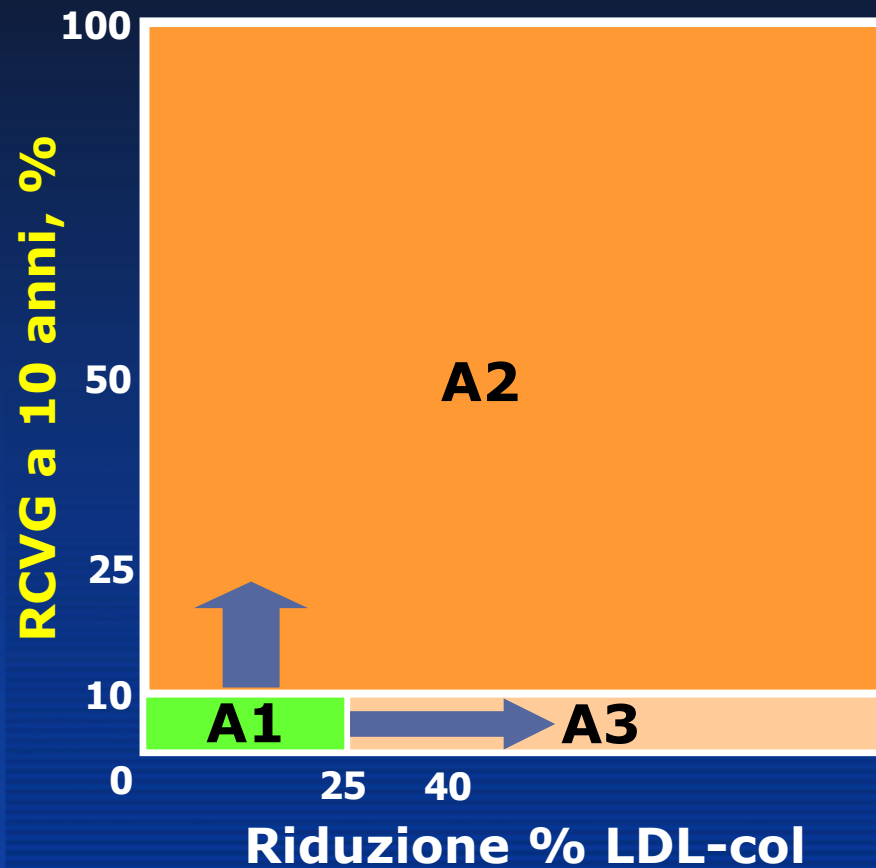
B: alto rischio, alta efficacia

1: eventi evitati

2: soggetti che non avrebbero avuto comunque l'evento

3: eventi non evitati

Rischio CVG dei soggetti trattati e riduzione della colesterolemia LDL: i due determinanti dell'efficacia della prevenzione con ipolipidemizzanti



A: basso rischio, bassa efficacia

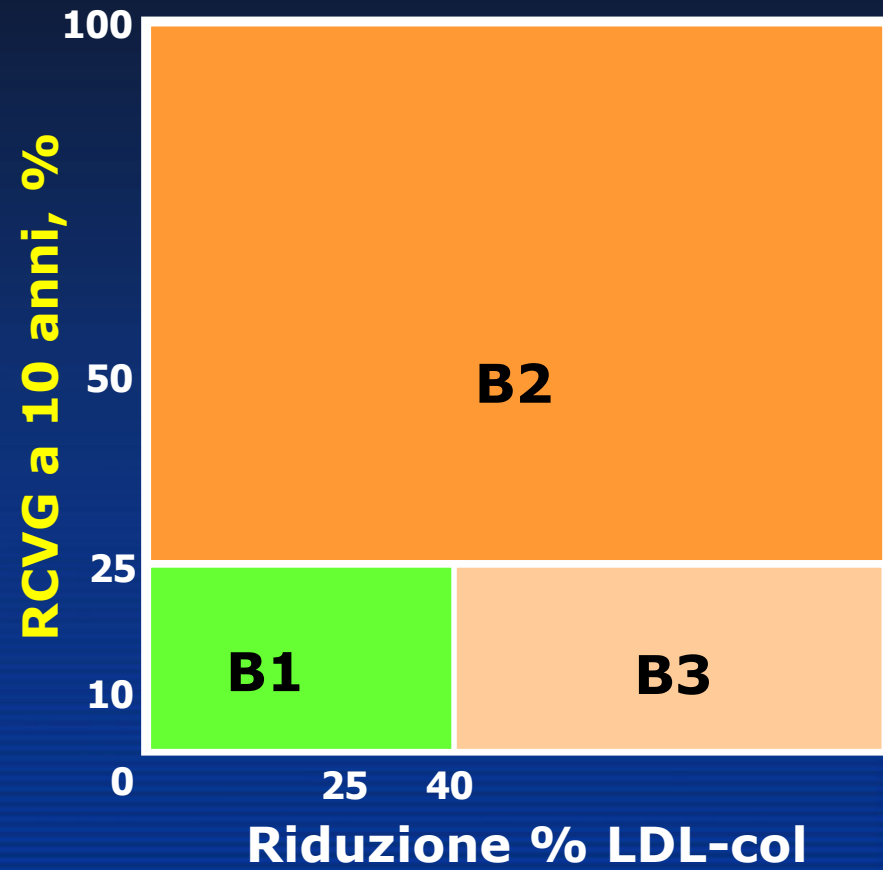
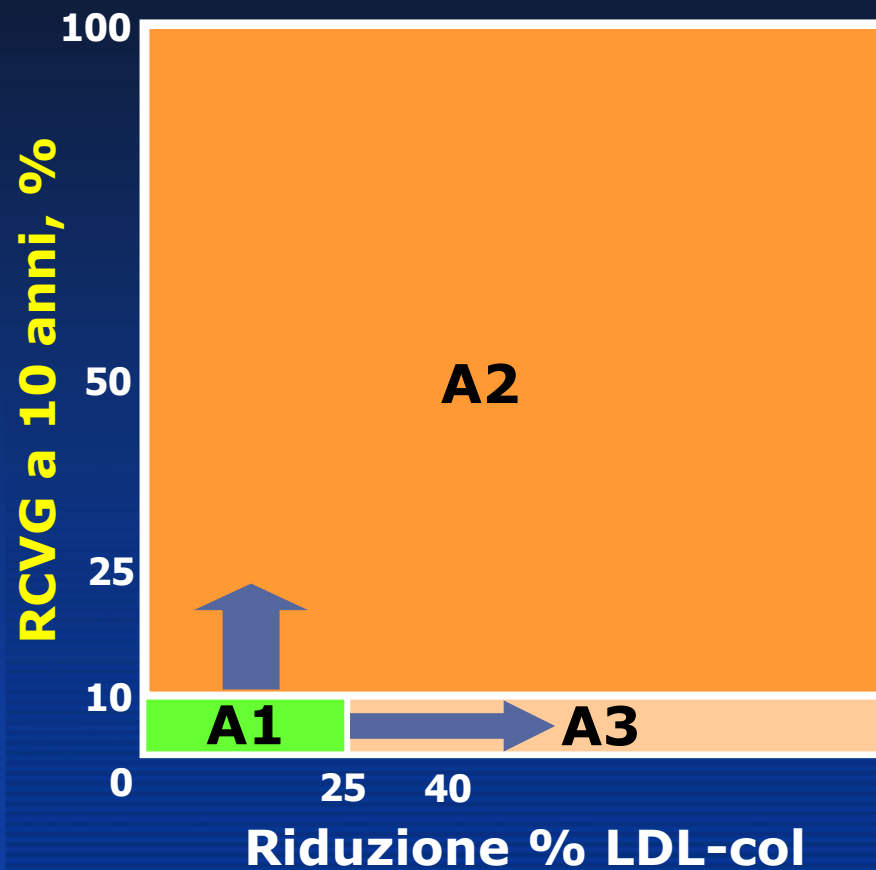
B: alto rischio, alta efficacia

1: eventi evitati

2: soggetti che non avrebbero avuto comunque l'evento

3: eventi non evitati

Rischio CVG dei soggetti trattati e riduzione della colesterolemia LDL: i due determinanti dell'efficacia della prevenzione con ipolipidemizzanti



A: basso rischio, bassa efficacia

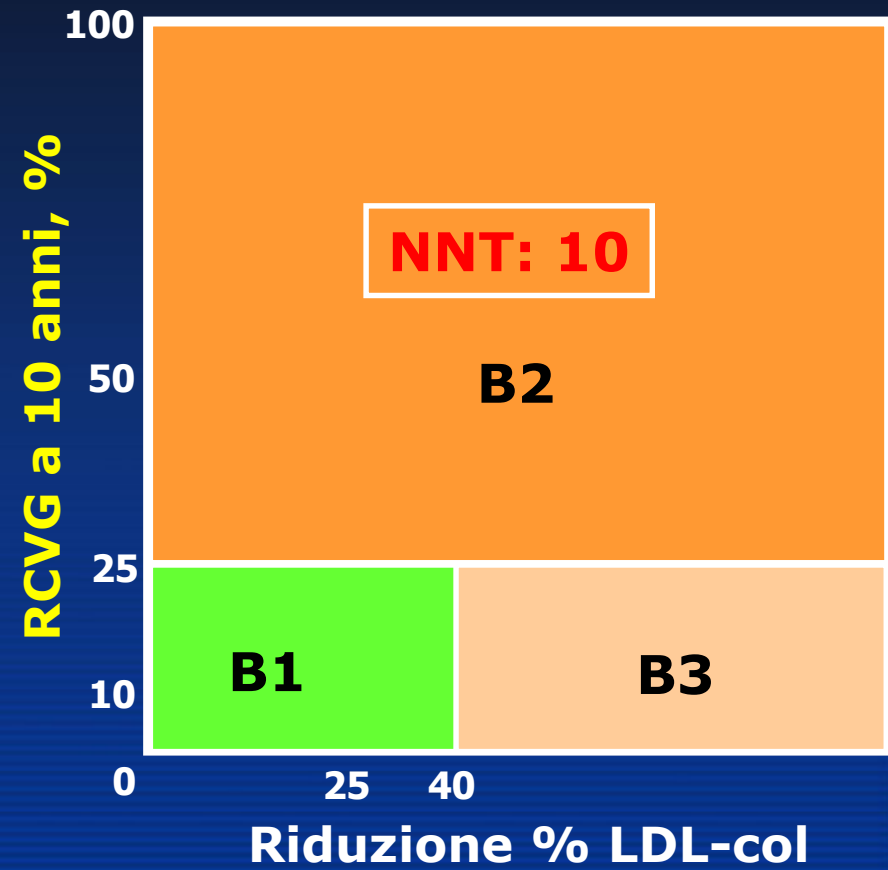
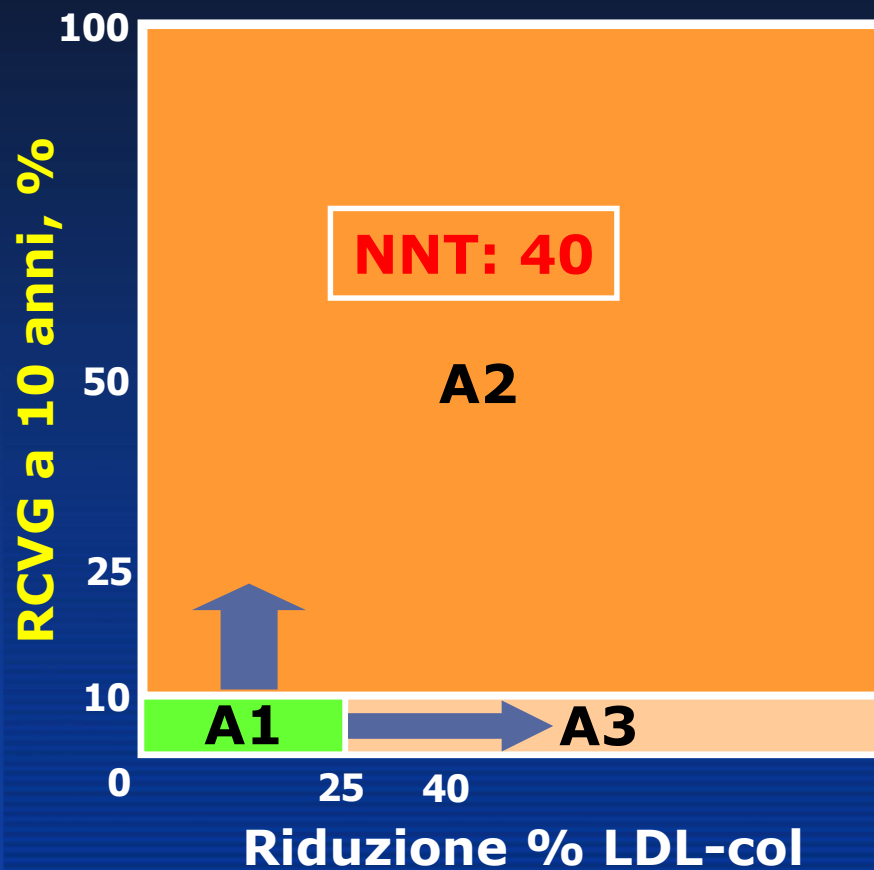
B: alto rischio, alta efficacia

1: eventi evitati

2: soggetti che non avrebbero avuto comunque l'evento

3: eventi non evitati

Rischio CVG dei soggetti trattati e riduzione della colesterolemia LDL: i due determinanti dell'efficacia della prevenzione con ipolipidemizzanti



A: basso rischio, bassa efficacia

B: alto rischio, alta efficacia

1: eventi evitati

2: soggetti che non avrebbero avuto comunque l'evento

3: eventi non evitati

Quindi:

è prioritario identificare i soggetti ad alto rischio, **mediante la valutazione clinica** o, in assenza di dati clinici, mediante gli strumenti opportuni **(carte e funzioni di rischio)**.

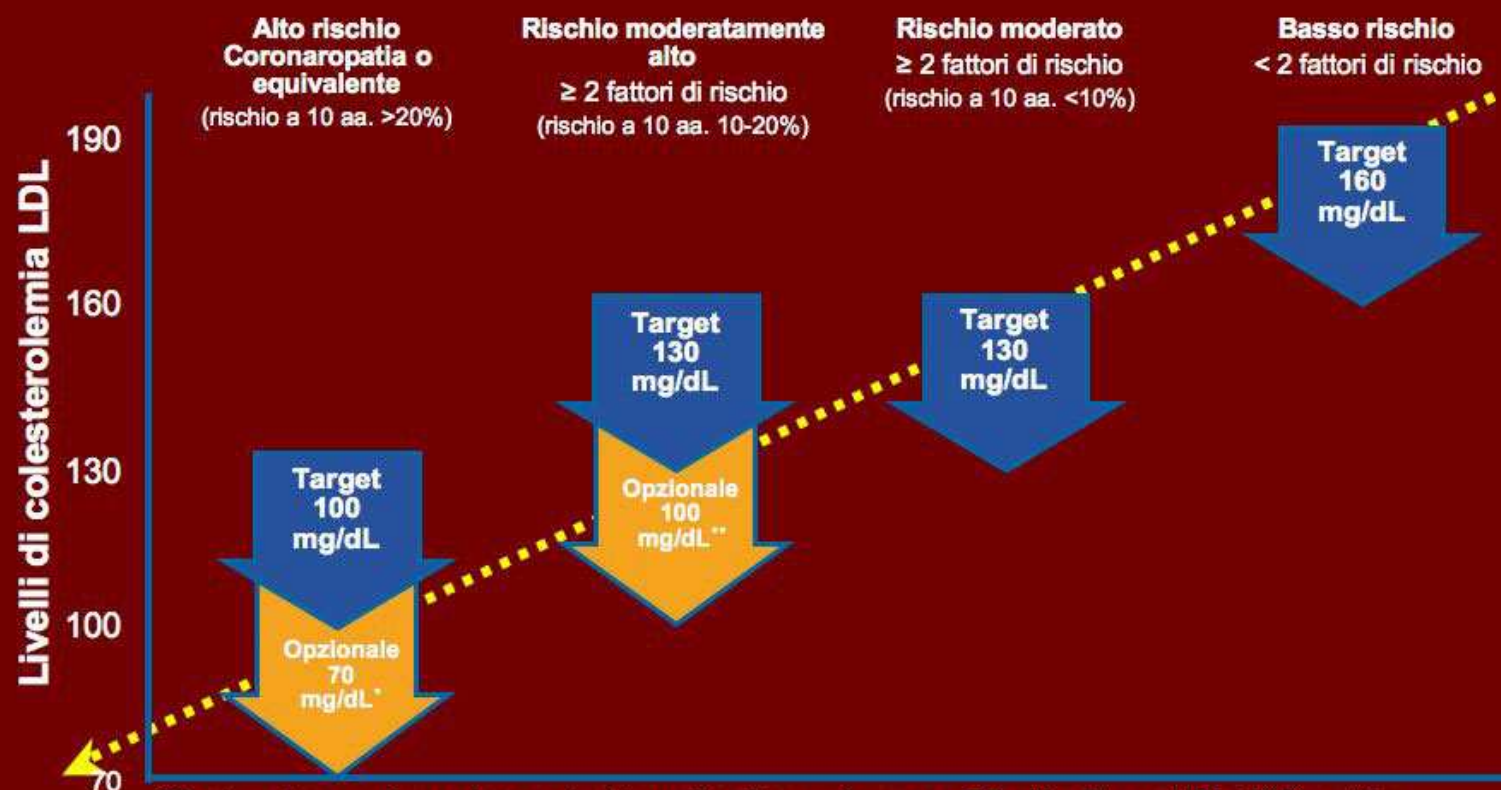
L'ampiezza del trattamento da istituire andrà graduata in base al livello del rischio.

Quindi:

è prioritario identificare i soggetti ad alto rischio, **mediante la valutazione clinica** o, in assenza di dati clinici, mediante gli strumenti opportuni **(carte e funzioni di rischio)**.

L'ampiezza del trattamento da istituire andrà graduata in base al livello del rischio.

Trattare per portare a target di C-LDL



*Opzione terapeutica nei pz. a rischio molto alto e nei pz. con TG alti e C-non-HDL < 100 mg/dL;

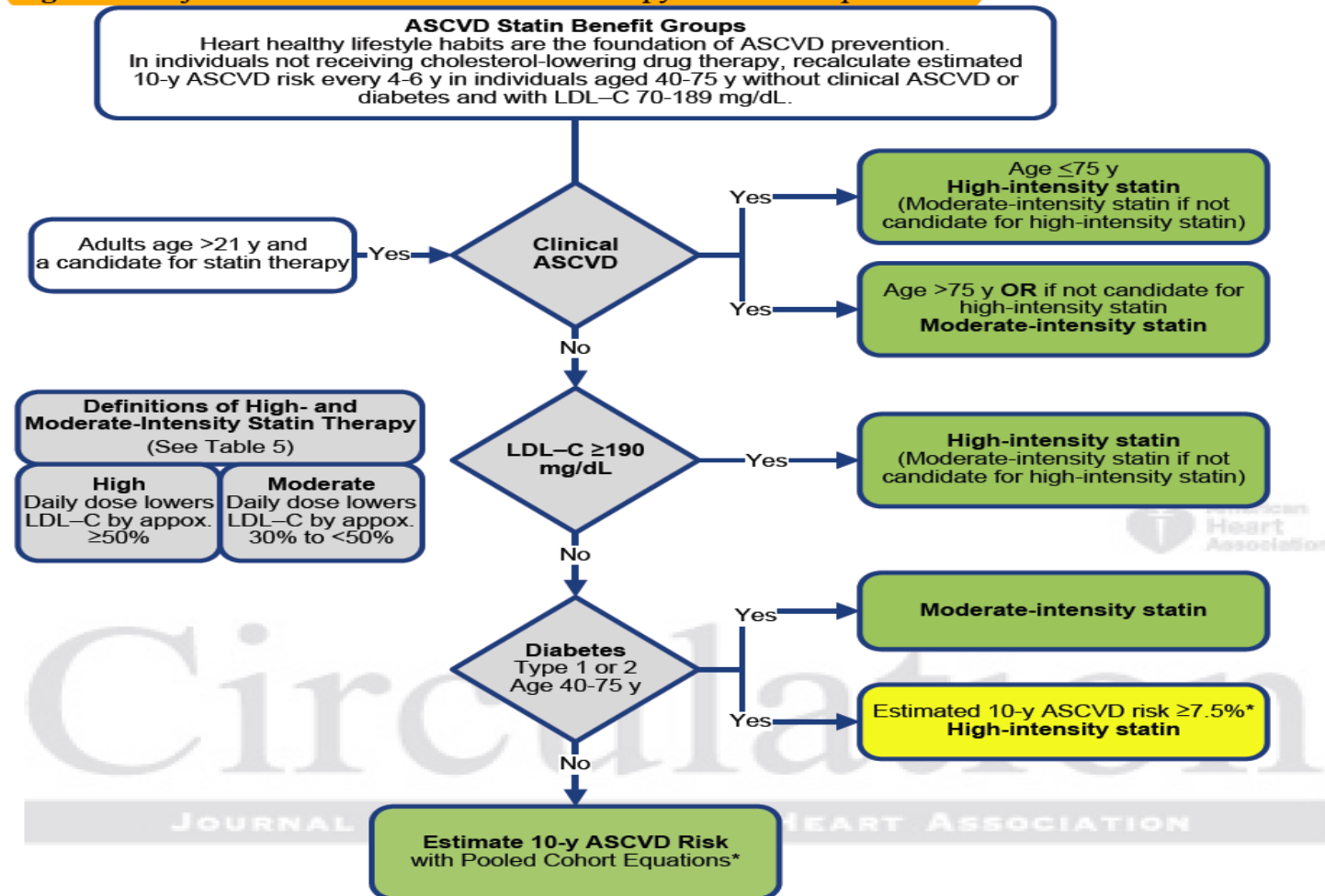
**Opzione terapeutica. 70 mg/dL = 1.8 mmol/L; 100 mg/dL = 2.6 mmol/L; 130 mg/dL = 3.4 mmol/L; 160 mg/dL = 4.1 mmol/L

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Neil J. Stone, Jennifer Robinson, Alice H. Lichtenstein, C. Noel Bairey Merz, Conrad B. Blum, Robert H. Eckel, Anne C. Goldberg, David Gordon, Daniel Levy, Donald M. Lloyd-Jones, Patrick McBride, J. Sanford Schwartz, Susan T. Shero, Sidney C. Smith, Jr, Karol Watson and Peter W.F. Wilson

Circulation, published online November 12, 2013;
 Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
 Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Figure 2. Major recommendations for statin therapy for ASCVD prevention



La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi°, e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

Ipolipemizzanti:

Fibrati:

- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

Statine:

- simvastatina
- pravastatina
- fluvastatina
- lovastatina
- atorvastatina
- rosuvastatina

Altri:

- PUFA-N3
- ezetimibe

| Classificazione dei pazienti | Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl) | Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico | |
|--|---|---|---|
| CATEGORIE DI RISCHIO* | | Trattamento di 1° livello | Trattamento di 2° livello |
| Pazienti con rischio medio: - score 2-3% | Colesterolo LDL < 130 | Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi | simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) |
| Pazienti con rischio moderato: - score 4-5% | Colesterolo LDL < 115 | simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) | |
| Pazienti con rischio alto: -score >5% <10% | Colesterolo LDL < 100 | simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) | rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**) |
| | | Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50% | |
| Pazienti con rischio molto alto: - score ≥10% | Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL) | atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§ rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine | ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o preconstituita) (**) |

Trattare tutti i pazienti ad alto rischio cardiovascolare secondo la nota 13

Nota 13, in vigore dal 16/11/201107

| | | TT LDL Colesterolo |
|------------------------------------|--|--------------------|
| Pazienti con Rischio moderato | ≥ 2 maggiori fattori di rischio | <130 mg/dl |
| Pazienti con alto Rischio | Malattia Coronarica-Arteriopatia periferica- AA addominale-Disturbo cerebrovascolare compresa l'ats carotidea sintomatica-Diabete mellito | <100 mg/dl |
| Pazienti con Rischio molto elevato | Malattia coronarica più: Multipli fattori di rischio Fattori di rischio scarsamente controllati Sindrome metabolica Diabete mellito SCA | <70 mg/dl |

Somiglianze e differenze nella terapia farmacologica tra il documento 2011 ESC-EAS Management of Dyslipidaemias Guidelines e quello 2013 ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk

| | EAS/ESC | AHA/ACC |
|--|---|---|
| Prevenzione secondaria | Target c-LDL <70 mg/dL (1,8 mmol/L) o almeno una riduzione del 50%. Se il target non può essere raggiunto con la statina, può essere considerata una combinazione di farmaci. | Terapia intensiva con statine. Se non si raggiunge una riduzione del 50%, può essere considerata una combinazione di farmaci. |
| Intolleranza alle statine in prevenzione secondaria | Ridurre la dose di statina, considerare la terapia di combinazione. | Statina a dose bassa o moderata, considerare la terapia di combinazione. |
| Prevenzione primaria in soggetti con c-LDL >190 mg/dL (4,9 mmol/L) | Prevenzione primaria in soggetti con c-LDL >190 mg/dL (4,9 mmol/L) Target LDL-C <100 mg/dL (2,5 mmol/L). Se non si riesce a raggiungere il target, perseguire la massima riduzione del c-LDL utilizzando appropriate combinazioni di farmaci a dosi tollerate. | Terapia intensiva con statine, per raggiungere almeno una riduzione del 50% del c-LDL. Se non si riesce a raggiungere una riduzione del 50%, considerare una terapia aggiuntiva. |
| Prevenzione primaria in soggetti diabetici | Diabete con altri fattori di rischio o danno d'organo: Target c-LDL <70 mg/dL (1,8 mmol/L) o almeno una riduzione del 50%. Diabete non complicato: Target c-LDL <100 mg/dL (2,5 mmol/L) | Diabete e alto rischio: terapia intensiva con statine. Diabete e basso rischio: terapia con statine a moderata intensità. |
| Prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio | Rischio di CVD fatali SCORE =5%: Target c-LDL <100 mg/dL (2,5 mmol/L) | Rischio totale di eventi CV >7,5%: terapia con statine a intensità moderata-alta. Rischio di eventi CV 5-7,5%: terapia con statine a intensità moderata. |

Strategie d'intervento in funzione del rischio CV e dei livelli di C LDL

| Rischio CV totale (SCORE) % | Livelli di Col-LDL | | | | |
|-----------------------------|---|---|---|---|---|
| | <70 mg/dL <1.8 mmol/L | 70-100 mg/dL 1.8-2.5 mmol/L | 100-155 mg/dL 2.5-4.0 mmol/L | 155-190 mg/dL 4.0-4.9 mmol/L | >190 mg/dL >4.9 mmol/L |
| <1 | Nessun intervento | Nessun intervento | Intervento sullo stile di vita | Intervento sullo stile di vita | Intervento sullo stile di vita; se insufficiente considerare farmacoterapia |
| ≥1 a <5 | Intervento sullo stile di vita | Intervento sullo stile di vita | Intervento sullo stile di vita; se insufficiente considerare farmacoterapia | Intervento sullo stile di vita; se insufficiente considerare farmacoterapia | Intervento sullo stile di vita; se insufficiente considerare farmacoterapia |
| >5 a <10, o alto rischio | Intervento sullo stile di vita; considerare farmacoterapia* | Intervento sullo stile di vita; considerare farmacoterapia* | Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia | Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia | Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia |
| ≥10, o rischio molto alto | Intervento sullo stile di vita; considerare farmacoterapia* | Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia* | Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia | Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia | Intervento sullo stile di vita e immediata farmacoterapia |

*In pazienti con infarto del miocardio, la terapia con statine dovrebbe essere considerata indipendentemente dai livelli di Col-LDL
 CV = Cardiovascolare
 Col-LDL= colesterolo a lipoproteine a bassa densità.

Pazienti ad alto rischio:

Tutti i soggetti in prevenzione secondaria o portatori di "CHD equivalents" (Ictus, AOP, diabete,...)

Pazienti "selezionati" senza storia personale di eventi vascolari

La Nuova Nota 13

Gazzetta Ufficiale n. 83 del 9 Aprile 2013

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno tre mesi², e ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

Ipolipemizzanti:

Fibrati:

- bezafibrato
- fenofibrato
- gemfibrozil

Statine:

- simvastatina
- pravastatina
- fluvastatina
- lovastatina
- atorvastatina
- rosuvastatina

Altri:

- PUFA-N3
- ezetimibe

| Classificazione dei pazienti | Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl) | Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico | |
|------------------------------|---|--|---------------------------|
| | | Trattamento di 1° livello | Trattamento di 2° livello |
| CATEGORIE DI RISCHIO* | | | |
| Pazienti con rischio medio: | Colesterolo | Modifica dello stile di | simvastatina |

- score 2-3%

Pazienti con rischio moderato:

- score 4-5%

Pazienti con rischio alto:

-score >5% <10%

Pazienti con rischio molto alto:

- score ≥10%

European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)
Perk J et al. *Atherosclerosis* (2012) 223:1-68

A rischio alto oltre a coloro che presentano un risk score >5% e < 10% per CVD fatale, i pazienti con dislipidemie familiari, con ipertensione severa, i diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m²).

A rischio molto alto oltre ai soggetti con score >10%, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m²).

(²)La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nel paziente a rischio molto alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL.

(*) Per i pazienti con livello di rischio basso (score 0-1%) è indicata solamente la modifica dello stile di vita.

(**) Nei pazienti che siano intolleranti alle statine, per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia

§ Nei pazienti con sindromi coronariche acute o in quelli sottoposti a interventi di rivascolarizzazione percutanea è indicata atorvastatina a dosaggio elevato (≥40 mg).

Differenti approcci alla prevenzione CV: un modello matematico di comparazione

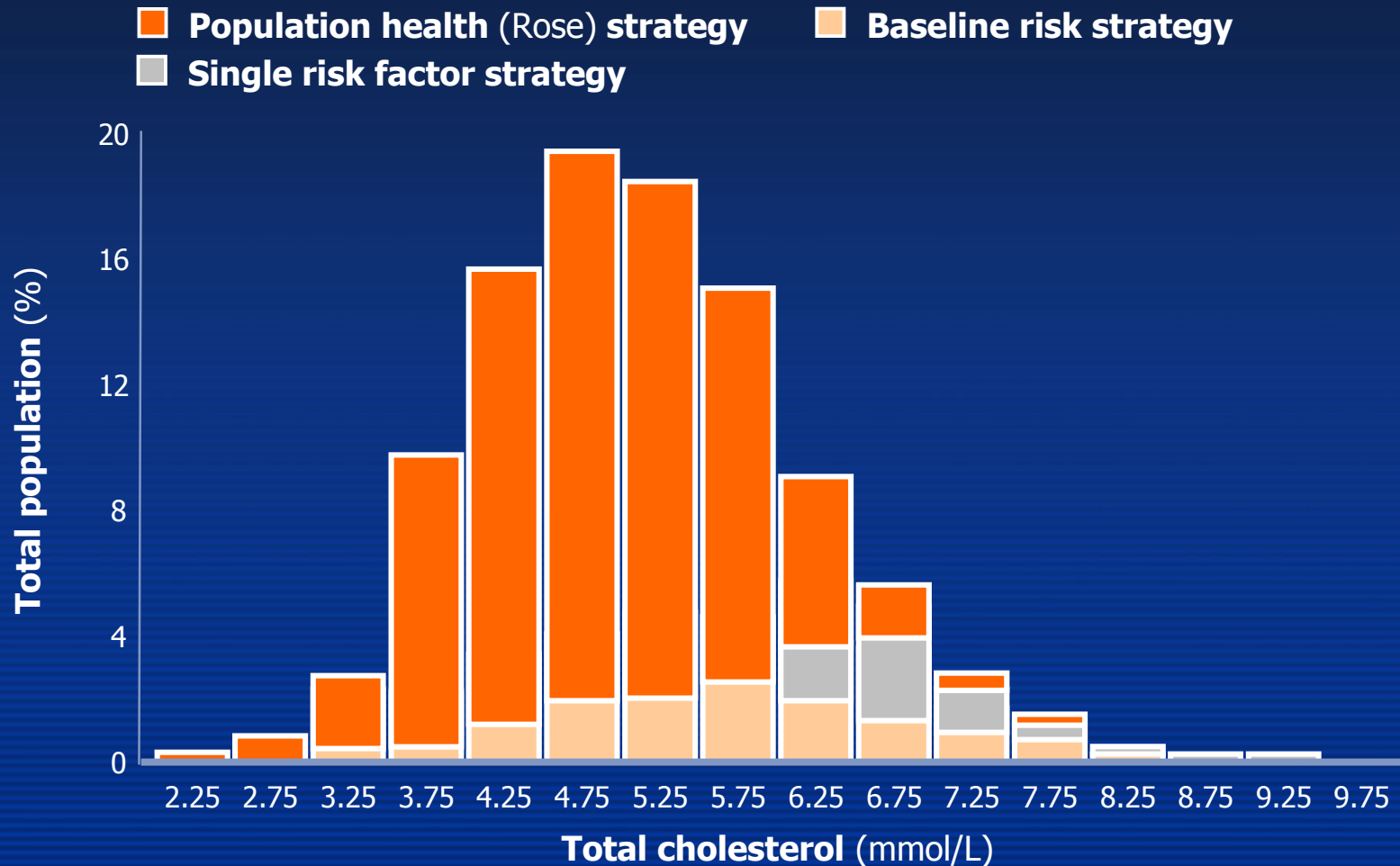
Campione modellizzato: popolazione canadese di età 20-74 anni

Approcci:

- Strategia di popolazione
 - riducendo la colesterolemia nella intera popolazione del 2%
- Strategia basata sul controllo di un fattore di rischio singolo
 - trattando con una statina i soggetti con col tot > 240 mg/dL
- Strategia basata sul rischio globale
 - trattando i soggetti con RCVG > 15% a 10 anni

Differenti approcci alla prevenzione CV: un modello matematico di comparazione

Total cholesterol concentration in populations targeted by three preventive strategies. Based on data from Canadians aged 20-74 in 1990



Effect of three preventive strategies on deaths from coronary heart disease over 10 years in Canadians aged 20-74

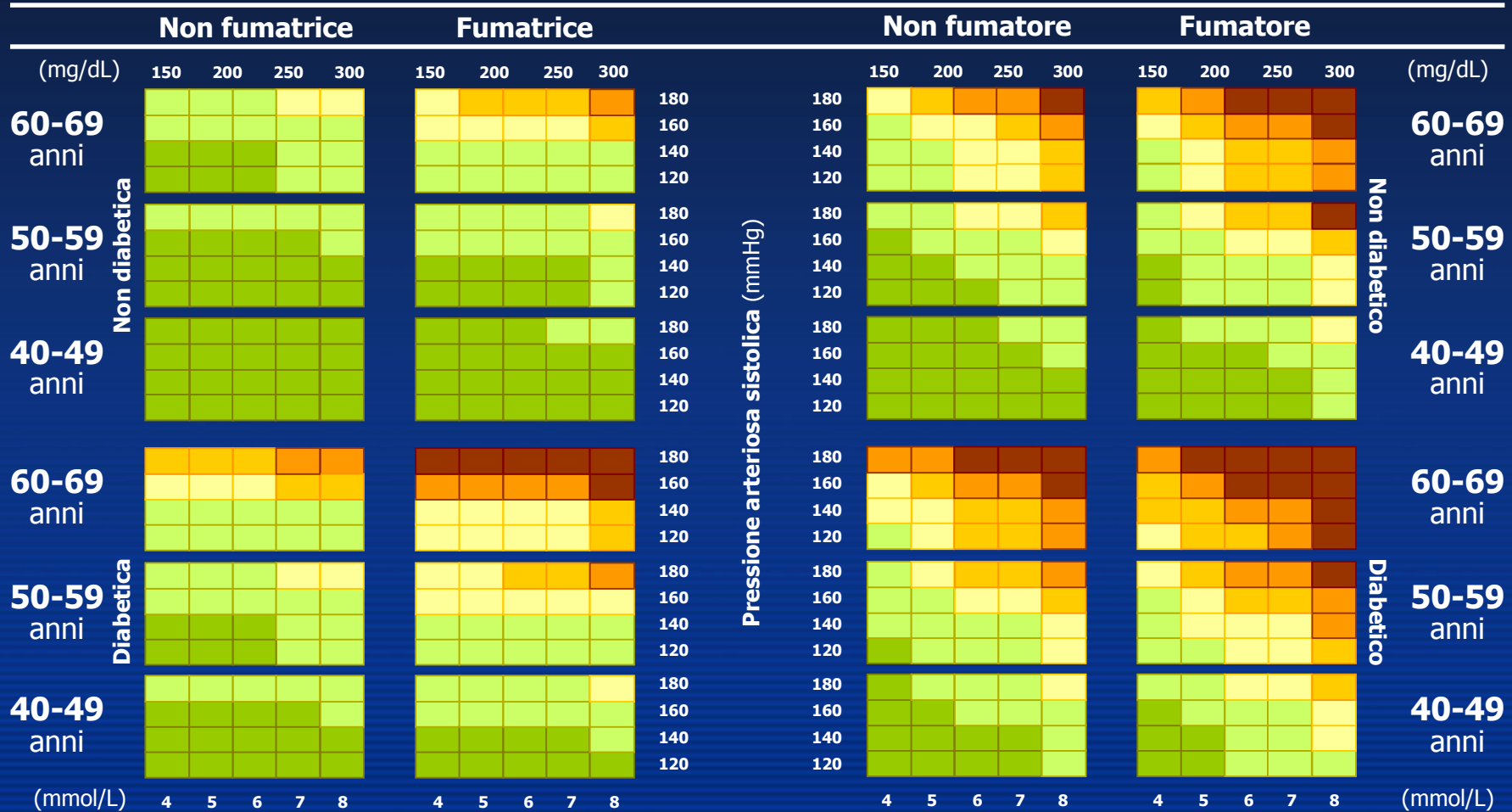
| Strategy | No (%) of population treated | % of treated population by 10 year risk of death (% of risk group treated) | | | | No of deaths avoided* | |
|---------------------------------|------------------------------|---|--------------|--------------|--------------|-----------------------|------------------------|
| | | <0.1% | 0.1-0.99% | 1-10% | >10% | Over 10 years | Per 100 000 population |
| <u>Population health (Rose)</u> | 12 300 000 (100) | 55.1 (100.0) | 20.2 (100.0) | 20.4 (100.0) | 4.4 (100.0) | <u>5 160</u> | <u>42</u> |
| <u>High baseline risk</u> | 1 590 000 (12.9) | 0.1 (0.0) | 2.2 (1.4) | 64.0 (40.5) | 33.8 (100.0) | <u>35 800</u> | <u>290</u> |
| <u>Single risk factor</u> | 1 370 000 (11.1) | 4.0 (0.8) | 27.4 (15.1) | 54.0 (29.5) | 14.7 (37.5) | <u>15 500</u> | <u>125</u> |

*Assuming 100% community effectiveness for the single risk factor and high baseline risk strategies and a 2% total cholesterol reduction for the Rose strategy.

Carta italiana del rischio CV (progetto Cuore dell'ISS)

Donne

Uomini



Calcolo del rischio cardiovascolare a 10 anni



La Nota 13 e il mondo medico: un rapporto complesso

- I principi di base della Nota 13 (trattamento legato al livello di rischio CV globale) appaiono del tutto condivisibili
- Gli strumenti per la stima del rischio (soprattutto le carte ISS) sono perfettibili, ma appropriati
- Il livello di rischio che consente l'accesso al trattamento in regime di rimborso è probabilmente troppo elevato

Il livello di rischio CV discriminante nelle LG ESC 2007

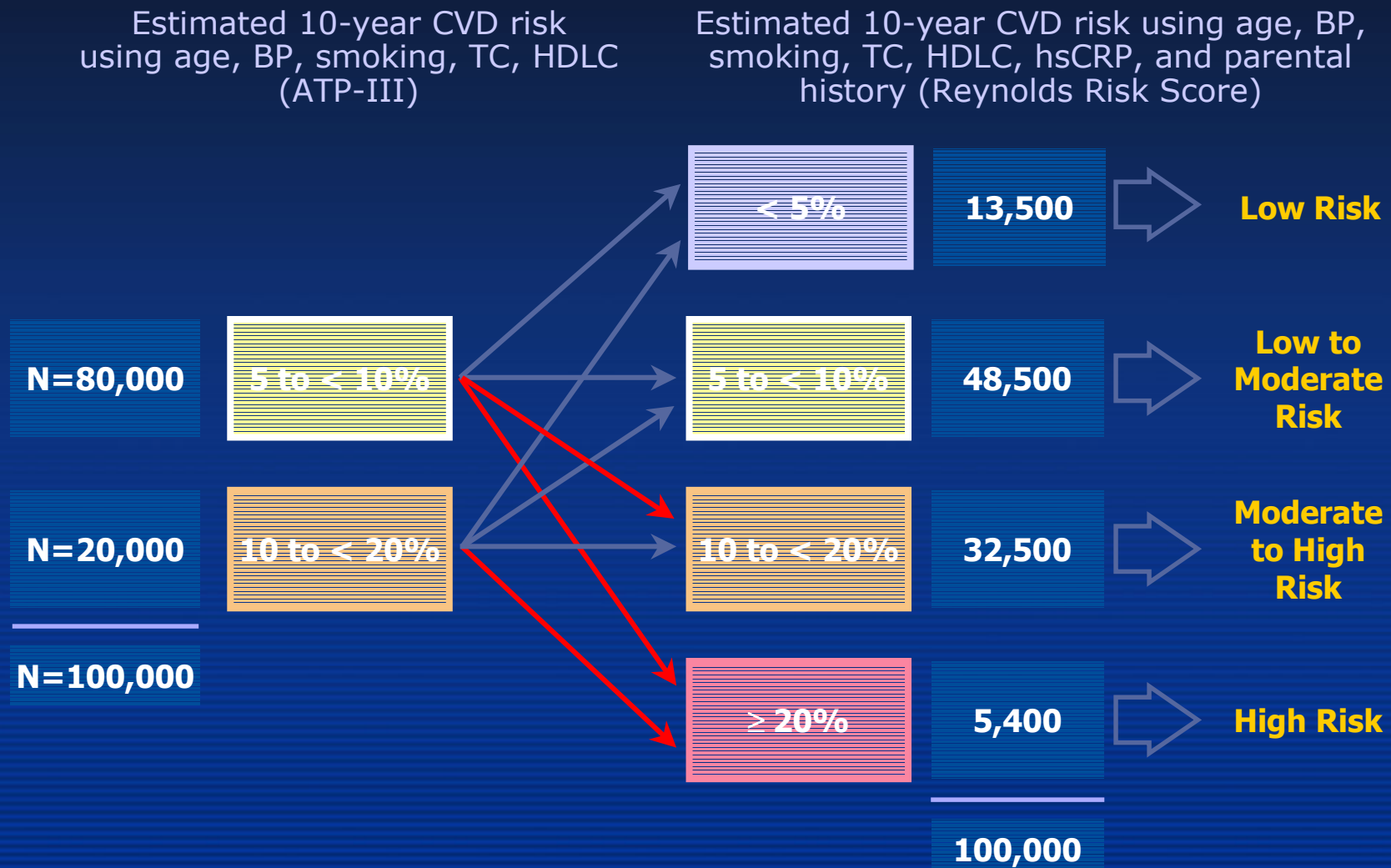
- Un soggetto in prevenzione primaria, secondo le LG Europee 2007, va considerato "ad alto rischio" quando il suo rischio di **mortalità per CHD e CVD è > 5% a 10 anni**
- Una mortalità del 5% a 10 anni equivale a una **morbilità per le stesse patologie del 10-15% a 10 anni**
- La Nota 13 fissa il limite del trattamento in regime di rimborso a un rischio di morbilità del 20% a 10 anni

È possibile migliorare la stima del rischio, e rendere quindi più accurata la gestione clinica del paziente?

**Un infarto acuto del miocardio (AMI)
in un parente di I grado aumenta il
RR del paziente da 2 a 15 volte**

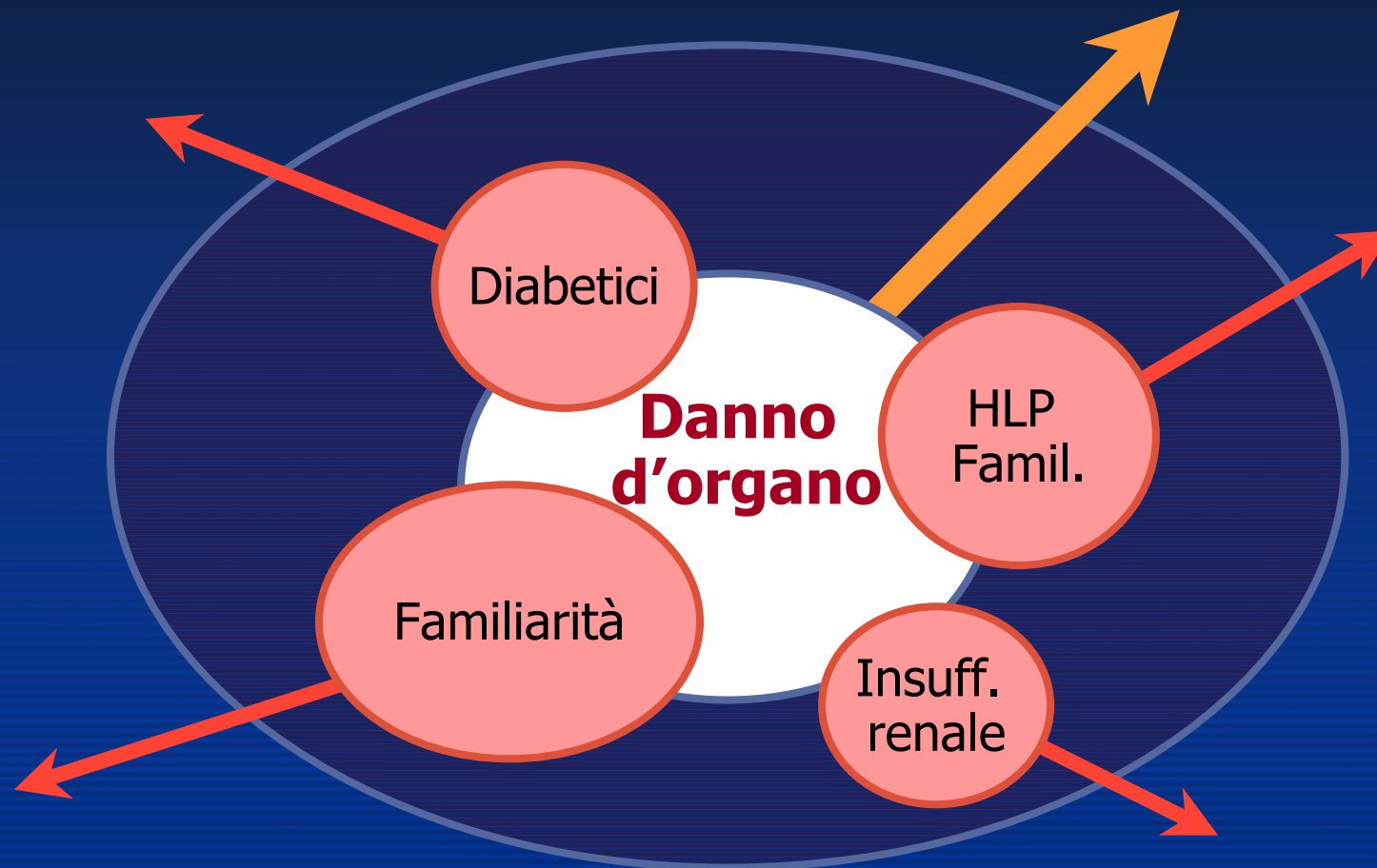
In uno studio italiano, un AMI prematuro in un parente di I grado aumenta il rischio di 2,7 volte, un AMI (anche non prematuro) in due familiari di 3,5 volte e la presenza di ambedue le condizioni di circa 20 volte

Risk reclassification of a representative sample of US women using hsCRP and Parental History



L'uso delle Carte in Prevenzione Primaria: procedere per eliminazione

Pazienti senza segni clinici di danno vascolare aterosclerotico



Algoritmo per la diagnosi presuntiva di ipercolesterolemia familiare eterozigote (modificato da MEDPED)

| | | Punteggio |
|--------------------------|--|-----------|
| Storia familiare | Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di 1° grado | 1 |
| | Presenza di livelli di colesterolo-LDL superiori al 95° percentile nella parentela di 1° grado di età adulta (allegato E) | 2 |
| | Figli di età inferiore ai 16 anni con livelli di colesterolo superiori al 95° percentili (allegato E) | 2 |
| | Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di 1° grado | 2 |
| Storia personale | Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; <65 anni per le femmine) di malattie coronariche | 2 |
| | Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche | 1 |
| Esame fisico | Xantoma | 6 |
| | Arco corneale non senile | 2 |
| Risultati di laboratorio | Colesterolo-LDL > 320 mg/dL | 8 |
| | Colesterolo-LDL 250-319 mg/dl | 5 |
| | Colesterolo-LDL 193-249 mg/dl | 3 |
| | Colesterolo-LDL 155-192 mg/dl | 1 |

Valutazione finale: Punteggi > 4 consentono di porre con sufficiente confidenza la diagnosi di ipercolesterolemia familiare

Quindi:

- La stima del rischio CV globale rappresenta l'approccio migliore per ottimizzare l'impiego delle statine in prevenzione
- In prevenzione primaria la stima può essere fatta mediante le carte o gli algoritmi di rischio; una valutazione clinica attenta permette di migliorare anche grandemente la precisione della stima stessa
- Indicazione alla prescrizione e diritto alla rimborsabilità sono, ovviamente, concetti completamente differenti

Adherence/compliance

Adherence: Easy to Define but Difficult to Measure

"the extent to which a person's behavior – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes – corresponds with agreed recommendations from a health care provider"

WHO Adherence to Long-Term Therapies Project

“Compliance”

“la misura in cui il comportamento del paziente, in termini di assunzione dei farmaci, corrisponde all’indicazione del medico.”

“Persistenza”

La Compliance a lungo termine

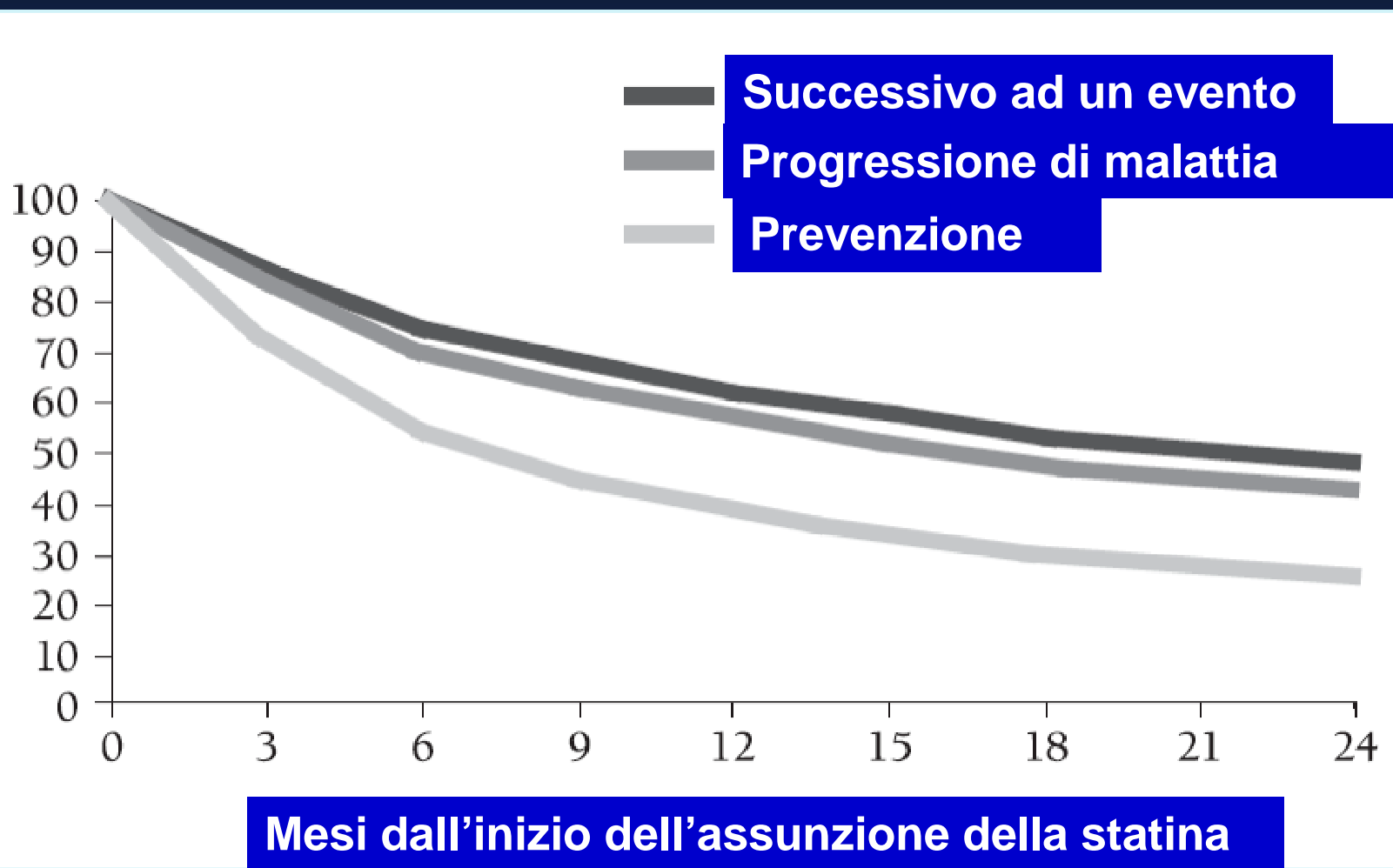
- $\geq 80\%$ delle dosi prescritte **COMPLIANTE**
- 20%-79% delle dosi prescritte **COMPLIANTE PARZIALE**
- $< 20\%$ delle dosi prescritte **RESISTENTE**

Aderenza alla terapia con statine in Italia



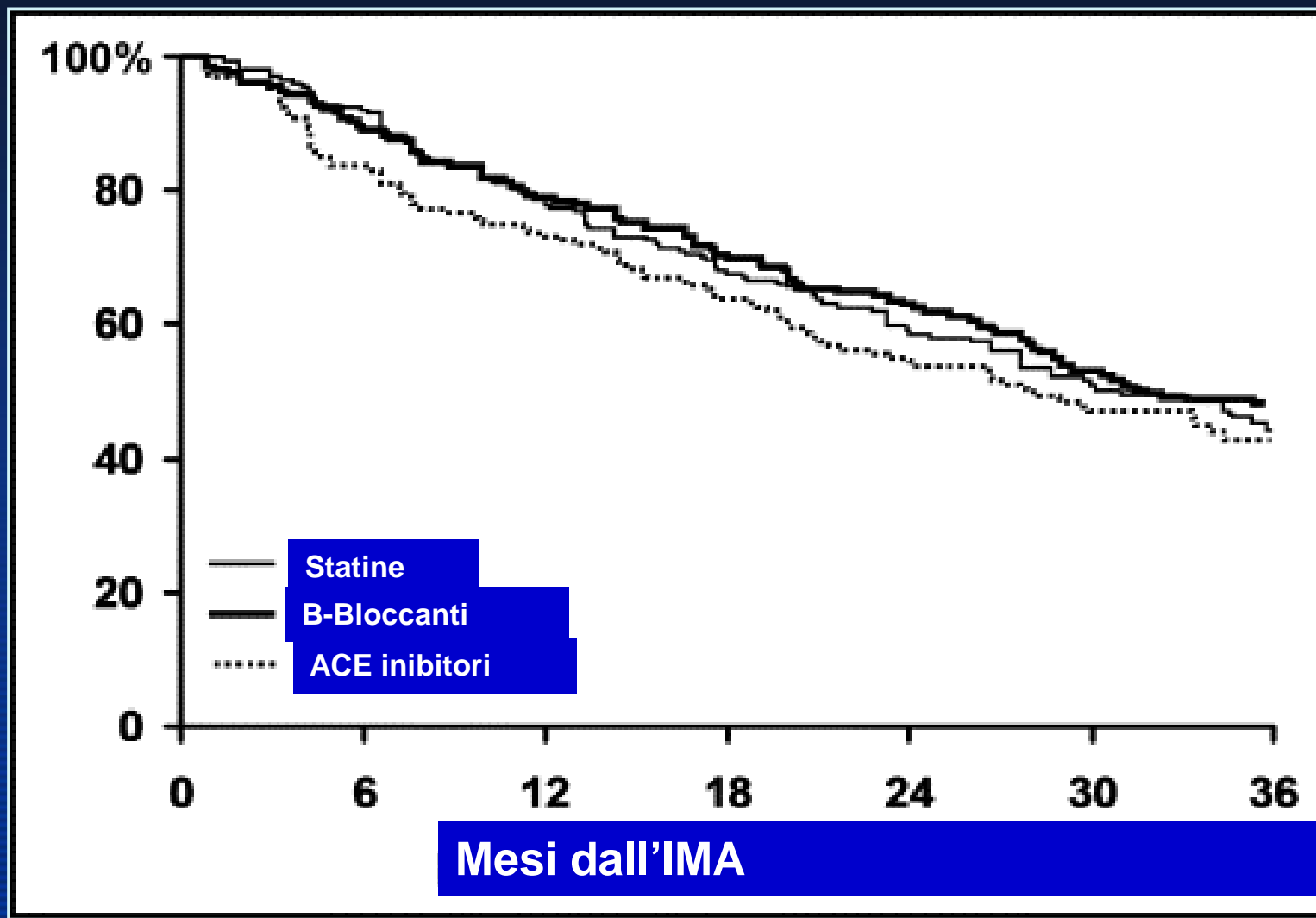
Compliance alla terapia statinica in pazienti anziani

Pazienti che assumono la statina (%)



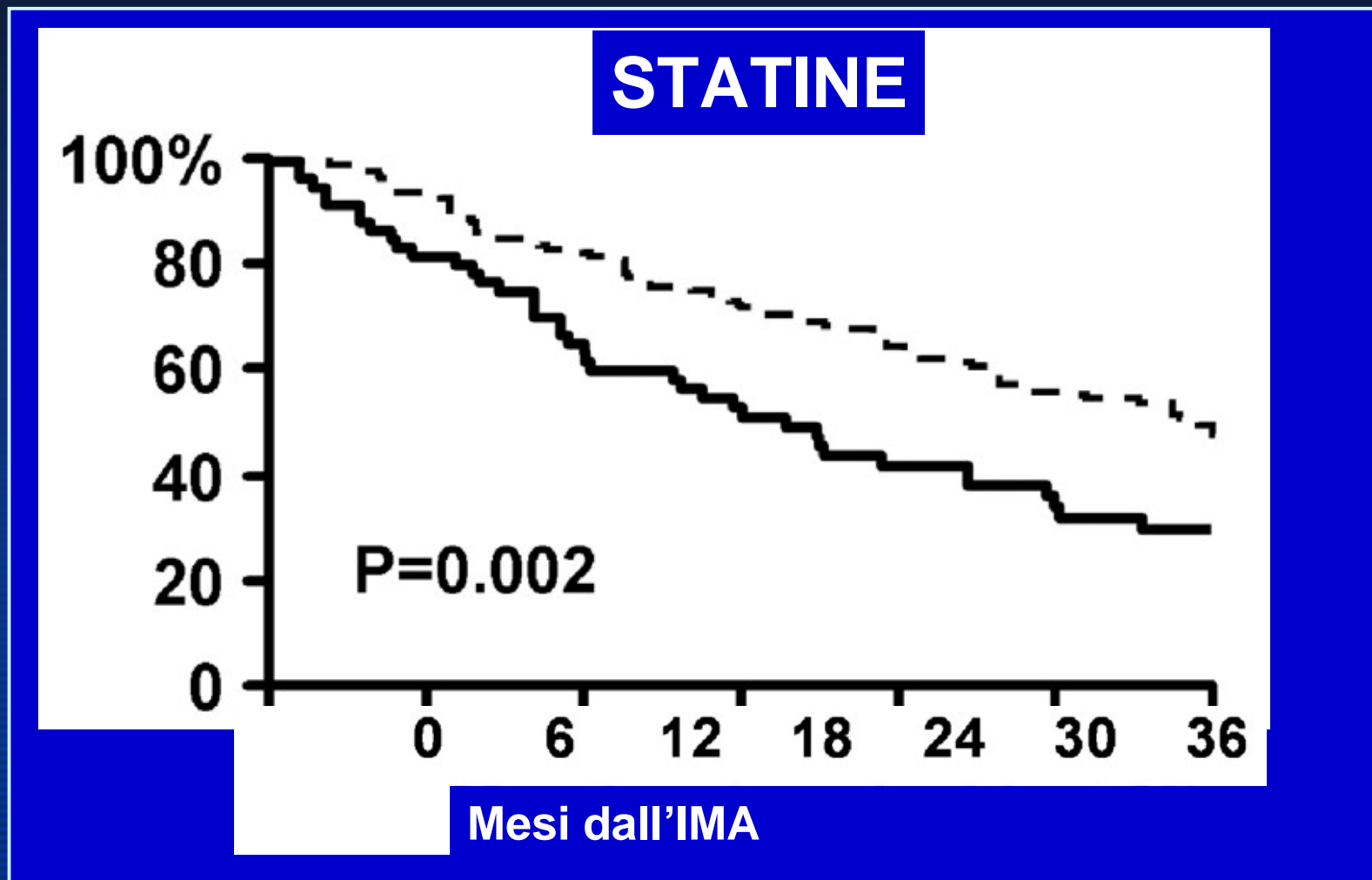
Mesi dall'inizio dell'assunzione della statina

Percentuale dei pazienti che continuano i trattamenti dopo IMA



Adattato da: Nilay D. Shah et Al, Am J Med October 2009

Percentuale dei pazienti che continuano il trattamento con statine dopo arruolamento ad un programma di riabilitazione



Adattato da: Nilay D. Shah et Al, Am J Med October 2009

Aderenza al trattamento statinico e rischio cardiovascolare del paziente: uno studio italiano di farmacoepidemiologia

137,217 pazienti su circa 4 milioni di abitanti hanno avuto almeno una prescrizione di statina

Copertura (≥ 300 compresse/anno)

Copertura 46%

Fattori che influenzano l'aderenza alla terapia con statine

Fattori legati al Paziente

- **Età giovane**
- **Evento cardiovascolare recente**
- **Buon rapporto con il medico**

Fattori legati al Medico

- **Rapporto medico-paziente ottimale**
- **Consapevolezza dell'importanza dell'aderenza**
- **Monitoraggio precoce e continuato dei valori lipidici**
- **Formazione medica continua**

Fattori che influenzano la non aderenza alla terapia con statine

Fattori legati al Paziente

- **Età avanzata**
- **Demenza**
- **Diabete**
- **Sesso femminile**
- **Politerapie**
- **Depressione**
- **Basso livello culturale e socio-economico**
- **Rapporto medico-paziente scadente**
- **Pregiudizi**
- **Assenza di eventi cardiovascolari**
- **Costi dei farmaci**

Fattori legati al Medico

- **Scadente comunicazione con il paziente**
- **Effetti collaterali**
- **Frequenti cambi di farmaco**

Benefici dell'aderenza alla terapia con statine

Miglioramento della compliance al trattamento ipolipemizzante

WOSCOPS

Il rischio di morte coronarica o IMA si riduceva del 38% nei pazienti con una compliance al trattamento statinico $\geq 75\%$, contro il 31% nel gruppo con compliance $< 75\%$

Patterns of Non-Adherence

1. Intentional Non-Adherence

- Failure to fill or refill the prescriptions
- Event: Discontinuation of treatment

2. Unintentional Non-Adherence

- Patients try to adhere but are not successful (systematic or random missing of doses)
- Event: Under-dosing (less than 80% of the prescribed dose)

Aspetti operativi: le tre "domande chiave"

- 1- Quanto rischia questo paziente?
- 2- Qual è il valore di partenza di LDL-col?
- 3- Qual è il target appropriato di LDL-col per il livello di rischio del paziente?

Che percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target?

LDL-C Target < 100 mg/dl

| LDL-C basale | Riduzione richiesta |
|--------------|---------------------|
| > 200 | > 50% |
| 180-200 | 45-50% |
| 160-180 | 40-45% |
| 140-160 | 30-40% |
| 120-140 | 20-30% |

LDL-C Target < 70 mg/dl

| LDL-C basale | Riduzione richiesta |
|--------------|---------------------|
| > 200 | > 50% |
| 180-200 | > 50% |
| 160-180 | > 50% |
| 140-160 | > 50% |
| 120-140 | 40-50% |

Che percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target?

LDL-C Target < 100 mg/dl

| LDL-C basale | Riduzione richiesta |
|--------------|---------------------|
| > 200 | > 50% |
| 180-200 | 45-50% |
| 160-180 | 40-45% |
| 140-160 | 30-40% |
| 120-140 | 20-30% |

LDL-C Target < 70 mg/dl

| LDL-C basale | Riduzione richiesta |
|--------------|---------------------|
| > 200 | > 50% |
| 180-200 | > 50% |
| 160-180 | > 50% |
| 140-160 | > 50% |
| 120-140 | 40-50% |

Come scegliere il farmaco adeguato: il concetto della "Distanza dal Target"

DdT :

$$\frac{(\text{LDLc basale} - \text{LDLc target})}{\text{LDLc basale}} \times 100$$

Esempio: LDLc basale 164, LDLc target 100

$$\text{DdT}\% = [(164-100) / 164] \times 100 = 39\%$$

LDL cholesterol reductions (%) according to statin used and daily dose

| Statin | 5 mg day | 10 mg day | 20 mg day | 40 mg day | 80 mg day |
|---------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Fluvastatin | - 10% | - 15% | - 21% | - 27% | - 33% |
| Pravastatin | - 15% | - 20% | - 24% | - 29% | - 33% |
| Lovastatin | - | - 21% | - 29% | - 37% | - 45% |
| Simvastatin | - 23% | - 27% | - 32% | - 37% | - 42% |
| Atorvastatin | - 31% | - 37% | - 43% | - 49% | - 55% |
| Rosuvastatin | - 38% | - 43% | - 48% | - 53% | - |

Range di riduzione di C-LDL ottenibili con le diverse statine in commercio

| | 20-25% | 26-30% | 31-35% | 36-40% | 41-45% | 46-50% | 51-55% | 56-60% | 61-65% |
|---------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|------------------|--------|-------------------------------|--------|--------|--------|
| Pravastatina | | 20 → 40 | | | | | | | |
| Fluvastatina | 20 → 40 → 80 → 80* | | | | | | | | |
| Lovastatina | 10 → 20 → 40 → 80 | | | | | | | | |
| Simvastatina | | 10 → 20 → 40 → 80 | | | | | | | |
| Atorvastatina | | | 10 → 20 → 40 → 80 | | | | | | |
| Rosuvastatina | | | | 5 → 10 → 20 → 40 | | | | | |
| Ezetimibe Simvastatina | | | | | | 10/10 → 10/20 → 10/40 → 10/80 | | | |

LDL cholesterol reductions (%) according to statin used and daily dose

| Statin | 5 mg day | 10 mg day | 20 mg day | 40 mg day | 80 mg day |
|--------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Fluvastatin | - 10% | - 15% | - 21% | - 27% | - 33% |
| Pravastatin | - 15% | - 20% | - 24% | - 29% | - 33% |
| Lovastatin | - | - 21% | - 29% | - 37% | - 45% |
| Simvastatin | - 23% | - 27% | - 32% | - 37% | - 42% |
| Atorvastatin | - 31% | - 37% | - 43% | - 49% | - 55% |
| Rosuvastatin | - 38% | - 43% | - 48% | - 53% | - |

Revisione della Nota "13"

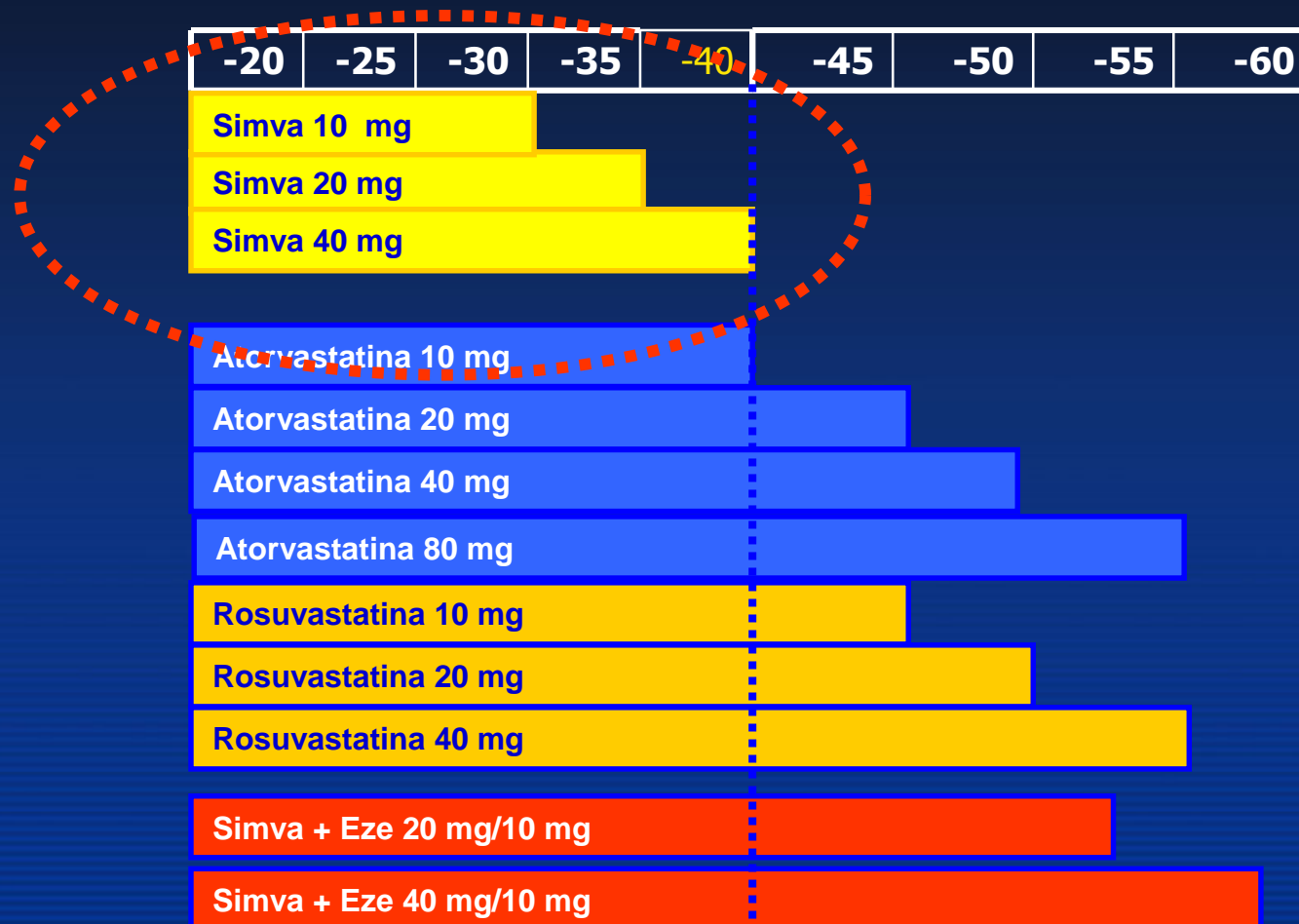
La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:

- **Ipercolesterolemia poligenica secondo i criteri specificati al relativo paragrafo 1) che costituisce parte integrante della presente prescrizione**

| Pazienti (individuazione del livello di ri- schio in Tabella I) | Target terapeutico Colesterolo LDL in mg/dl | Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del rag- giungimento del target scelta. | | |
|---|---|--|---|----------------------------|
| | | Farmaco di 1° scelta (*) | Farmaco di 2° scelta o associa- zione | Farmaco di 3° livello |
| Pazienti con ri- schio moderato | Colesterolo LDL < 130 | Statine di 1° livel- lo | Statine di 2° livel- lo(*) | |
| Pazienti con ri- schio alto com- presi i pazienti diabetici senza eventi cardiovas- colari | Colesterolo LDL < 100 | Statine di 1° livel- lo | Statine di 2° livel- lo(*) | In aggiunta Eze- timibe |
| Pazienti con ri- schio molto alto compresi i pa- zienti diabetici con eventi car- diovascolari | Colesterolo LDL < 70 | Statine di 2° livel- lo | In aggiunta Eze- timibe | |

(*) Nei pazienti che siano intolleranti alla dose ottimale di statina per il conseguimento del target terapeutico è rimborsato il trattamento aggiuntivo con ezetimibe

Che percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target?



Che percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target?

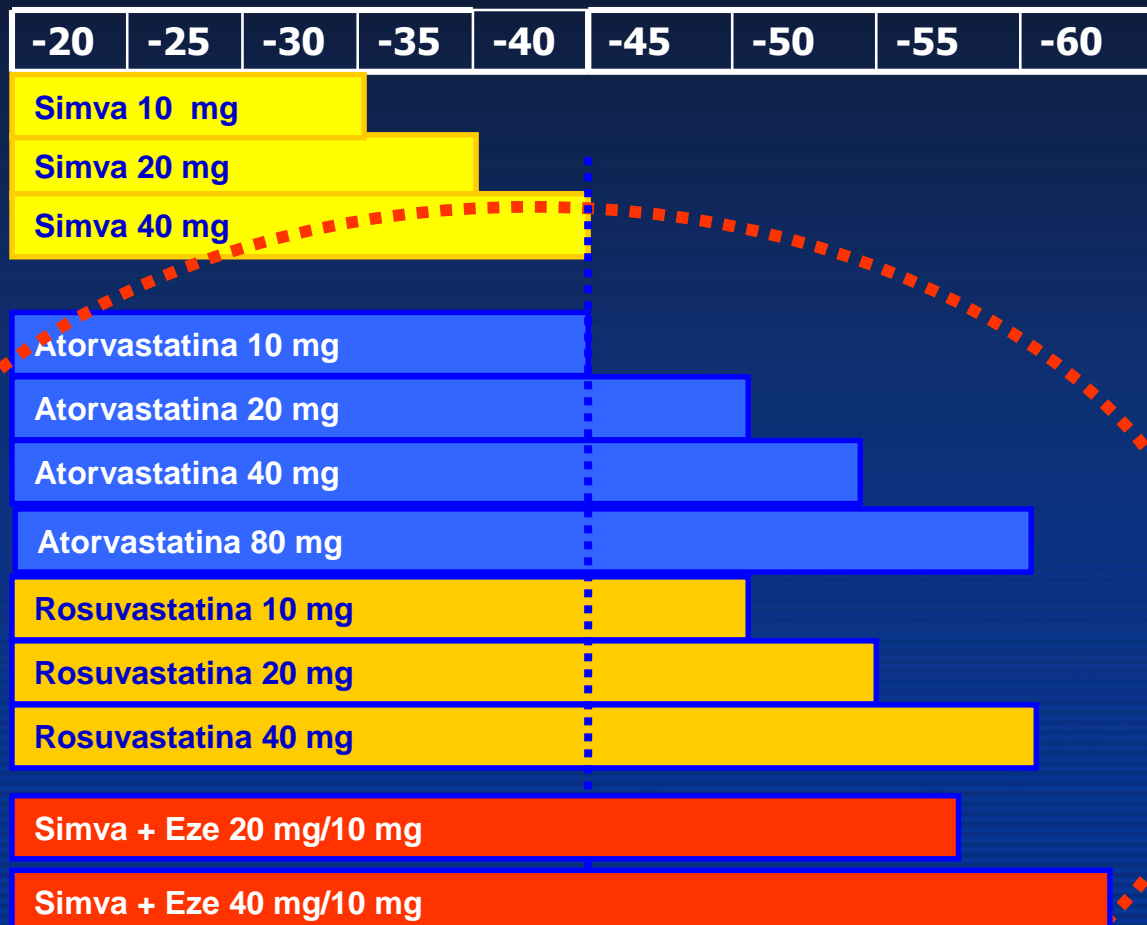
LDL-C Target < 100 mg/dl

| LDL-C basale | Riduzione richiesta |
|--------------|---------------------|
| > 200 | > 50% |
| 180-200 | 45-50% |
| 160-180 | 40-45% |
| 140-160 | 30-40% |
| 120-140 | 20-30% |

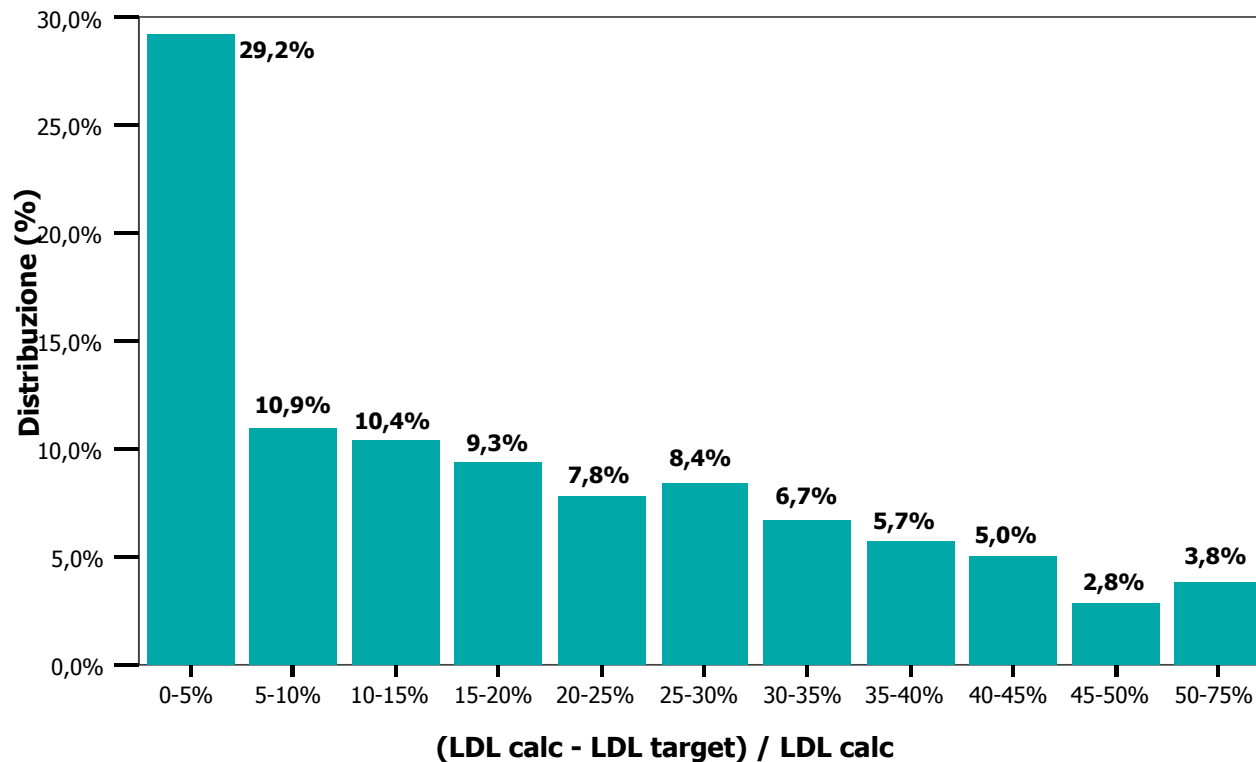
LDL-C Target < 70 mg/dl

| LDL-C basale | Riduzione richiesta |
|--------------|---------------------|
| > 200 | > 50% |
| 180-200 | > 50% |
| 160-180 | > 50% |
| 140-160 | > 50% |
| 120-140 | 40-50% |

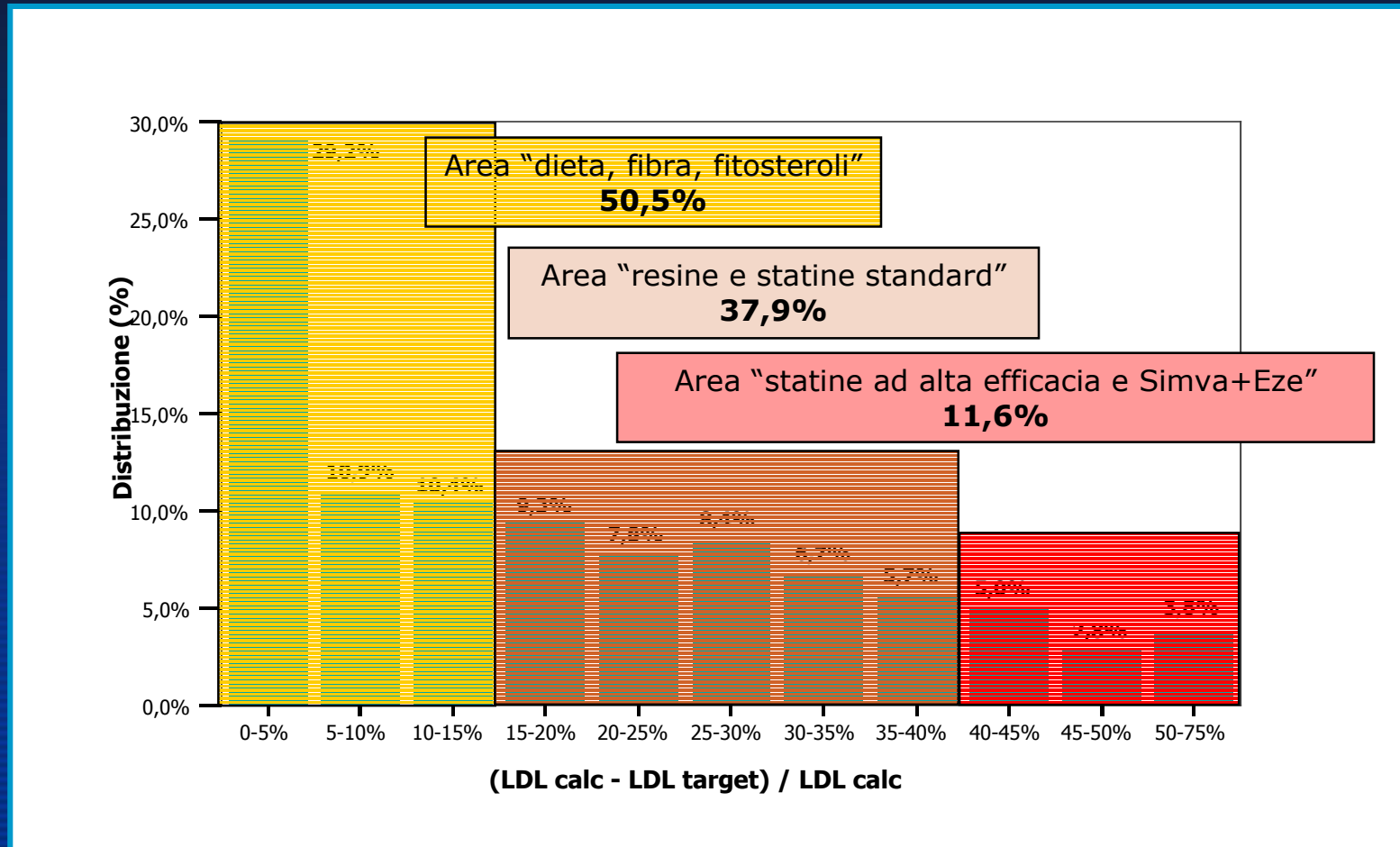
Che percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target?



Che percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target nella popolazione italiana? I dati dello studio CHECK.



Che percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target nella popolazione italiana? I dati dello studio CHECK.



Che percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target nella popolazione italiana? I dati dello studio CHECK.

Popolazione di riferimento totale di età 40-79 anni: 25 milioni
Popolazione "non a target": 7,8 milioni

| | |
|--|---------------------|
| Area "dieta, fibra, fitosteroli" | 3,93 milioni |
| Area "resine e statine standard" | 2,95 milioni |
| Area "statine ad alta efficacia e simva + eze" | 0,92 milioni |

**Ma cosa succede se il paziente
non va "a target"?**

Effect of persistence and dose of statin use during the first 2 years of treatment on risk of hospitalization for MI in the PHARMO database

| Persistence and dose ^c of statin use | Primary prevention ^a (n = 46 332) | | | | Secondary prevention ^b (n = 12 762) | | | |
|--|--|---------------|----------------------|-----------|--|---------------|----------------------|-----------|
| | n events/py follow-up | IR per 100 py | RR adj. ^d | 95% CI | n events/py follow-up | IR per 100 py | RR adj. ^d | 95% CI |
| Non-persistent | 403/78 052 | 0.52 | 1.00 | reference | 133/15 484 | 0.86 | 1.00 | reference |
| 18-month persistent | 42/10 150 | 0.41 | 0.72 | 0.52–0.99 | 20/2 844 | 0.70 | 0.77 | 0.48–1.24 |
| 2-year persistent | 292/69 567 | 0.42 | 0.70 | 0.60–0.81 | 98/15 915 | 0.62 | 0.70 | 0.54–0.91 |
| Low equipotent dose (≤ 3) | 130/27 976 | 0.46 | 0.81 | 0.66–0.98 | 35/4 687 | 0.75 | 0.87 | 0.60–1.27 |
| Intermediate/high equipotent dose ($4 \geq 5$) | 162/41 591 | 0.39 | 0.62 | 0.52–0.75 | 63/11 227 | 0.56 | 0.63 | 0.46–0.85 |

py, person years; IR, incidence rate; RR, relative risk; CI, confidence interval.

^aLow/intermediate cardiovascular risk group at the start of outcome follow-up.

^bHigh cardiovascular risk group at the start of outcome follow-up.

^cAverage equipotent dose during the first 2 years of treatment in 2-year persistent users.

^dAdjusted for age, gender, and use of anti-hypertensives, nitrates, antiarrhythmics, digoxin, platelet inhibitors, or anticoagulants.

Characteristics and outcome of patients given a high-dose statin or low-dose simvastatin after myocardial infarction or unstable angina

| | High-dose statin (n=100) | Low-dose statin (n=121) |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Median (IQR) age (years) | 67 (56-74) | 70 (61-76) |
| Number male | 73 (73%) | 83 (68%) |
| Number of deaths | 5 (5%) | 20 (17%) |
| Number with cardiac readmission* | 33 | 53 |
| Number with non-cardiac readmission* | 21 | 30 |
| Median (IQR) infarct size (units?) | 0.40 (0.17-0.19) | 0.29 (0.11-0.63) |

*Some patients were readmitted more than once.

Effetti dello shift da statine ad alta efficacia a statine a bassa efficacia : i casi UK e Nuova Zelanda

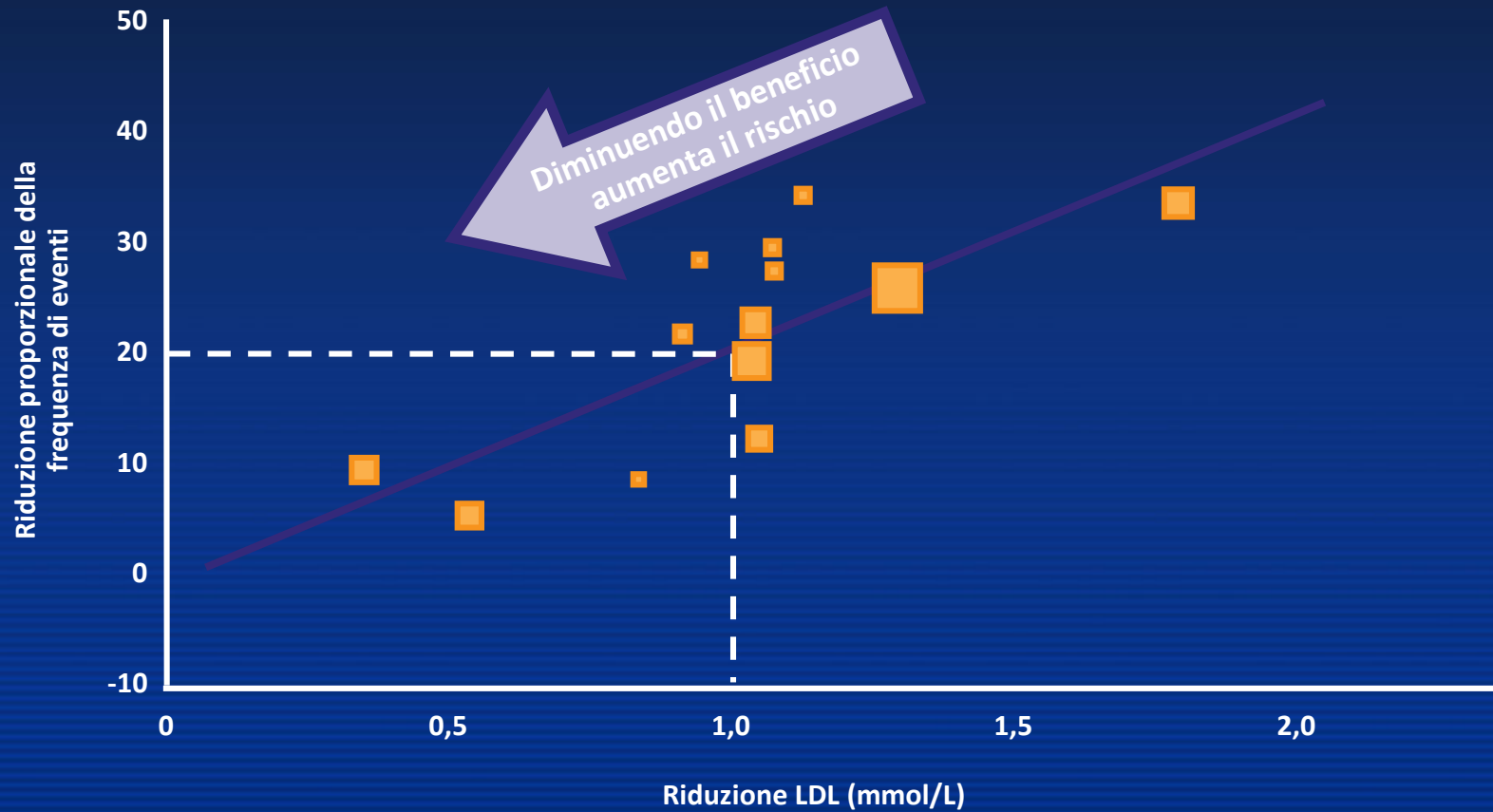
| | Statine ad elevata potenza (n=100) | Statine a bassa potenza (n=121) |
|--|------------------------------------|---------------------------------|
| Età (anni) | 67 (56-74) | 70 (61-76) |
| Numero di morti | 5 (5%) | 20 (17%) |
| Numero di riospedalizzazioni per cause cardiache | 33 | 53 |

Butler R et al Lancet 2007;369:27

| n | Dose SIMVA | Dose FLUVA | % incr LDL | Eventi in 6 mesi (prima) | Eventi in 6 mesi (dopo) |
|-----|------------|------------|------------|--------------------------|-------------------------|
| 44 | 10 | 23,5 | + 46,7 | 3 | 5 |
| 52 | 20 | 38,6 | + 22,6 | 3 | 12 |
| 30 | 40 | 54 | + 32,9 | 3 | 10 |
| 126 | 22 | 37 | + 33,6 | 9 | 27 |

Thomas et al Lancet 1998;352:1830-31

colesterolo LDL dovuto al passaggio da una terapia con statine più efficace ad una meno efficace



Il paziente intollerante alle statine

Pazienti intolleranti alle statine

- **Definizione: ancora non univoca**

“...the presence of clinically significant adverse effects* from statin therapy that are considered to represent an unacceptable risk to the patient or that may result in compliance with therapy being compromised.....” (NICE 2011)

- **Percentuale di eventi correlati a statina:**

- 5% - 10% nei trial randomizzati e controllati con placebo.
- Anche sino al 15% in studi osservazionali “real life”.

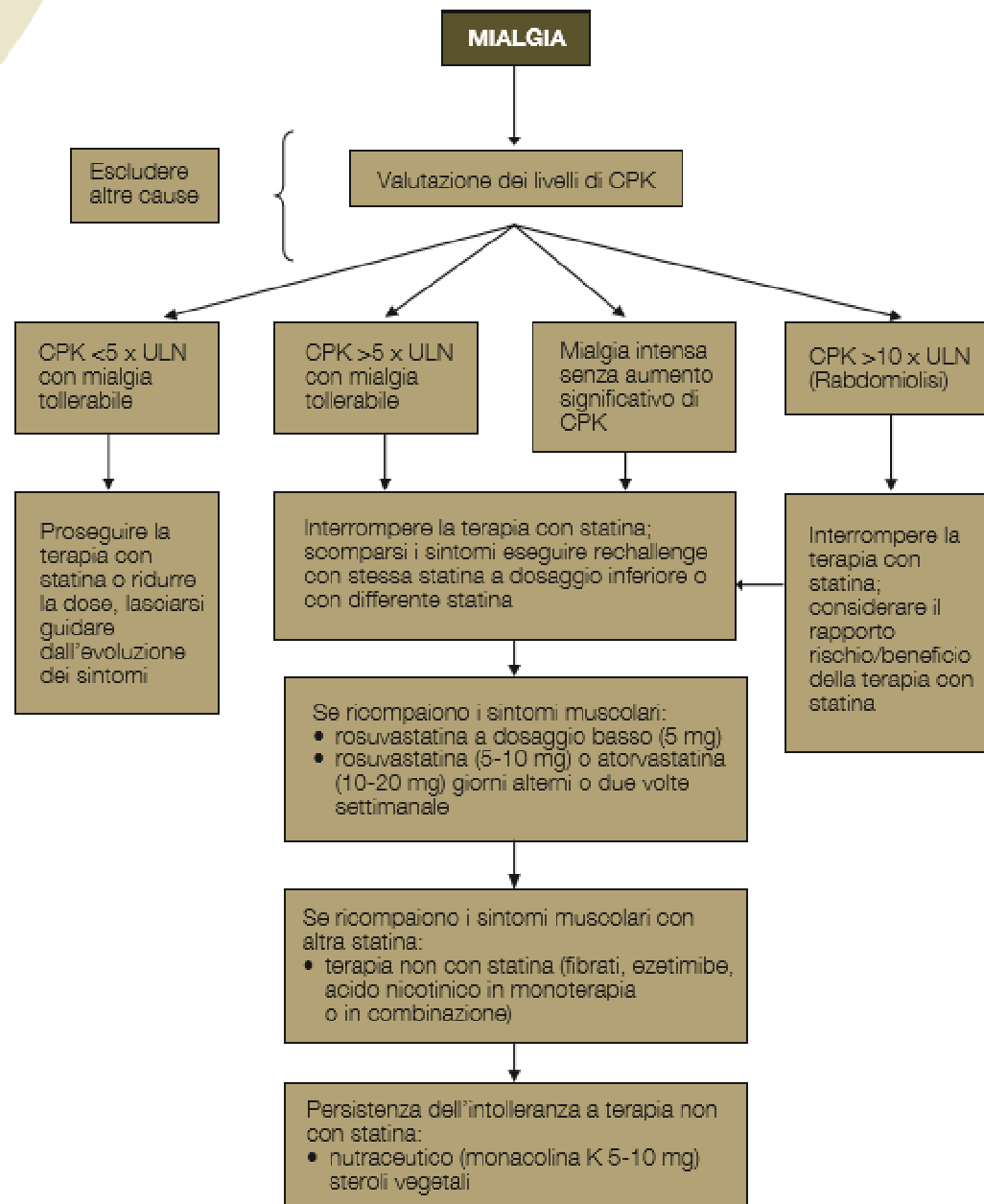
- **Miopatia indotta da statina non pare correlata a:**

- **Dose della statina**
- **Livelli di LDL-C raggiunti**

* Miopatia, aumento transaminasi

Mampuya WM et al. Am Heart J 2013;166:597-603

a) Tossicità muscolare



b) Epatotossicità

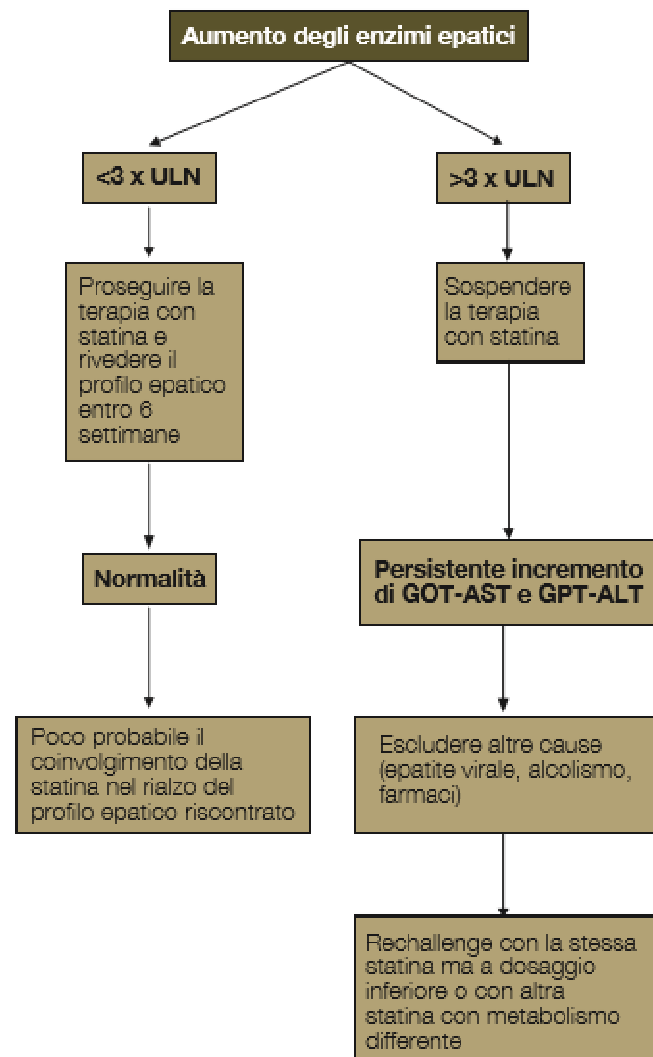


Figura 1 - Algoritmo di gestione delle intolleranze alle statine.

Approcci Terapeutici nei pazienti Intoleranti alle statine

- Cambio con **altra statina** (metabolismo diverso es. lipofila)
- Statina e lunga emivita **a di alterni o 2-3 volte/settimana**
- Terapia di **associazione** (con ezetimibe) con statina 2-3 volte settimana
- Terapia ipolipemizzante **nonstatinica** (resine, ezetimibe, fibrati)
- **Nutraceutici** (riso rosso, fitosteroli, berberina)

Criteria generali di gestione dell'ipercolesterolemia in prevenzione cardiovascolare

Le indicazioni delle moderne linee guida

- La riduzione del valore della colesterolemia LDL rimane l'obiettivo primario del trattamento
- Il "valore soglia" di colesterolemia LDL oltre il quale attivare un trattamento dipende dal rischio cardiovascolare globale del paziente considerato
- Il "valore target" cui riportare il colesterolo LDL con la terapia dipende dal rischio cardiovascolare globale del paziente considerato
- Interventi di maggiore efficacia sul colesterolo LDL sembrano ridurre in modo maggiore il rischio cardiovascolare globale
- In caso di utilizzo della terapia farmacologica ipocolesterolemizzante in pazienti ad alto rischio o rischio moderatamente elevato, la terapia deve essere intensificata sino a raggiungere almeno un 30% di riduzione del colesterolo LDL



...”Il vero viaggio di scoperta non consiste nel cercare nuove terre ma nell’aver nuovi occhi “.

Marcel Proust

GRAZIE PER L'ATTENZIONE