

Padova

Sabato 27 settembre 2014

Pazienti ad alto rischio CV
Chi sono, quanti sono e perché facciamo
fatica a trattarli appropriatamente
(tra limiti terapeutici e folla di linee guida!)

Alberto Zambon
Università di Padova



Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010

Lancet 2012, 380:2197-223




1990

2010

Mean rank (95% UI)	Disorder	Disorder	Mean rank (95% UI)	% change (95% UI)
1.0 (1 to 2)	1 Lower respiratory infections	1 Ischaemic heart disease	1.0 (1 to 2)	29 (22 to 34)
2.0 (1 to 2)	2 Diarrhoea	2 Lower respiratory infections	2.0 (1 to 3)	-44 (-48 to -39)
3.4 (3 to 5)	3 Preterm birth complications	3 Stroke	3.2 (2 to 5)	19 (5 to 26)
3.8 (3 to 5)	4 Ischaemic heart disease	4 Diarrhoea	4.9 (4 to 8)	-51 (-57 to -45)
5.2 (4 to 6)	5 Stroke	5 HIV/AIDS	6.6 (4 to 9)	351 (293 to 413)
6.3 (5 to 8)	6 COPD	6 Low back pain	6.7 (3 to 11)	43 (34 to 53)
8.0 (6 to 13)	7 Malaria	7 Malaria	6.7 (3 to 11)	21 (-9 to 63)
9.9 (7 to 13)	8 Tuberculosis	8 Preterm birth complications	8.0 (5 to 11)	-27 (-37 to -16)
10.2 (7 to 14)	9 Protein-energy malnutrition	9 COPD	8.1 (5 to 11)	-2 (-8 to 5)
10.3 (7 to 15)	10 Neonatal encephalopathy*	10 Road injury	8.4 (4 to 11)	34 (11 to 63)
11.3 (7 to 17)	11 Low back pain	11 Major depressive disorder	10.8 (7 to 14)	37 (25 to 50)
11.8 (8 to 15)	12 Road injury	12 Neonatal encephalopathy*	13.3 (11 to 17)	-17 (-30 to -1)
12.9 (8 to 16)	13 Congenital anomalies	13 Tuberculosis	13.4 (11 to 17)	-19 (-34 to -6)
15.0 (8 to 18)	14 Iron-deficiency anaemia	14 Diabetes	14.2 (12 to 16)	69 (58 to 77)
15.2 (11 to 18)	15 Major depressive disorder	15 Iron-deficiency anaemia	15.2 (11 to 22)	-3 (-6 to -1)
15.3 (3 to 36)	16 Measles	16 Neonatal sepsis	15.9 (10 to 26)	-3 (-25 to 27)
15.4 (8 to 24)	17 Neonatal sepsis	17 Congenital anomalies	17.3 (14 to 21)	-28 (-43 to -9)
17.3 (15 to 19)	18 Meningitis	18 Self-harm	18.8 (15 to 26)	24 (0 to 42)
20.0 (17 to 23)	19 Other musculoskeletal disorders	19 Other musculoskeletal disorders	24.4 (20 to 27)	-22 (-32 to -12)
20.7 (18 to 24)	20 HIV/AIDS	20 HIV/AIDS	32 Drowning	
21.1 (18 to 25)	21 Neck pain	21 Neck pain	56 Measles	
23.1 (19 to 28)	22 Tuberculosis	22 Tuberculosis		
24.1 (21 to 28)	23 Self-harm	23 Self-harm		
25.1 (20 to 31)	24 Neck pain	24 Neck pain		
25.3 (18 to 34)	25 Neck pain	25 Meningitis	24.4 (20 to 27)	-22 (-32 to -12)
	29 Other musculoskeletal disorders	29 Other musculoskeletal disorders		
	33 HIV/AIDS	33 HIV/AIDS		

“Coronary heart disease is now the leading cause of death worldwide; it is on the rise and has become a true pandemic that respects no borders” Statement posted on the WHO website 2010)
 European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701

LDL-C Goals for Lipid Lowering Therapy are Tailored to Cardiovascular Risk-

CV Risk	Low	Moderate	High	Very High
Europe 	<160 mg/dl (4 mmol/L)	< 115 mg/dL (3 mmol/L)	< 100 mg/dL (2.5 mmol/L)	< 70 mg/dL (1.8 mmol/L) and/or 50% reduction
Australia/ NZ 	< 100 mg/dL (2.5 mmol/L)	< 100 mg/dL (2.5 mmol/L)	< 80 mg/dL (2 mmol/L)	
Canada 	≥ 50% decrease	< 80 mg/dL (2 mmol/L) or ≥ 50% decrease	< 80 mg /dL (2 mmol/L) or ≥ 50% decrease	



ATP III. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143-421.
 Reiner Z et al. *Eur Heart J*. 2011; 32 :1769-1818.
 Genest J et al. *Can J Cardiol*. 2009; 25(10): 567-79.
 Tonkin A et al. *Heart Lung Circ*. 2005; 14(4): 275-91.

Canadian Journal of Cardiology 29 (2013) 151–167

Pazienti ad Alto Rischio Cardiovascolare

✓ Alto rischio CV: Chi sono?

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 mesi^o, 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).

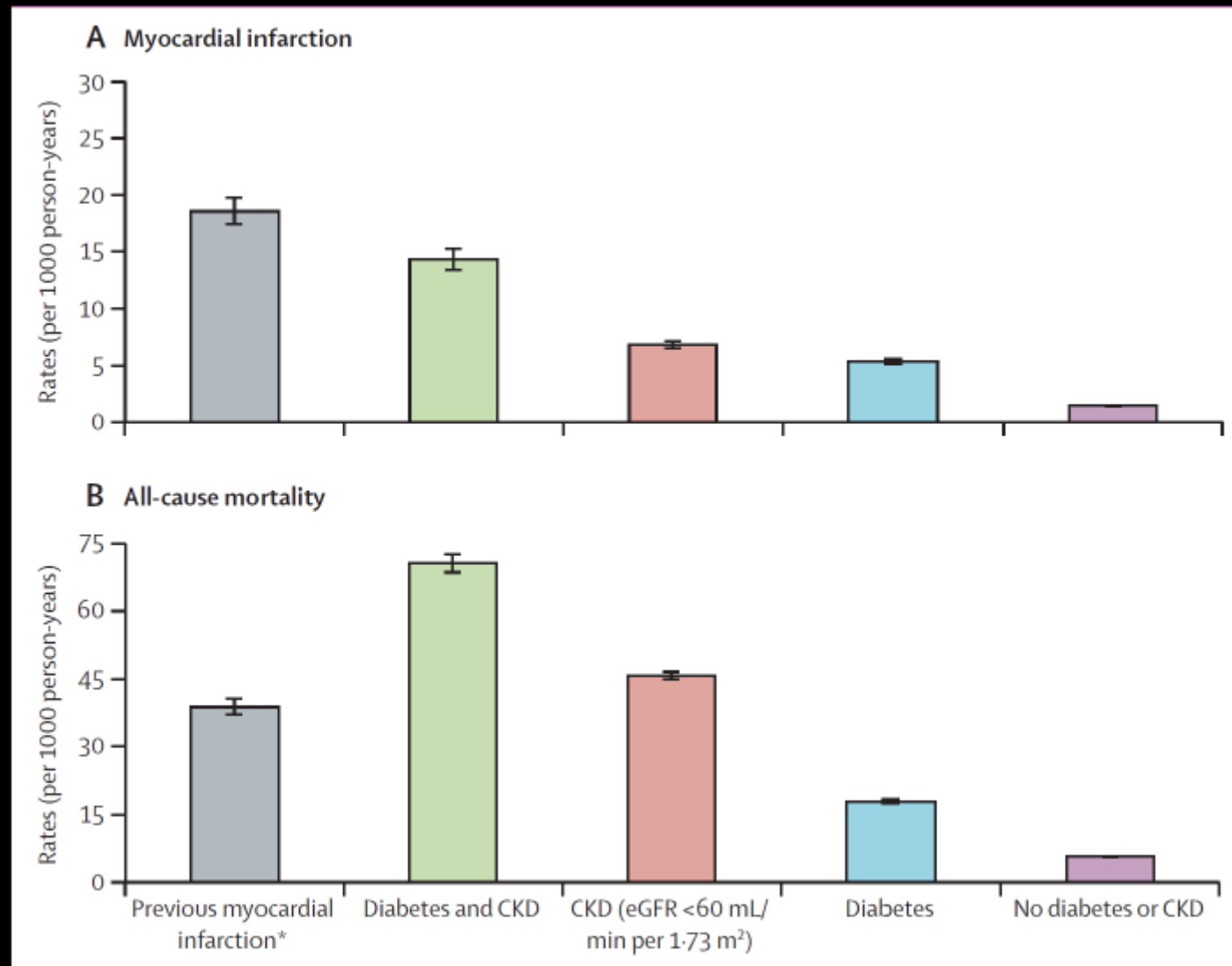
(^o)La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio medio-alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL e in quelli a rischio alto con livelli di C-LDL >100 mg/dL.

(*) 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).

Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those in diabetes: a population level cohort study (the Alberta Kidney Disease Network)



Tonelli M et al Lancet 2012 Jun 18 (e-pub ahead of print)

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 mesi^o, 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

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).

(^o)La terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pazienti a rischio moderato-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).

Ipercolesterolemia Familiare (FH)

Patologia Genetica Clinicamente Riconoscibile

- Patologia genetica, autosomica dominante¹
- Comunemente dovuta a mutazioni del gene per il **recettore** delle **LDL**^{2,3} che conduce a ridotta delle LDL nel plasma¹
 - Altre mutazioni note includono i geni per **Apo B** e **PCSK9**
- Manifestazioni cliniche^{1,2}
 - **Grave ipercolesterolemia** da accumulo di LDL
 - Accumulo di colesterolo nei tendini (**xantomi**), pelle ed occhi (**xantelasmi**, **gerontoxon**)
 - Evidenza di **patologia cardiovascolare precoce**

1. Marais AD. *Clin Biochem Rev.* 2004;25:49-68.

2. Mahley RW, et al. In: *Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology.* 2008.

3. Rader DJ, et al. *J Clin Invest.* 2003;111:1795-1803.

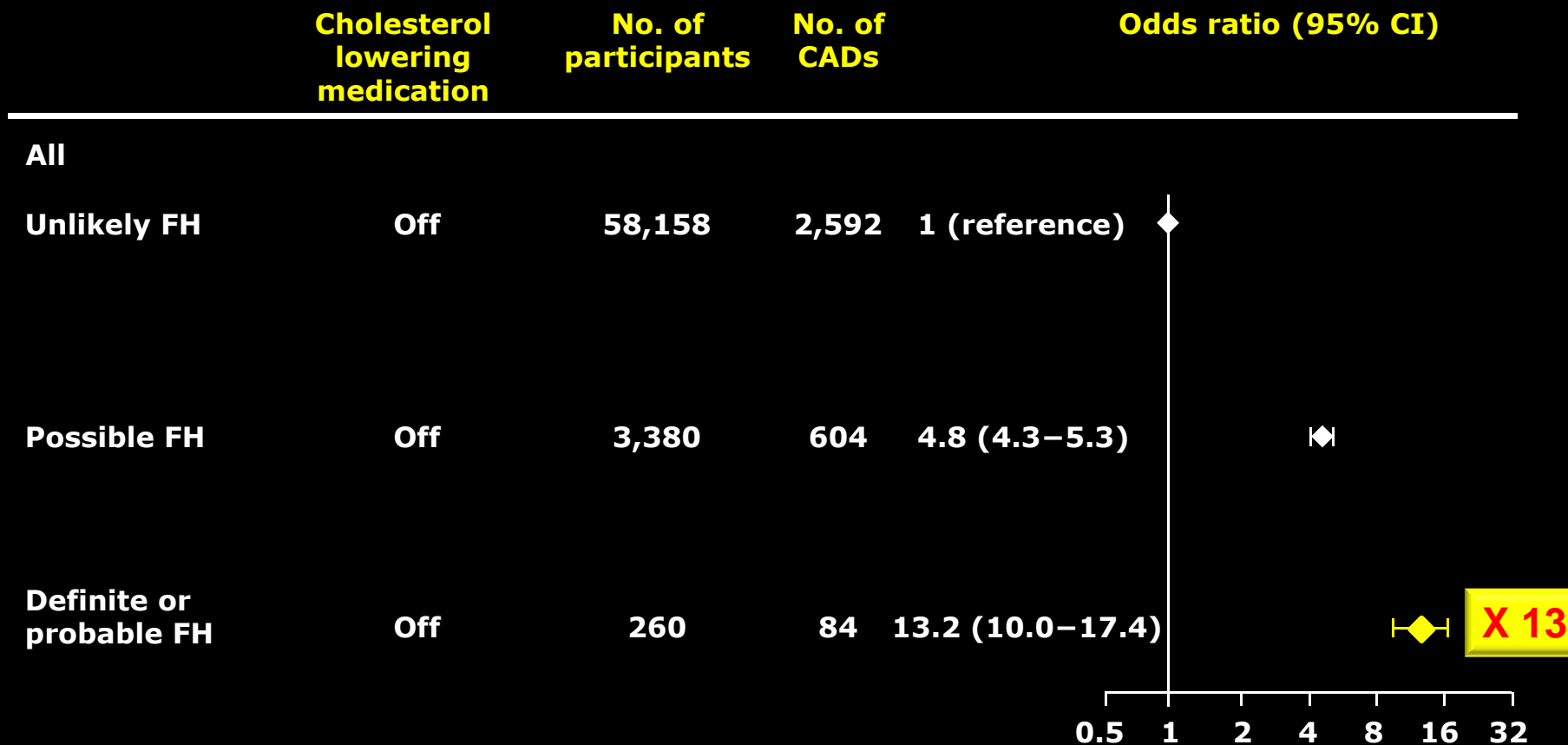
Plasma cholesterol levels in normal and familial hypercholesterolemic individuals

	Plasma cholesterol
Normal	150-200 mg/dl
FH Heterozygote	300-580 mg/dl
FH Homozygote	600-1000 mg/dl

Ipercolesterolemia Familiare - FH



Risk of CAD as a Function of the DLCN Criteria for a Diagnosis of FH in Individuals Off Lipid-lowering Medication from the General Population



If untreated, men and women with heterozygous FH typically **develop CHD before age 50 and 55 respectively**

Consensus Statement of the EAS, European Heart Journal e-pub August 15, 2013

Benn M et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 3956–3964

Pazienti ad Alto Rischio Cardiovascolare

- ✓ Alto rischio CV: Chi sono?
- ✓ Alto rischio CV: Quanti sono?

Classificazione dei soggetti dello studio CHECK in base al rischio cardiovascolare

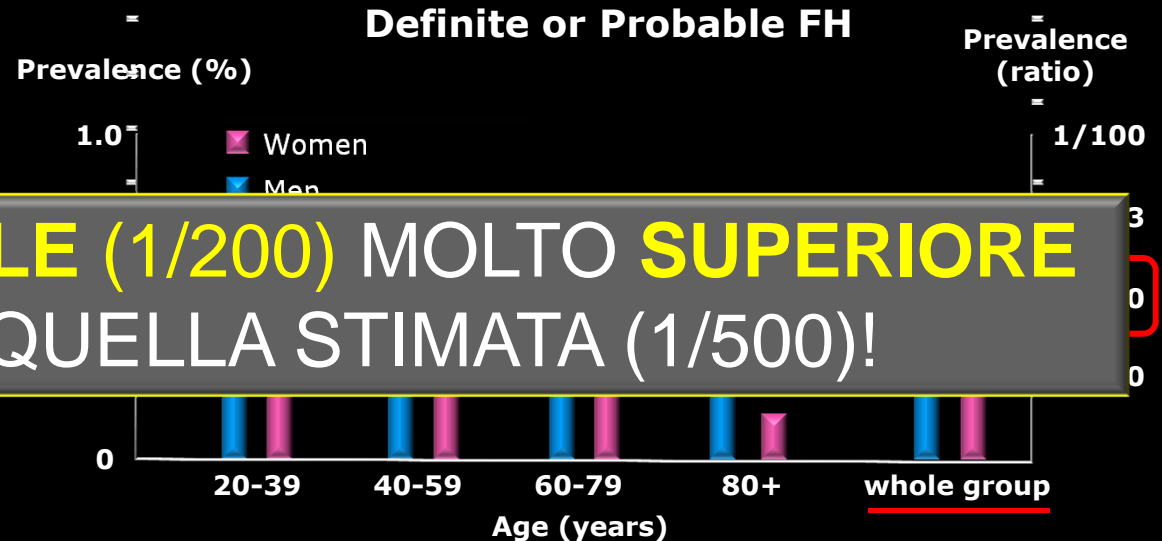
- Studio trasversale su un campione rappresentativo della popolazione italiana adulta, 5458 individui (40 - 79 anni, maschi e femmine), >450 ambulatori di medicina generale: distribuzione rischio CV, LDL-C targets

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

Circa 25% della popolazione Italiana a rischio CV alto o molto alto

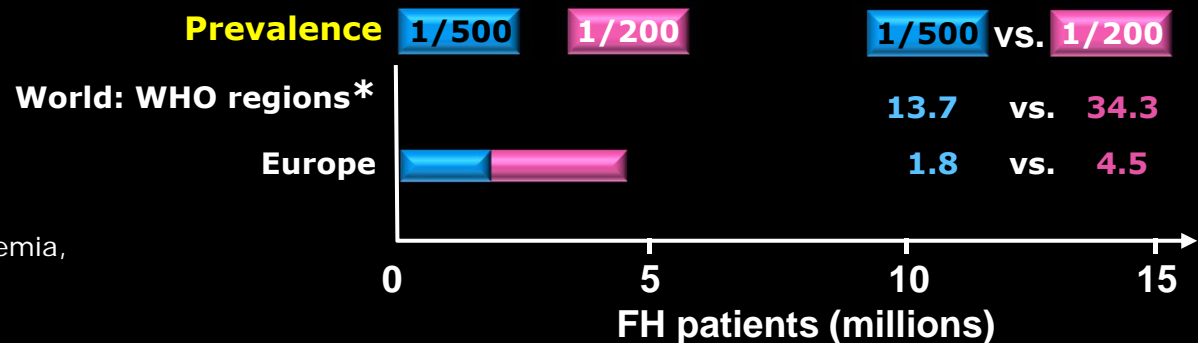
Prevalence of Definite or Probable FH According to the DLCN* Criteria

Copenhagen General Population Study by 20-year age class and gender based on 69.016 individuals. (Benn et al. JCEM 2012;97:3956-64)



PREVALENZA REALE (1/200) MOLTO SUPERIORE RISPETTO A QUELLA STIMATA (1/500)!

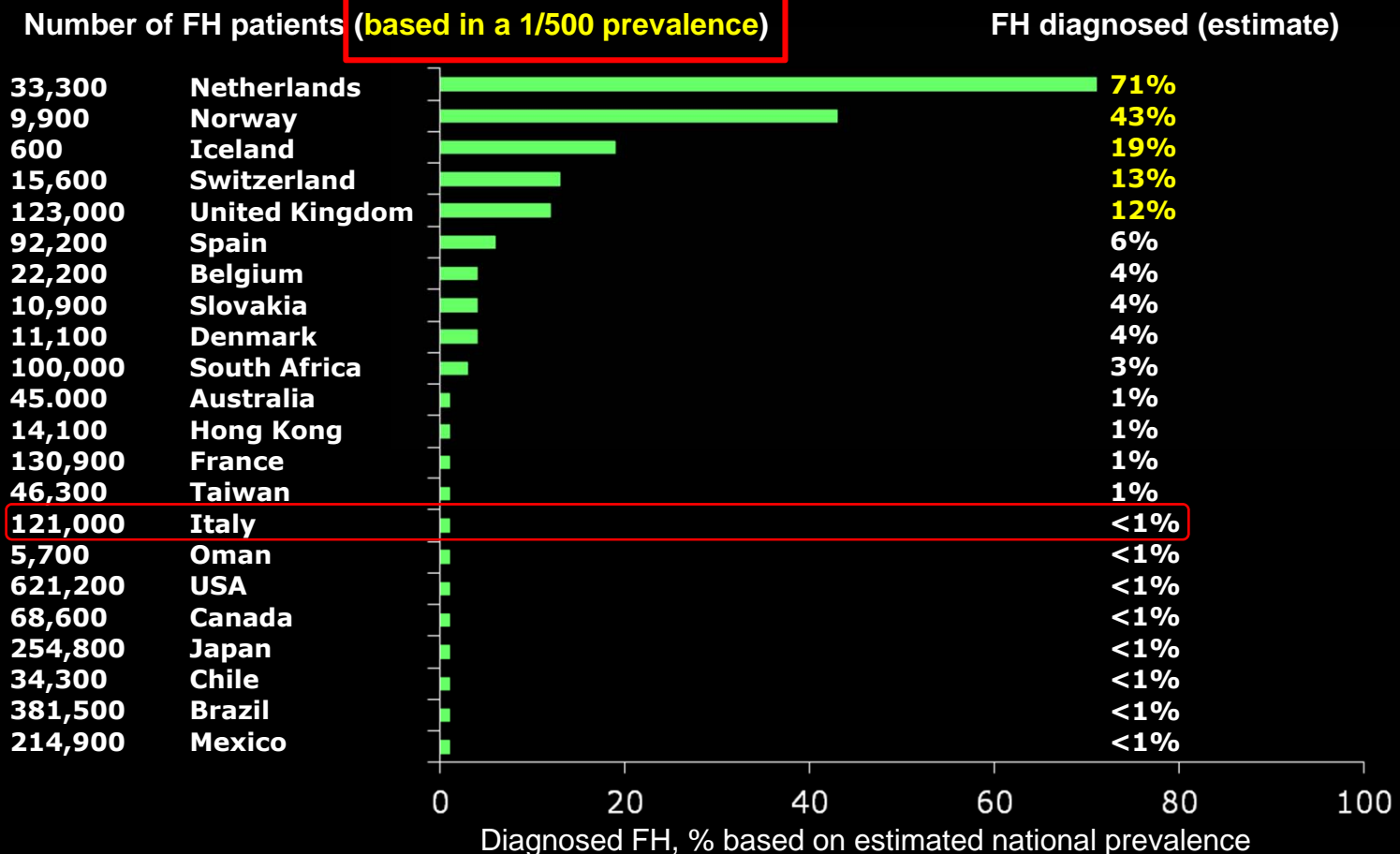
Estimated number of HeFH with a prevalence of 1/500¹ of the general population and with the observed prevalence of 1/200 in the Danish population²



¹Goldstein JK et al. Familial Hypercholesterolemia, McGraw-Hill 2001; 2863-2913;
²Benn et al. JCEM 2012;97:3956-64

* **In Italia 250.000-300.000 pazienti con FH; in Veneto 25.000**

Familial Hypercholesterolaemia: Under-diagnosed and Undertreated

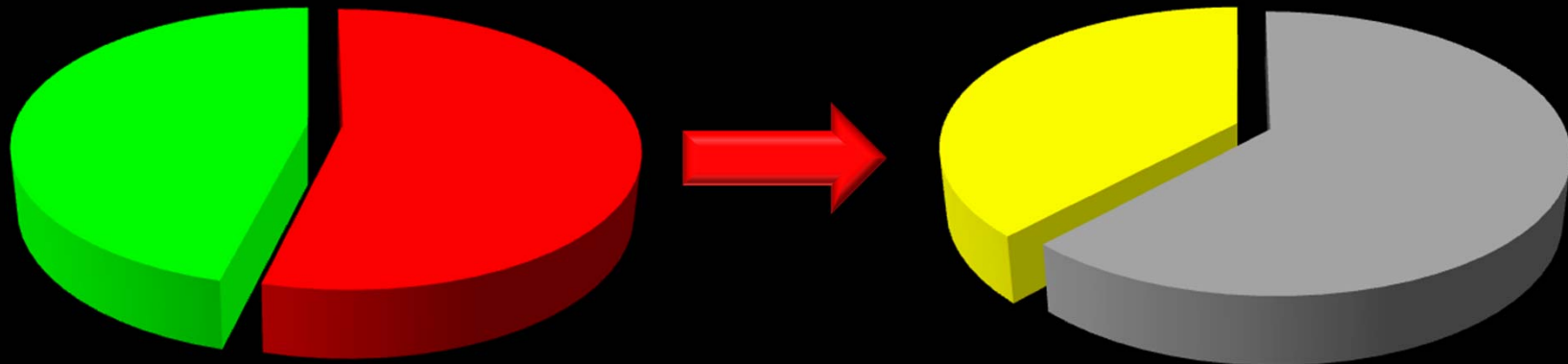


A New Model of Care for Familial Hypercholesterolaemia: What is the Role of Cardiology?

Gerald F. Watts^{a,*}, David R. Sullivan^b, Frank M. van Bockxmeer^c, Nicola Poplawski^d, Ian Hamilton-Craig^e, Peter M. Clifton^f, Richard C. O'Brien^g, Warrick Bishop^h, Peter M. Georgeⁱ, Christopher Semsarian^j and Andrew Tonkin^k, for the Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network

1334 patients with premature* CAD admitted to a Department of Cardiology

- Definite or probable FH 54%
- Possible or unlikely FH 46%
- On statin therapy 38%
- Not on statin therapy 62%



*CAD <55 year in men, <60 year in women

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote

Criteri per la Diagnosi del Dutch Lipid Clinic Network

		Punti
Storia familiare		
a) Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)		1
b) Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/L (≥310 mg/dL) (o >95° percentile del Paese)		1
c) Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale		2
d) Bambini <18 anni con colesterolo >6 mmol/L (≥230 mg/dL) (o >95° percentile del Paese)		2
Storia clinica		
a) Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)		2
b) Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)		1
Esame fisico		
a) Xantoma tendineo		6
b) Arco corneale in un soggetto con <45 anni		4
Risultati biochimici (colesterolo LDL)	>8,5 mmol/L (>325 mg/dL)	8
	6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
	5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
	4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analisi del DNA		
a) Mutazione causative nota nei geni		8
Diagnosi "certa" con un punteggio >8 punti. Diagnosi "probabile" con un punteggio tra 6 e 8 punti. Diagnosi "possibile" con un punteggio tra 3 e 5 punti. Diagnosi "improbabile" con un punteggio tra 0 e 2 punti.		

Pazienti ad Alto Rischio Cardiovascolare

- ✓ Alto rischio CV: Chi sono?
- ✓ Alto rischio CV: Quanti sono?
- ✓ Alto rischio CV: terapia efficace?

Efficacia delle riduzioni del LDL-C: meta-analisi dei dati su 170 000 Partecipanti in 26 trials clinici randomizzati

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration

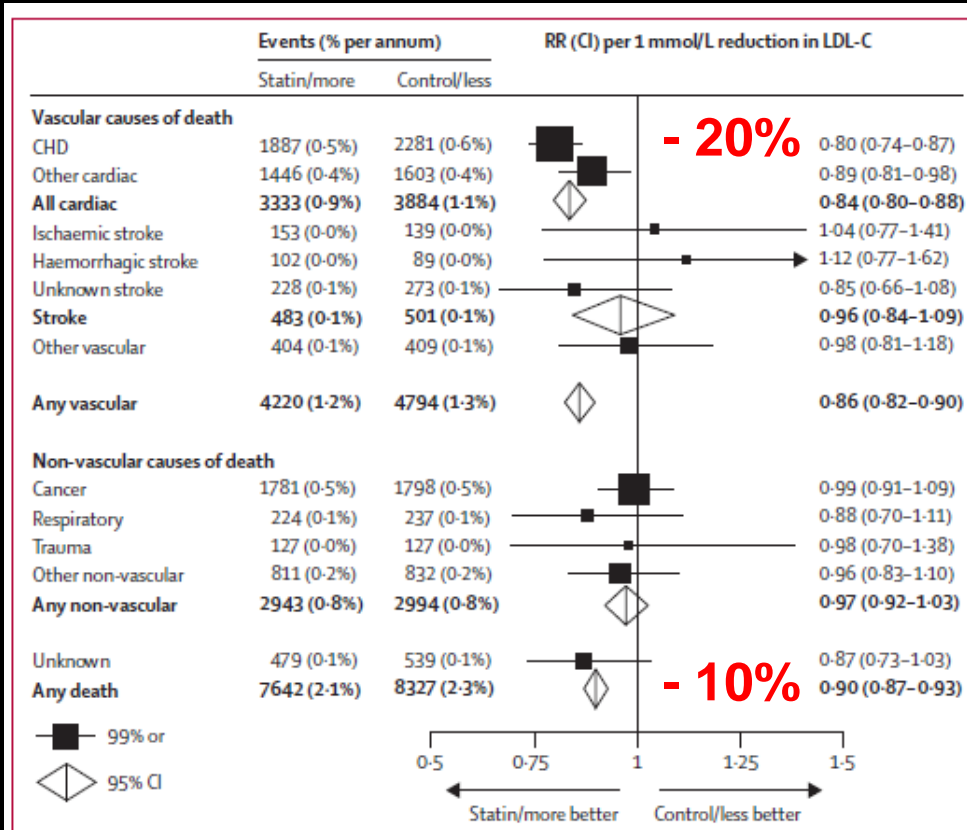


Figure 5: Effects on cause-specific mortality per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol
 Rate ratios (RRs) are plotted for each comparison of first event rates between treatment groups and are weighted per 1.0 mmol/L LDL cholesterol (LDL-C) difference at 1 year. RRs are shown with horizontal lines denoting 99% CIs or with open diamonds showing 95% CIs. CHD=coronary heart disease.

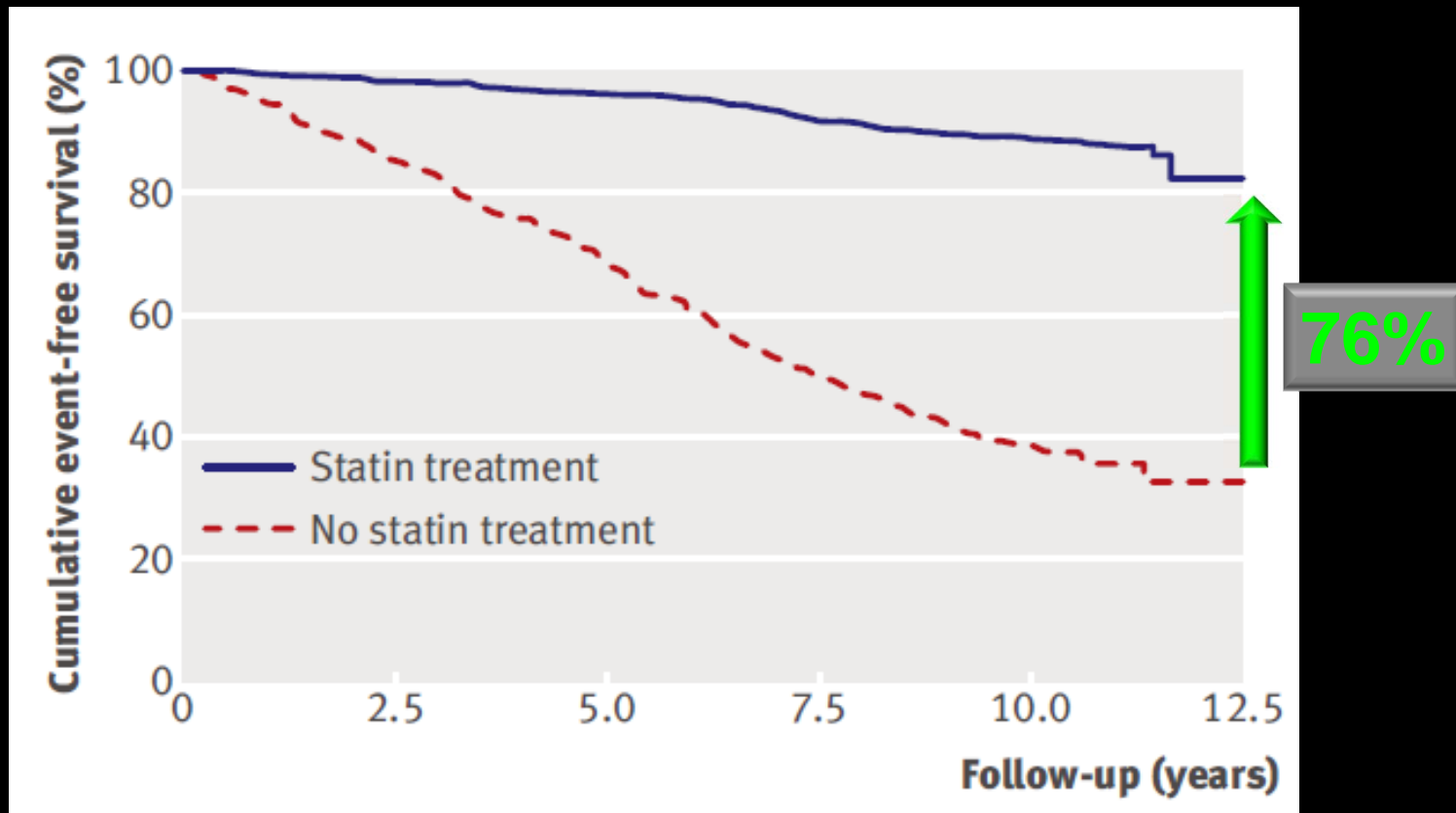
Mortalità per tutte le cause: -10%
 ogni 39 mg/dl di LDL-C (p<0.0001)

Mortalità coronarica: - 20%
 ogni 39 mg/dl di LDL-C (p<0.0001)

Nessun incremento di mortalità per cause non vascolari

I benefici erano evidenti e simili in soggetti con
 - terapia statinica ad alte dosi vs convenzionale
 - terapia convenzionale vs placebo

Cumulative coronary heart disease-free survival among patients with familial hypercholesterolaemia according to statin treatment (P<0.001 for difference)

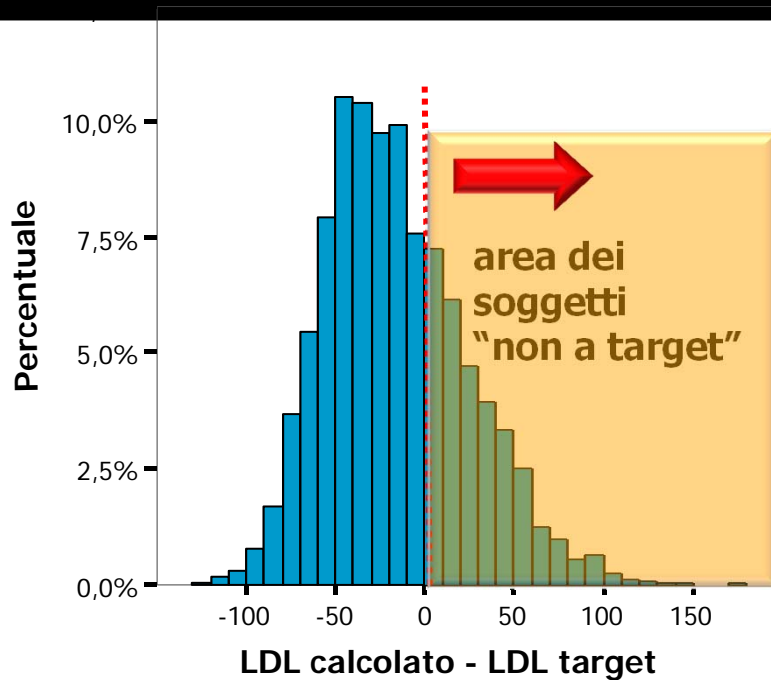


- In FH, the absolute risk of first onset of coronary heart disease was **11/1000** person year in **statin** treated patients compared with **119/1000** person year in **untreated** patients.
- After adjustment for year of birth and sex, statin treated patients had a **76% reduction in risk of coronary heart disease** compared with untreated patients

Pazienti ad Alto Rischio Cardiovascolare

- ✓ Alto rischio CV: Chi sono?
- ✓ Alto rischio CV: Quanti sono?
- ✓ Alto rischio CV: terapia efficace?
- ✓ **Perché facciamo fatica a trattarli?**

Distribuzione delle "distanze dal target" per LDL-C nel campione CHECK



- **68.3%** con LDL-C pari o inferiore al loro target
- **31.7%** con LDL-C **più' elevato** del loro target
- La grande maggioranza dei pazienti non a target è a **rischio CV alto o molto alto**

Pazienti con diabete tipo 2:

LDL target SI

20.1%

LDL target NO

79.9%

Pazienti in prevenzione secondaria:

14.7%

85.3%

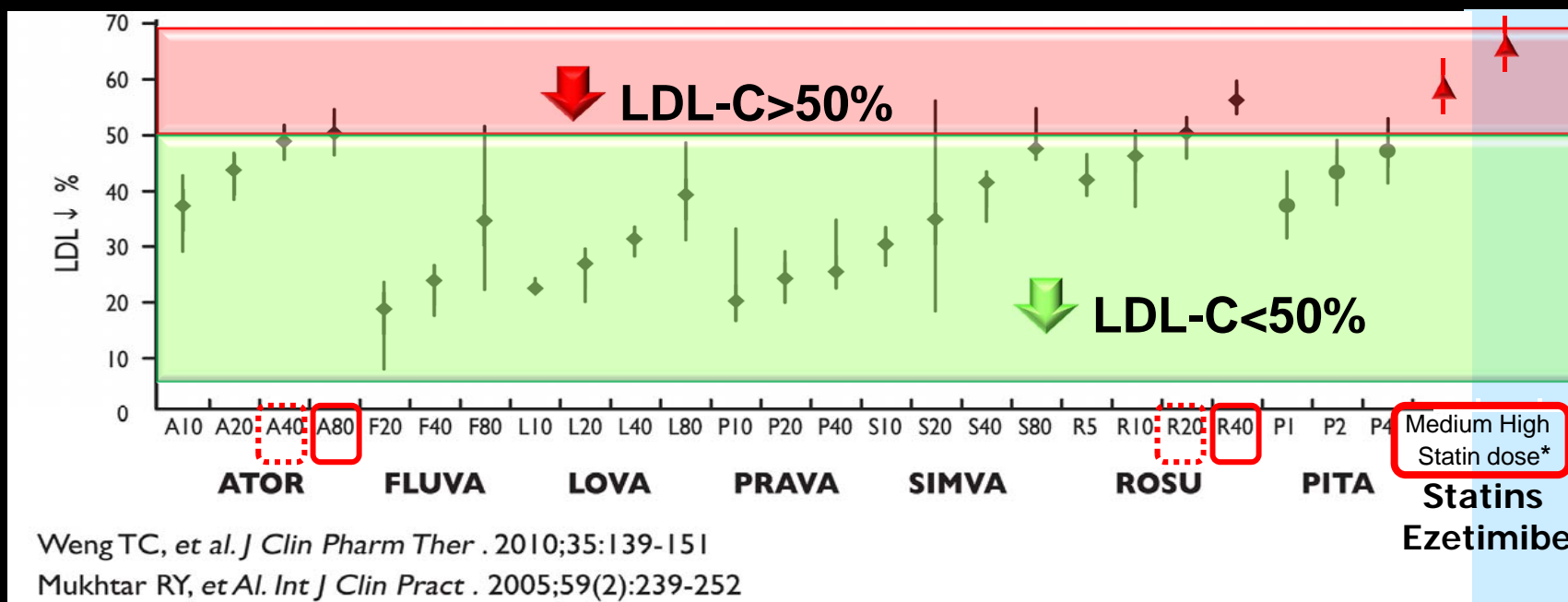
**Trattamento ipocolesterolemizzante in Italia
sulla base del target di LDL-C, tra i soggetti ad alto o altissimo
rischio CV di età compresa tra 40 e 79 anni
(n=7,047 milioni di soggetti*)**

- Tra i pazienti ad alto o altissimo rischio, i **farmaci a maggiore efficacia** sono necessari per portare a target **quasi 6 pazienti su 10**
- **Quasi 3 su 10**, in particolare, necessitano farmaci in grado di **ridurre LDL-C almeno del 50%**
- **Solo 1 paziente FH su 20** trattato a target

* Estrapolazione dallo studio CHECK

Poli A. et al. Pharmacol Res. 2011 Oct;64(4):393-6

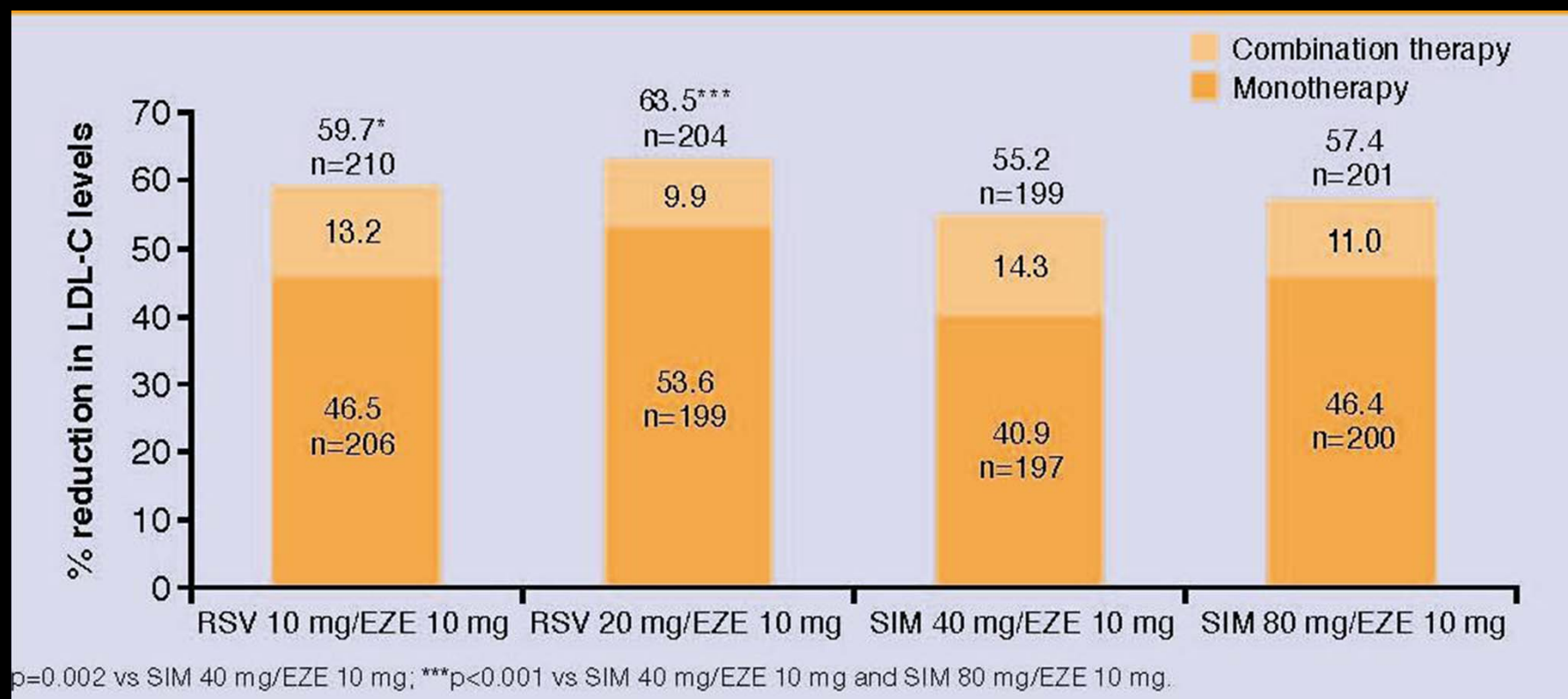
Riduzione del colesterolo LDL con le statine disponibili a vari dosaggi



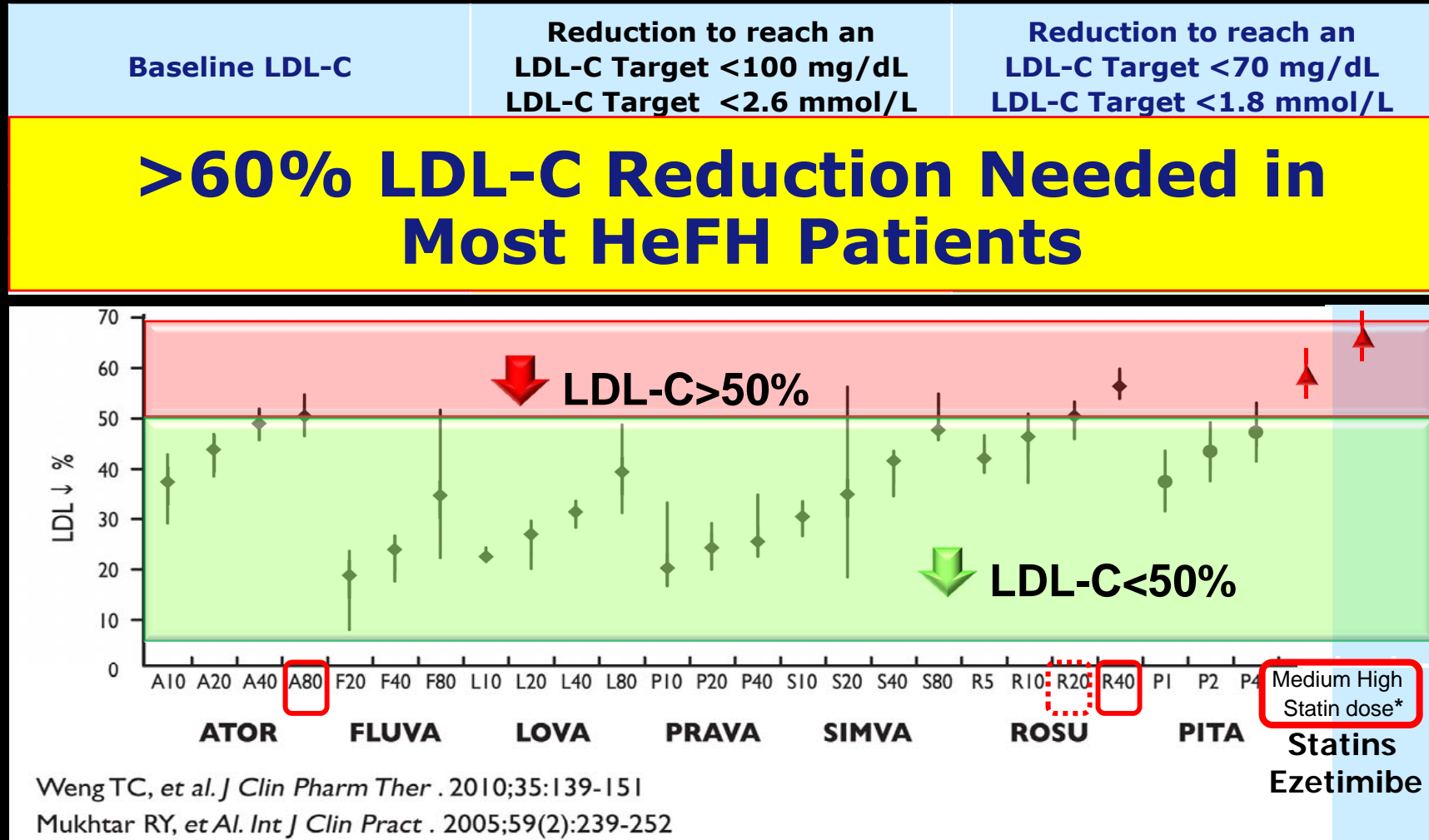
*High Efficacy Statins

Modified from ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias:
Addenda, European Heart Journal 2011

LDL-C Reduction with Statin Monotherapy and Statin Plus Ezetimibe: GRAVITY



Riduzione del colesterolo LDL con le statine disponibili a vari dosaggi



*High Efficacy Statins

Modified from ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Addenda, European Heart Journal 2011

Ipercolesterolemia Familiare: Sotto-diagnosticata e sottotrattata

- ✓ Solo 1 su 20 FH a target per LDL-C
- ✓ La maggior parte dei pazienti FH necessita di ridurre il LDL-C di almeno il 60%
- ✓ Molti FH in statina a dosi insufficienti per raggiungere i target di LDL-C
- ✓ Il dosaggio di statina non viene aggiustato a dispetto di un controllo insufficiente (Intolleranza? Inerzia terapeutica?)

Costo-efficacia all'anno di un trattamento ipolipemizzante ad elevata intensità su LDL-C in pazienti FH

- Terapia con statine ad elevata efficacia con target LDL-C produrrebbero 101 morti CV in meno per 1000 FH trattati entro i 60 anni

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:**

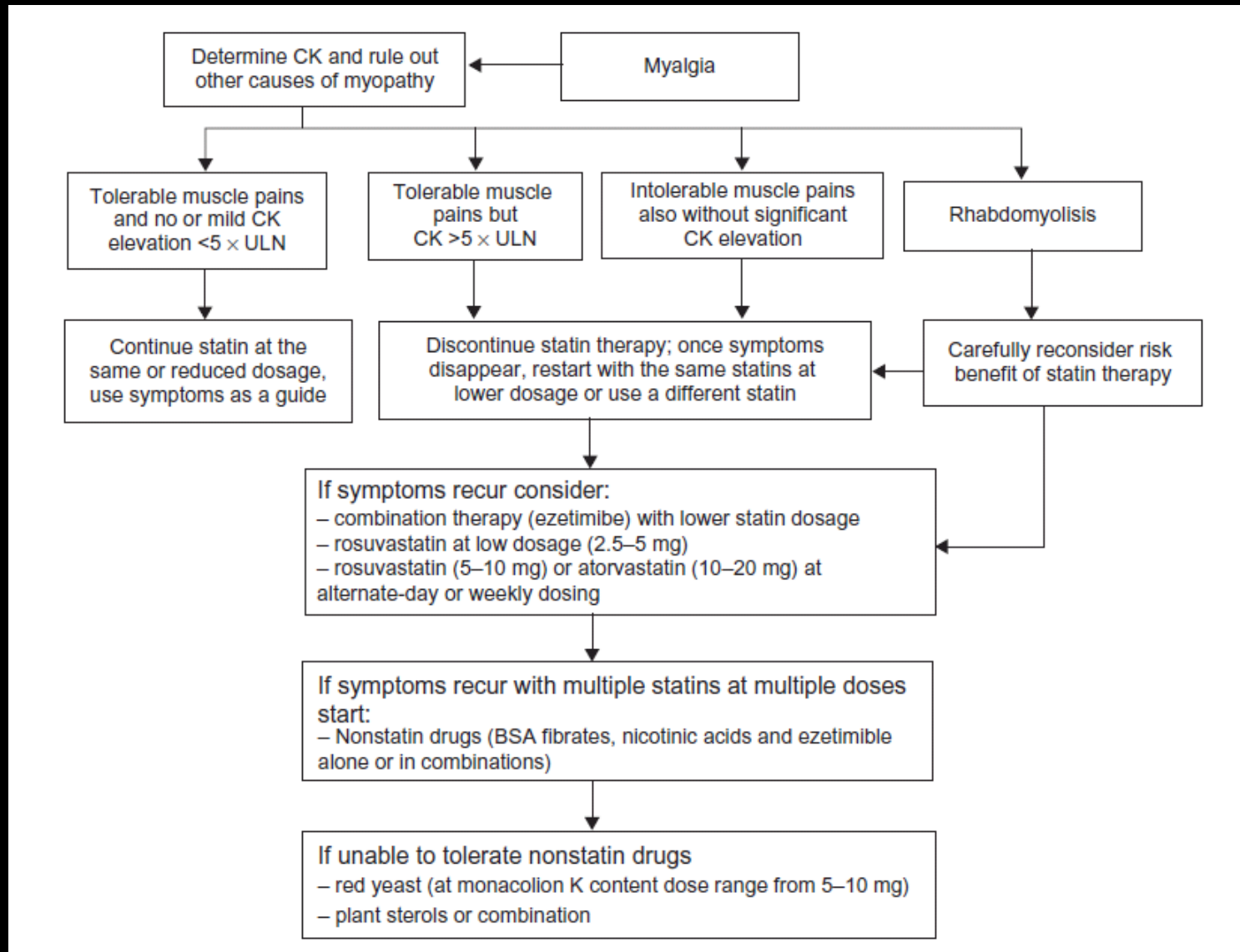
- 5% - 10% nei trial randomizzati e controllati con placebo.
- Anche sino al 15% in studi osservazionali “real life”.

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

- Dose della statina
- Livelli di LDL-C raggiunti

* Miopatia, aumento transaminasi

Algorithm for management of statin induced myopathy.



Approcci Terapeutici nei pazienti Intolleranti 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)

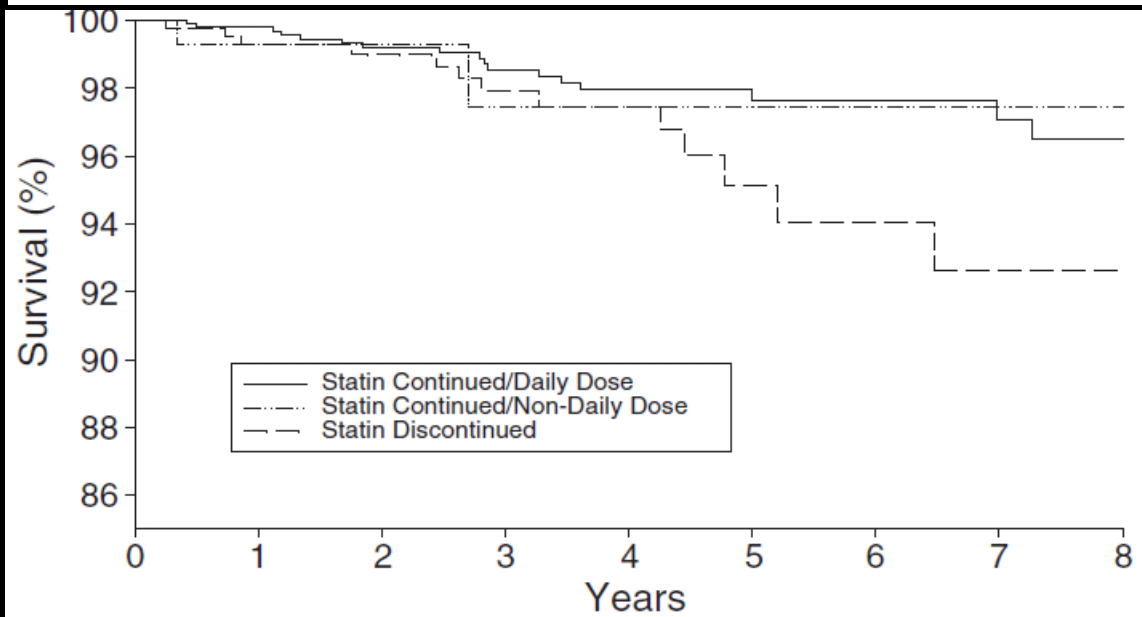
Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience (n=1605, mean follow-up= 31 months)

Table IV. Percentage of patients achieving LDL-C goals by Framingham risk stratification

Risk category, % (n)	Statin discontinued group (n = 442)	Intermittent statin dosing group (n = 149)	Standard statin dosing group (n = 1014)	Overall (n = 1605)
Low, 20 (325)	69 (88) ^{*†}	94 (24)	92 (214)	86 (325)
Moderate, 38 (608)	44 (171) [*]	44 (48) [*]	81 (383)	68 (608)
Moderately high, 15 (237)	45 (57) ^{*†}	82 (31)	90 (154)	79 (237)
High, 27 (435)	28 (126) [*]	44 (46)	57 (263)	47 (435)
Total	44 (442) ^{*†}	61 (149) [*]	79 (1014)	68 (1605)

* P < .05 compared with daily dosing.

† P < .05 compared with intermittent dosing.



Kaplan-Meier estimates of overall 8-year survival according to Longterm statin use status.

The log-rank P value comparing the statin group (daily and intermittent dosing strategies) versus the statin discontinued group is .08

Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience

- La progressiva intolleranza alle statine **non preclude** una terapia con statina a lungo termine ed il raggiungimento di target terapeutici.
- La maggior parte (**55-60%**) dei pazienti con intolleranza alle statine **risulta capace di sostenere** un trattamento a lungo termine con il farmaco.
- Una **strategia di dosaggio intermittente** con statina può essere un'opzione terapeutica efficace in alcuni pazienti intolleranti e **ridurre gli eventi cardiovascolari** rispetto all'assenza di trattamento.

Pazienti ad Alto Rischio Cardiovascolare

- ✓ **Chi sono:** Pregressa malattia cardiovascolare, diabetici, arteriopatia periferica, insufficienza renale cronica, dislipidemia familiare (FH), SCORE>5%
- ✓ **Quanti sono:** 25% popolazione italiana tra 40-79 anni; gli FH eterozigoti sono circa 250000-300000 in Italia (1/200)
- ✓ **Terapia (con statina) efficace:** Sicuramente SI, estremamente efficaci negli FH
- ✓ **Facciamo fatica a trattarli:** 1) per limiti di efficacia (max riduzione LDL 55-60%); 2) per limiti di compliance delle statine ad elevato dosaggio