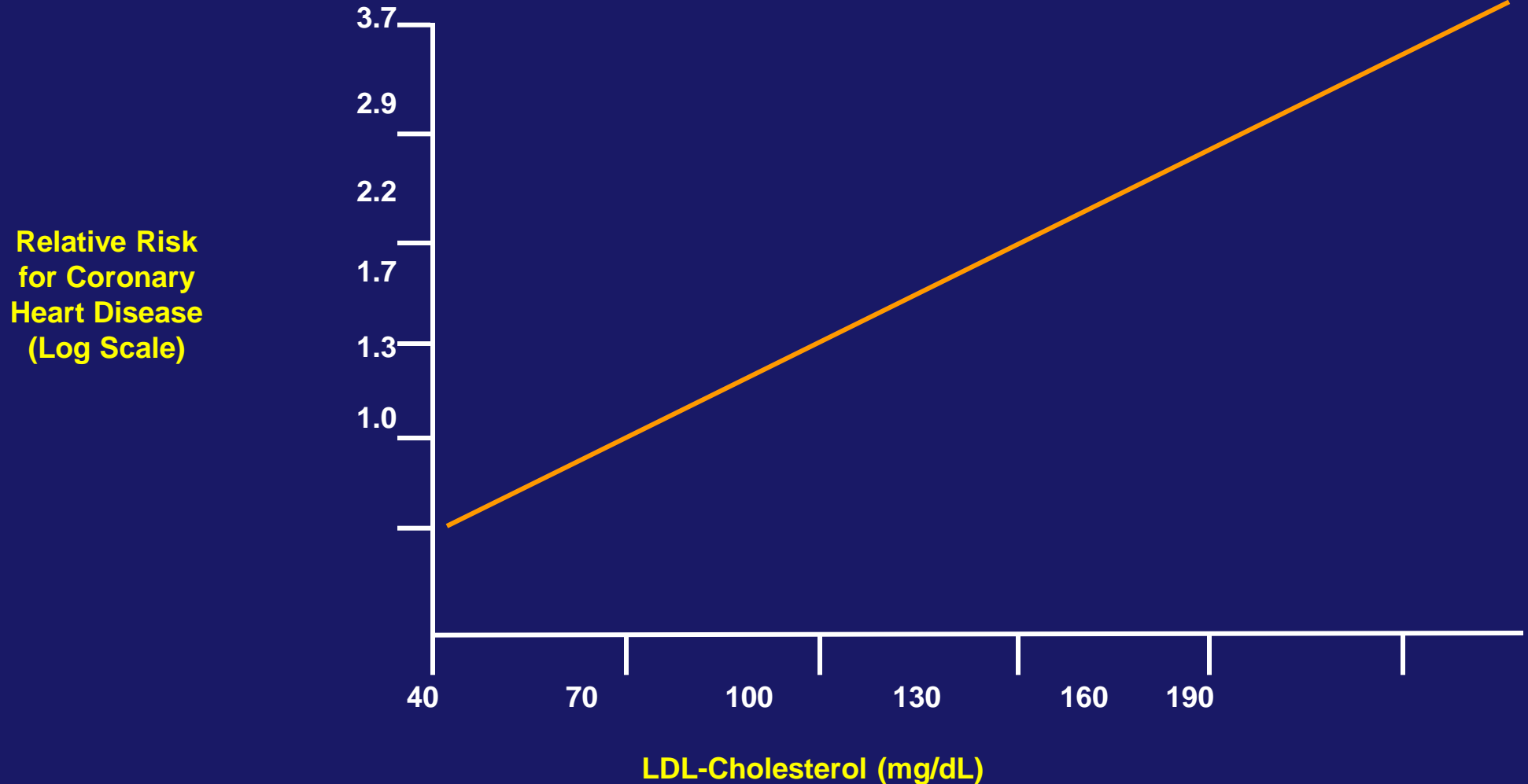


Gestione appropriata del Target LDL nel paziente ad alto rischio cardiovascolare.

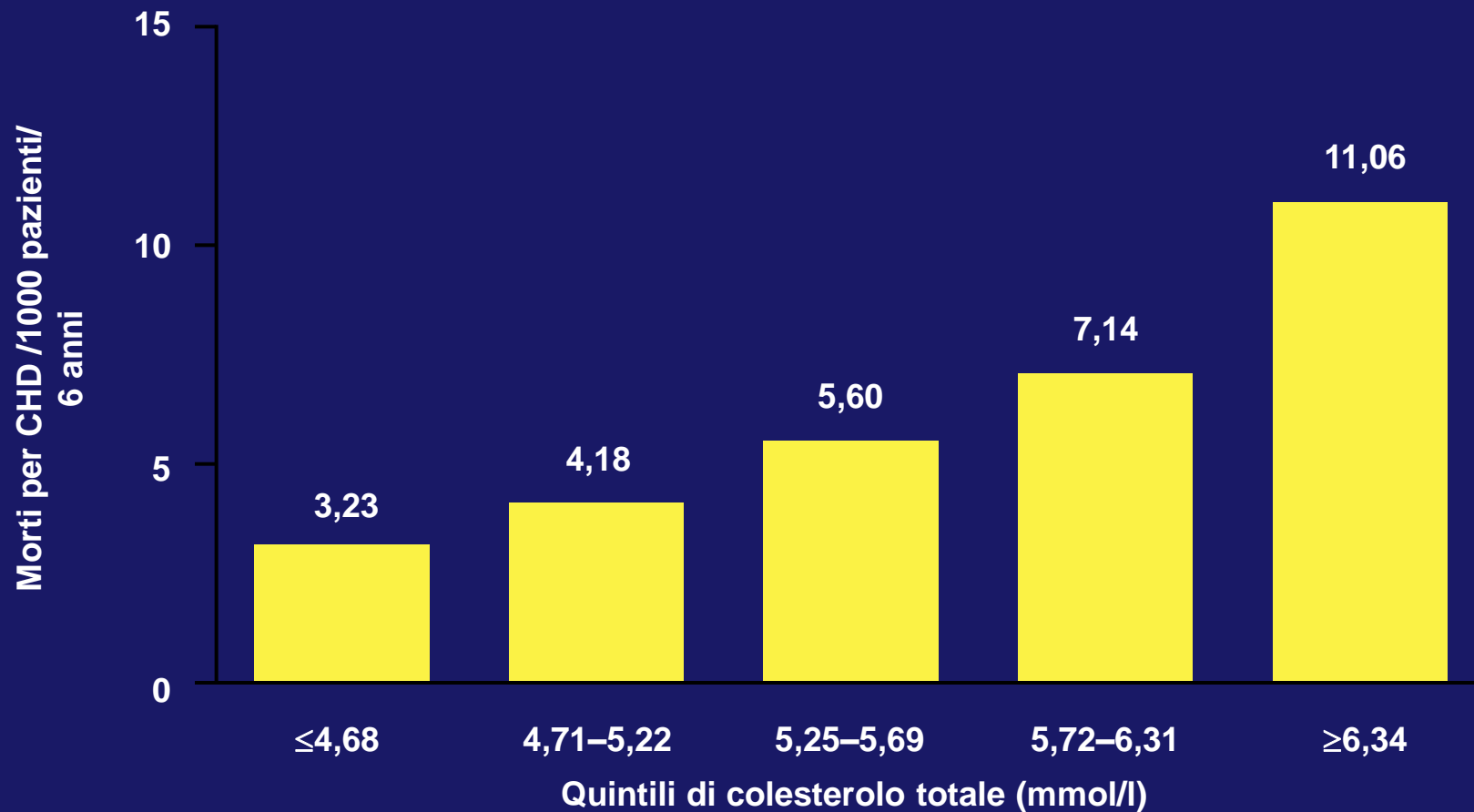
Simone Mininni



Log-Linear Relationship Between LDL-C Levels and Relative Risk for CHD



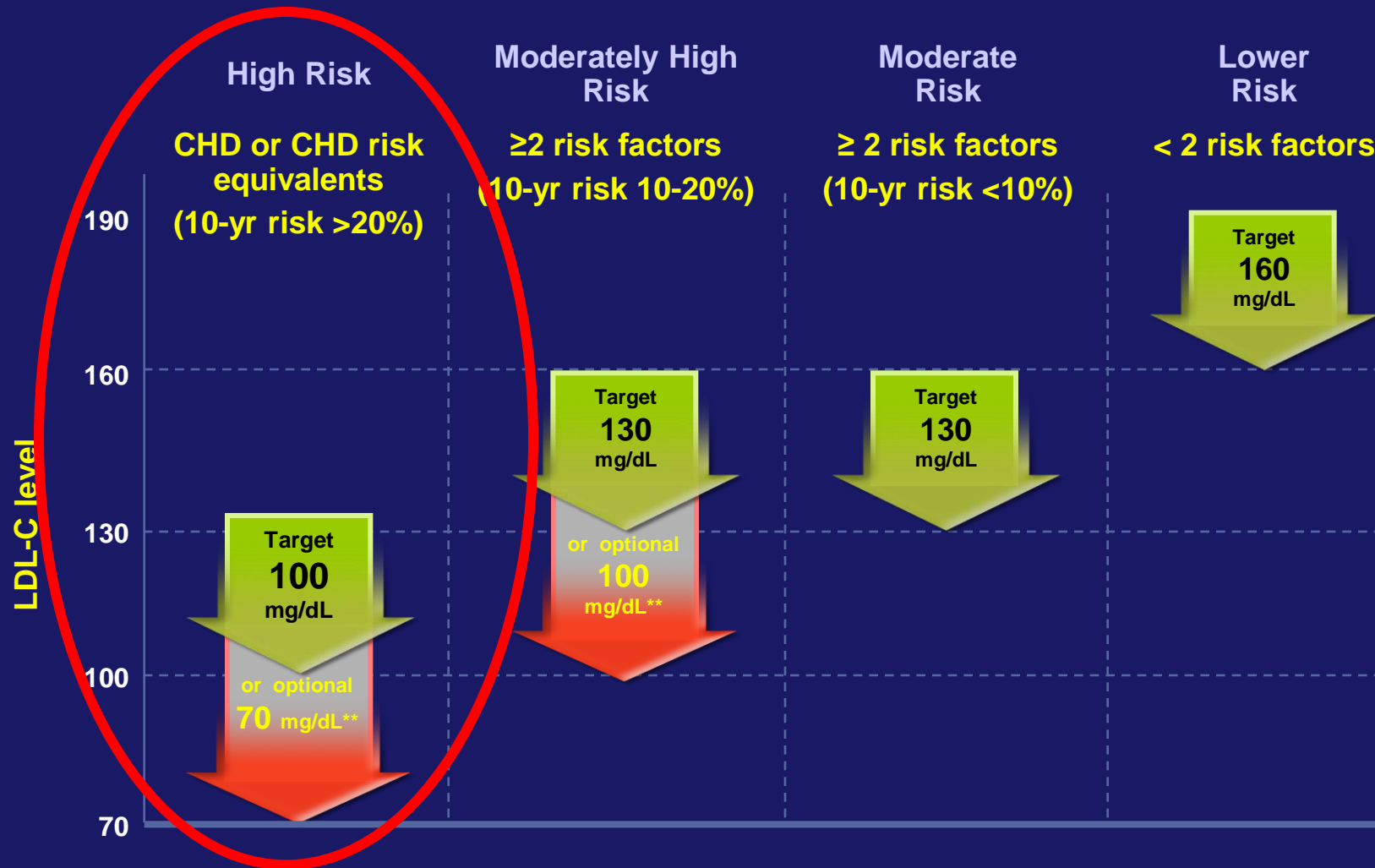
Incremento dei decessi per cardiopatia coronarica e incremento del livello di colesterolo totale



CHD = coronary heart disease – cardiopatia coronarica

Tratto da Stamler J et al *JAMA* 1986;256:2823-2828; Stamler J et al *Am J Med* 1986;80:33-39

NCEP ATP III: LDL-C Goals (2004 modifications)



* Therapeutic option in very high-risk patients and in patients with high TG, non-HDL-C <100 mg/dL; ** Therapeutic option; 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



AACE Guidelines

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS' GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS

Paul S. Jellinger, MD, MACE; Donald A. Smith, MD, FACE;

Adi E. Mehta, MD, FRCP(C), FACE; Om Ganda, MD, FACE;

Yehuda Handelsman, MD, FACP, FACE; Helena W. Rodbard, MD, FACP, MACE;

Mark D. Shepherd, MD, FACE; John A. Seibel, MD, MACE;

the AACE Task Force for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis

Coronary artery disease risk categories and low-density lipoprotein treatment goals

Risk category	Risk factors ^a /10-year risk ^b	LDL-C treatment goal
Very high risk	Established or recent hospitalization for coronary, carotid, and peripheral vascular disease or diabetes plus 1 or more additional risk factor(s)	<70 mg/dL
High risk	≥2 risk factors and 10-year risk >20% or CHD risk equivalents ^c , including diabetes with no other risk factors	<100 mg/dL
Moderately high risk	≥2 risk factors and 10-year risk 10%-20%	<130 mg/dL
Moderate risk	≥2 risk factors and 10-year risk <10%	<130 mg/dL
Low risk	≤1 risk factor	<160 mg/dL

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

^a Major independent risk factors are high low-density lipoprotein cholesterol, polycystic ovary syndrome, cigarette smoking, hypertension (blood pressure ≥140/90 mm Hg or on hypertensive medication), low high-density lipoprotein cholesterol (<40 mg/dL), family history of coronary artery disease (in male first-degree relative younger than 55 years; in female first-degree relative younger than 65 years), and age (men ≥45; women ≥55 years). Subtract 1 risk factor if the person has high high-density lipoprotein cholesterol (≥60 mg/dL) (10 [EL 4], 11 [EL 4]).

^b Framingham risk scoring is applied to determine 10-year risk (10 [EL 4]).

^c Coronary artery disease risk equivalents include diabetes and clinical manifestations of noncoronary forms of atherosclerotic disease (peripheral arterial disease, abdominal aortic aneurysm, and carotid artery disease).



ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

**The Task Force for the management of dyslipidaemias of the
European Society of Cardiology (ESC) and the European
Atherosclerosis Society (EAS)**

**Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular
Prevention & Rehabilitation[†]**

**Authors/Task Force Members: Željko Reiner* (ESC Chairperson) (Croatia),
Alberico L. Catapano* (EAS Chairperson)* (Italy), Guy De Backer (Belgium),
Ian Graham (Ireland), Marja-Riitta Taskinen (Finland), Olov Wiklund (Sweden),
Stefan Agewall (Norway), Eduardo Alegria (Spain), M. John Chapman (France),
Paul Durrington (UK), Serap Erdine (Turkey), Julian Halcox (UK), Richard Hobbs
(UK), John Kjekshus (Norway), Pasquale Perrone Filardi (Italy), Gabriele Riccardi
(Italy), Robert F. Storey (UK), David Wood (UK).**

Intervention strategies

Table 3 Intervention strategies as a function of total CV risk and LDL-C level

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

*In patients with MI, statin therapy should be considered irrespective of LDL-C levels.^{13,14}

^aClass of recommendation

^bLevel of evidence. References to level A: 15–41.

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; MI = myocardial infarction.

ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Addenda

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS).

Raccomandazioni sui target da raggiungere con la terapia per il colesterolo LDL

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
In pazienti con rischio cardiovascolare molto alto (conclamata malattia cv, DM tipo 2, DM tipo 1 con danno d'organo, Insufficienza renale da moderata a severa, o SCORE risk \geq 10) il target di LDL-C da raggiungere è di 70 mg/dl e/o \geq 50% di riduzione dell'LDL-C quando il target non può essere raggiunto	I	A	15, 32, 33
In pazienti con rischio cv alto (singoli fattori di rischio particolarmente elevati, 5 \leq SCORE risk \leq 10), il target di LDL-C da raggiungere è di 100 mg/dl	IIa	A	15, 16, 17
In soggetti con rischio moderato 1 \leq SCORE RISK \leq 5%, il target di LDL-C da raggiungere è di 130 mg/dl	IIa	C	-

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReferences.

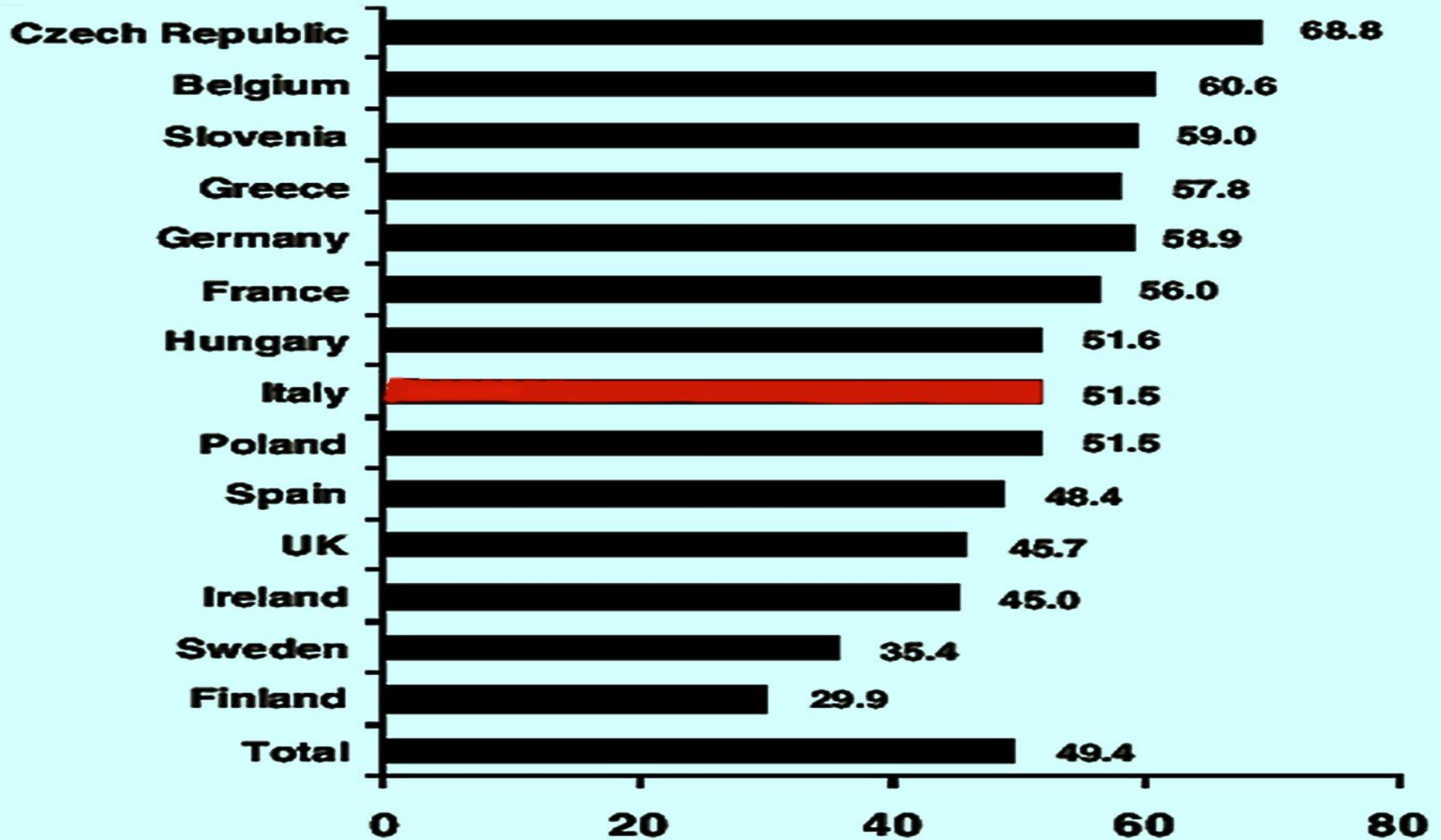
CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol.

Table 14 Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

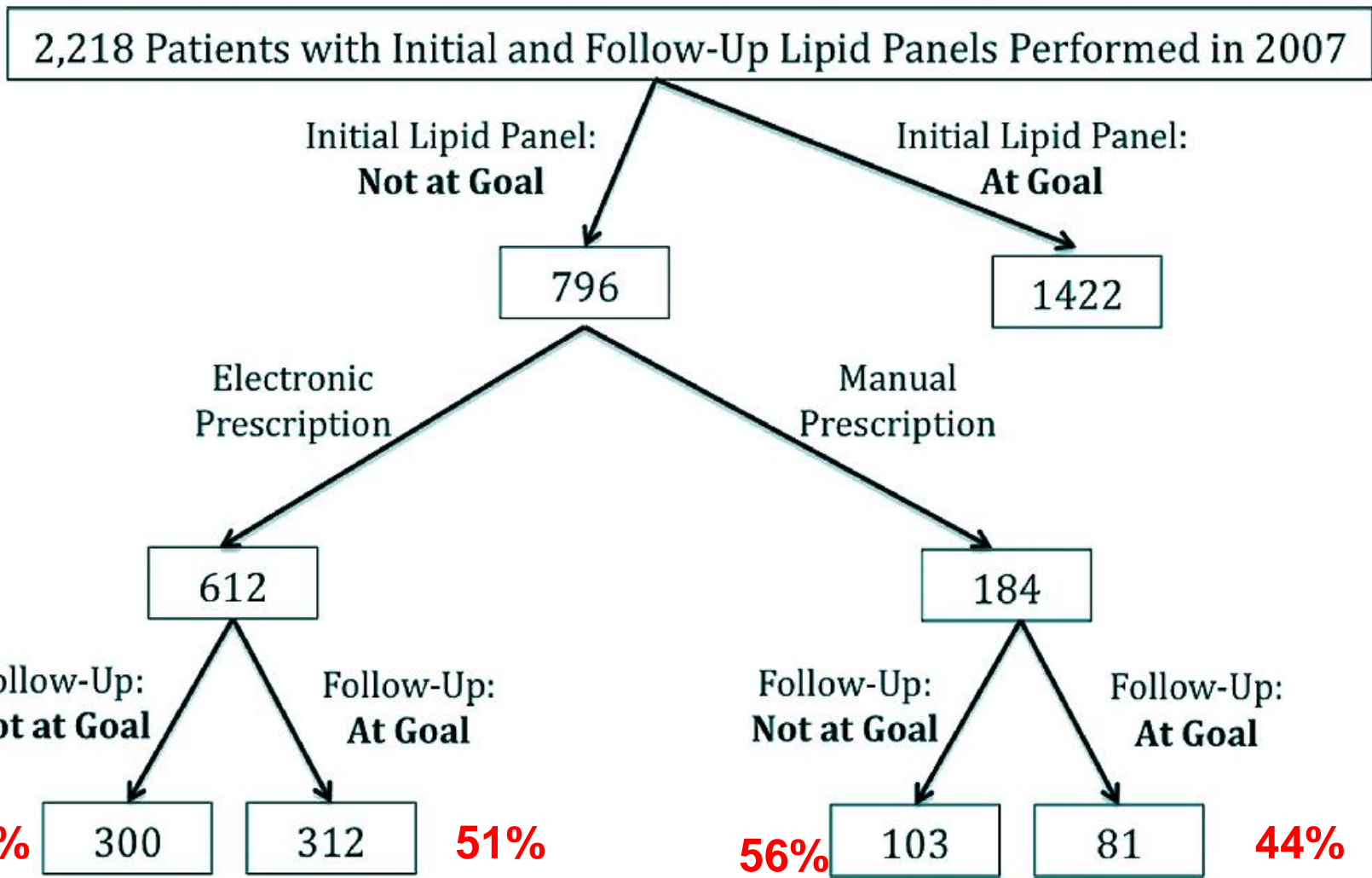
Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Prescribe statin up to the highest recommended dose, or highest tolerable dose to reach the target level.	I	A	15, 16, 17
In the case of statin intolerance, bile acid sequestrants or nicotinic acid should be considered.	IIa	B	108, 120
A cholesterol absorption inhibitor, alone or in combination with bile acid sequestrants or nicotinic acid, may also be considered in the case of statin intolerance.	IIb	C	-
If target level is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor or bile acid sequestrant or nicotinic acid may be considered.	IIb	C	-

Quanti pazienti
raggiungono il
valore goal?

Pazienti trattati con statine e **non** a target



Impatto della e-prescription sul raggiungimento del goal nei pazienti trattati con statine



Terapia ipolipemizzante : perche' non si raggiunge il target

Atteggiamento

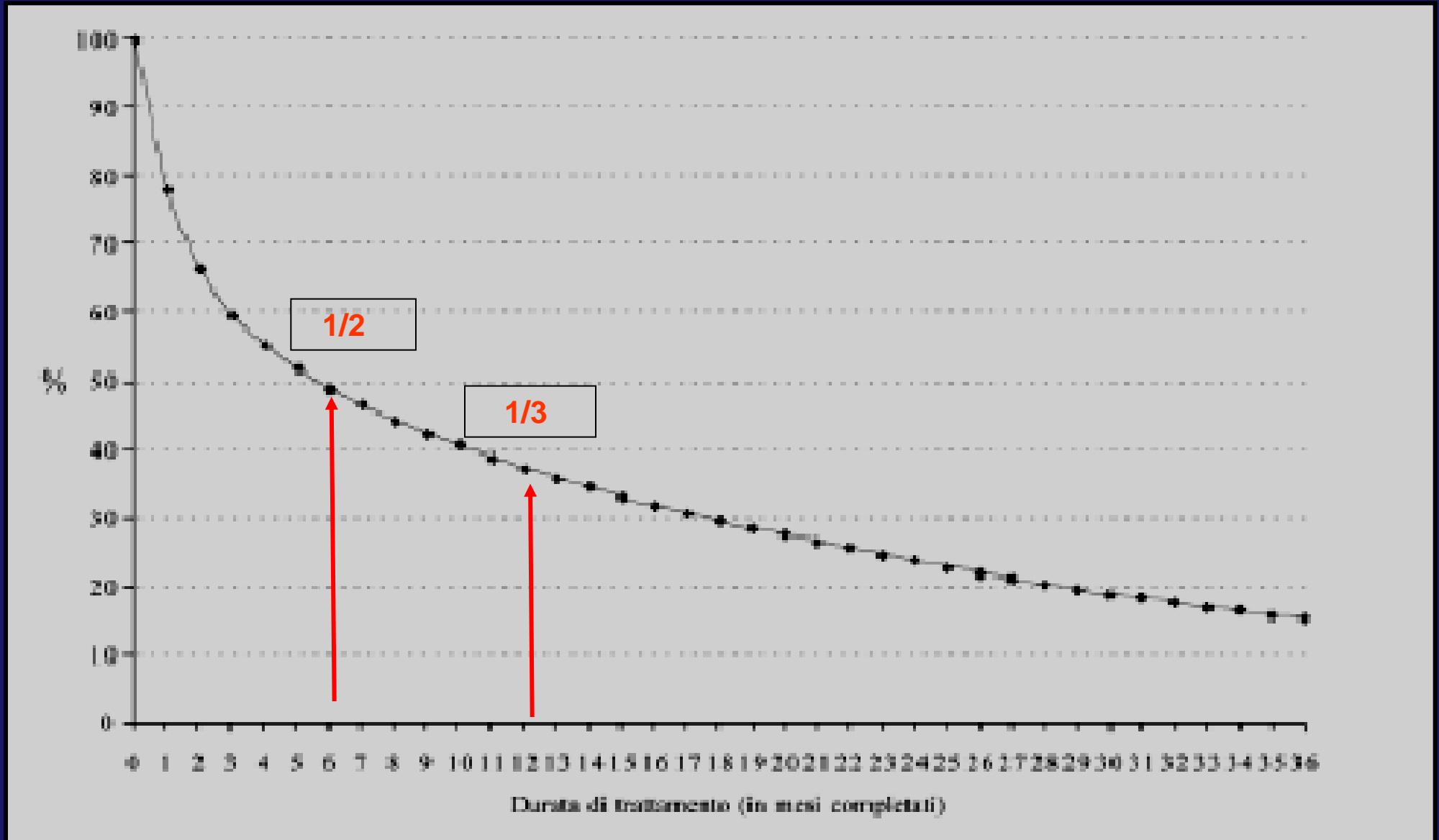
- **Apatia del paziente : scarsa compliance**
- **Apatia del medico : timidezza prescrittiva
inerzia terapeutica**



Terapie inadeguate

Scarsa compliance

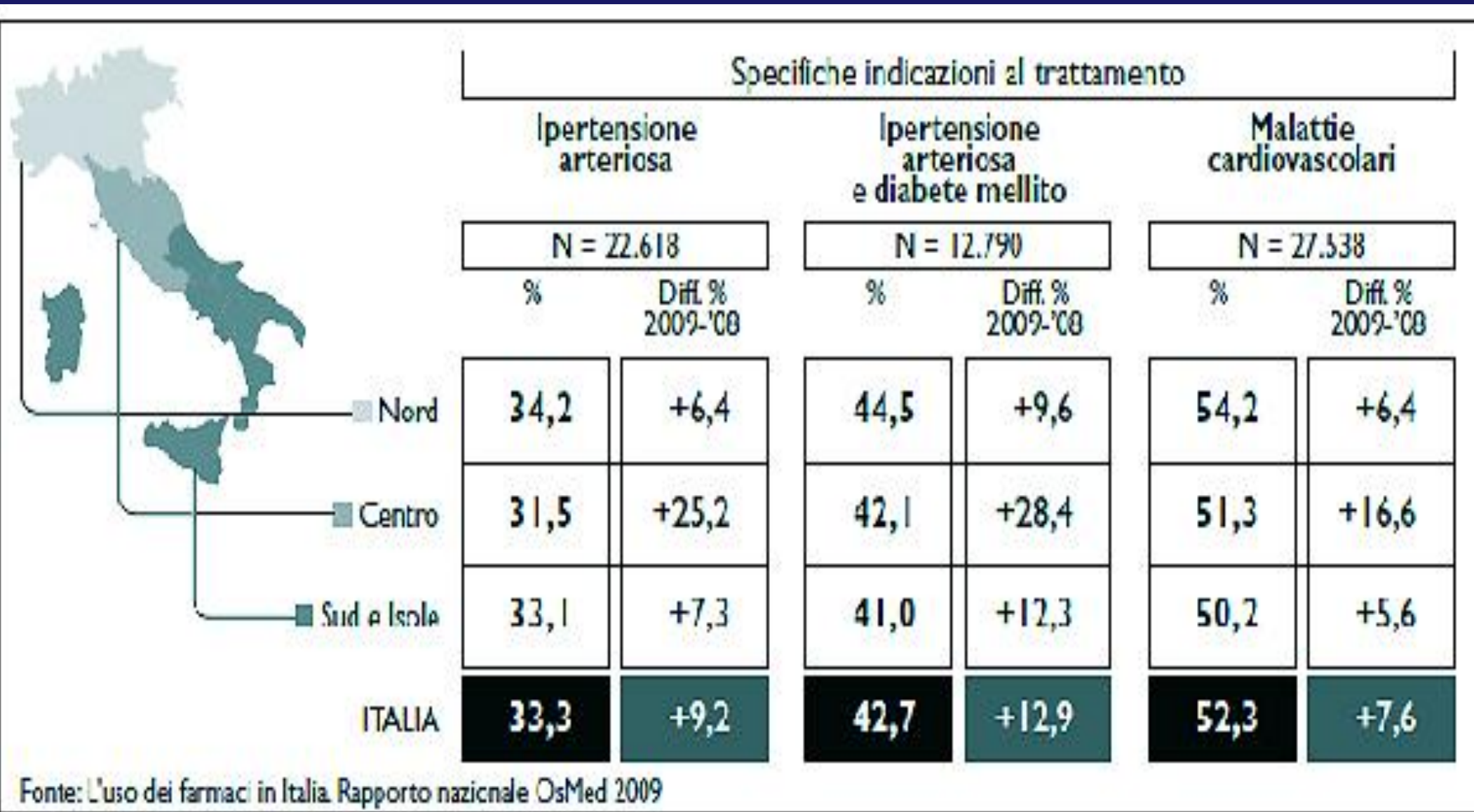
TERAPIA CON STATINE- Compliance nel lungo periodo



Sintesi del profilo di utilizzo di statine

	%
Pazienti aderenti (almeno 300 compresse per anno)	24%
Pazienti “lievemente” non aderenti (almeno 200 compresse l'anno, ma non aderenti per l'intero periodo)	28%
Pazienti “moderatamente” non aderenti (100-300 compresse per anno)	16%
Pazienti “fortemente” non aderenti (< 200 compresse l'anno)	9%
Pazienti altamente variabili (ampie differenze nel numero di compresse all'anno)	18%
Decessi	5%

Pazienti aderenti alla terapia con statine (patologie associate)



Timidezza prescrittiva

Paura del danno muscolare...



E' GIUSTIFICATA?

Statine e danno muscolare

- Nei trial clinici controllati randomizzati, circa l'1,5-3% degli utilizzatori di statine ha sviluppato mialgia; la percentuale sale a 10-13% negli studi clinici prospettici .
In un ampio studio di coorte basato sulla popolazione, condotto nel Regno Unito in medicina generale, l'incidenza media di miopatia (definita come "debolezza muscolare e aumento delle concentrazioni di creatina-chinasi [CK]") in pazienti trattati con statine era pari a 1,2 per 10.000 anni-persona (IC 95% 0,3-4,7)

Statine e danno muscolare

- L'insorgenza di rabdomiolisi in pazienti ospedalizzati, l'incidenza media per 10.000 anni-persona durante la monoterapia con atorvastatina, pravastatina o simvastatina era pari a 0,44 (0,20-0,84) e per la cerivastatina era pari a 5,34 (1,46-13,68).
In vitro e in vivo, gli esperimenti suggeriscono che è più probabile che le **statine lipofile** (ad esempio, simvastatina, atorvastatina, lovastatina) producano effetti muscolari rispetto alle **statine relativamente idrofile** (come pravastatina, rosuvastatina e fluvastatina)

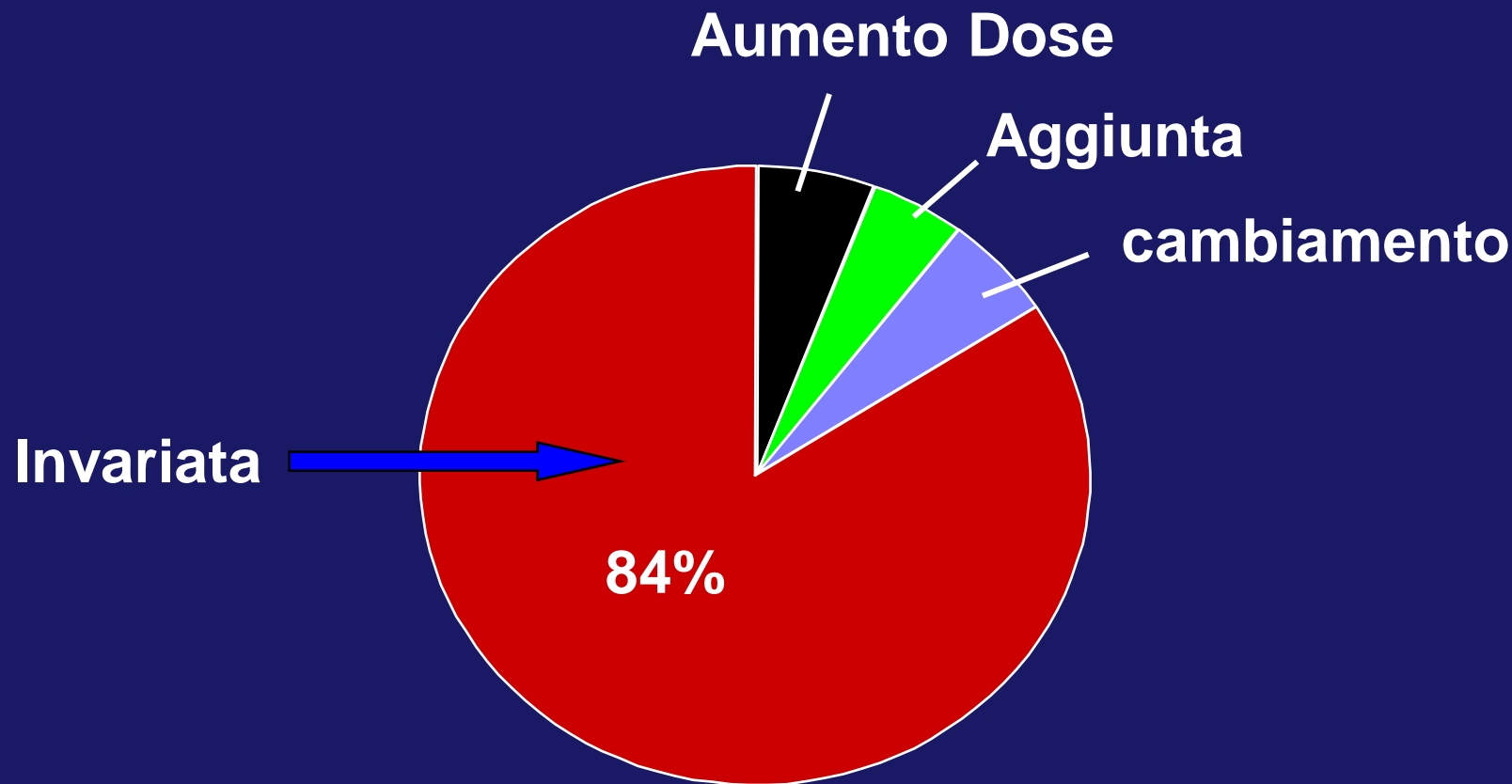
L'inerzia terapeutica

Definizione

Inerzia terapeutica:

l'atteggiamento del medico che, pur nella consapevolezza che il paziente non raggiunge gli obiettivi del trattamento, non adotta gli interventi atti a risolvere il problema.

MODIFICHE AL TRATTAMENTO DI PAZIENTI NON BEN CONTROLLATI



Basato su 7 246 ipertesi la cui PA diastolica non era ottimale in Francia, Germania, Italia, Spagna e Inghilterra

Uso di ragionamenti "SCUSA" per evitare cambiamenti terapeutici

...ma forse non segue la dieta

.. sono passate da poco le feste, vedrà che nel futuro andrà meglio

... modificheremo la terapia alla prossima visita

Stratificazione per DDT

Distanza dal target	Pts (Nr., %)
<10%	729 (22.6)
10-29%	970 (30.0)
30-49%	670 (20.7)
>50%	863 (26.7)
Totale	3,232

Raggiungimento del target nei pazienti con DDT $\geq 50\%$

Statina	Pazienti (N)	Target (N)	Target (%)	Δ LDL (%)	PGC $\geq 80\%$ (%)
Simvastatina	322	12	3.7	-32.3	26.1
Lovastatina	57	1	1.8	-26.3	21.1
Pravastatina	38	0	0.0	-21.8	7.9
Fluvastatina	28	0	0.0	-27.1	21.4
Atorvastatina	194	15	7.7	-38.3	32.0
Rosuvastatina	205	31	15.1	-39.4	22.0
Simvastatina+Ezetimibe	19	2	10.5	-43.2	31.6
Totale	863	61	7.1	-34.5	25.3

Δ LDL : riduzione percentuale del colesterolo LDL rispetto al valore al basale

PGC $\geq 80\%$: pazienti con copertura terapeutica $\geq 80\%$ del periodo di osservazione

Raggiungimento del target nei pazienti con DDT $\geq 50\%$, analisi dei predittori

	OR	95% CI		p
Età	1.00	0.97	1.02	0.772
Maschi	0.78	0.41	1.47	0.447
Ricoveri CV prec.	2.23	0.93	5.32	0.071
Diabete	0.97	0.27	3.57	0.967
Statina				
- Rosuvastatina	REF.			
- Simvastatina	0.18	0.09	0.39	<0.001
- Lovastatina	0.08	0.01	0.63	0.016
- Pravastatina *				
- Fluvastatina *				
- Atorvastatina	0.26	0.12	0.56	0.001
- Simvastatina+Ezetimibe	0.59	0.11	3.06	0.527
Aderenza >80%	1.73	0.95	3.16	0.073
LDL baseline	1.00	0.98	1.01	0.618

* Escluso dal modello per problemi di convergenza (nessun paziente a target nel gruppo)

Sono stati inoltre considerati nel modello i seguenti trattamenti (qui non mostrati): antiipertensivi, ipoglicemizzanti, antiaggreganti, terapia cardiovascolare, antiinfiammatori, terapia per ostruzione delle vie respiratorie; solamente la terapia cardiovascolare è risultata correlata al raggiungimento del target terapeutico (OR=5.17 95%CI: 2.43-11.03, p<0.001)

Raggiungimento del target nei pazienti con DDT

30-49%

Statina	Pazienti (N)	Target (N)	Target (%)	Δ LDL (%)	PGC \geq 80% (%)
Simvastatina	257	88	34.2	-29.8	30.4
Lovastatina	43	8	18.6	-22.5	23.3
Pravastatina	27	6	22.2	-21.5	0.0
Fluvastatina	12	3	25.0	-21.5	33.3
Atorvastatina	176	90	51.1	-35.6	39.8
Rosuvastatina	143	79	55.2	-36.7	35.0
Simvastatina+Ezetimibe	12	6	50.0	-28.6	33.3
Totale	670	280	41.8	-31.8	32.3

Δ LDL : riduzione percentuale del colesterolo LDL rispetto al valore al basale

PGC \geq 80% : pazienti con copertura terapeutica \geq 80% del periodo di osservazione

Raggiungimento del target nei pazienti con DDT 30-49%, analisi dei predittori

	OR	95% CI		p
Età	1.00	0.99	1.02	0.612
Maschi	1.21	0.84	1.75	0.307
Ricoveri CV prec.	0.11	0.06	0.20	<0.001
Diabete	0.14	0.05	0.37	<0.001
Statina				
- <i>Rosuvastatina</i>	REF.			
- <i>Simvastatina</i>	0.39	0.24	0.61	<0.001
- <i>Lovastatina</i>	0.15	0.06	0.38	<0.001
- <i>Pravastatina</i>	0.30	0.11	0.86	0.024
- <i>Fluvastatina</i>	0.16	0.04	0.73	0.017
- <i>Atorvastatina</i>	0.78	0.47	1.27	0.317
- <i>Simvastatina+Ezetimibe</i>	0.97	0.26	3.63	0.959
Aderenza>80%	3.38	2.32	4.94	<0.001
LDL baseline	0.96	0.95	0.97	<0.001

Sono stati inoltre considerati nel modello i seguenti trattamenti (qui non mostrati): antiipertensivi, ipoglicemizzanti, antiaggreganti, terapia cardiovascolare, antiinfiammatori, terapia per ostruzione delle vie respiratorie; terapia con ipoglicemizzanti (OR=2.36, 95%CI: 1.01-5.55, p=0.048) e antiaggreganti (OR=1.83, 95%CI: 1.18-2.82, p=0.007) sono risultati correlati al raggiungimento del target terapeutico

Raggiungimento del target nei pazienti con DDT

10-29%

Statina	Pazienti (N)	Target (N)	Target (%)	Δ LDL (%)	PGC \geq 80% (%)
Simvastatina	388	254	65.5	-26.7	32.5
Lovastatina	42	19	45.2	-18.9	21.4
Pravastatina	54	25	46.3	-17.8	16.7
Fluvastatina	27	13	48.1	-19.4	14.8
Atorvastatina	271	170	62.7	-28.0	36.5
Rosuvastatina	183	119	65.0	-28.6	33.9
Simvastatina+Ezetimibe	5	4	80.0	-42.4	20.0
Totale	970	604	62.3	-26.5	32.0

Δ LDL : riduzione percentuale del colesterolo LDL rispetto al valore al basale

PGC \geq 80% : pazienti con copertura terapeutica \geq 80% del periodo di osservazione

Raggiungimento del target nei pazienti con DDT 10-29%, analisi dei predittori

	OR	95% CI		p
Età	0.99	0.98	1.01	0.220
Maschi	1.14	0.85	1.52	0.397
Ricoveri CV prec.	0.24	0.13	0.44	<0.001
Diabete	0.59	0.26	1.34	0.209
Statina				
- Rosuvastatina				0.122
- Simvastatina	1.03	0.70	1.53	0.873
- Lovastatina	0.46	0.22	0.94	0.033
- Pravastatina	0.58	0.30	1.12	0.104
- Fluvastatina	0.60	0.25	1.42	0.245
- Atorvastatina	0.85	0.55	1.29	0.439
- Simvastatina+Ezetimibe	1.90	0.20	18.17	0.578
Aderenza >80%	4.37	3.07	6.20	<0.001
LDL baseline	0.98	0.97	0.99	0.005

Sono stati inoltre considerati nel modello i seguenti trattamenti (qui non mostrati): antiipertensivi, ipoglicemizzanti, antiaggreganti, terapia cardiovascolare, antiinfiammatori, terapia per ostruzione delle vie respiratorie; solamente la terapia con antiipertensivi è risultata correlata al raggiungimento del target terapeutico (OR=1.84 95%CI: 1.31-2.58, p<0.001)

Pazienti con ipercolesterolemia

“Produttori”

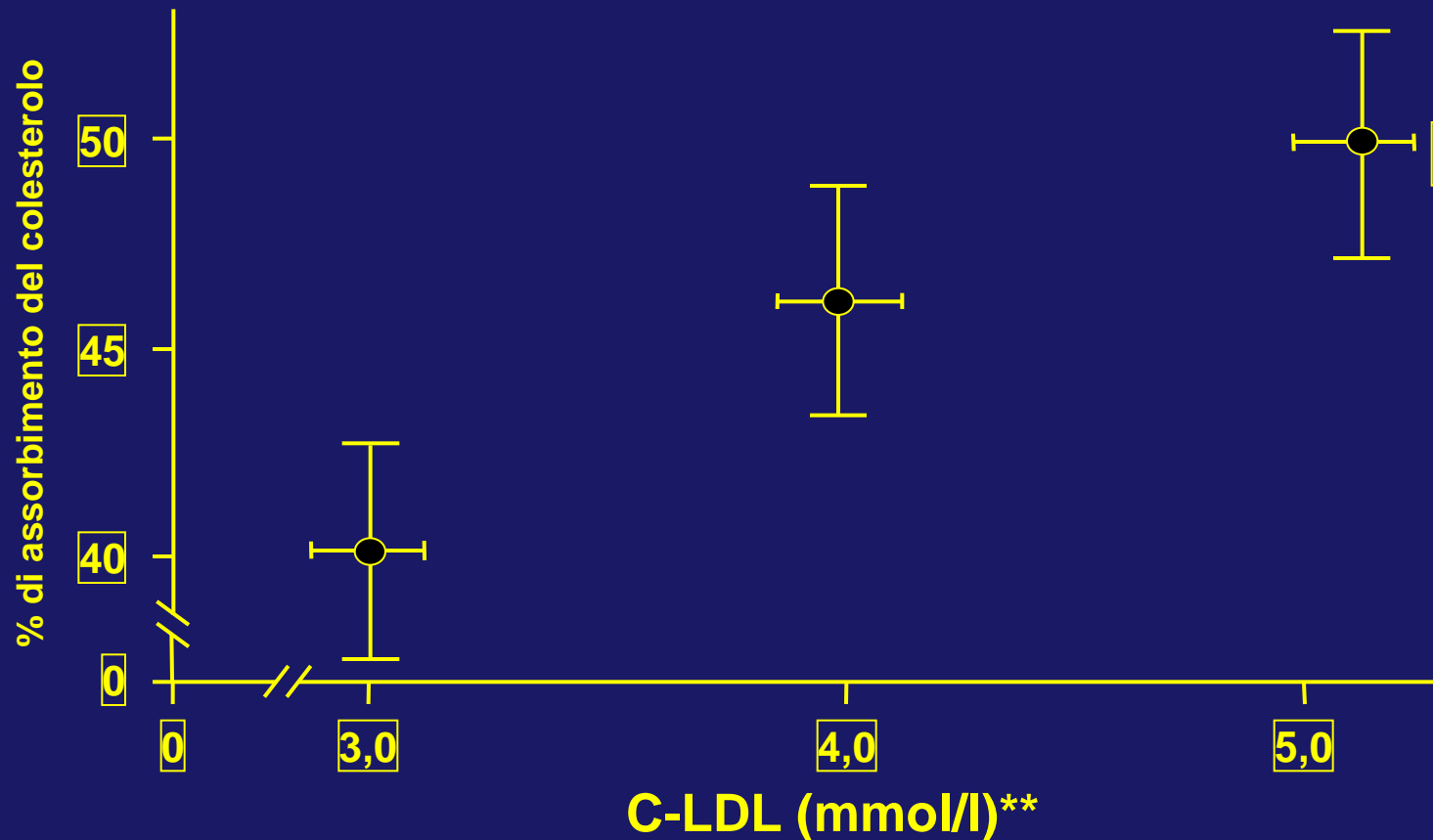


Pazienti con ipercolesterolemia

“Assorbenti”



L'assorbimento del colesterolo si correla con il C-LDL plasmatico



C-LDL = low-density lipoprotein cholesterol

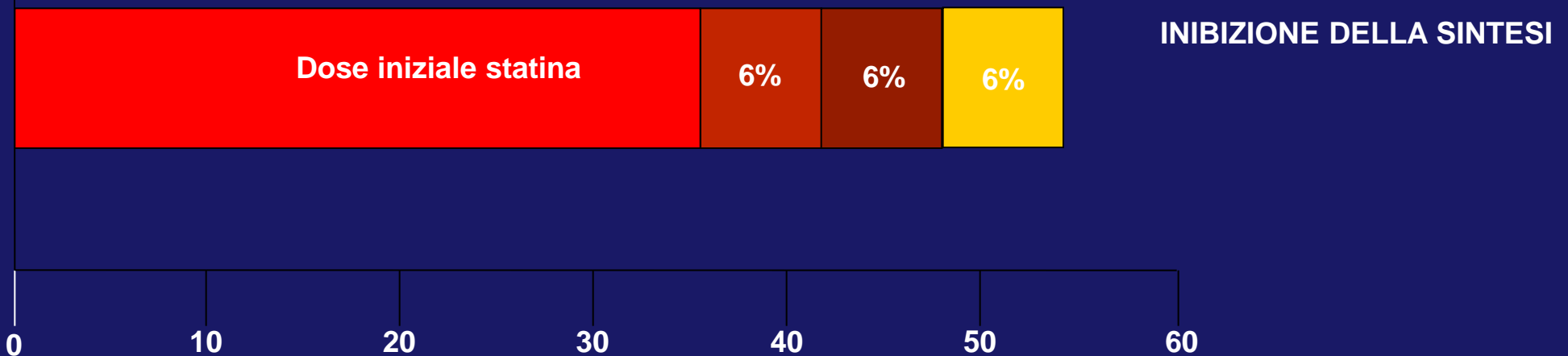
* $p < 0,02$ vs. decile più basso; **il numero di soggetti in ciascun gruppo è 14

Tratto da Kesäniemi YA, Miettinen TA *Eur J Clin Invest* 1987;17:391-395

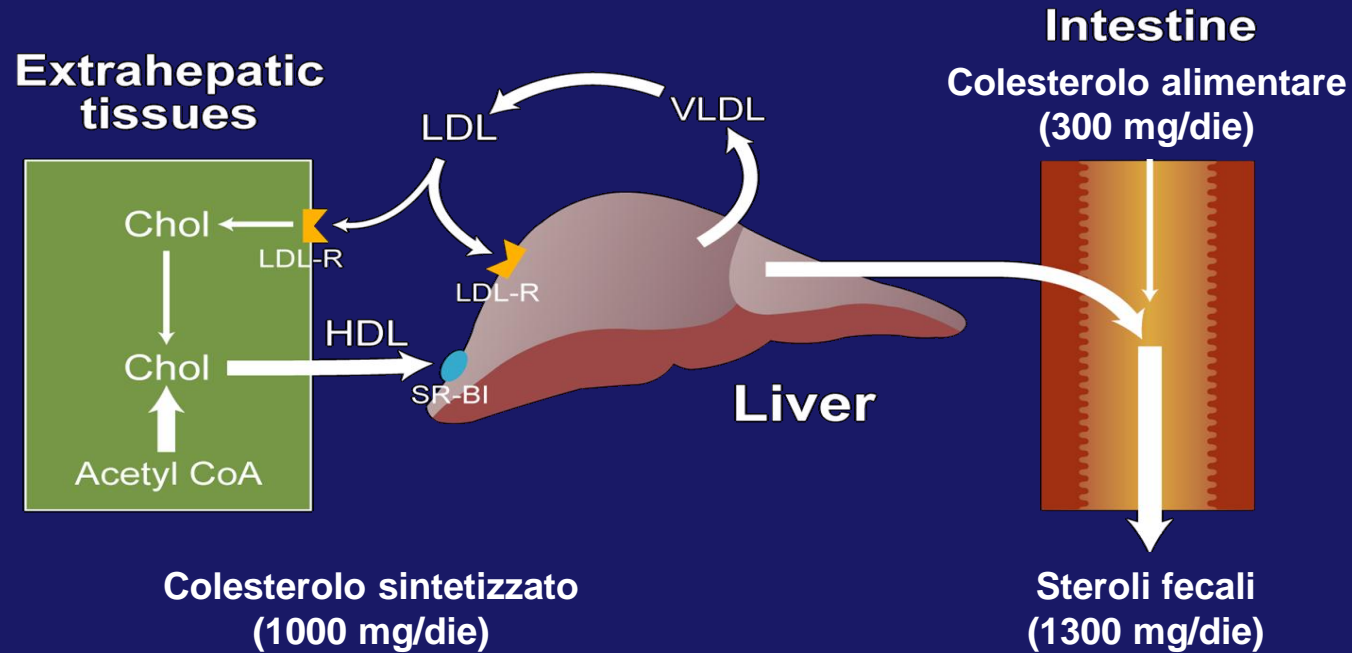
“La Regola del 6”

% Riduzione del Colesterolo
LDL

raddoppio della dose



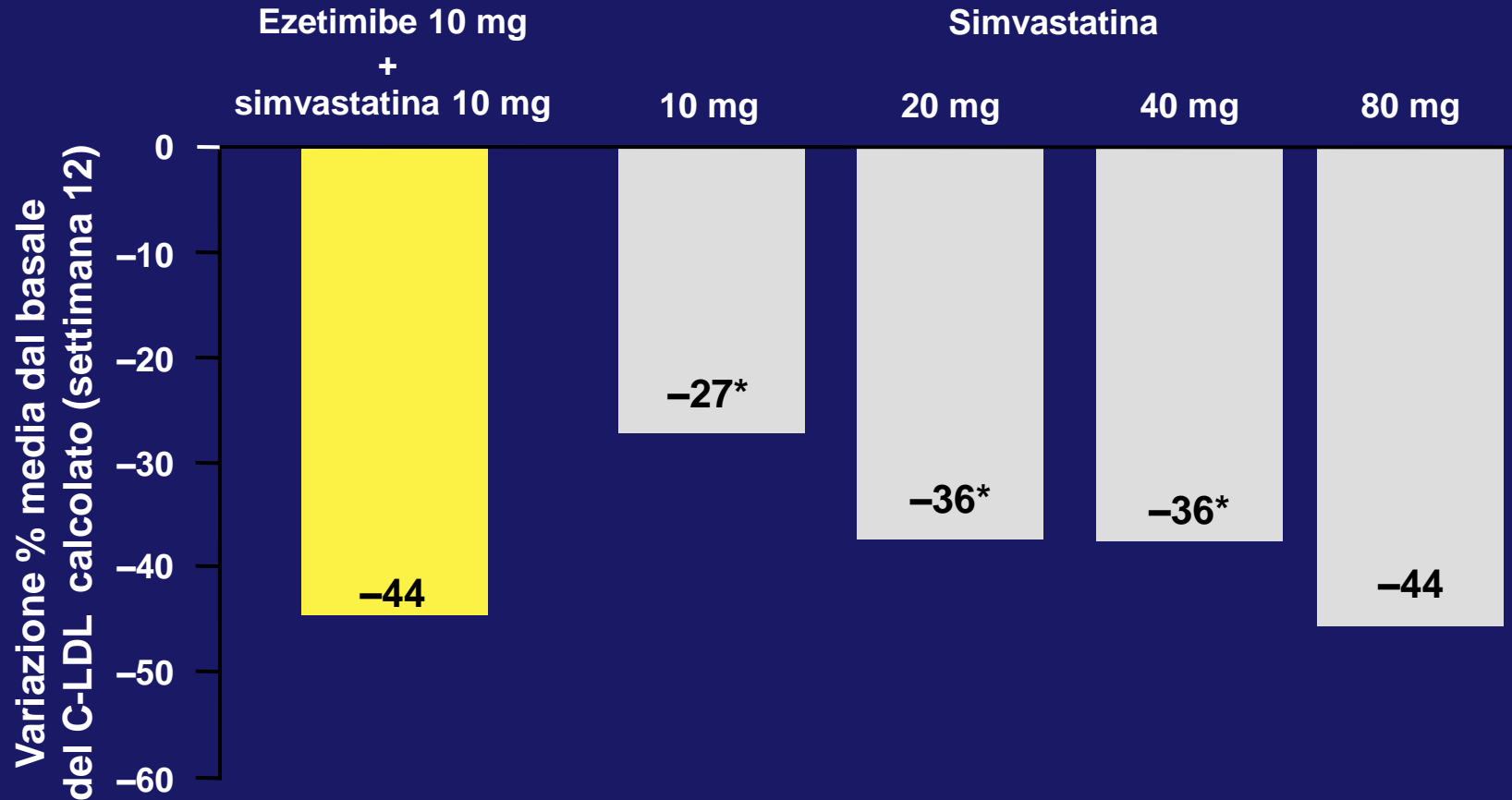
Bilancio netto del colesterolo nell'uomo



Col = colesterolo; VLDL = very-low-density lipoprotein; LDL-R = recettore per LDL; HDL = high-density lipoprotein; CoA = coenzima A; SR-BI = scavenger receptor tipo 1 classe B

Tratto da Shepherd J *Eur Heart J Suppl* 2001(8);3(suppl E):E2-E5

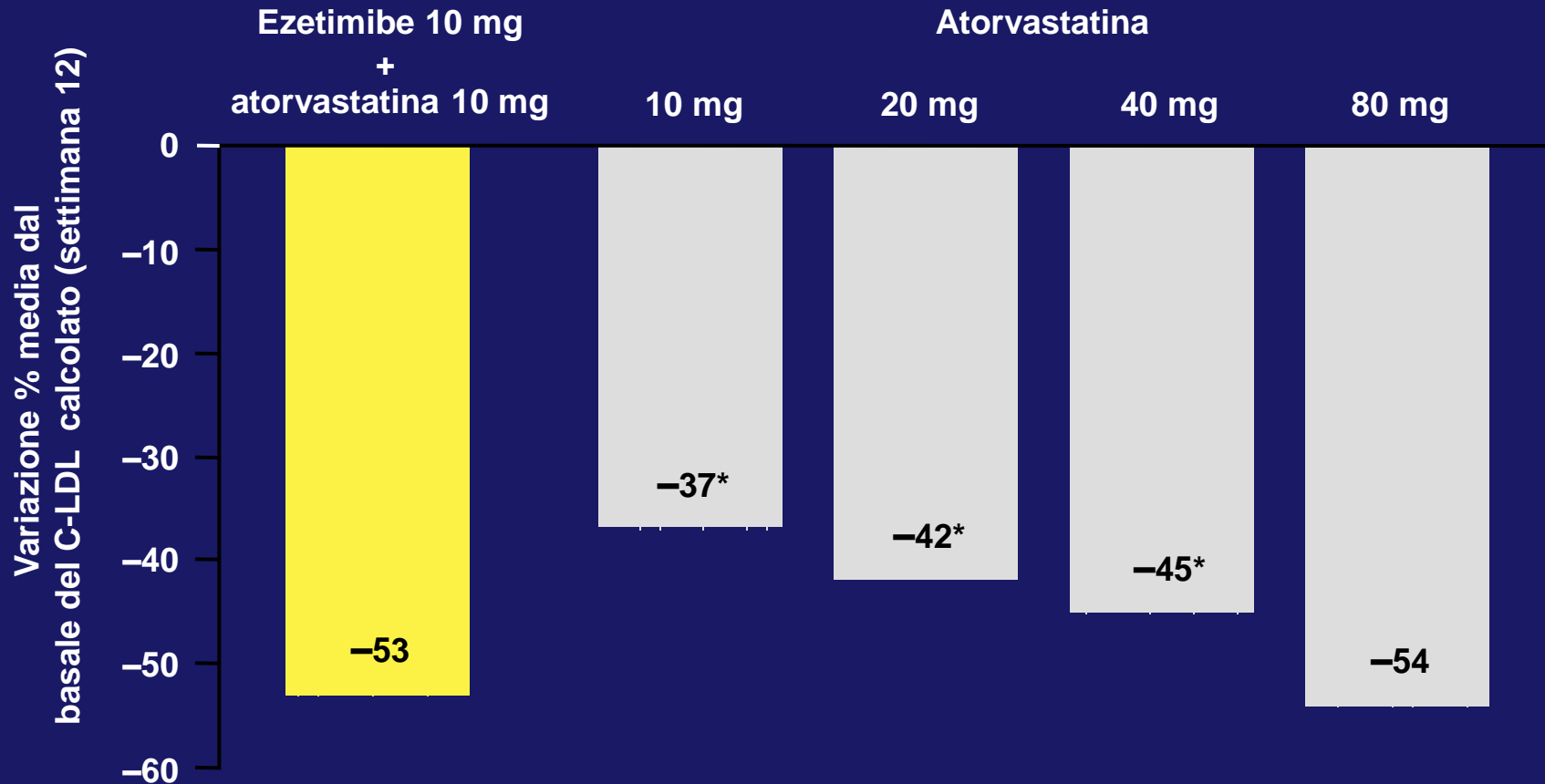
Ezetimibe associato con simvastatina: efficacia sul C-LDL



*p<0.01 terapia di associazione vs. statina da sola

Tratto da Davidson MH et al *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-2134

Ezetimibe associato con atorvastatina: efficacia sul C-LDL



*p<0,01 terapia di associazione vs. statina da sola

Tratto da Ballantyne CM et al *Circulation* 2003;107:2409-2415

SHARP: Major Atherosclerotic Events

