



## Presentazione della survey sulla terapia ipolipemizzante nella pratica clinica

Aggiornamenti  
in tema di

# TERAPIA CARDIOVASCOLARE

**04** Marzo 2017

Salò (BS)  
Hotel Conca d'Oro - via Zette 7

CON IL PATROCINIO DI



a cura dell'ARCA e MMG Lombardia

**Relatore : Dott.ssa M.Gavazzoni, U.O Cardiologia Spedali Civili di Brescia .**



ARCA Lombardia ha proposto un **questionario** a medici di medicina generale e cardiologi, i cui risultati sono stati trasmessi in forma ANONIMA ad un elaboratore automatico centrale di dati, che ci ha consentito di fare statistiche “osservazionali” sui seguenti temi:

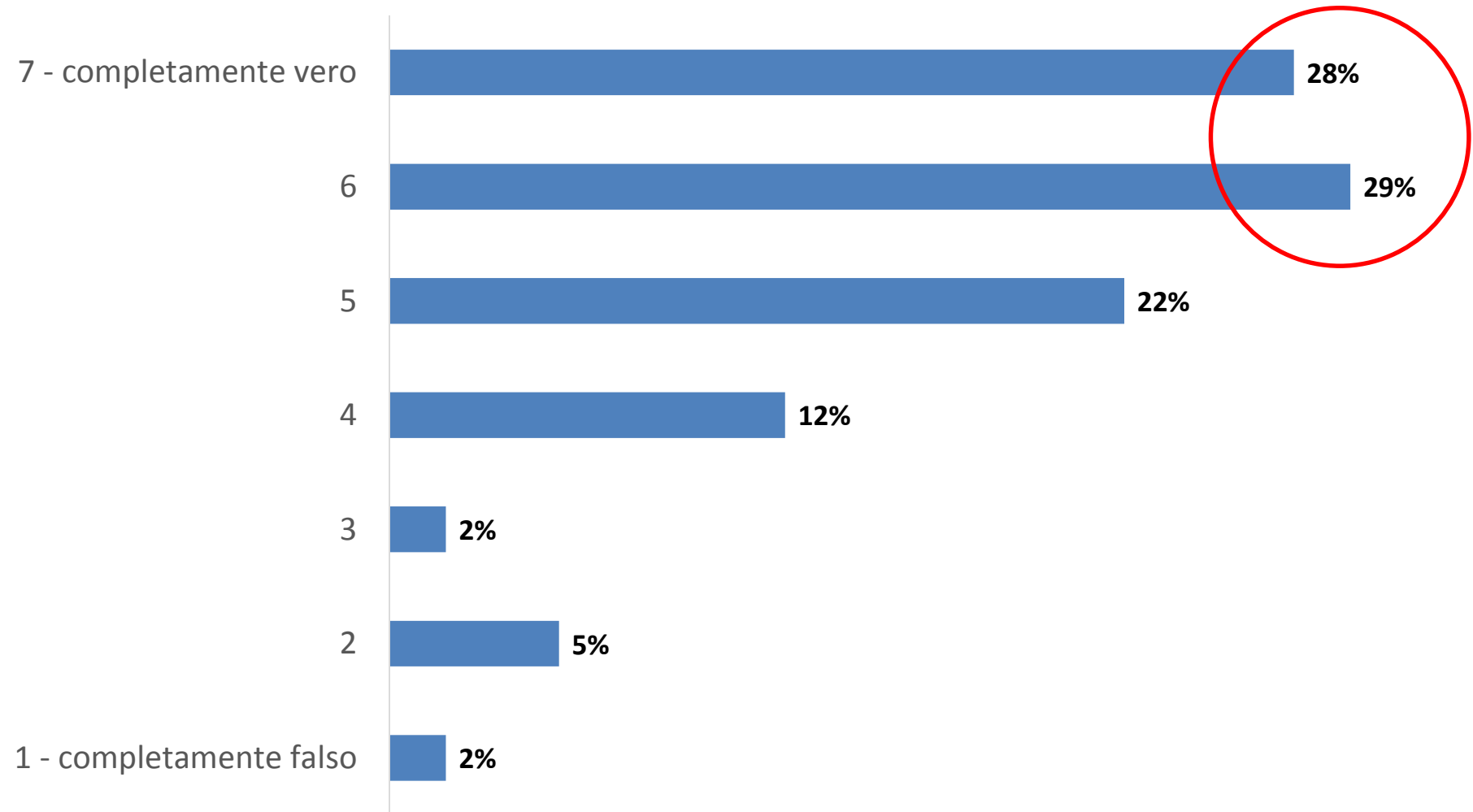
- 1) Utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali sul territorio e nell’ambito della cardiologia ospedaliera e ambulatoriale
- 2) **Terapia ipolipemizzante nella pratica clinica**
- 3) Utilizzo della terapia antipertensiva di associazione di farmaci a dosi fisse

**Ad oggi, abbiamo i risultati preliminari del sondaggio su 97 medici in Lombardia .**

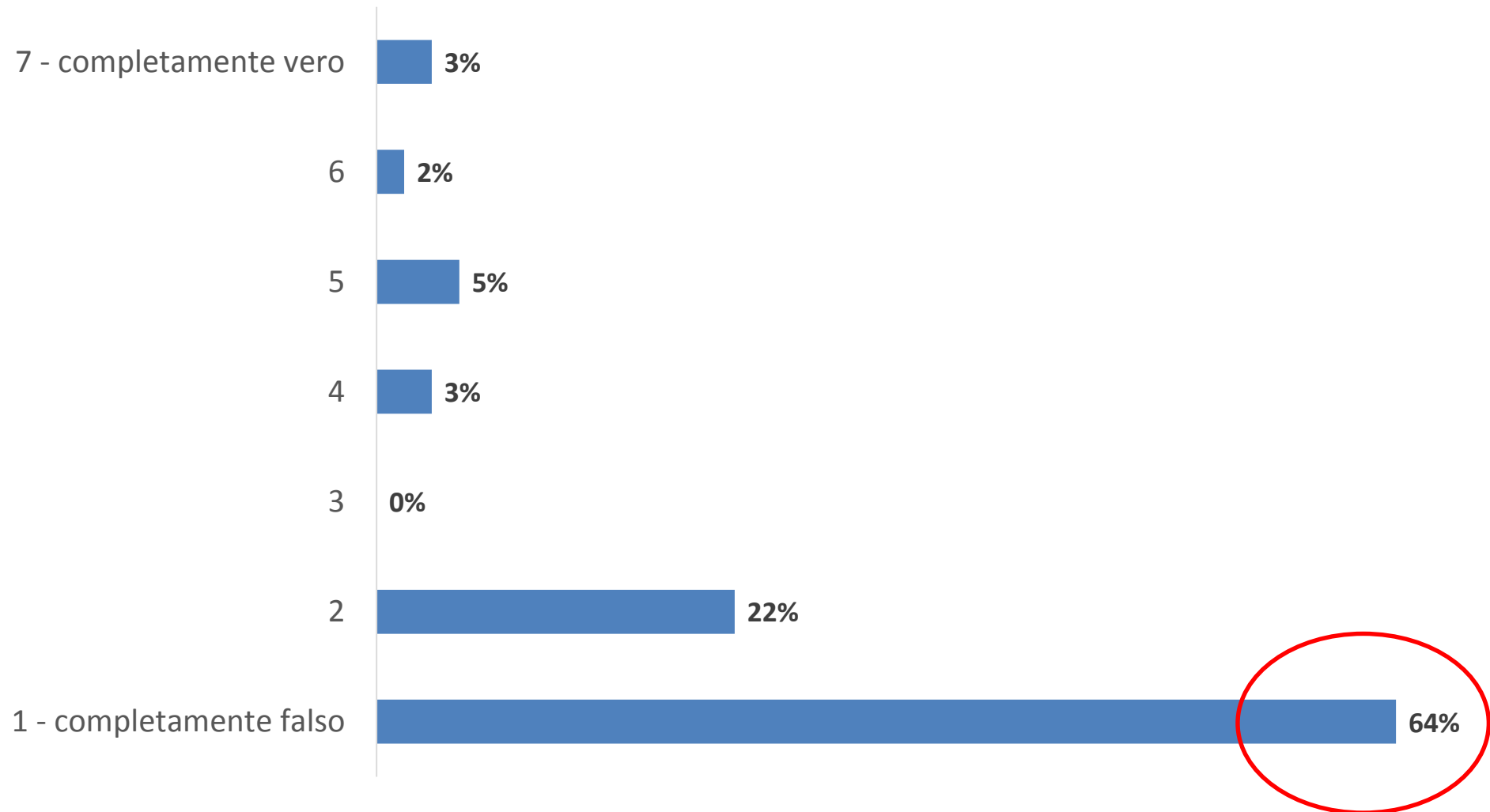
# Colesterolo LDL e statine



# Attualmente abbiamo a disposizione classi di farmaci ipolipemizzanti che riducono la colesterolemia in modo soddisfacente



## Quando il paziente è trattato con statina, non ritengo di titolarla.

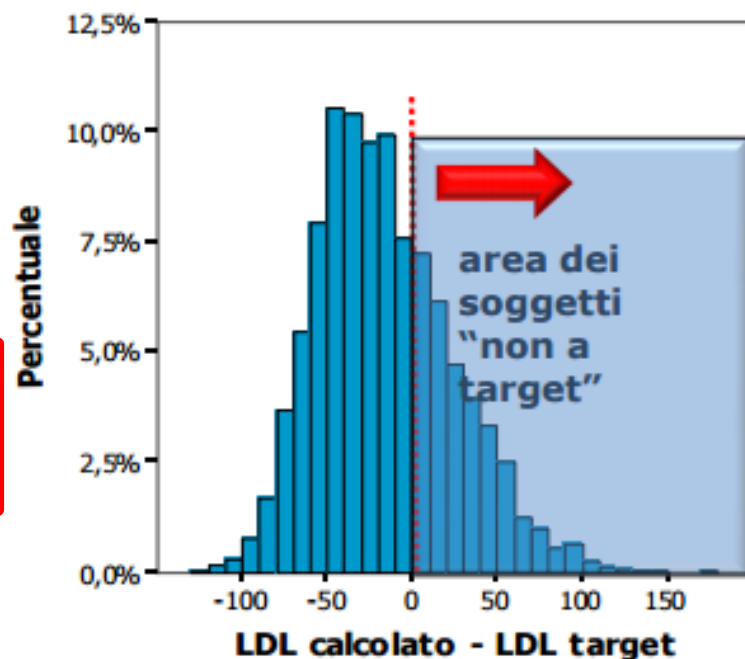


## How many patients need statin treatment in a low-cardiovascular-risk country? Low-density lipoprotein-cholesterol target and distance from target distribution in an Italian cohort.

Poli A<sup>1</sup>, Traagni E, Casula M, Filippi A, Diotti R, Briognoli O, Cricelli C, Catapano AL; CHECK Group.

Studio di popolazione italiano; n: 5458 pazienti (da 40 a 79 anni) da 425 MMG

Classi di rischio cardiovascolare	Totale		Maschi		Femmine	
	n	%	n	%	n	%
Basso	3.558	65,2	1.429	52,5	2.129	77,8
Medio	575	10,5	396	14,5	179	6,5
Alto	999	18,3	662	24,3	337	12,3
Molto alto	327	6,0	235	8,6	92	3,4



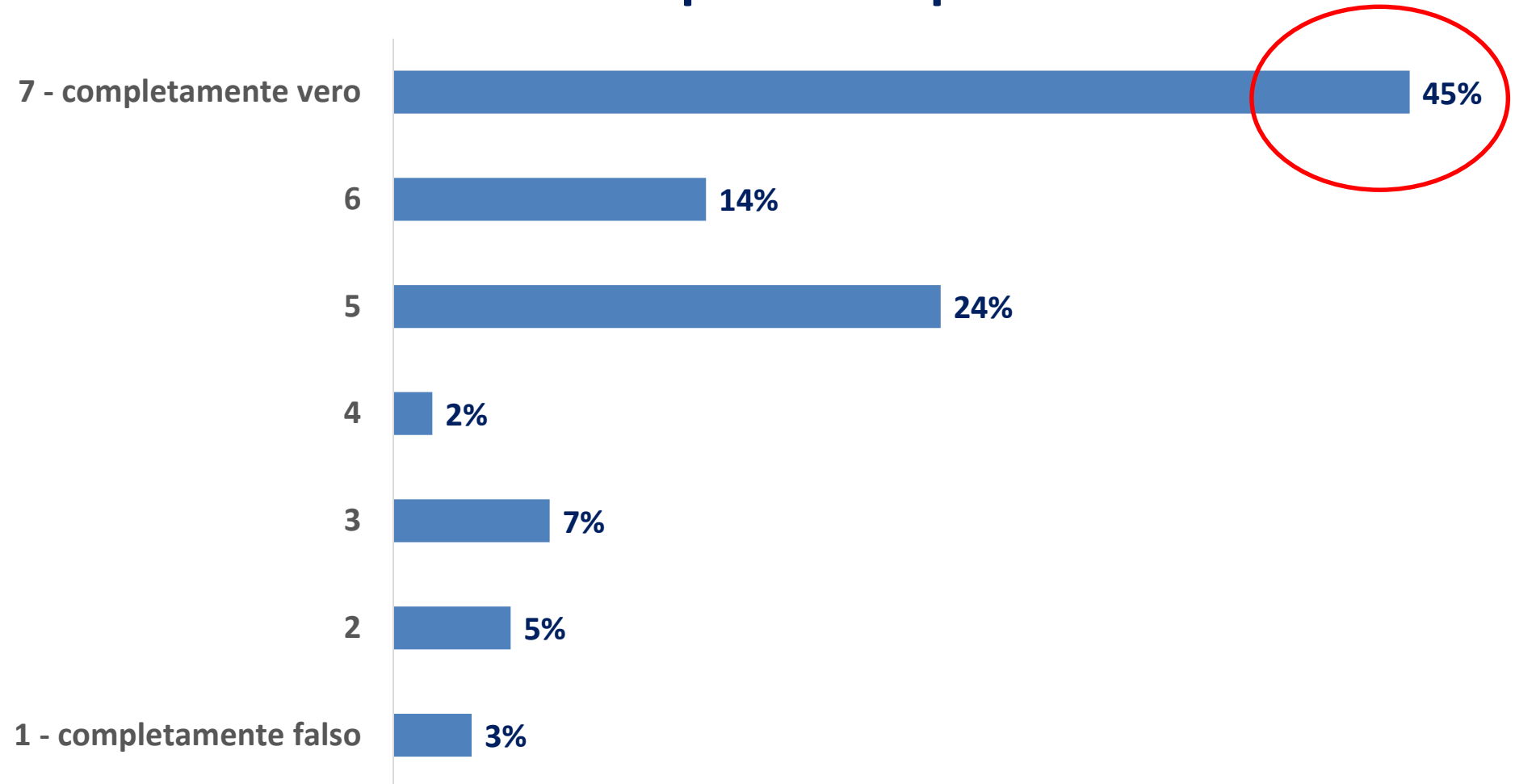
**Il 25% della popolazione italiana è a RCV ALTO o MOLTO ALTO → paese a RCV medio-basso**

→ 65 % dei pazienti ha colesterolo a target; il 31.7% dei soggetti ha valori di LDL-col che sono PIU' ALTI DEL TARGET

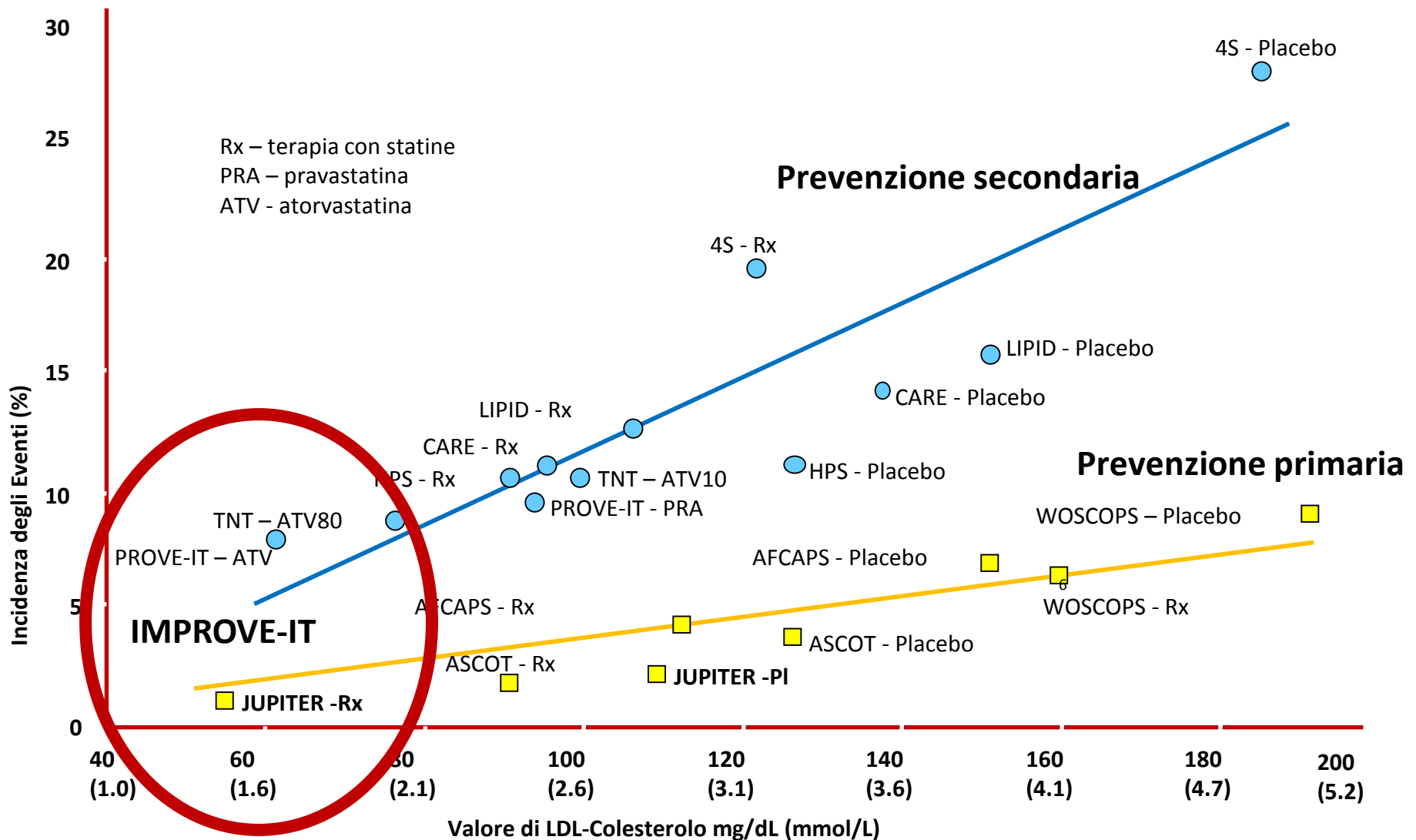
→ Tra questi, la maggioranza sono pazienti a rischio CV alto o molto alto

	LDL target YES	LDL target NO
<b>Patients with type 2 diabetes:</b>	<b>20.1%</b>	<b>79.9%</b>
<b>Patients secondary prevention:</b>	<b>14.7%</b>	<b>85.3%</b>

**Indipendentemente dal farmaco usato per abbassare l'LDL colesterolo, l'importante è che il valore sia il più basso possibile.**

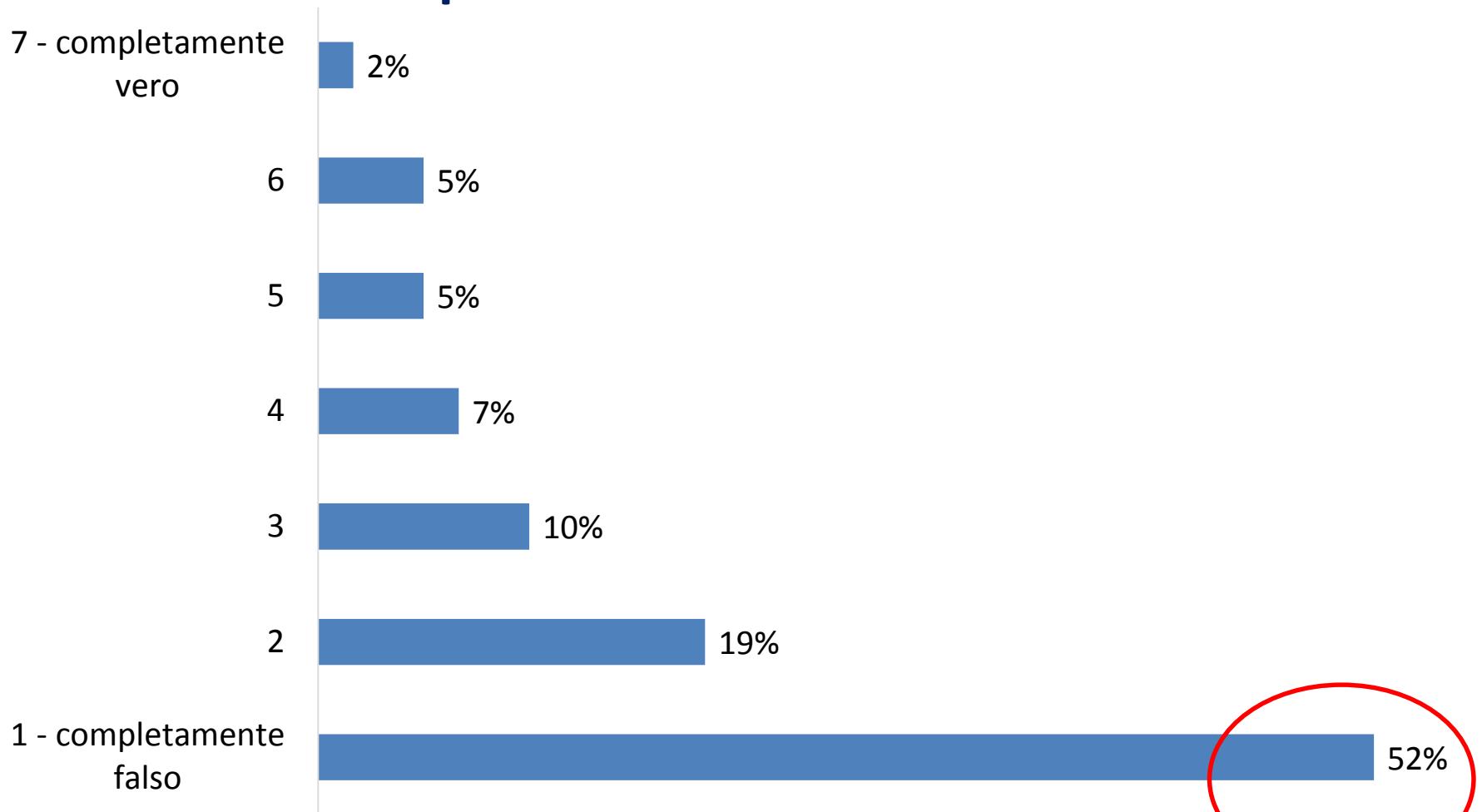


# Correlazione tra LDL e eventi cardiovascolari nei trial clinici: Lower is Better





## Riservo il trattamento con statine a pazienti in prevenzione secondaria



# Strategia “treat to target”

Recommendations	Class	Level
In patients at VERY HIGH CV risk (established CVD, type 2 diabetes *, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or a SCORE level $\geq 10\%$ ) the LDL-C goal is $< 1.8$ mmol/L (less than $\sim 70$ mg/dL) and/or $\geq 50\%$ LDL-C reduction when target level cannot be reached.	I	A
In patients at HIGH CV risk (type 2 diabetes **, markedly elevated single risk factors, a SCORE level $\geq 5$ to $< 10\%$ ) an LDL-C goal $< 2.5$ mmol/L (less than $\sim 100$ mg/dL) should be considered.	IIa	A
In subjects at MODERATE risk (SCORE level $> 1$ to $\leq 5\%$ ) an LDL-C goal $< 3.0$ mmol/L (less than $\sim 115$ mg/dL) should be considered.	IIa	C

\* over the age of 40 with one or more other CVD risk factor(s) or target organ damage

\*\* Except those at very high risk

# NOTA 13 AIFA: PROBLEMA di PRESCRIVIBILITA'

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

**.1) dislipidemie familiari**

□2) in soggetti **a rischio elevato e molto elevato** di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 5 e 10% secondo SCORE) (prevenzione primaria)- prevenzione secondaria in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete

□**indotta da farmaci** (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)

□in pazienti con **insufficienza renale cronica moderata o severa**

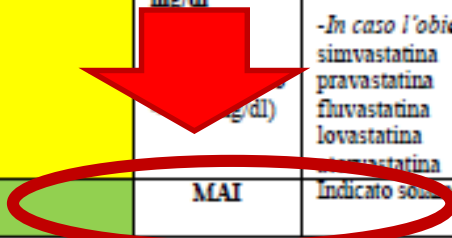
e.....NEI PAZIENTI CON RCV < 5%???

□**Novità della nota 13 ultima versione del 2013:  
ULTERIORE divisione in 3 classi...**

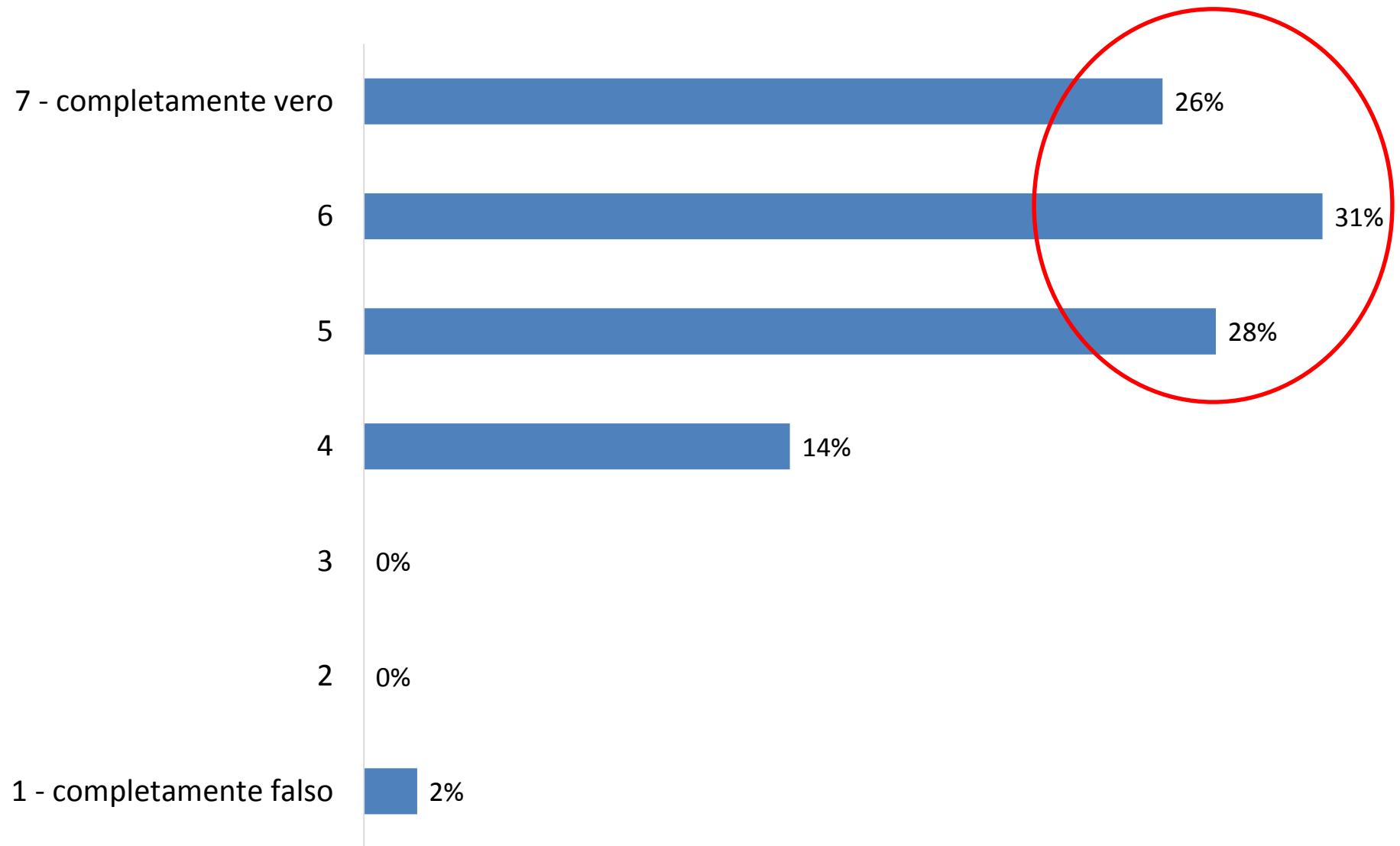
# Le indicazioni della nota 13 sulla rimborsabilità delle statine

Quale paziente (livello di rischio decrescente)	Quando possibile prescrivere SSN	Quale farmaco
<ul style="list-style-type: none"> <li>- score &gt;10%</li> <li>-malattia coronarica/bypass aorto coronarico</li> <li>-stroke ischemico,</li> <li>-arteriopatie periferiche,</li> <li>-pregresso infarto,</li> <li>-diabete con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria)</li> <li>-IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).</li> </ul>	<p><b>Colesterolo LDL &gt; 70 mg/dl</b></p> <p>(obiettivo raccomandato &lt; 70 mg/dl)</p>	<p>atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina rosuvastatina <i>nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine</i></p> <p>-In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) -In caso d'intolleranza a tutte le statine 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 (&gt;40 mg).</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- risk score ≥5% e &lt; 10%</li> <li>-dislipidemie familiari</li> <li>-ipertensione severa</li> <li>-diabete senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo,</li> <li>-IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).</li> </ul>	<p><b>Colesterolo LDL &gt; 100 mg/dl</b></p> <p>(obiettivo raccomandato &lt; 100 mg/dl)</p>	<p>simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina</p> <p>-Se necessaria riduzione LDL &gt; 50% preferire atorvastatina -In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto rosuvastatina o ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) -In caso d'intolleranza a tutte le statine è rimborsato il trattamento con ezetimibe in monoterapia</p>
Risk score 4%-5%	<p><b>Colesterolo LDL &gt; 115 mg/dl</b></p> <p>(obiettivo raccomandato &lt; 115 mg/dl)</p>	<p>simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina</p>
Risk score 2%-3%	<p><b>Colesterolo LDL &gt; 130 mg/dl</b></p> <p>(obiettivo raccomandato &lt; 130 mg/dl)</p>	<p>Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi</p> <p>-In caso l'obiettivo non sia stato raggiunto simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina rosuvastatina</p>
Risk score ≤ 1	<b>MAI</b>	Indicato solamente la modifica dello stile di vita.

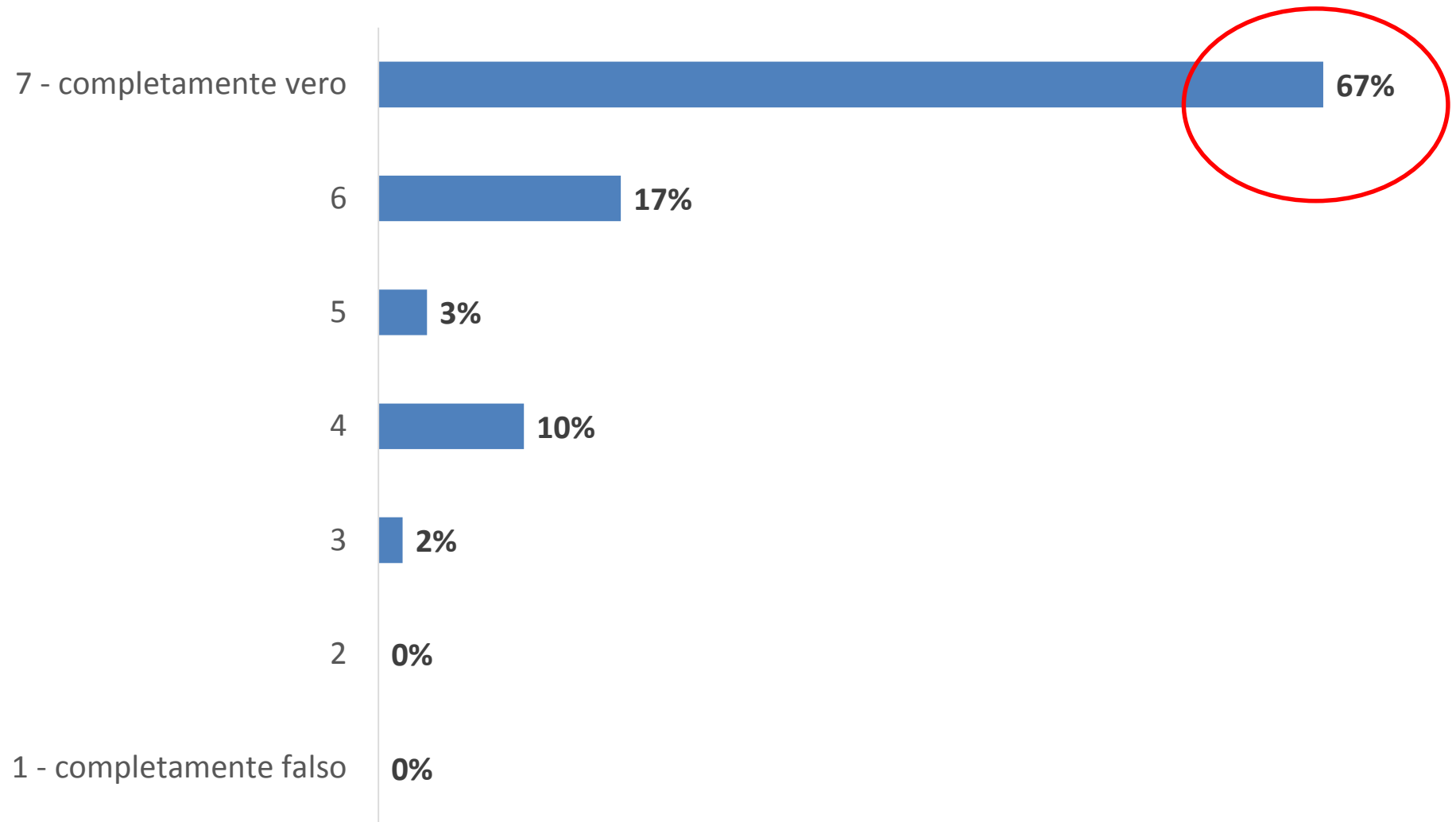
\*indotta da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)



## Le statine sono farmaci efficaci e sicuri.



## Conosco molto bene gli effetti collaterali derivanti dall'uso di statine.



## Quali sono gli effetti collaterali della terapia con statine?

**EFFETTI MUSCOLARI:** 1) Mialgia; 2) aumento CK >10 vv basale<; 3) reversibilità dei sintomi dopo sospensione. Prevalenza: 5% . Fattore di rischio : associazione con alcuni farmaci:

**Table 15** Drugs potentially interacting with statins metabolized by CYP3A4 leading to increased risk of myopathy and rhabdomyolysis

Anti-infective agents	Calcium antagonists	Other
Itraconazole	Verapamil	Ciclosporin
Ketoconazole	Diltiazem	Danazol
Posaconazole	Amlodipine	Amiodarone
Erythromycin		Ranolazine
Clarithromycin		Grapefruit juice
Telithromycin		Nefazodone
HIV protease inhibitors		Gemfibrozil

Adapted from Egan and Colman<sup>232</sup> and Wiklund et al.<sup>233</sup>

**EFFETTI EPATICI:** Aumento delle ALT per >3 vv URL , confermato in 2 occasioni. Aumenti più lievi non sono associati ad epatotossicità.

**DIABETE:** Maggiore per statine ad alta dose, pazienti >65 anni, insulino resistenza, obesità. In metanalisi su 91 140 pazienti , il rischio vs placebo era 9%.

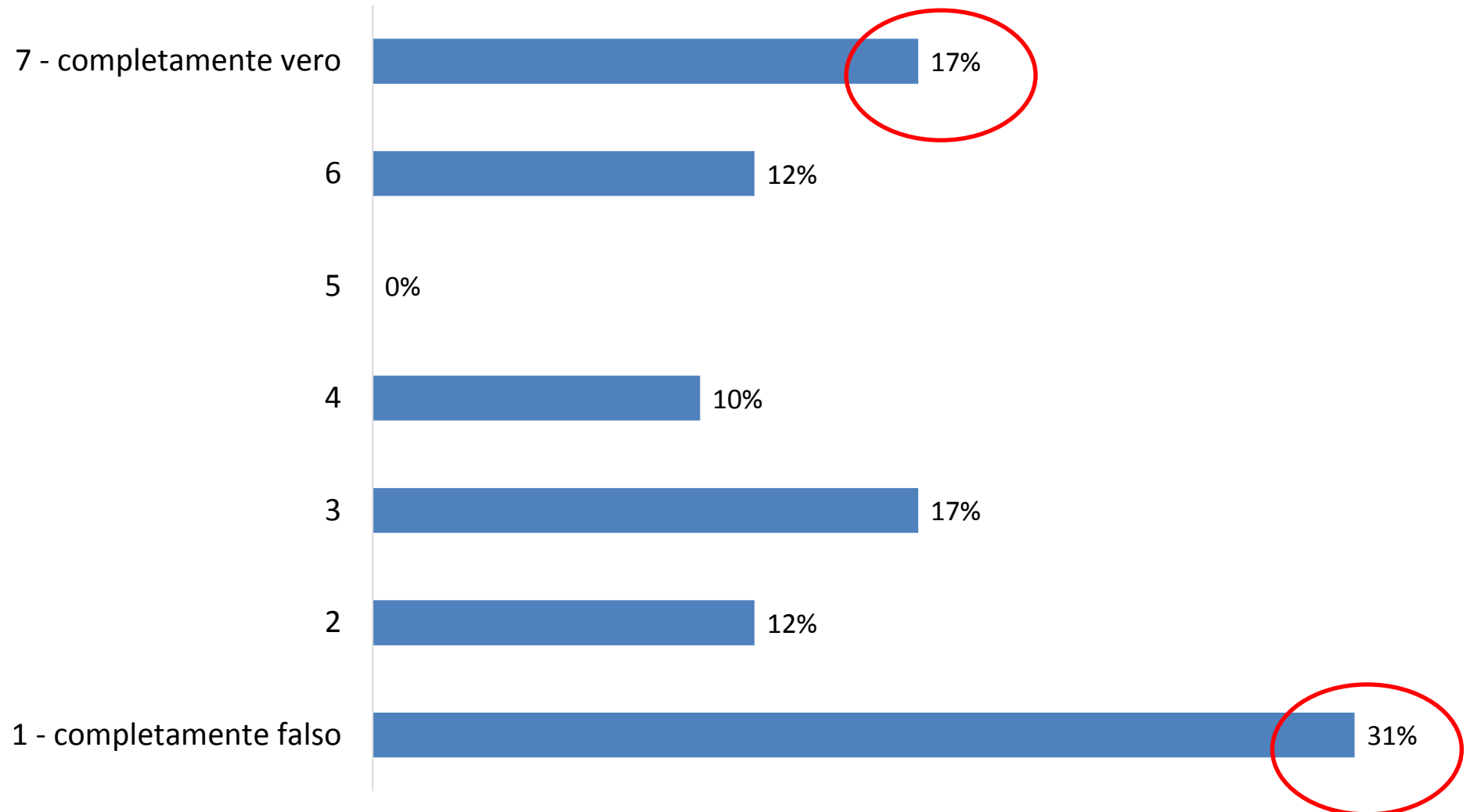
**INSUFFICIENZA RENALE:** Effetto dibattuto; nei RCT placebo e statina hanno dato la stessa % di IRC; solo rosuvastatina 80 mg può aumentare la proteinuria tubulare, riducendo la pinocitosi dei tubulociti (senza effetti glomerulari)

## **Altre terapie ipolipemizzanti**

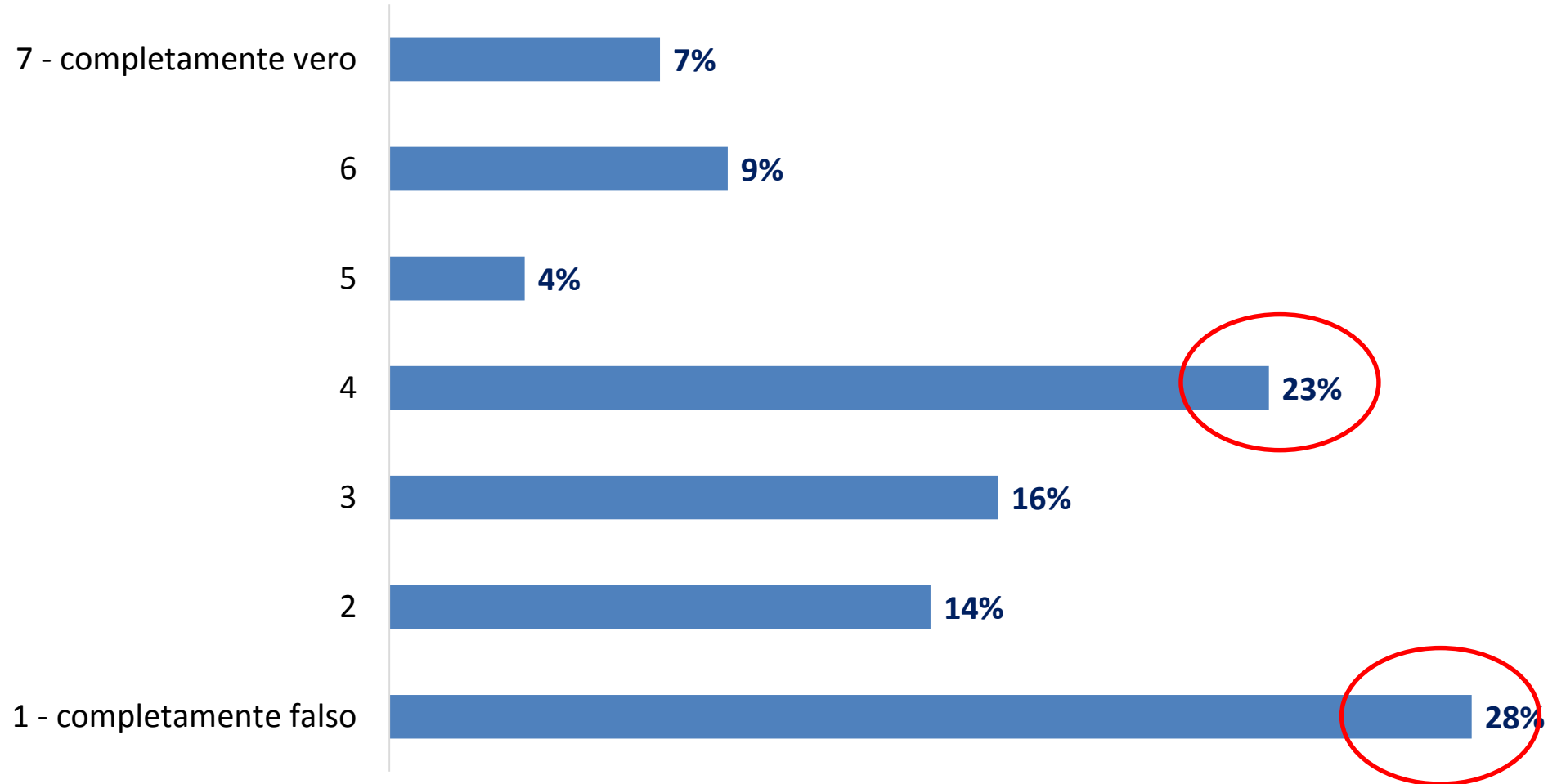




# Penso che il trattamento con fibrati debba essere usato dallo Specialista.



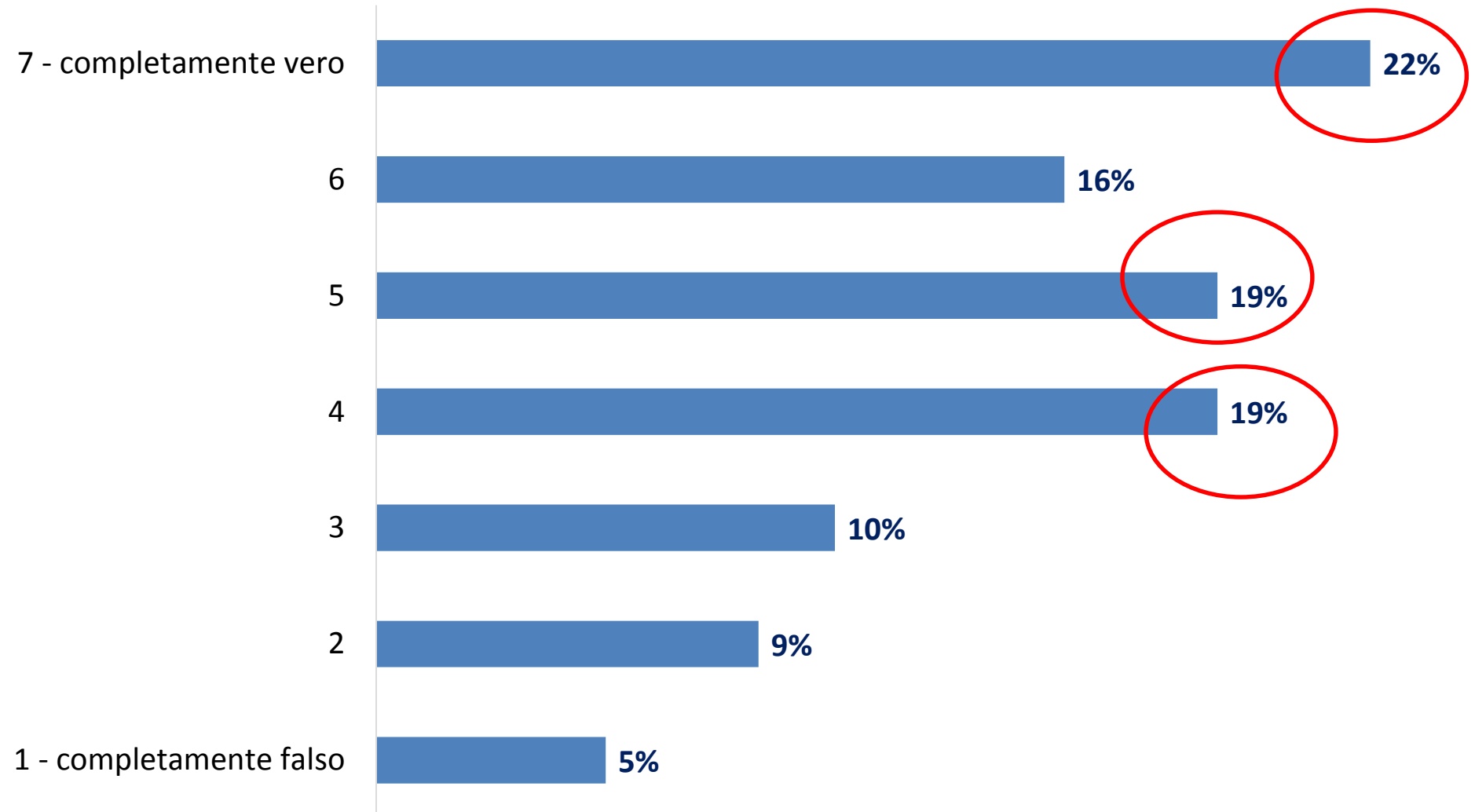
## Ritengo che l'eventuale associazione di statine e fibrato non sia consigliabile.



# Raccomandazioni della Società Europea di Cardiologia per il Trattamento farmacologico dell'ipertrigliceridemia :

Drug treatment should be considered in high-risk patients with TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL).	IIa	B
Statin treatment may be considered <u>as the first drug of choice</u> for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia.	IIb	B
In high-risk patients with TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL) despite statin treatment, <u>fenofibrate may be considered in combination with statins.</u>	IIb	C

# L'uso degli Omega-3 è attualmente ridotto, ma meriterebbe più spazio.



Review

## Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: A systematic review

Ethan M. Balk<sup>a,\*</sup>, Alice H. Lichtenstein<sup>b</sup>, Mei Chung<sup>a</sup>,  
Bruce Kupelnick<sup>a</sup>, Priscilla Chew<sup>a</sup>, Joseph Lau<sup>a</sup>

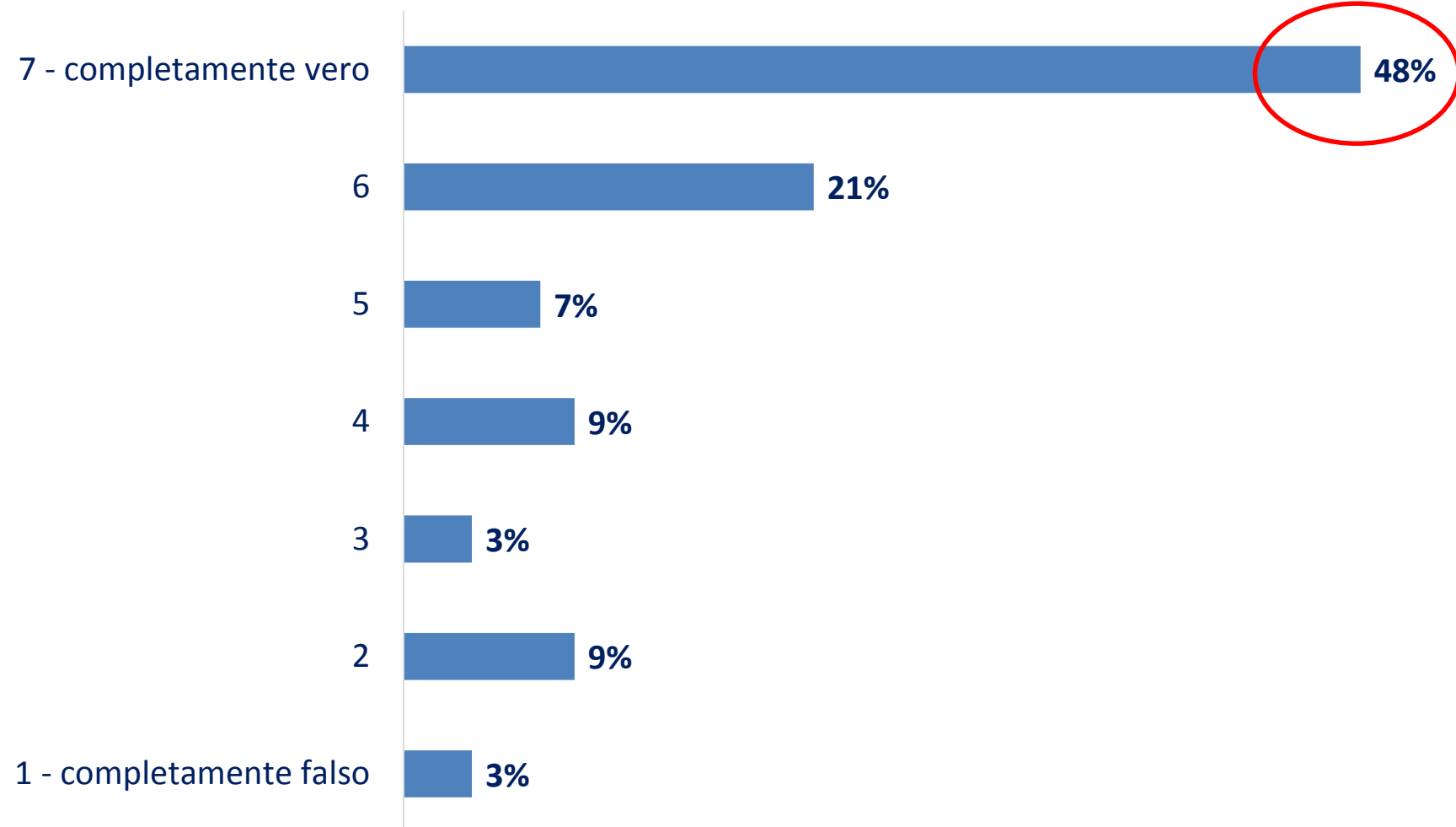
### Plasma Phospholipid Long-Chain Omega-3 Fatty Acids and Total and Cause-Specific Mortality in Older Adults: the Cardiovascular Health Study

Dariusz Mozaffarian, MD DrPH, Rozenn N. Lemaitre, PhD MPH, Irena B. King, PhD, Xiaoling Song, PhD, Hongyan Huang, PhD, Frank M. Sacks, MD, Eric B. Rimm, ScD, Molin Wang, PhD, and David S. Siscovick, MD MPH

→ Dati inconclusivi sulla prognosi e sulla riduzione della mortalità CV ed eventi non fatali

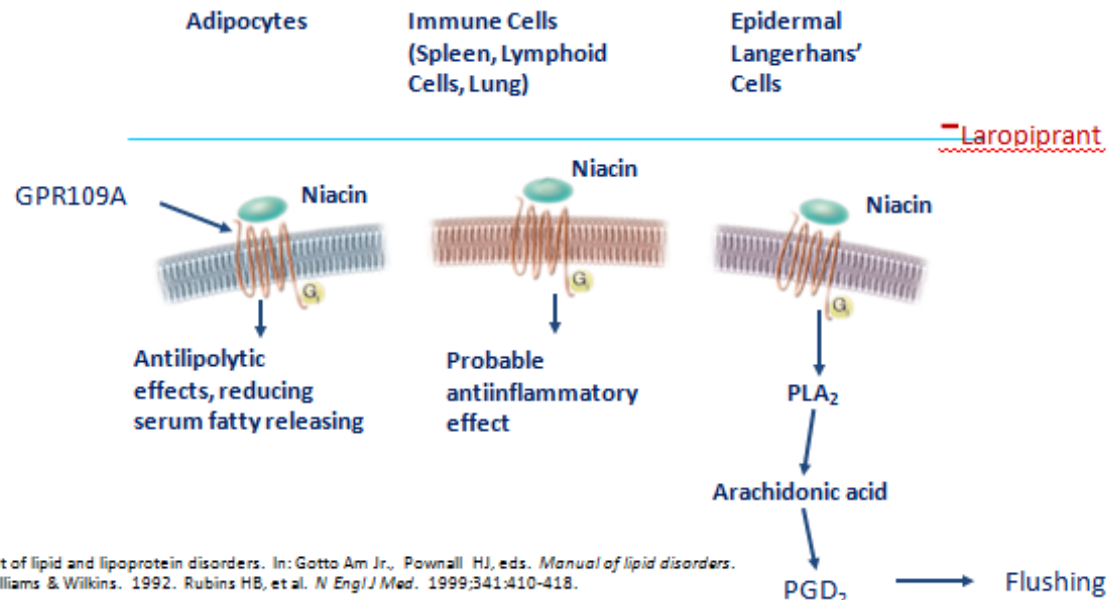
**L'FDA ha approvato la prescrizione di PUFA n-3 come aggiunta alla dieta per valori di TGs > 496 mg/dL. Il dosaggio raccomandato è da 2 a 4 gr/die.**

## Conosco poco l'acido nicotinico e non ho mai trattato pazienti con tale farmaco.



- First used as lipid-altering agent in 1955
- Broad spectrum of lipid effects\*
  - ↓LDL-C (15%–25%), ↑HDL-C (20%–35%)
  - ↓TG (20%–40%)

# Niacina ???



*European Heart Journal (2016)  
37, 2999–3058*

\*Management of lipid and lipoprotein disorders. In: Gotto Am Jr., Pownall HJ, eds. *Manual of lipid disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1992. Rubins HB, et al. *N Engl J Med*. 1999;341:410-418.

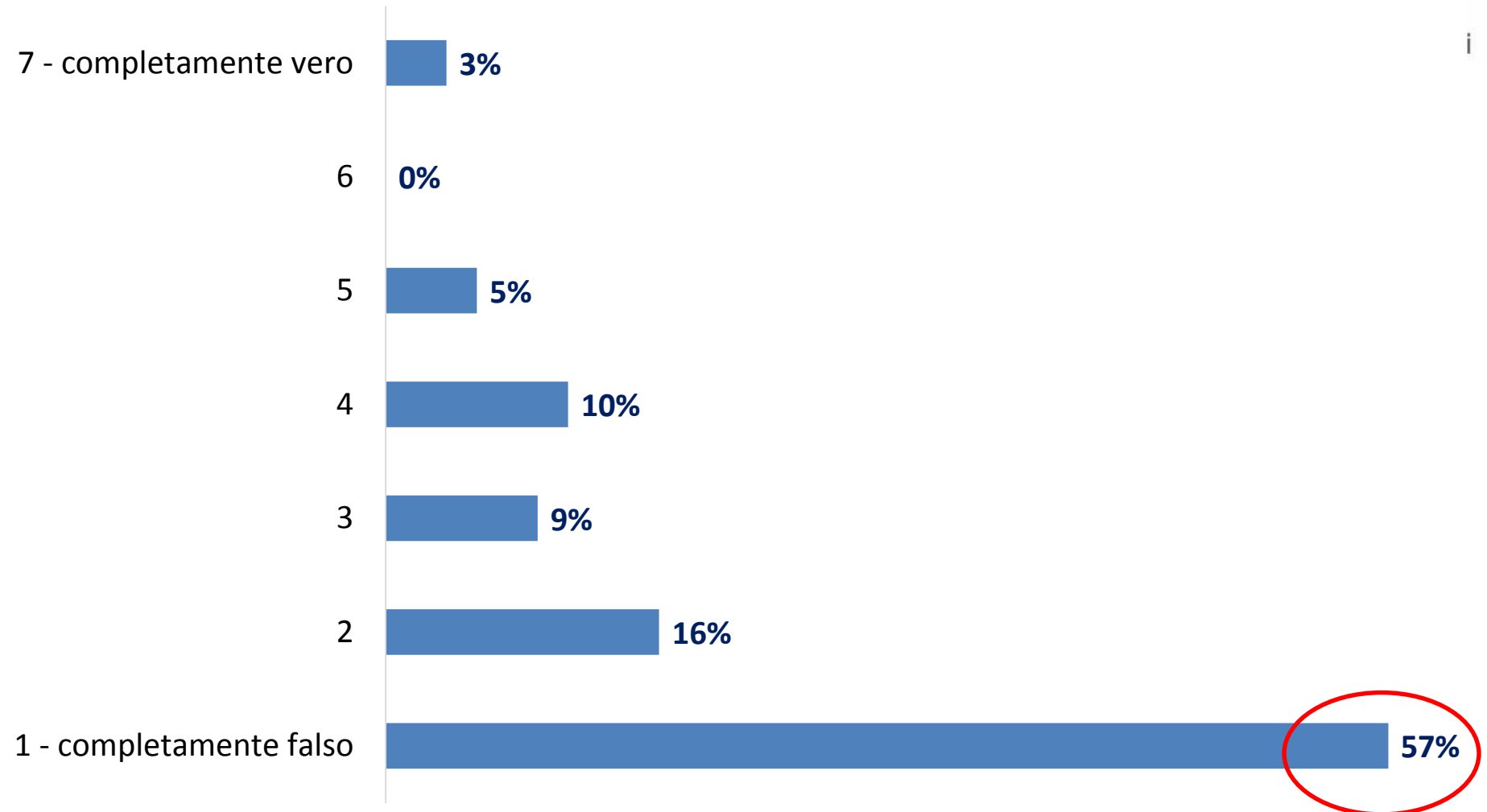
Nicotinic acid has broad lipid-modulating action, raising HDL-C in a dose-dependent manner by up to 25% and reducing LDL-C by 15–18% and TGs by 20–40% at the 2 g/day dose. Nicotinic acid is unique in lowering Lp(a) levels by up to 30% at this dose. After two large studies with nicotinic acid, one with extended-release niacin<sup>251</sup> and one with niacin plus laropiprant,<sup>252</sup> showed no beneficial effect, but rather an increased frequency of serious adverse effects, no medication containing nicotinic acid is currently approved in Europe. For the role of niacin in hypertriglyceridaemia, see section 7.6.

# **Dislipidemie familiari e nuovi farmaci ipolipemizzanti**

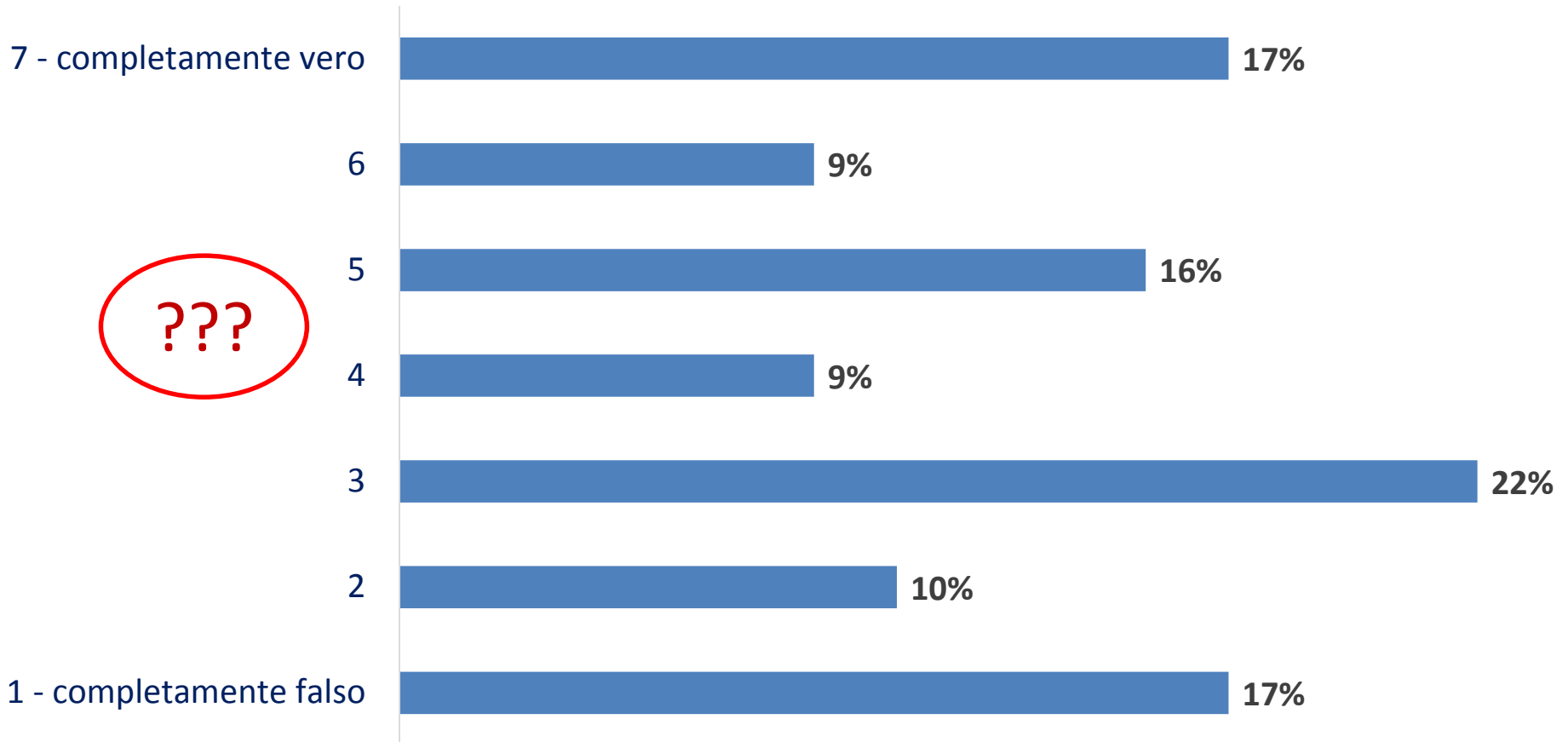




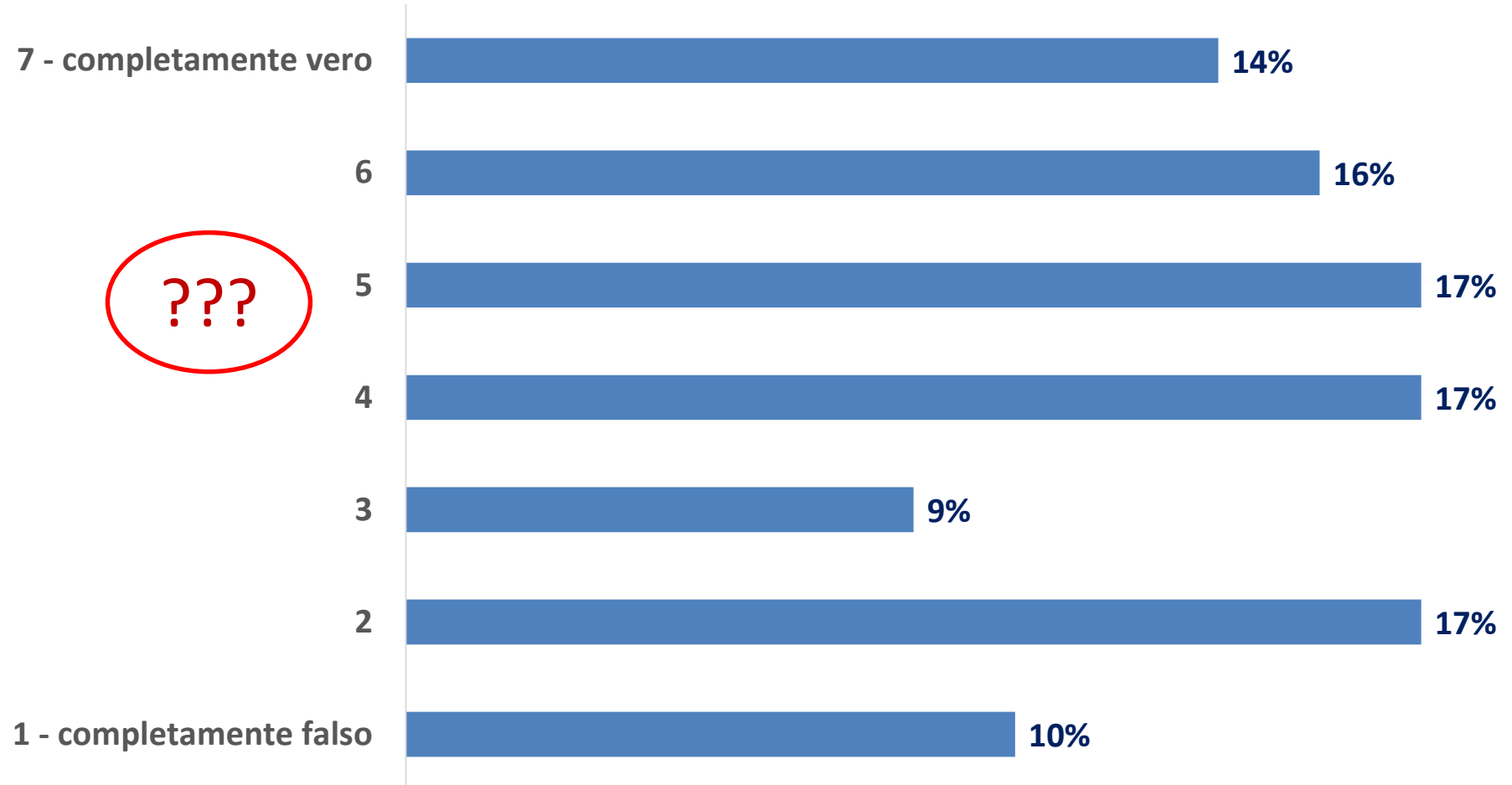
# Il MMG dovrebbe trattare le dislipidemie secondarie e lo Specialista le primarie.



# I pazienti con dislipidemia familiare sono pochi e le terapie a disposizione sono, comunque, efficaci.



# Con le terapie a disposizione è difficile trattare il paziente con ipercolesterolemia familiare.



**IPERLIPEMIA MISTA FAMILIARE** : diversi meccanismi genetici; prevalenza elevata: 1/100 , causa importante di patologia CV prematura. Definizione: elevati livelli di TG, Colesterolo LDL, storia familiare di CVD prematura.

**IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (FCH)**: riduzione dell'internalizzazione di LDL per deficit recettoriale

HeFH- Eterozigote: 50% dei recettori funzionanti; prevalenza: 1/500 sogg.sani; colesterolemia adulto: 280-500 mg/dl, bambino: 180-300 mg/dl

HoFH- Omozigote: assenza dei recettori; prevalenza 1/milione sogg.sani; colesterolemia adulto tra 600 e 1000 mg/dl

-STATINE

FH patients are recommended to be treated with intense-dose statin, often in combination with ezetimibe.

I

C

-EZETIMIBE

Treatment should be considered to aim at reaching an LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) or in the presence of CVD <1.8 mmol/L (70 mg/dL). If targets cannot be reached, maximal reduction of LDL-C should be considered using appropriate drug combinations.

IIa

C

- Inibitori PCSK9

Treatment with a PCSK9 antibody should be considered in FH patients with CVD or with other factors putting them at very high-risk for CHD, such as other CV risk factors, family history, high Lp(a) or statin intolerance.

IIa

C

In children, testing is recommended from age 5 years, or earlier if homozygous FH is suspected.

I

C

Children with FH should be educated to adopt a proper diet and treated with statin from 8–10 years of age. Targets for treatment should be LDL-C <3.5 mmol/L (135 mg/dL) at >10 years of age.

IIa

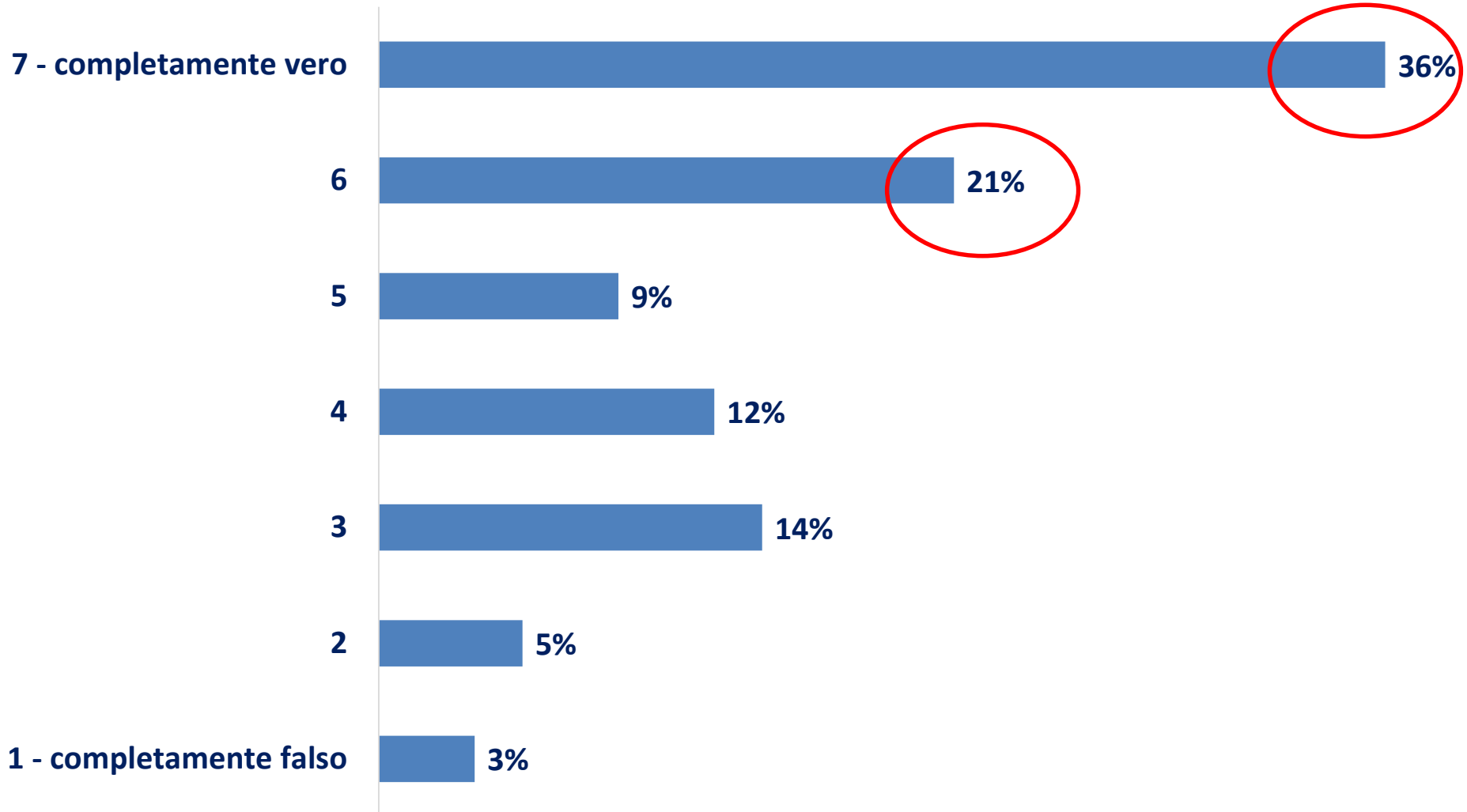
C

# Inibitori di PCSK9 : Indicazioni

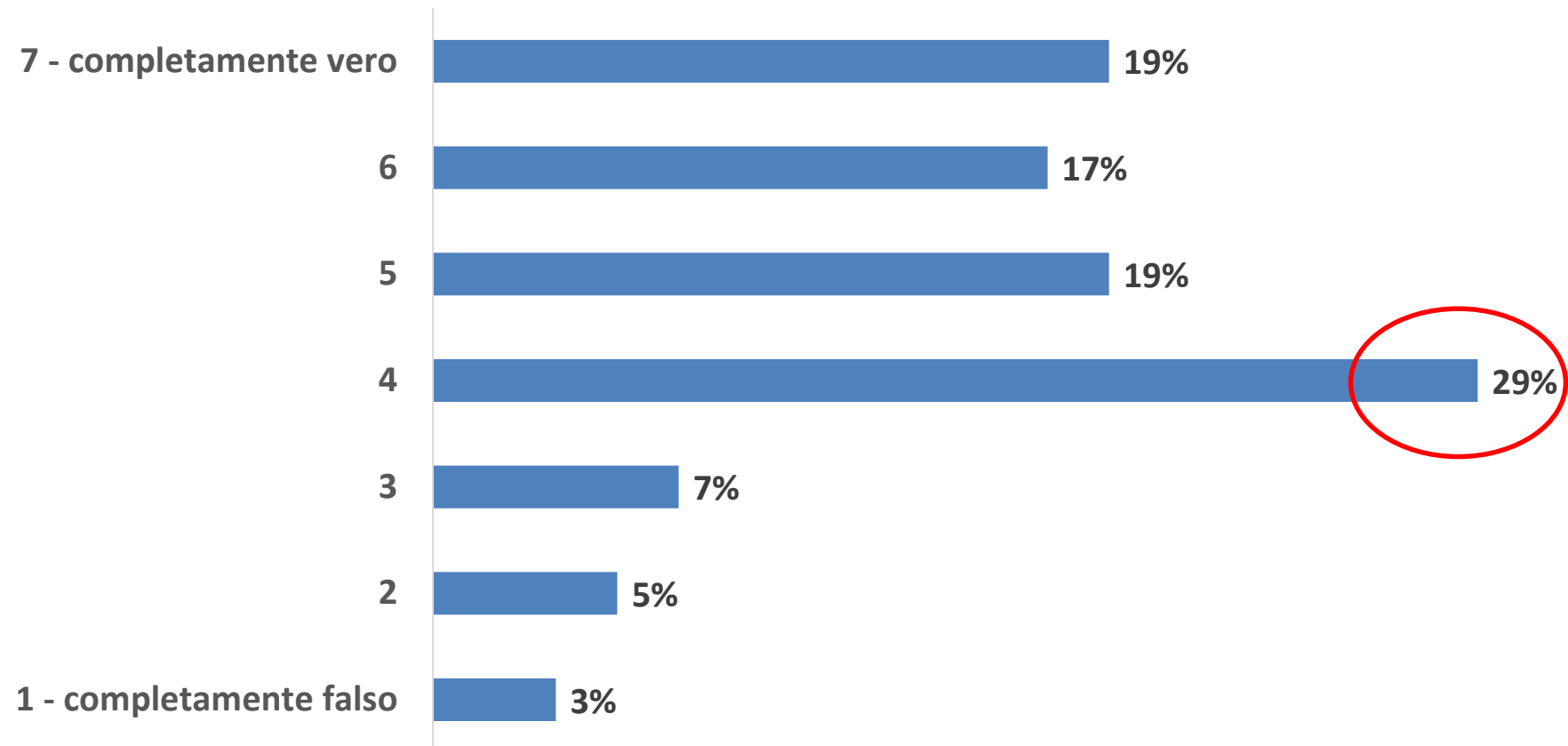
**Adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare o non familiare) o dislipidemia mista:**

- in combinazione alla statina o altri farmaci se NON è stato raggiunto il target
- da soli o in combinazione a ipolipemizzanti non statine, per i pazienti che sono intolleranti alle statine e in cui le statine sono controindicate

# La terapia con anticorpi monoclonali si conosce poco.

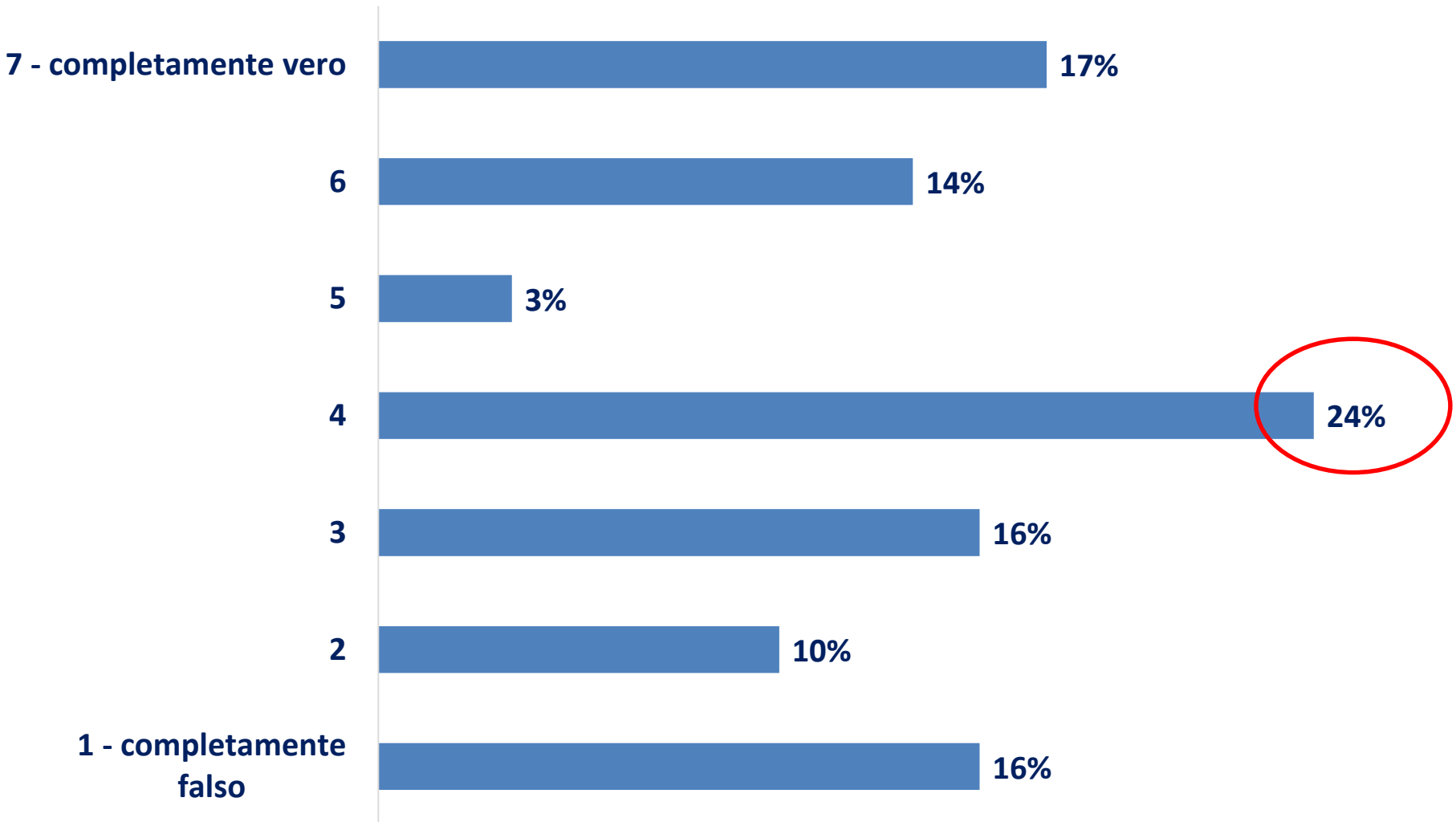


# L'attuale immissione sul mercato degli anticorpi monoclonali per l'ipercolesterolemia ha sensibilizzato i medici alla ricerca delle forme famigliari.

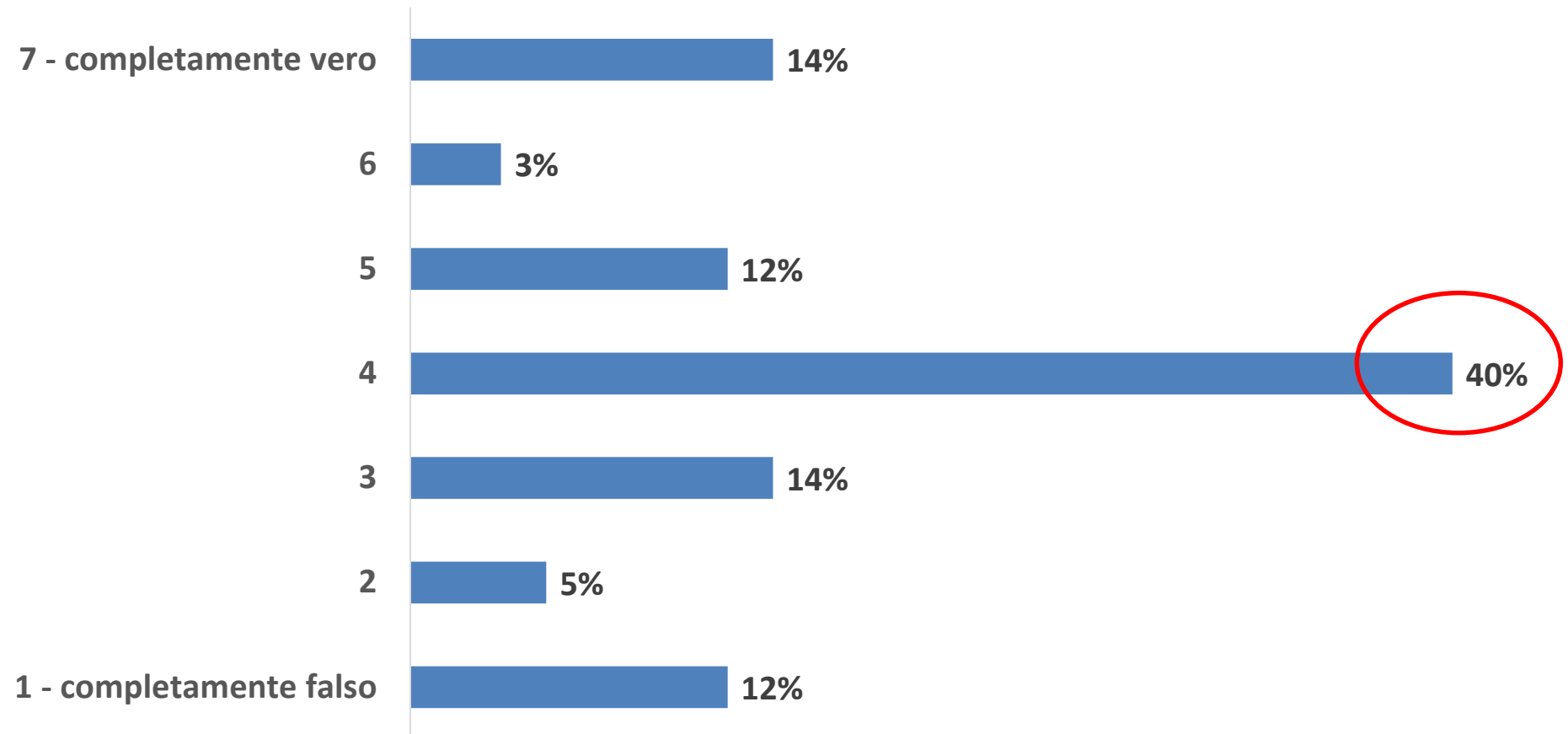




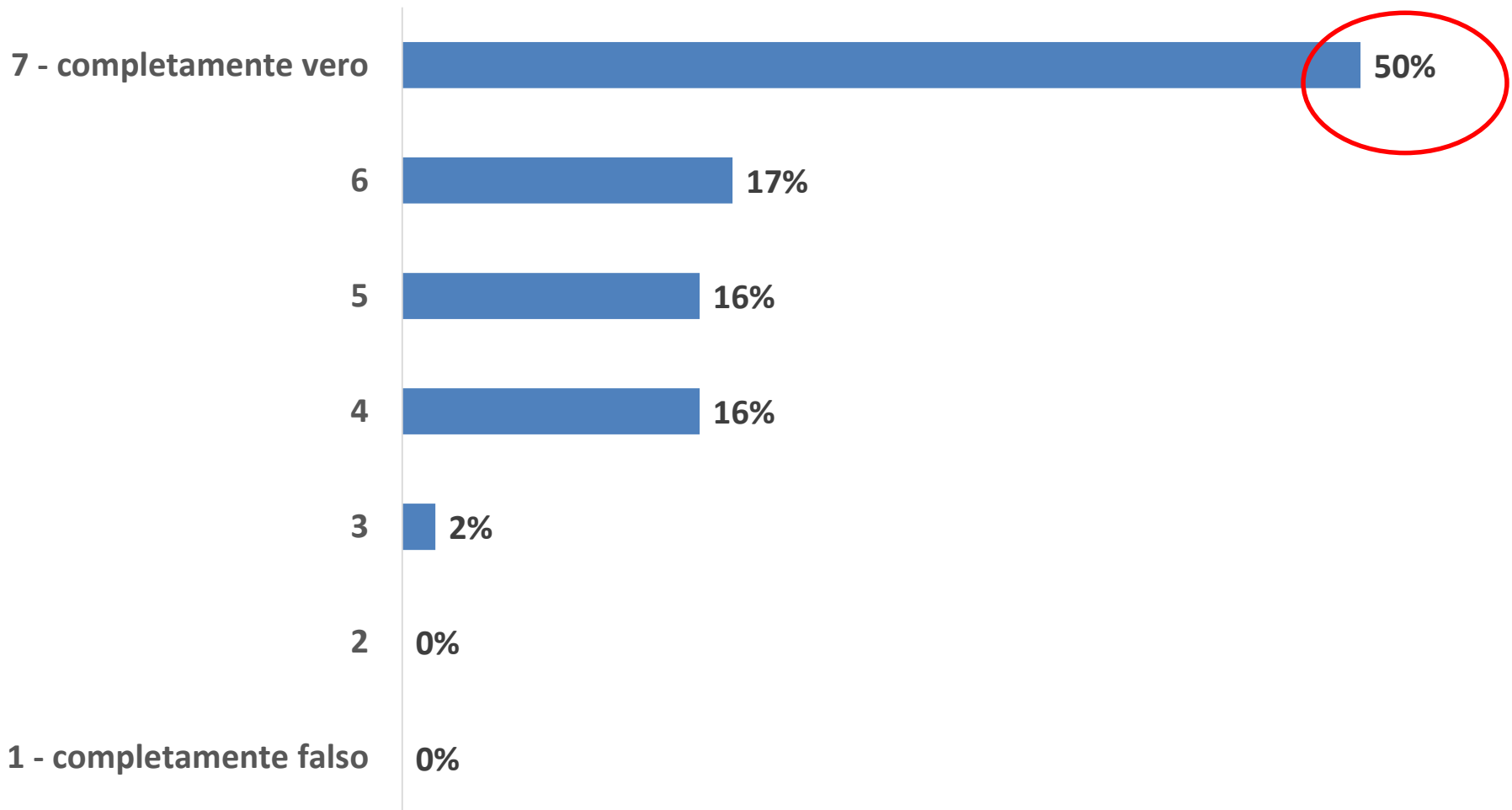
# La via di somministrazione di un farmaco non è un limite alla sua prescrizione.



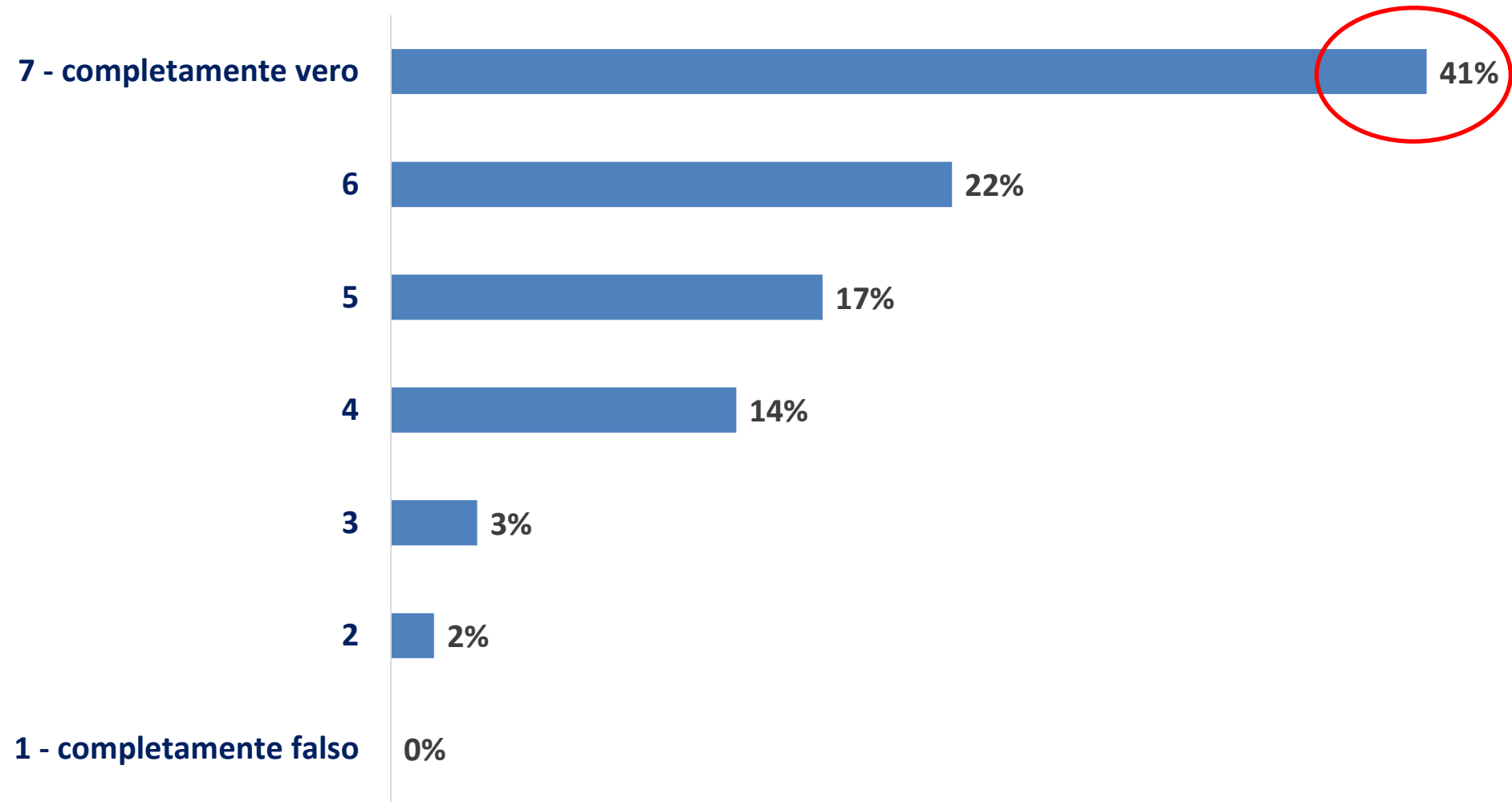
# L'associazione di statina ed anticorpo monoclonale comporta una gestione particolarmente complessa del paziente.



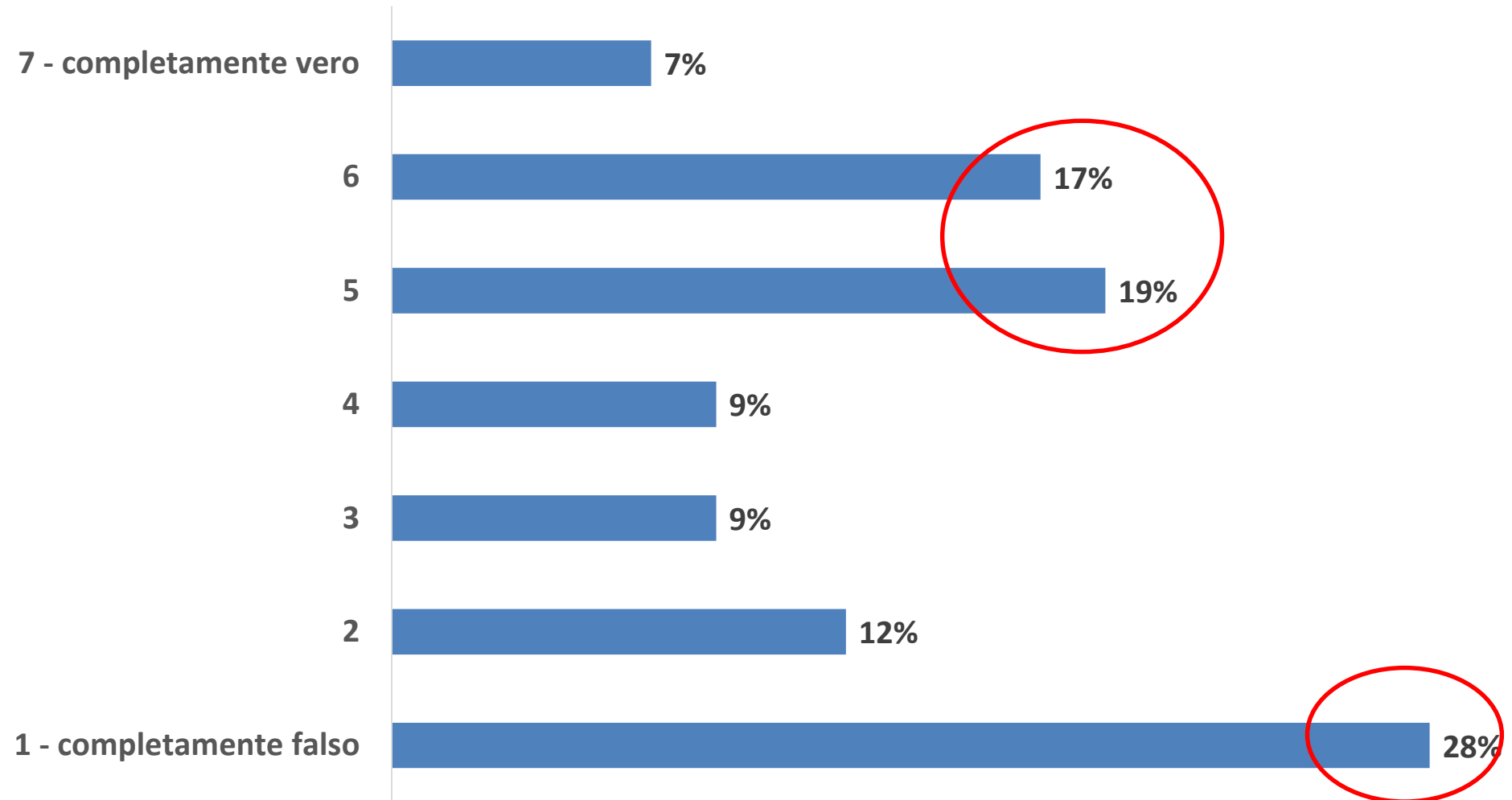
## Non è semplice prescrivere o trattare l'LDL-afèresi.



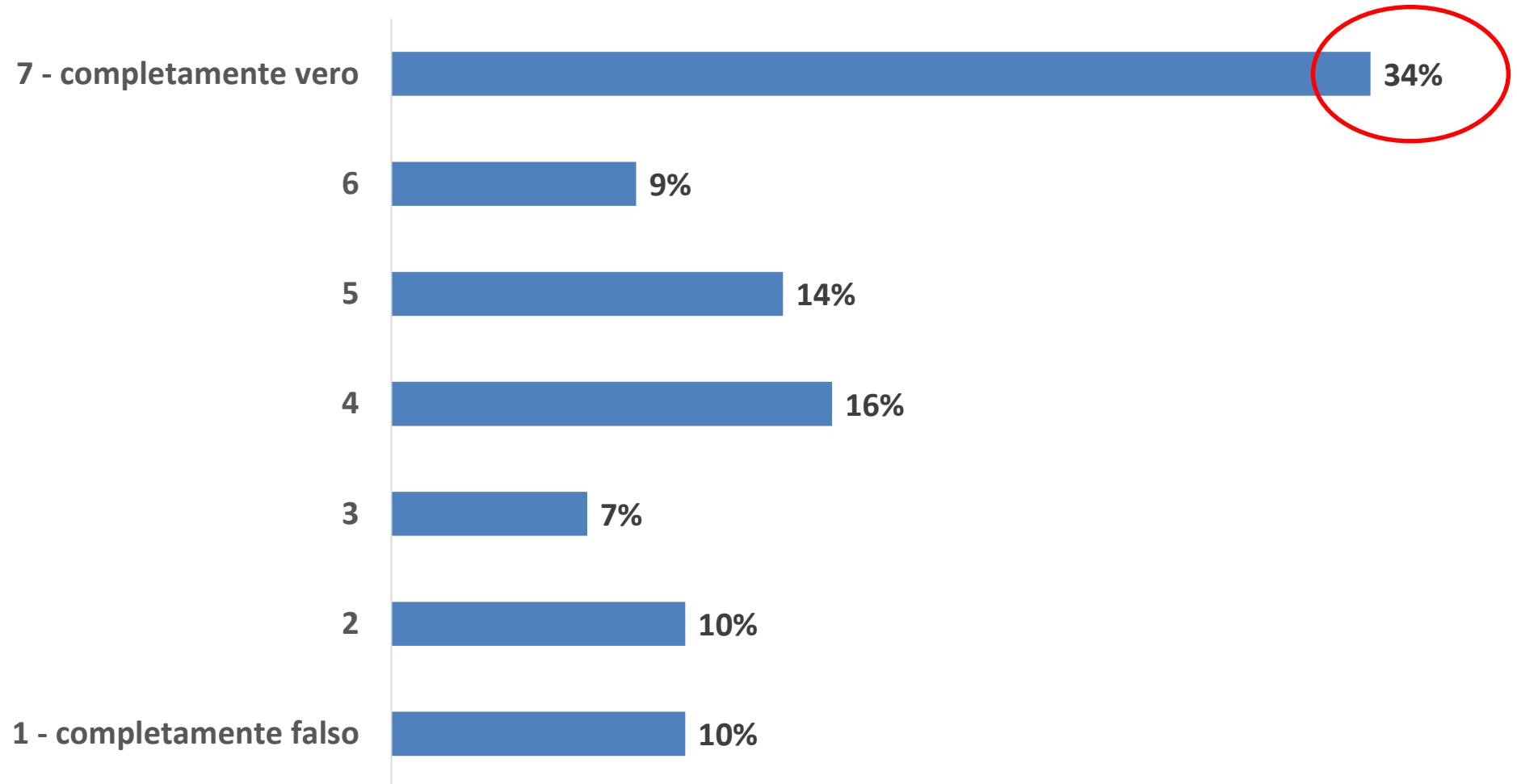
# Ritengo che LDL-aferesi avrà sempre meno prescrivibilità ora che esistono gli anticorpi monoclonali.



## Difficilmente inizio una nuova terapia appena uscita sul mercato.



# Il costo di una terapia non dovrebbe essere un ostacolo alla sua prescrizione.



# Cost-Effectiveness of prevention

## 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

## 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

- Prevention of CVD, either by lifestyle changes or medication, is cost-effective in many scenarios, including population-based approaches and actions directed at high-risk individuals.
- Cost-effectiveness depends on several factors, including baseline CV risk, cost of drugs or other interventions, reimbursement procedures, and uptake of preventive strategies.



**Grazie per la  
collaborazione**

Aggiornamenti  
in tema di

# TERAPIA CARDIOVASCOLARE

**04** Marzo 2017

Salò (BS)  
Hotel Conca d'Oro - via Zette 7

CON IL PATROCINIO DI



a cura dell'ARCA e MMG Lombardia









# Cost-Effectiveness of prevention

## 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

## 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

- Prevention of CVD, either by lifestyle changes or medication, is cost-effective in many scenarios, including population-based approaches and actions directed at high-risk individuals.
- Cost-effectiveness depends on several factors, including baseline CV risk, cost of drugs or other interventions, reimbursement procedures, and uptake of preventive strategies.

# FATTORI di RISCHIO CV , TABELLE del RISCHIO

## Very high risk :

- Malattia CV documentata (pregresso IMA, BPAC,PTCA, TIA, Ictus, PAD, PCI periferica,placche ATS significative all'ecografia vascolare
- Diabete mellito con danno d'organo (proteinuria per es) o associato a ipertensione, tabagismo, dislipidemia
- IRC severa (GFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- SCORE calcolato >0 = 10% per eventi fatali CV a 10 anni

## High Risk :

- Un singolo fattore di rischio MOLTO ELEVATO (Colesterolo >310 mg/dl), BP >180/110 mmHg
- Diabete mellito senza i fdr sopra elencati (anche DM tipo I)
- IRC moderata (GFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- SCORE calcolato tr 5 e 10% per eventi fatali CV a 10 anni

## Moderate Risk:

- SCORE tra 1 e 5% per eventi fatali a 10 anni

## Low Risk:

- SCORE < 1 % per eventi fatali a 10 anni

