

Aderenza e maneggevolezza delle terapie ipolipemizzanti

Dr. Andrea Mauro
U.O. Cardiologia - UTIC
ASST Monza Ospedale San Gerardo di Monza

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

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

2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/
ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/
NLA/PCNA Guideline on the
Management of Blood Cholesterol



A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association
Task Force on Clinical Practice Guidelines

Rischio molto alto

Persone con una delle opzioni seguenti:
malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata, clinica o inequivocabile sull'imaging. La malattia cardiovascolare aterosclerotica documentata include ACS (MI o angina instabile), angina stabile, rivascolarizzazione coronarica (PCI, CABG ...), ictus e TIA, e malattia arteriosa periferica.
Documentato in modo inequivocabile sull'imaging include risultati predittivi di eventi clinici, come la placca significativa alla TAC coronarica (due coronarie principali aventi >50% di stenosi) o al EcoDoppler TSA.
DM con danni agli organi bersaglio, o almeno tre fattori di rischio maggiori , o esordio precoce di DM 1 >20 anni.
Grave CKD (eGFR <30 mL/min/1,73 m²).
SCORE ≥ 10% per 10 anni
Ipercolesterolemia familiare con malattia aterosclerotica o con un altro importante fattore di rischio.

Sulla base delle definizioni che ritroviamo nelle linee guida possiamo affermare che il paziente cardiovascolare complesso è nella maggior parte dei casi un paziente con rischio cardiovascolare molto alto

Table 7 Treatment targets and goals for cardiovascular disease prevention

Smoking	No exposure to tobacco in any form.
Diet	Healthy diet low in saturated fat with a focus on wholegrain products, vegetables, fruit, and fish.
Physical activity	3.5–7 h moderately vigorous physical activity per week or 30–60 min most days.
Body weight	BMI 20–25 kg/m ² , and waist circumference <94 cm (men) and <80 cm (women).
Blood pressure	<140/90 mmHg. ^a
LDL-C	<p>Very-high risk in primary or secondary prevention: A therapeutic regimen that achieves ≥50% LDL-C reduction from baseline^b and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL). No current statin use: this is likely to require high-intensity LDL-lowering therapy. Current LDL-lowering treatment: an increased treatment intensity is required.</p> <p>High risk: A therapeutic regimen that achieves ≥50% LDL-C reduction from baseline^b and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL).</p> <p>Moderate risk: A goal of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL).</p> <p>Low risk: A goal of <3.0 mmol/L (<116 mg/dL).</p>
Non-HDL-C	Non-HDL-C secondary goals are <2.2, 2.6, and 3.4 mmol/L (<85, 100, and 130 mg/dL) for very-high-, high-, and moderate-risk people, respectively.
ApoB	ApoB secondary goals are <65, 80, and 100 mg/dL for very-high-, high-, and moderate-risk people, respectively.
Triglycerides	No goal, but <1.7 mmol/L (<150 mg/dL) indicates lower risk and higher levels indicate a need to look for other risk factors.
Diabetes	HbA1c: <7% (<53 mmol/mol).

Le linee guida indicano con estrema precisione i target da raggiungere nei pazienti che hanno un rischio cardiovascolare aumentato

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In secondary prevention for patients at very-high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) are recommended. ^{33-35,119,120}	I	A
In primary prevention for individuals at very-high risk but without FH, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) are recommended. ³⁴⁻³⁶	I	C
In primary prevention for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of < 1.4 mmol/L (< 55 mg/dL) should be considered.	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of < 1.0 mmol/L (< 40 mg/dL) may be considered. ^{119,120}	IIb	B
In patients at high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) are recommended. ^{34,35}	I	A
In individuals at moderate risk, ^c an LDL-C goal of < 2.6 mmol/L (< 100 mg/dL) should be considered. ³⁴	IIa	A
In individuals at low risk, ^c an LDL-C goal < 3.0 mmol/L (< 116 mg/dL) may be considered. ³⁶	IIb	A

I livelli di evidenza per cercare di raggiungere i target indicati sono molto alti

Il nostro intervento terapeutico va modulato in base al **target**

STRATEGIA

Valore basale di LDL

Riduzione da ottenere

Intensità della terapia

↓ 1mmol/L di LDL
(38,67 mg/dl)

↓ 20% rischio cardiovascolare

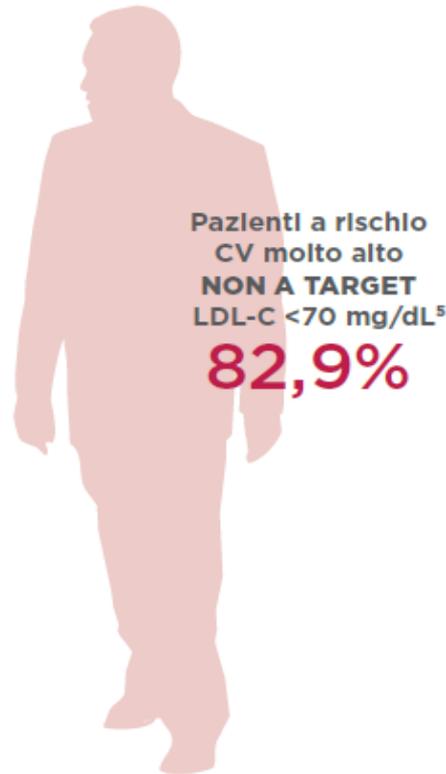
Una volta stabilito il rischio cardiovascolare del paziente e trovato quindi il valore di LDL da raggiungere per tale rischio, si imposta la terapia che potenzialmente risulta in grado di ottenere il valore desiderato.

Sembra tutto molto semplice sulla carta!!

Le terapie sono sempre le stesse ma i pazienti no! Bisogna fare i conti con reazioni biologiche diverse tra i diversi organismi, interazioni con altre terapie, contesto culturale/sociale/economico, compliance del paziente.

I pazienti non a target...frutto di inefficienza!

Nonostante sembri quindi tutto così semplice i dati che fotografano i risultati del nostro intervento terapeutico sono deludenti! La percentuale di pazienti a target risulta non essere sufficiente.



Halcox JP et al. PLoS One 2015; 10 (2): e0115270.
Gazi IF et al. Curr Med Res Opin 2007; 23 (9): 2183-92.
Pijlman AH et al. Atherosclerosis 2010; 209 (1): 189-94.

* HeFH
Ipercolesterolemia familiare

Rischio Cardiovascolare, distanza dal target e approccio terapeutico appropriato secondo la nota 13 del luglio 2014: i dati dello studio CHECK

B – Livello di rischio e raggiungimento del target

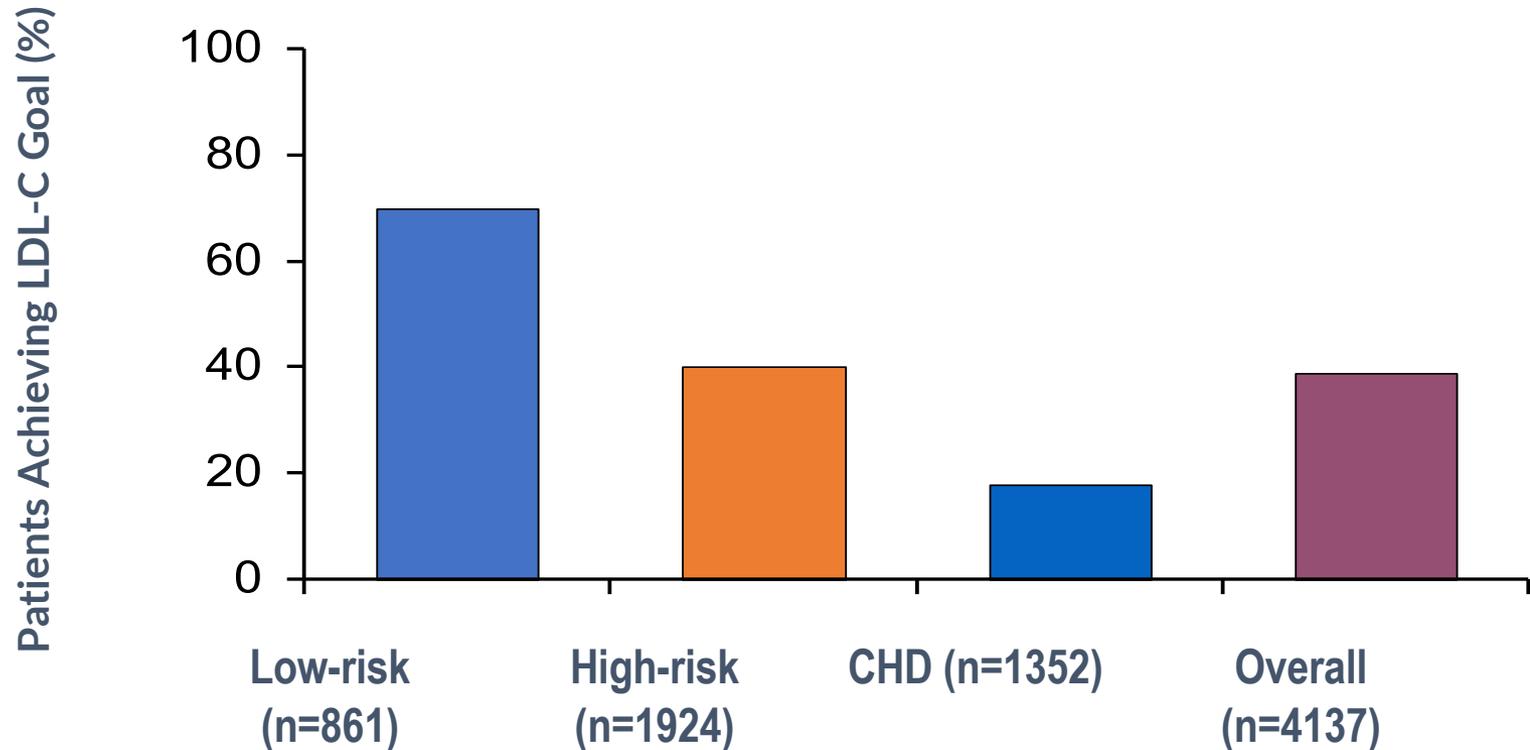
		Colesterolemia LDL			
		A target		Non a target	
		Numerosità	% casi riga	Numerosità	% casi riga
Classi di rischio	Rischio molto alto	28	2,6%	1042	97,4%
	Rischio alto	142	17,6%	666	82,4%
	Rischio moderato	63	30,9%	141	69,1%
	Rischio medio*	336	44,3%	422	55,7%
	Rischio basso	2.527	100,0%	0	0,0%
	Totale	3.096	57,7%	2271	42,3%

*SCORE $\geq 2\%$ e $< 4\%$

Poli A et al., G Ital Arter 2015

Nei dati dello studio CHECK per esempio la percentuale dei pazienti non a target è enorme.

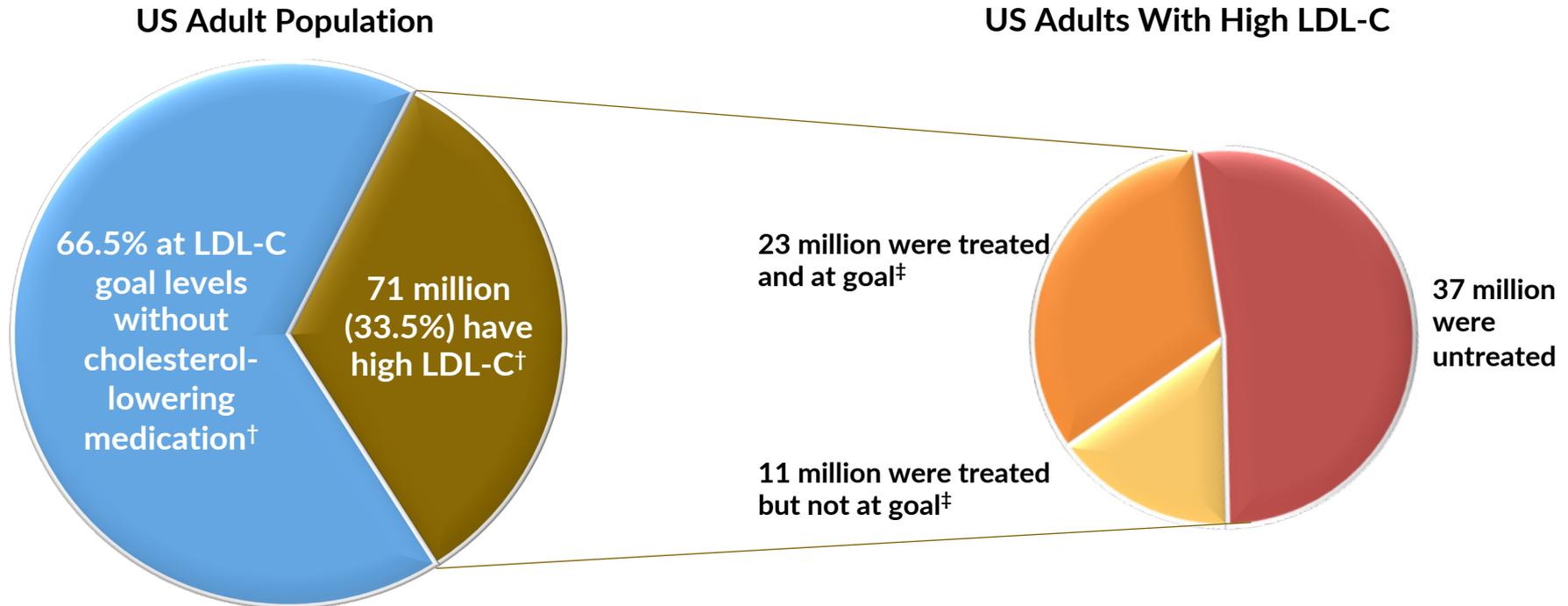
The high risk paradox



Pearson TA, et al. Arch Intern Med. 2000;160:459-467.

Paradossalmente il raggiungimento del target terapeutico si riduce con l'aumentare del rischio cardiovascolare, quindi i pazienti che avrebbero relativamente più benefici nel ridurre il loro rischio cardiovascolare risultano essere proprio quelli più penalizzati.

Prevalence, Treatment, and Control of LDL-C Based on NHANES 2005-2008^{1*}



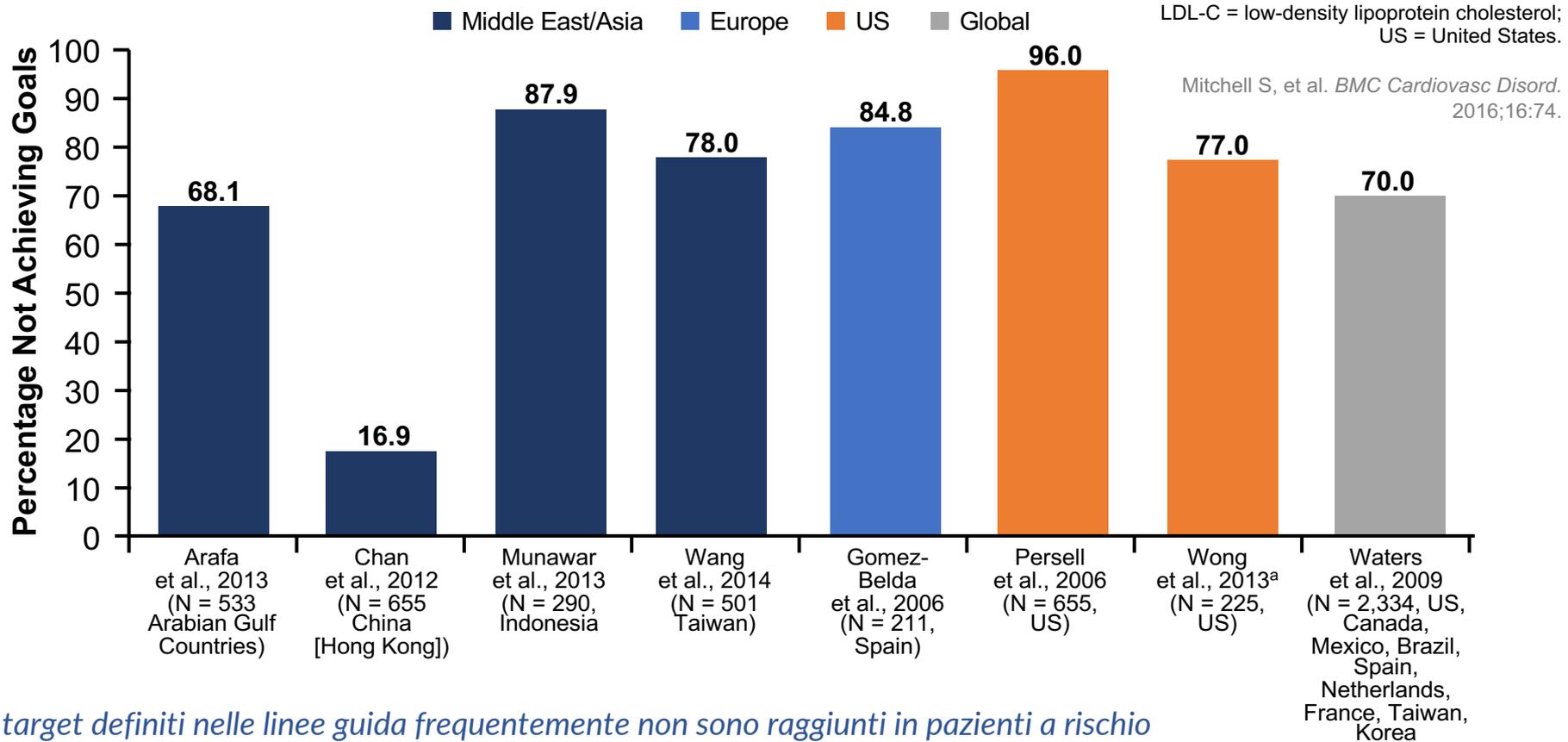
Approximately 48% of adults with high LDL-C receive treatment

*Extrapolated from data from 3,996 adults with high LDL-C aged ≥ 20 years in the NHANES 2005-2008. [†]High LDL-C defined as > 160 mg/dL (4.1 mmol/L) for low-risk adults; > 130 mg/dL (3.4 mmol/L) for moderate-risk adults; and > 100 mg/dL (2.6 mmol/L) for high-risk adults or the use of cholesterol-lowering medication. [‡]Adult Treatment Panel (ATP) III LDL-C goals: < 160 mg/dL (4.1 mmol/L) for low-risk adults; < 130 mg/dL (3.4 mmol/L) for moderate-risk adults; and < 100 mg/dL (2.6 mmol/L) for high-risk adults.

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey.

International Analysis of 17 Guidelines and 42 Observational Studies

Patients (Very High Risk) Not Achieving LDL-C Level Target, < 70 mg/dL (1.81 mmol/L)

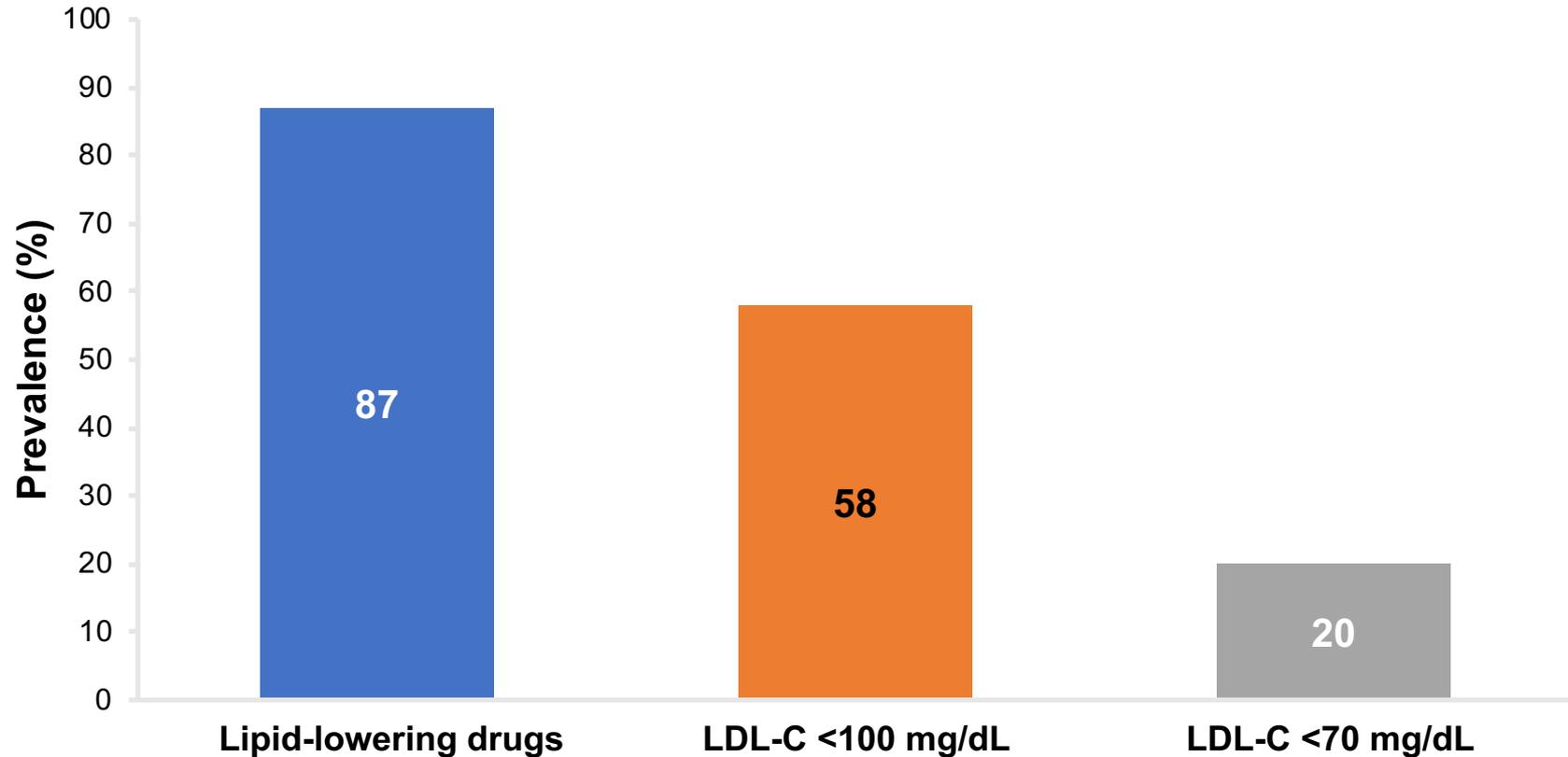


I target definiti nelle linee guida frequentemente non sono raggiunti in pazienti a rischio cardiovascolare molto alto. In questa analisi di 17 linee guida e 42 studi osservazionali possiamo notare come ben pochi pazienti raggiungano il target. In particolare in Europa la percentuale di pazienti che non raggiungono il target si attesta intorno all'85%.

EUROASPIRE IV

CV = cardiovascular;
EU = European Union;
LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

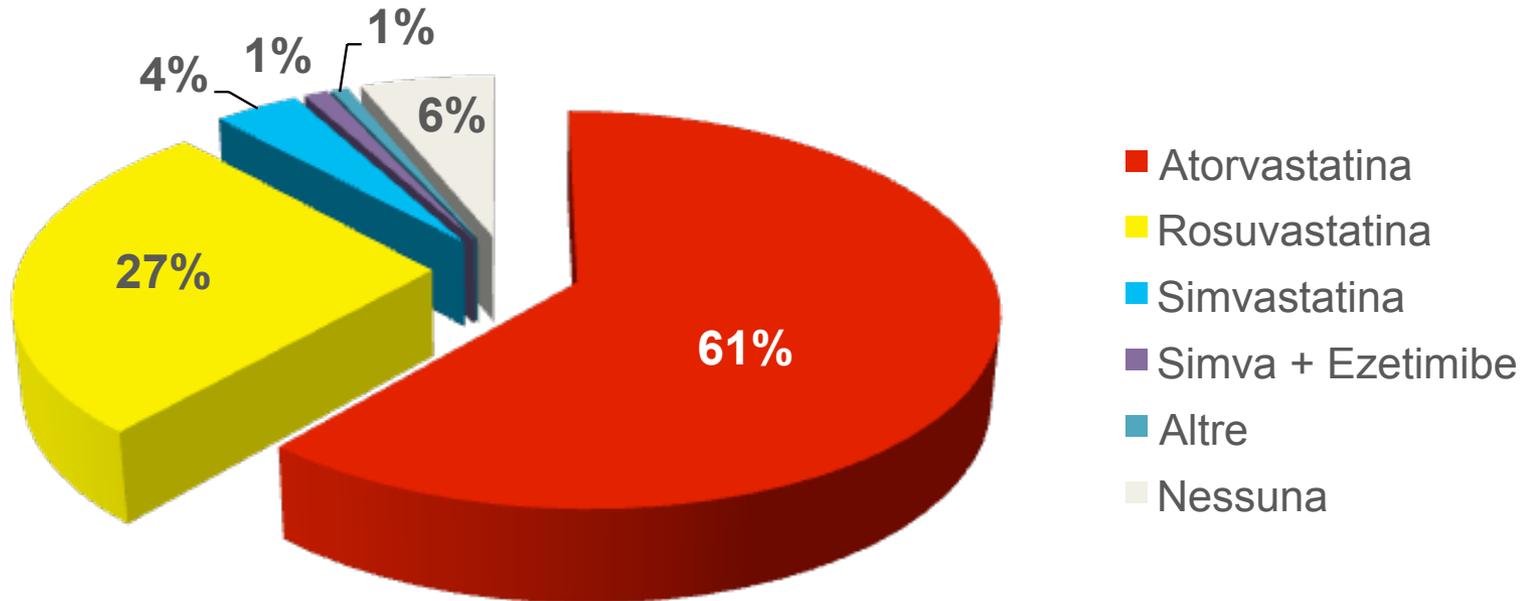
Kotseva K, et al. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;23:636-648.



Nell'Unione Europea, dopo un evento cardiovascolare, solo 1 paziente su 5 raggiunge l'LDL-C < 70 mg/dL nonostante la terapia con statina e una buona aderenza



Prescrizione Statine alla Dimissione



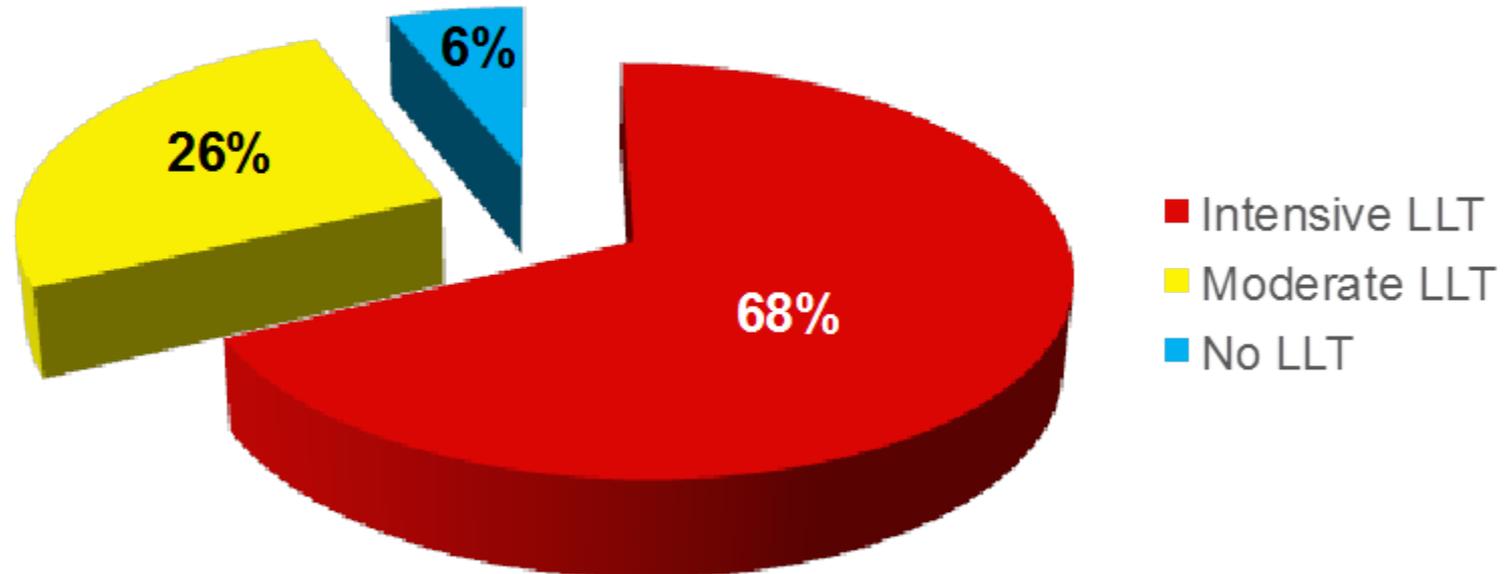
Colivicchi F, Eur Heart J 2013; 34 (abst.suppl.):164.

3056 pazienti consecutivi con SCA con follow-up di almeno 90 giorni



Prescrizione di Statine alla Dimissione

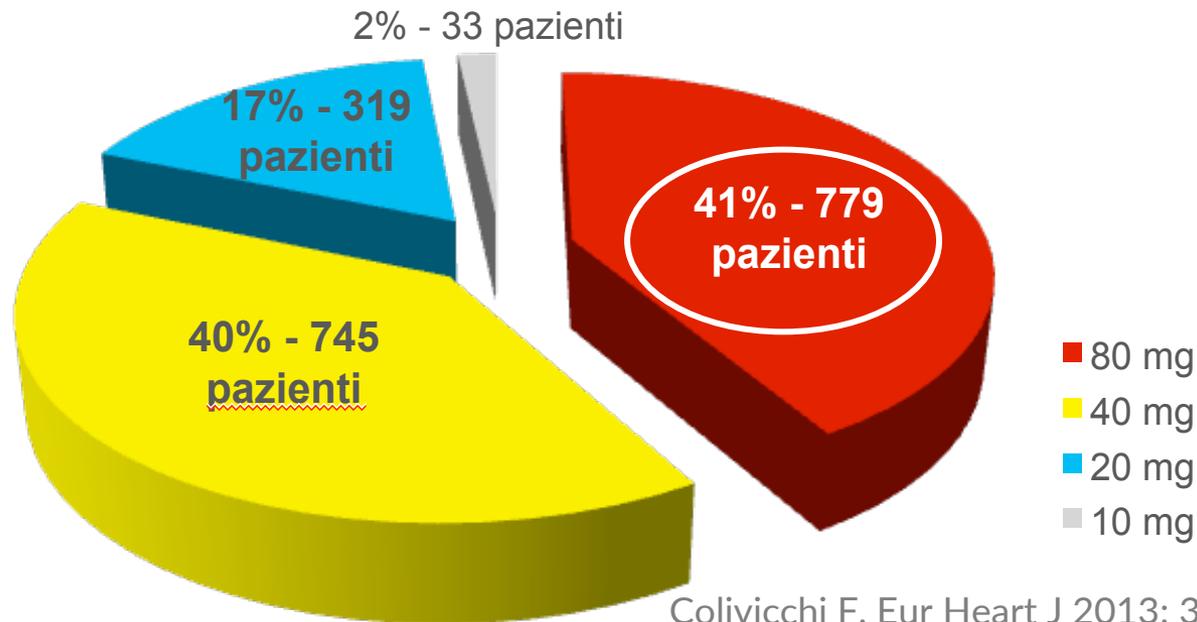
Intensive LLT definita analogamente ai criteri del Programma «Get with the Guidelines». Am Heart J 2011;161:418- 424



Per terapia ipolipemizzante intensiva si intende una terapia in grado di raggiungere una riduzione di LDL del 50%; include atorvastatina 40 o 80 mg, rosuvastatina 20 o 40 mg, simvastatina 80 mg, o qualsiasi altra statina a qualunque dose in combinazione con ezetimibe (statina/ezetimibe).



Dosaggi Atorvastatina

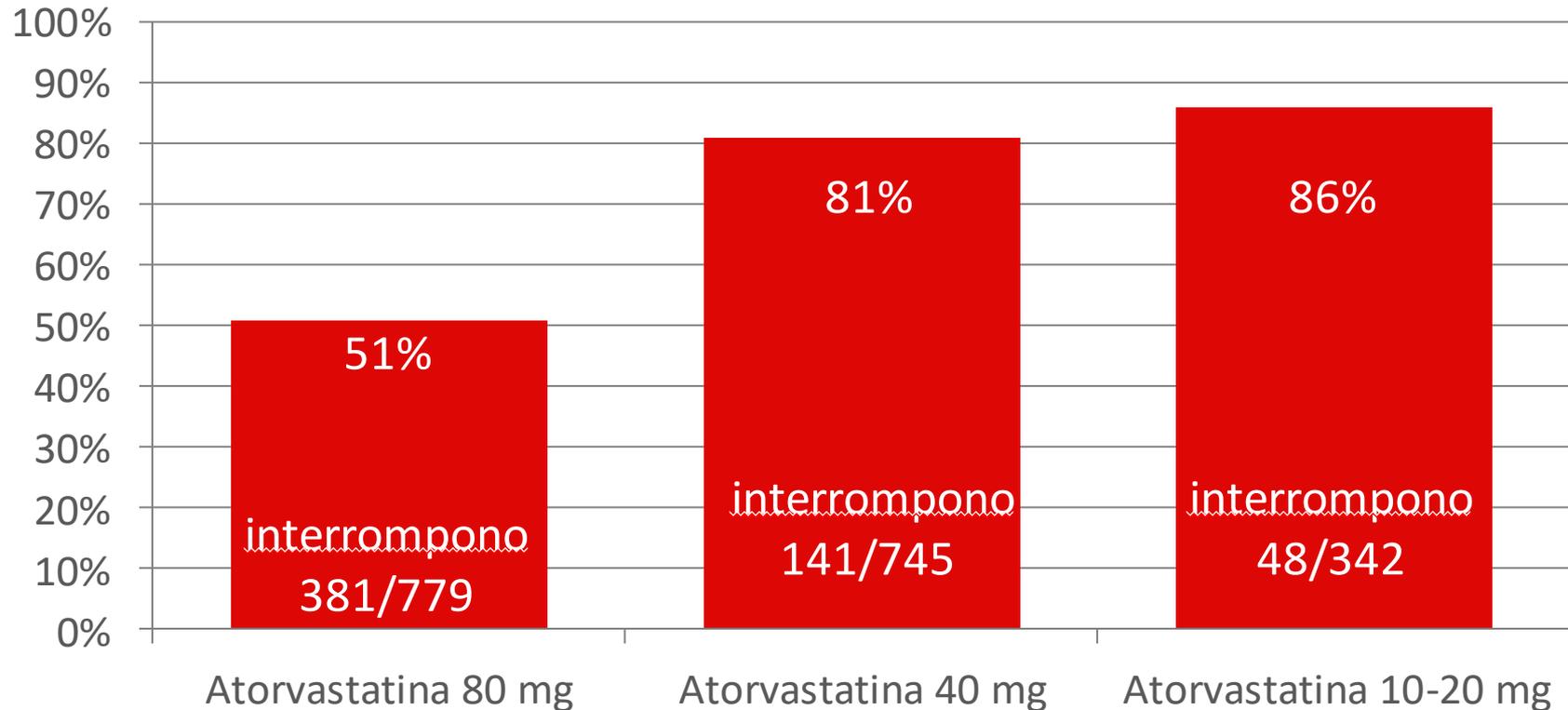


Analizzando solo i dati riguardanti atorvastatina il 27% dei pazienti in terapia con statine aveva prescritto il più alto dosaggio di atorvastatina (80mg).

*A 90 giorni dalla dimissione la
persistenza terapeutica nei pazienti
dimessi con alto dosaggio di statina
è quasi la metà!*



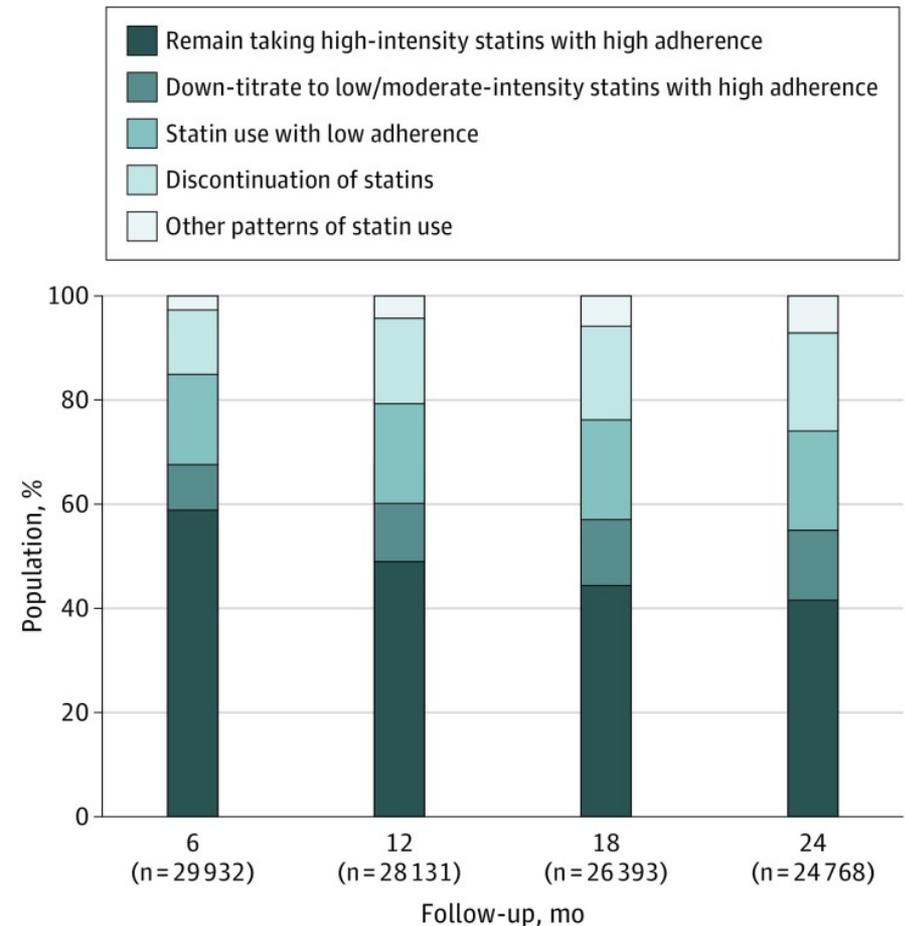
Atorvastatina: persistenza terapeutica a 90 giorni dalla dimissione della dose inizialmente prescritta



Adherence to High-Intensity Statins Following a Myocardial Infarction Hospitalization Among Medicare Beneficiaries

Pattern of Statin Use After Discharge for Myocardial Infarction Among Medicare Beneficiaries 66 to 75 Years of Age (N = 29 932)

The group “other patterns of statin use” includes beneficiaries who do not meet the definition for continuing to take high-intensity statins with high adherence, down-titrating to low/moderate-intensity statins with high adherence, using statins with low adherence, or discontinuing statins.



	Patients on intensive statin therapy	Patients switched to moderate statin therapy
Number	483	541
TC (mg/dl) – mean (SD)	143 (31)*	176 (33)
LDL-C (mg/dl) – mean (SD)	79 (27)*	108 (31)
LDL-C <70 mg/dl – number (%)	167 (34)*	68 (13)
LDL-C <100 mg/dl – number (%)	402 (83)*	228 (42)
HDL-C (mg/dl) – mean (SD)	39 (13)	38 (12)
TG (mg/dl) – mean (SD)	127 (42)*	141 (45)

TC: total cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; * = $p < 0.001$ versus patients switched to moderate statin therapy.

Colivicchi F, et al. Int J Cardiol (2011); 152: 56-60

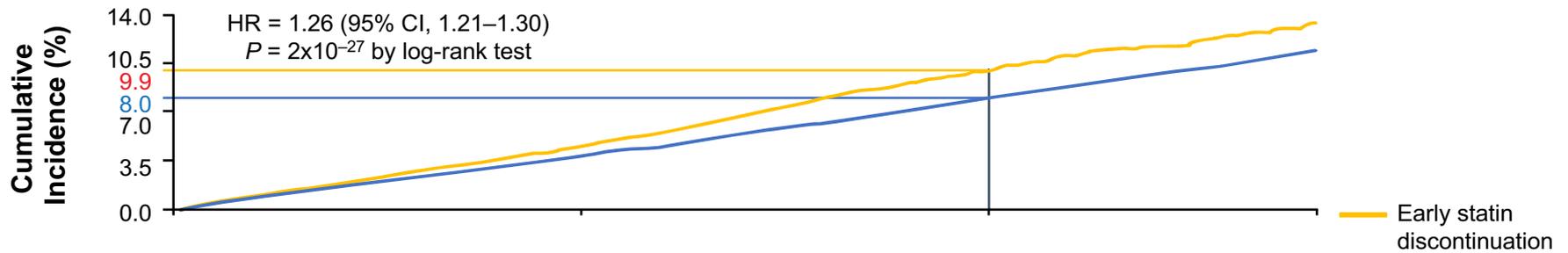
La sostituzione dell'atorvastatina 80 mg con una terapia ipolipemizzante meno efficace si associa ad un significativo peggioramento del profilo lipidico.

Numericamente si può riassumere in un incremento medio di circa il 25% del Colesterolo LDL con riduzione del 50% della probabilità di raggiungere i target lipidici raccomandati dalle linee guida.

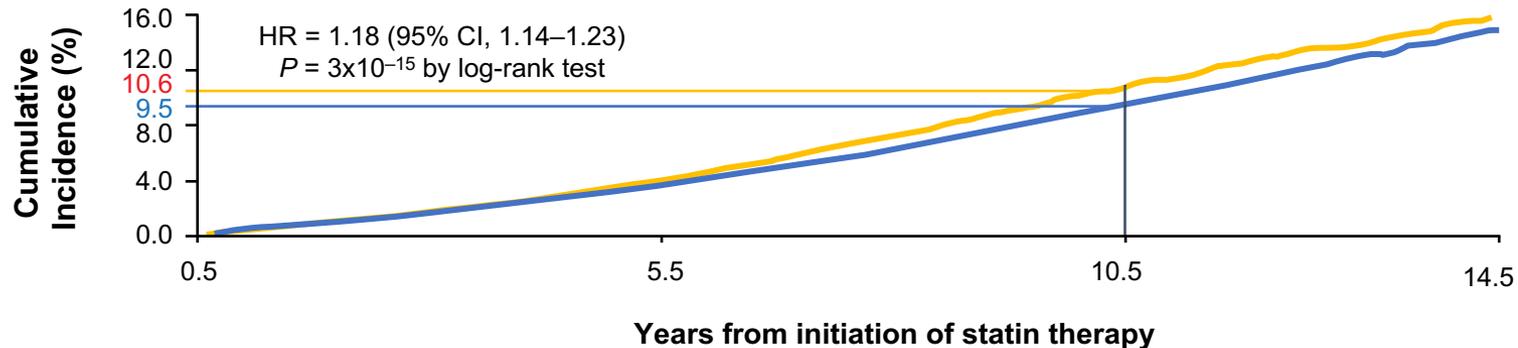
CI = confidence interval;
CVD = cardiovascular disease;
HR = hazard ratio;
MI = myocardial infarction.

Myocardial Infarction

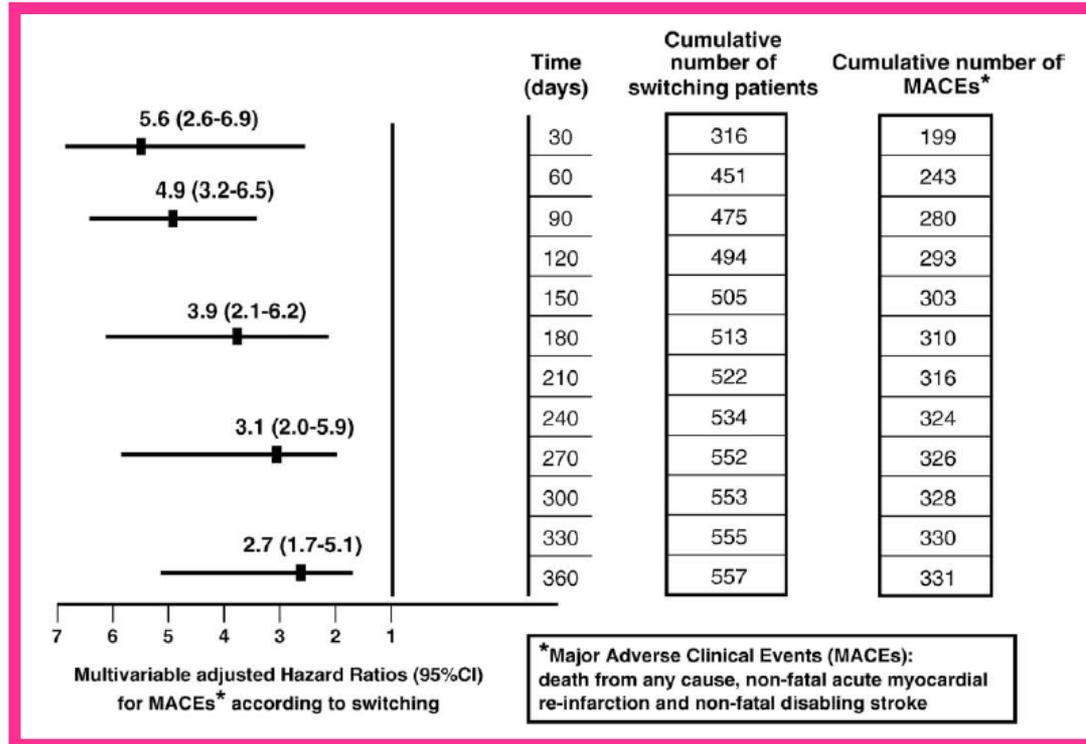
Nielsen SF, et al. *Eur Heart J.* 2016;37:908-916.



Death from Cardiovascular Disease



Una precoce interruzione della terapia ipolipemizzante con statine è associate a una più alta incidenza di infarto miocardico e mortalità cardiovascolare.



Colivicchi F, Eur Heart J 2013; 34 (abst.suppl.):164.

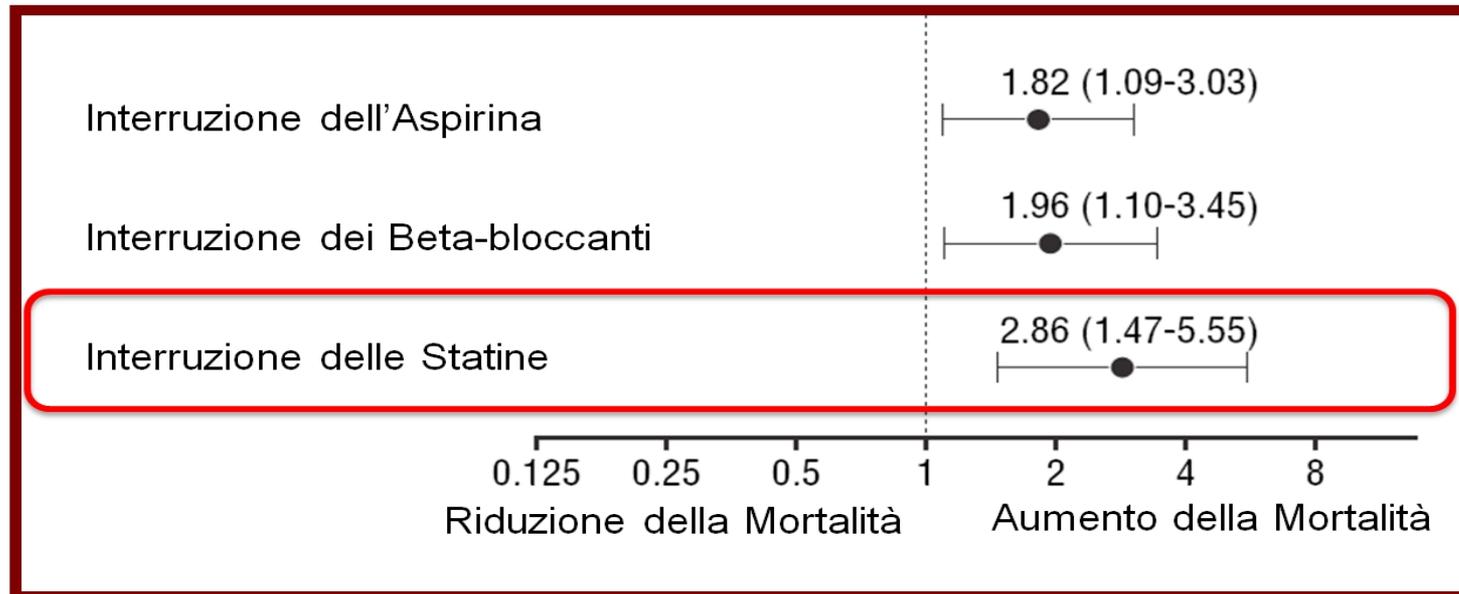
La sostituzione dell'atorvastatina 80 mg con una terapia ipolipemizzante meno efficace si associa ad un significativo peggioramento della prognosi clinica

Incremento di circa 3 volte della probabilità di eventi cardiovascolari sfavorevoli.

In caso di interruzione precoce (entro 30 giorni dalla dimissione) la probabilità di eventi sfavorevoli aumenta fino ad oltre 5 volte.

Aderenza terapeutica / abbandono terapia

Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction



Ho PM, et al. Arch Intern Med. 2006;166:1842-1847

L'interruzione del trattamento con statine nei pazienti colpiti da infarto miocardico comporta un incremento della mortalità.

Perché è così difficile raggiungere i target terapeutici?

STRATEGIA

Valore basale di LDL

Riduzione da ottenere

Intensità della terapia

Risulta chiaro quindi che la
strategia impostata sia
fondamentale per sapere come
agire ma evidentemente
non è sufficiente!!

STRATEGIA

Valore basale di LDL

Riduzione da ottenere

Intensità della terapia

Monitoraggio della compliance del paziente

Controllo periodico dei target

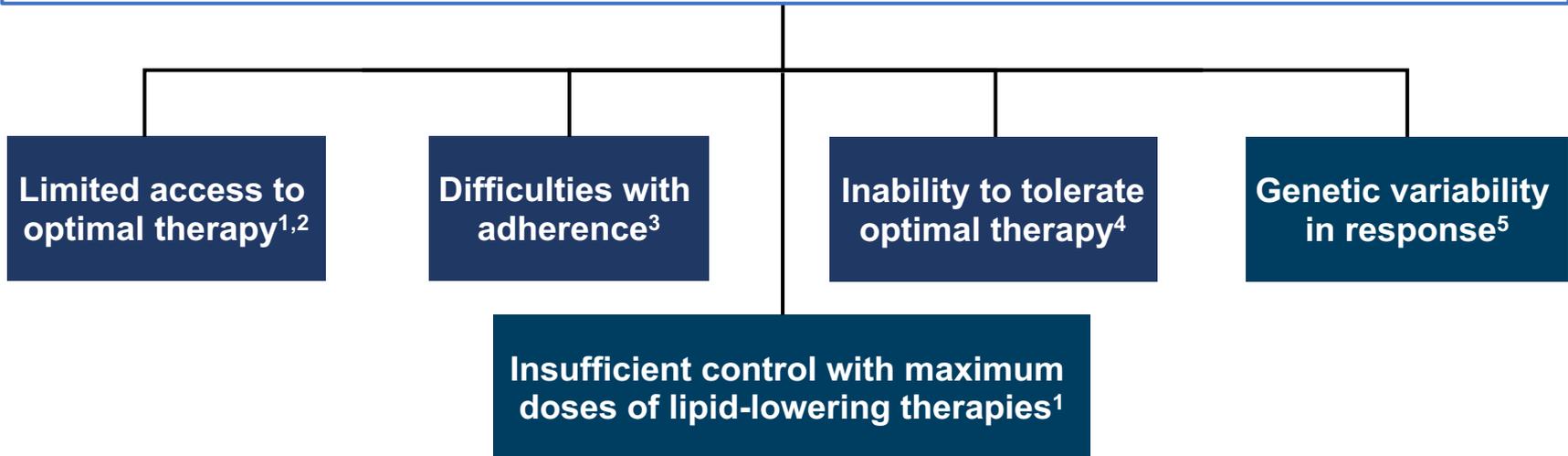
Eventuali modifiche terapeutiche in caso di insuccesso

Sembra banale ma è fondamentale informare e rendere cosciente il paziente del proprio rischio cardiovascolare e conseguentemente delle armi a disposizione per ridurlo.

Penso sia necessario definire in modo chiaro sulle lettere di dimissione e sulle visite specialistiche i target da raggiungere e la terapia prescritta (possibilmente con posologie e orari di assunzione), in modo tale da facilitare il lavoro anche ai colleghi non specialisti nel settore, ma che seguono il paziente per altre patologie.

Istituire canali preferenziali per poter discutere con i medici di base la gestione di eventuali effetti collaterali.

Failure to achieve optimal LDL-C Levels

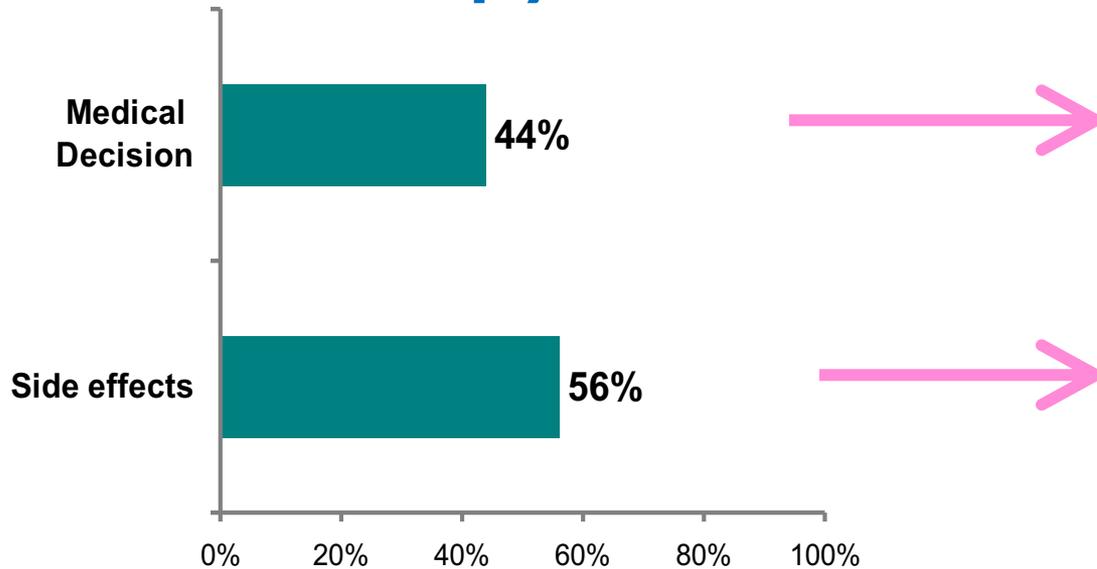


These and other causes, alone or in combination, can lead to a failure to achieve the desired levels of LDL-C

Molteplici fattori influenzano la capacità di raggiungere i livelli LDL-C desiderati

1. Pijlman AH, et al. *Atherosclerosis*. 2010;209:189-194.
2. Elis A, et al. *Am J Cardiol*. 2011;108:223-226.
3. NCEP. *Circulation*. 2002;106:3143-3421.
4. Cohen JD, et al. *J Clin Lipidol*. 2012;6:208-215.
5. Postmus I, et al. *Nat Commun*. 2014;5:5068.

Reported causes of Switch form Intensive Statin Therapy after ACS



Lo switching è stato segnalato da pazienti e medici di base come dovuto a lievi effetti collaterali nel 56% dei casi. Tuttavia, non è stato segnalato alcun caso di reazione avversa di grande importanza. Nei restanti casi, la decisione di cambiare è stata presa dal medico di base, che ha considerato il dosaggio di Atorvastatina troppo alto per il paziente (52%), o aveva paura di potenziali gravi danni al fegato o ai muscoli (48%).

1. “Dosaggio troppo alto”
2. “Paura di importanti reazioni avverse”

Reported Side Effects

- Dyspepsia
- Fatigue
- Headache
- Myalgias
- Asymptomatic increase in liver enzymes
- Asymptomatic increase in total CK

Prioritising information when educating patients



Need to know and do

e.g. Important information about diagnosis,
key treatment and management of prescribed medications

Nice to know and do

Information that may be covered but can wait for
a second consultation

Not necessary now, do later

e.g. Provide information, using leaflets, booklets or
web-based resources, about additional services
that can be provided

Le linee guida ci consigliano anche la tipologia di informazioni da fornire al paziente, anche se la sensibilità del singolo medico, la sua empatia e la capacità di costruire un rapporto medico-paziente non possono essere riassunte in uno schema.

Names of pills	What it's for	 Morning/Breakfast	 Afternoon/Lunch	 Evening/Dinner	 Night/Bedtime
Lisinopril 20 mg 1 pill once a day	Blood pressure 				
Simvastatin 40 mg 1 pill at bedtime	Cholesterol 				
Metformin 500 mg 2 pills twice a day	Diabetes 				
Gabapentin 300 mg 1 pill every 8 hours	Nerve pain 				
ASA EC 81 mg 1 pill once a day	Heart 				

Images to improve recall for drug adherence

Può essere di aiuto implementare l'informazione orale con immagini, schemi e opuscoli da fornire al paziente per dare ai concetti orali un aspetto visivo.

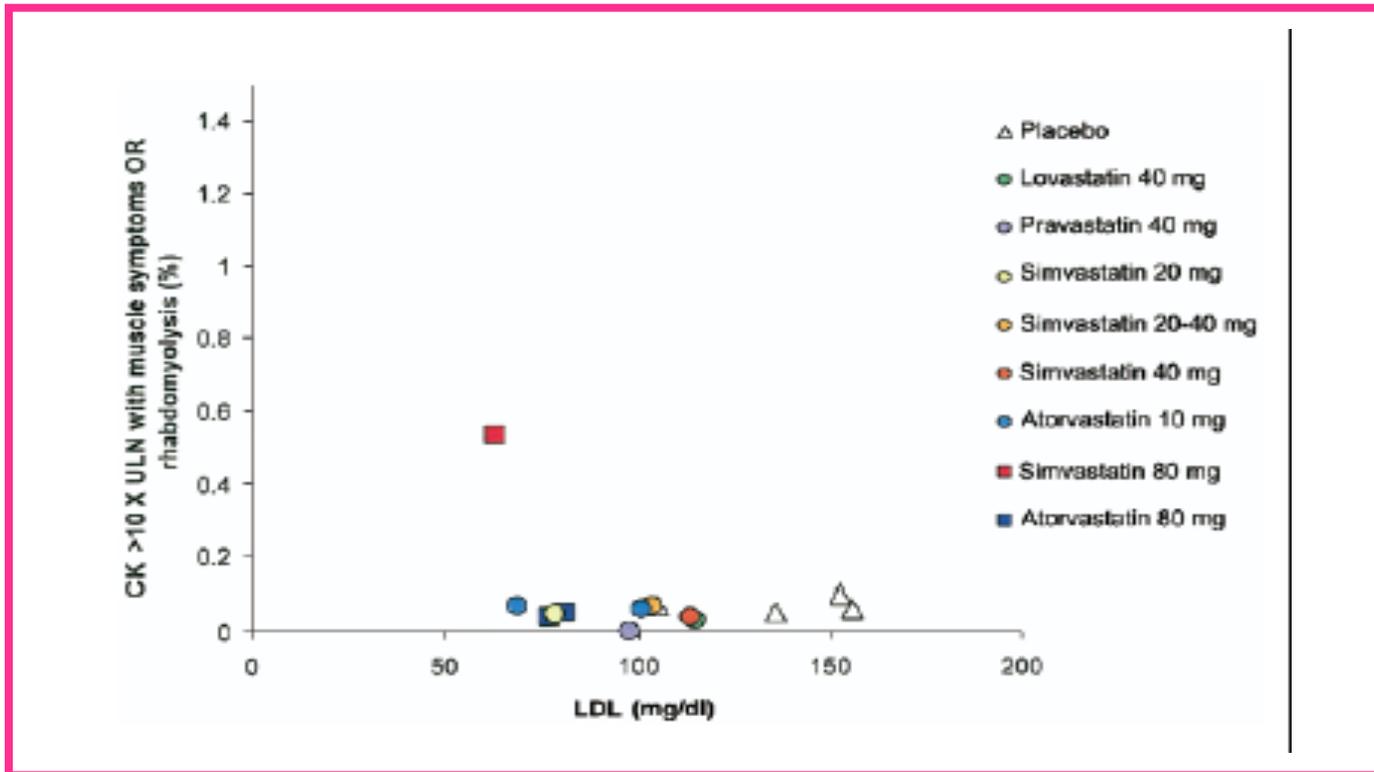
Side effects in the METEOR trial

Type of AE	Rosuvastatin 40mg (n=700)	Placebo (n=281)
Myalgia	12.7%	12.1%
CPK increased (>10x ULN)	2.6% (0.4%)	0.7% (0.7%)
ALT increased (>3xULN)	1.4% (0.6%)	0 (0.4%)
Proteinuria	0.9%	1.1%

*L'effetto collaterale più frequente nel Meteor Trial è stata la mialgia, la quale però ha avuto la medesima incidenza nel gruppo di pazienti trattati con placebo.
L'insorgenza degli altri effetti collaterali non è stata così significativa*

JAMA 2007;297:1344

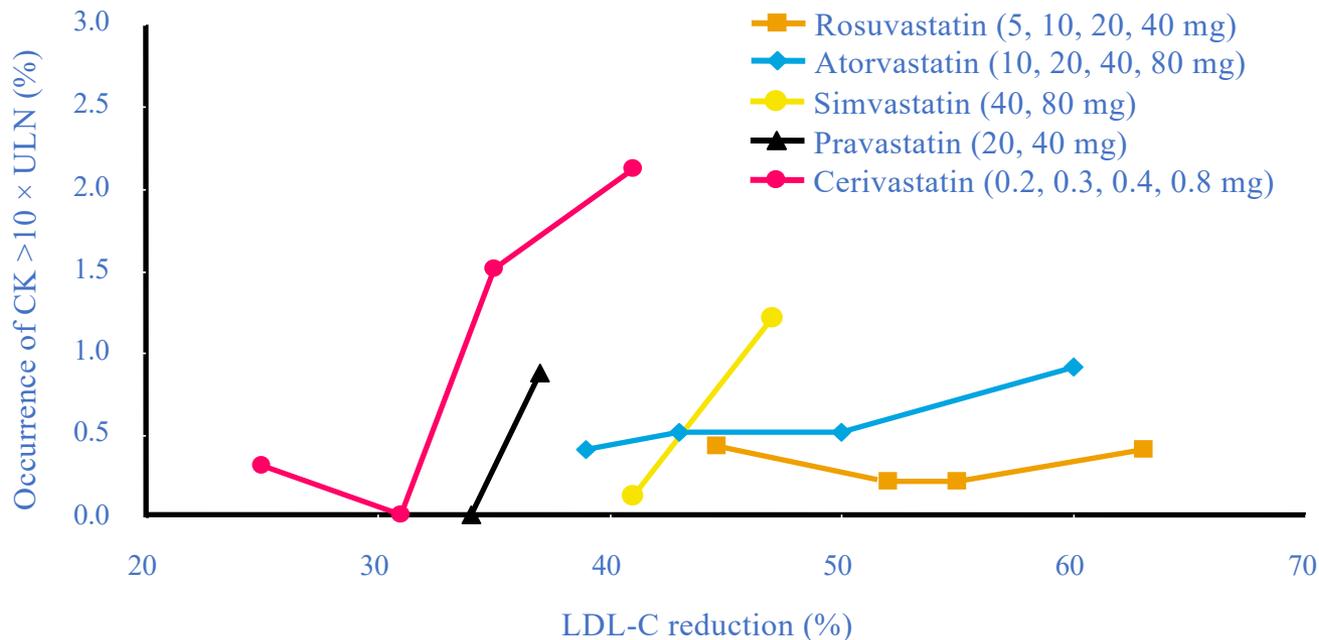
Incidenza dei sintomi muscolari con elevazioni CK >10 ULN e Rabdomiolisi secondo il dosaggio di statina e LDL-C raggiunto



Come oramai ampiamente noto i valori target di LDL da raggiungere sono estremamente bassi. Spesso per ottenere i risultati voluti risulta necessario l'utilizzo di alte posologie di statine. Nonostante ciò, fatta eccezione per la simvastatina da 80mg, l'incidenza di marcata elevazione di CK/rabdiomiolisi rimane un evento poco frequente.

Effetti avversi del trattamento con statine: la miopatia

1. Davidson M. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 547-557
2. Brewer HB. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92(Suppl): 23K-29K



- La relazione tra beneficio e rischio è una considerazione chiave nella valutazione di qualsiasi farmaco.
- Questa diapositiva mostra le dosi possibili per le statine disponibili, esprimendo la percentuale di riduzione del C-LDL rispetto alla percentuale di pazienti con aumenti di CK superiori a 10 x ULN.T
- Da notare per esempio la differenza tra le statine agli estremi in termini di profilo di rischio: rosuvastatina e cerivastatina. Con Cerivastatina bisogna spingersi fino a dosi elevate per ottenere solo riduzioni modeste del C-LDL (la dose massima di 0,8 mg di cerivastatina ha prodotto solo una riduzione del 42% del C-LDL).

Attualmente non esiste un consenso sulla definizione di intolleranza alla statina. Tuttavia, la maggior parte degli eventi avversi associati alla terapia con statina sono correlati ai muscoli.

European Medicines Agency

- Pazienti incapaci di tollerare ≥ 2 statine alla dose necessaria per raggiungere il target LDL-C a causa di sintomi muscolari¹

National Lipid Association

- Sintomi avversi o anomalie di laboratorio attribuite alla statina e che interferiscono con le attività della vita quotidiana che portano all'interruzione delle statine o alla riduzione della dose^{2,3}

Canadian Consensus Working Group

- Sintomi avversi e/o anomalie del biomarcatore che impediscono l'uso a lungo termine, portando al mancato mantenimento degli obiettivi terapeutici come definito dalle linee guida nazionali⁴

L'intolleranza alla statina è l'incapacità di tollerare una dose di statina necessaria per ridurre sufficientemente il rischio di CV

1. European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/01/WC500159540.pdf. Accessed March 1, 2016. 2. Guyton JR, et al. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S72-S81. 3. Orringer CE, et al. *J Clin Lipidol*. 2017 May 19. pii: S1933-2874(17)30290-8. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.001. [Epub ahead of print] 4. Mancini GBJ, et al. *Can J Cardiol*. 2016;32(7 Suppl):S35-65.

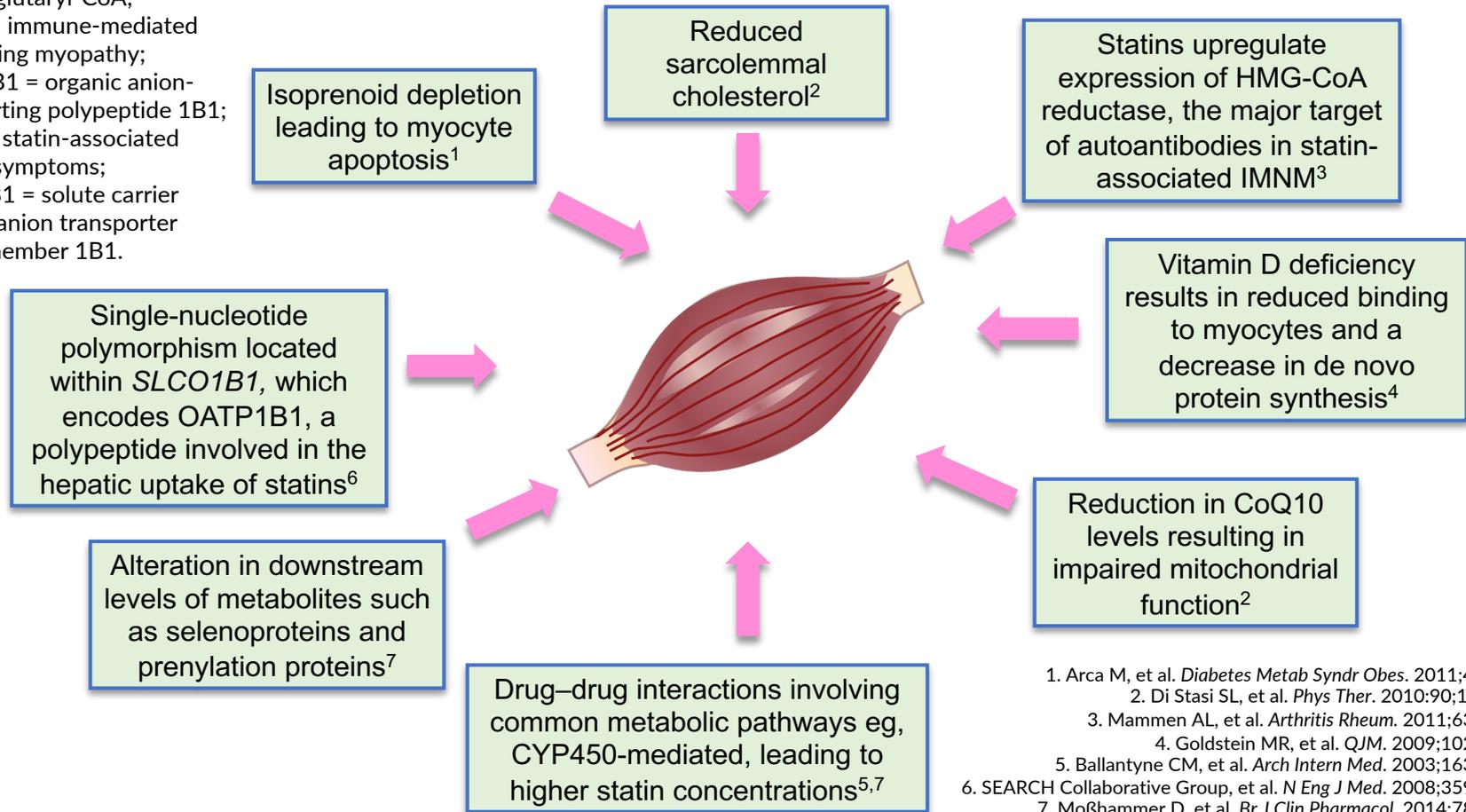
EAS Consensus Risk Factors for SAMS

Anthropometric¹	<ul style="list-style-type: none"> • Age > 80 years (general caution advised for age > 75 years) • Female • Low body mass index (BMI); frailty² • Asian descent
Concurrent conditions¹	<ul style="list-style-type: none"> • Acute infection • Hypothyroidism (untreated or undertreated) • Impaired renal (grade 3, 4, and 5) or hepatic function • Biliary tree obstruction • Organ transplant recipients • Severe trauma • HIV • Diabetes mellitus • Vitamin D deficiency
Surgery¹	<ul style="list-style-type: none"> • Surgery with high metabolic demands. The American Heart Association recommends temporary cessation of statins prior to major surgery
Related history¹	<ul style="list-style-type: none"> • History of CK elevation, especially > 10 x ULN range • History of pre-existing/unexplained muscle/joint/tendon pain • Inflammatory or inherited metabolic, neuromuscular/muscular defects (eg, McArdle disease, carnitine palmitoyl transferase II deficiency, myoadenylate deaminase deficiency, and malignant hyperthermia) • Previous statin-induced myotoxicity • History of myopathy while receiving another lipid-lowering therapy
Genetics¹	<ul style="list-style-type: none"> • Genetic factors such as polymorphisms of cytochrome isoenzymes or drug transporters
Other risk factors¹	<ul style="list-style-type: none"> • Excessive physical activity • Dietary effects (excessive grapefruit or cranberry juice) • Excess alcohol • Drug abuse (cocaine, amphetamines, or heroin)

In alcune categorie di pazienti possiamo “prevedere” la comparsa di sintomi muscolari nel caso di trattamento intensivo con statine.

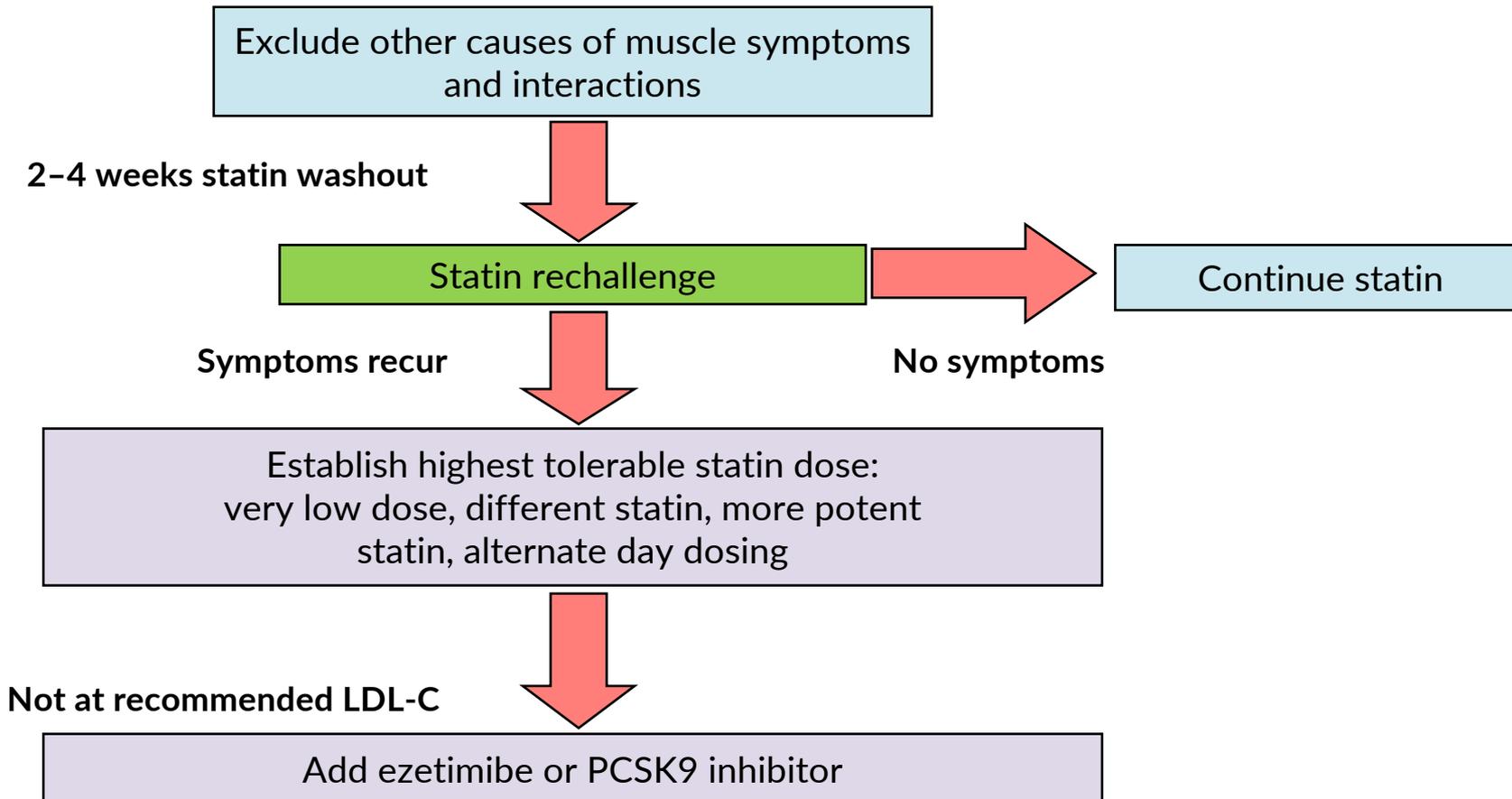
Pathophysiology of Statin-Associated Muscle Side Effects: Possible Mechanisms of SAMS

CoQ10 = coenzyme Q10 (ubiquinone);
CYP = cytochrome P450;
HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA;
IMNM = immune-mediated necrotizing myopathy;
OATP1B1 = organic anion-transporting polypeptide 1B1;
SAMS = statin-associated muscle symptoms;
SLCO1B1 = solute carrier organic anion transporter family member 1B1.



1. Arca M, et al. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:155-166.
2. Di Stasi SL, et al. *Phys Ther.* 2010;90:1530-1542.
3. Mammen AL, et al. *Arthritis Rheum.* 2011;63:713-721.
4. Goldstein MR, et al. *QJM.* 2009;102:890-891.
5. Ballantyne CM, et al. *Arch Intern Med.* 2003;163:553-564.
6. SEARCH Collaborative Group, et al. *N Eng J Med.* 2008;359:789-799.
7. Moßhammer D, et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78:454-466.

Suggested algorithm for treating patients with muscle symptoms on statin therapy



Stroes et al. Eur Heart J 2015;36(17):1012-22.

Il gruppo di consenso della Società Europea per l'Aterosclerosi (EAS) ha raccomandato le seguenti considerazioni quando si gestiscono i sintomi muscolari associati alla statina:

- *Assicurarsi che vi sia un'indicazione per l'uso di statina e che il paziente sia pienamente consapevole del beneficio previsto nella riduzione del rischio CVD che può essere raggiunta con questo trattamento.*
- *Assicurarsi che non vi siano controindicazioni all'uso di statina*
- *Consigliare i pazienti in merito al rischio di "effetti collaterali" e all'alta probabilità che questi possano essere affrontati con successo*
- *Enfatizzare le misure dietetiche e uno stile di vita «sano». Utilizzare strategie basate preferenzialmente sulla statina nonostante la presenza di sintomi muscolari attribuiti alla statina.*
- *Se il nuovo test non funziona, utilizzare il dosaggio più basso o intermittente preferibilmente di una statina diversa*
- *Non raccomandare integratori per alleviare i sintomi muscolari in quanto non ci sono evidenze per supportare il loro uso*

Reference

Stroes et al. Eur Heart J 2015;36(17):1012–1022.

L'impiego di ezetimibe nella pratica clinica: dal laboratorio all'IMPROVE-IT

Claudio Borghi¹, Pasquale Perrone Filardi²

¹*Cattedra di Medicina Interna, Università degli Studi, Bologna*

²*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi "Federico II", Napoli*

GITALCARDIOL | VOL 16 | SUPPL 1 AL N 7-8 2015

IMPROVE-IT

- dimostrazione che una riduzione di LDL con terapia non statinica determina lo stesso beneficio di quella ottenuta con statine
- dimostrazione che una riduzione intensiva dei livelli di LDL si associa a riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori

EZETIMIBE

- quando è necessario ridurre LDL >50% rispetto al basale
- IRC e/o diabete
- intolleranza a statine

[VEDI COMMENTO ALLA SLIDE](#)

Ezetimibe inibisce selettivamente il funzionamento della proteina prodotta dal gene Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) espressa nell'intestino tenue e nel fegato. La proteina funziona come trasportatore del colesterolo dietetico dal lume intestinale negli enterociti. Riduce quindi l'assorbimento degli steroli intestinali di circa 50% e riduce LDL in monoterapia mediamente del 15-20%.

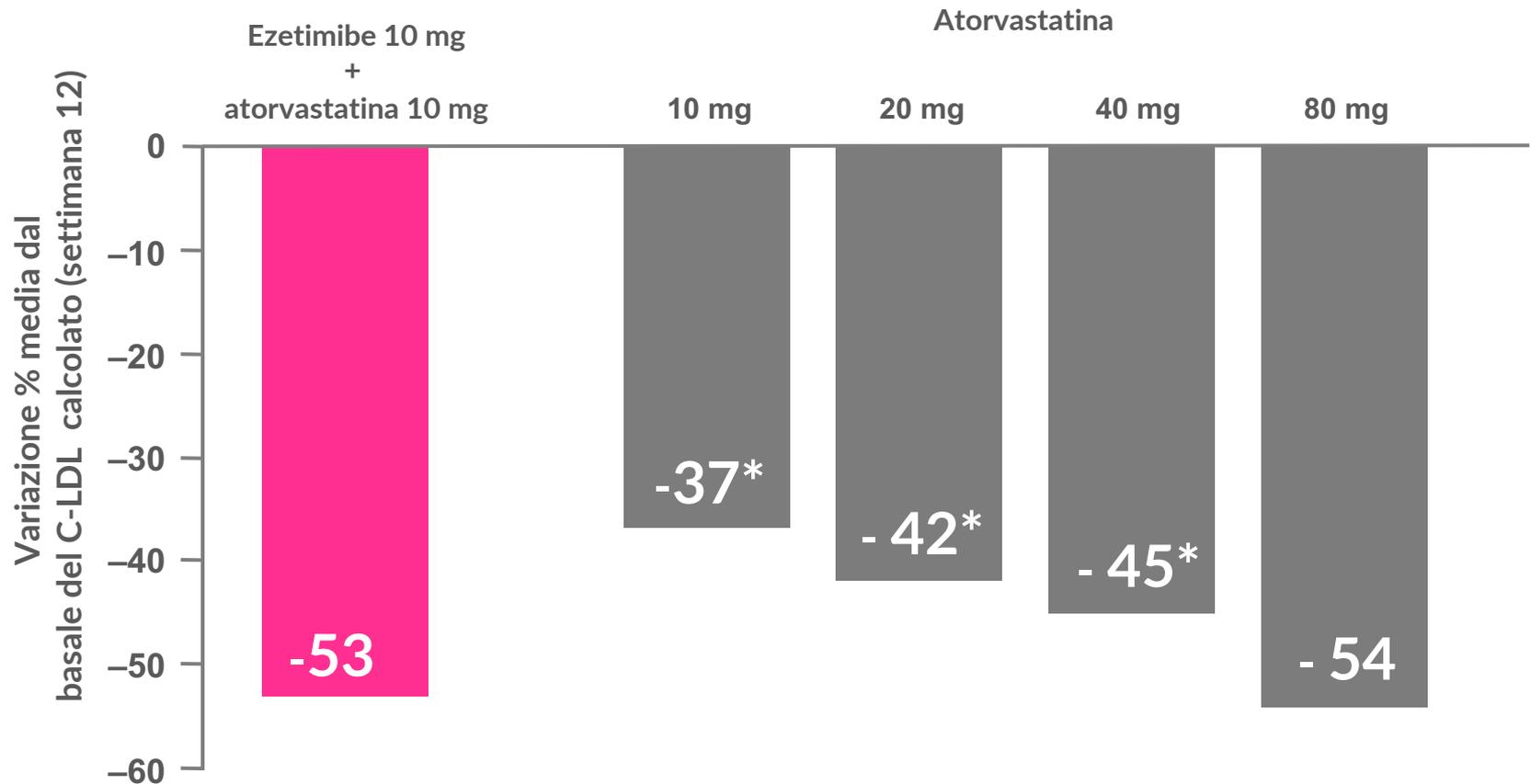
Quando associato alla statina lavora in modo sinergico. La riduzione della sintesi del colesterolo con le statine è associata a up-regulation dei recettori epatici del colesterolo (aumento del colesterolo espulso nel lume intestinale) e a un aumento compensatorio dell'assorbimento del colesterolo intestinale in parte legato ad induzione dell'espressione della proteina NPC1L1 [The New England Journal of Medicine; Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease (the myocardial infarction genetics consortium investigators)]

L'ezetimibe in aggiunta alla statina ha ridotto al follow-up a 7 anni nei 18.144 pazienti dello studio con pregressa SCA di un ulteriore

13% gli infarti

21% gli ictus ischemici

Ezetimibe associato con atorvastatina: Risultati dell'efficacia sul C-LDL



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

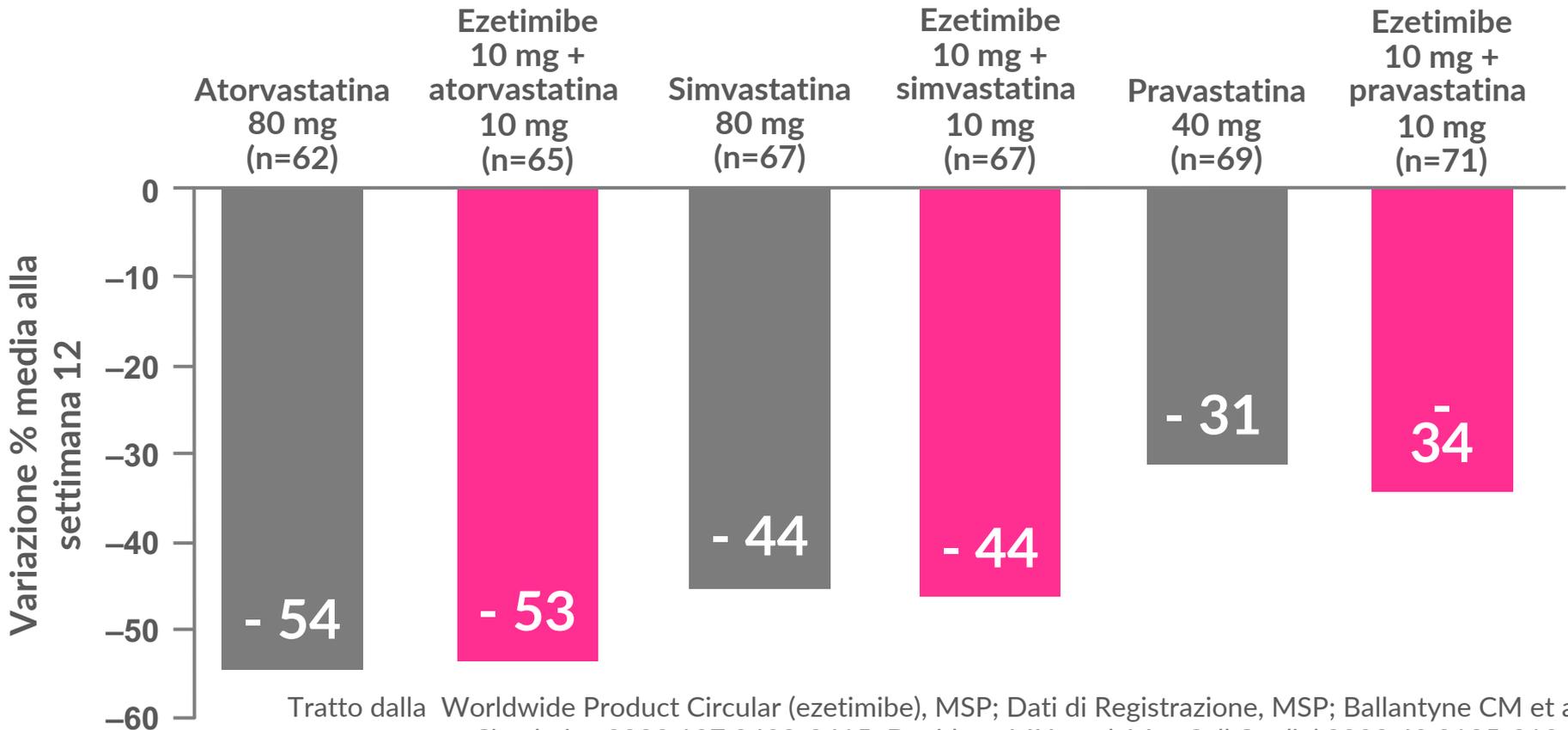
Ballantyne CM et al *Circulation* 2003;107:2409-2415.

[VEDI COMMENTO ALLA SLIDE](#)

L' Ezetimibe associato con atorvastatina 10 mg ha fornito una riduzione del C-LDL significativamente superiore a tutte le dosi tranne che alla dose massima raccomandata di atorvastatina da sola.

L'associazione di Ezetimibe (10 mg/die) con la dose più bassa di atorvastatina (10 mg/die) è stata efficace quanto l'atorvastatina 80 mg/die da sola nel ridurre il C-LDL. L'associazione dell' Ezetimibe con atorvastatina, entrambe a 10 mg/die, è stata significativamente più efficace ($p < 0,01$) della monoterapia con atorvastatina 10, 20 o 40 mg al giorno. L' Ezetimibe associato con l'atorvastatina 10 mg ha ridotto il valore di C-LDL calcolato del 53%; le rispettive riduzioni con atorvastatina 10, 20, 40, e 80 mg sono state del 37%, 42%, 45% e 54%. Oltre ai dati qui mostrati, l'Ezetimibe associato con ciascuna dose di atorvastatina ha fornito significative riduzioni incrementali del C-LDL, superiore alla dose di statina da sola ($p < 0,01$ per ciascuna dose).

Ezetimibe + statina a bassa dose vs statina a dose elevata: efficacia sul C-LDL



Tratto dalla Worldwide Product Circular (ezetimibe), MSP; Dati di Registrazione, MSP; Ballantyne CM et al *Circulation* 2003;107:2409-2415; Davidson MH et al *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-2134.

[VEDI COMMENTO ALLA SLIDE](#)

In caso di comparsa di effetti collaterali con le alte dosi di statina è possibile quindi associare la minima dose di statina con ezetimibe ottenendo risultati simili a quelli dell'alta dose di statina.

In Italia inoltre simvastatina, atorvastatina e rosuvastatina esistono in commercio in associazione già preconstituita in modo tale da prescrivere una sola compressa anziché due a favore della compliance del paziente.

Ezetimibe è il farmaco di prima scelta in caso di intolleranza alle statine.

Ezetimibe è utile per favorire il raggiungimento del target lipidico raccomandato. In particolare è consigliabile il suo impiego in associazione con statine nelle seguenti condizioni:

1. *Fin dalla dimissione in pazienti con disfunzione renale.*
2. *Nei pazienti che non tollerano i dosaggi più elevati di statina.*
3. *Nei pazienti che hanno avuto una SCA in corso di terapia con statine*
4. *Nel paziente anziano e nel paziente diabetico.*

Intensity of lipid lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

Conoscendo indicativamente la riduzione percentuale LDL ottenibile con i vari trattamenti e le loro possibili combinazioni possiamo trovare la terapia corretta per i nostri singoli pazienti.

ALIROCUMAB

EVOLOCUMAB

Anticorpo monoclonale umano IgG_{1e2} che si lega alla proteina PCSK9

Treatment\	Average LDL-C reduction
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

PCSK9 (proteina Convertasi Subilisina/Kexina tipo 9) è una proteina che regola il catabolismo del recettore delle LDL, e quindi il livello di colesterolo circolante. PCSK9 lega il recettore delle LDL, accelerandone la degradazione lisosomiale e aumentando i livelli di LDL circolanti. Il blocco di PCSK9 tramite mABs produce un aumento dell'espressione e dell'emivita del LDLR sulla superficie dell'epatocita.

ALIROCUMAB

EVOLOCUMAB

PRO

- Grande efficacia
- Nessuna interazione con altri farmaci
- Pochi effetti collaterali (prevalentemente reazione in sede di iniezione, rinofaringite, influenza)

CONTRO

- Costo
- Farmaco iniettivo
- Modalità di prescrizione

I farmaci sono solitamente preparati in siringhe preriempite.

La terapia prevede 1 iniezione sottocute ogni 15gg o ogni 30gg.

La maggior parte dei pazienti si adatta rapidamente alla modalità di somministrazione.

Scelta farmaco

Data Valutazione: 22/05/2019

Selezionare la patologia: IPERCOLESTEROLEMIA

Selezionare il farmaco: Selezionare il valore
PRALUENT
REPATHA

Nuovo Trattamento Paziente già in trattamento Trattamento cartaceo Indietro

ALIROCUMAB
EVOLOCUMAB

La modalità di prescrizione risulta invece più complicata, soprattutto per la frequenza di rinnovo. Nella maggior parte dei casi il farmaco è dispensato dalle farmacie ospedaliere dopo aver ricevuto dal medico prescrittore la richiesta AIFA che ha purtroppo durata massima di 6 mesi. Le farmacie ospedaliere generalmente dispensano 3 mesi di terapia per volta.

Quindi per rinnovare la richiesta AIFA è richiesta la compilazione almeno semestrale, sempre dopo l'esecuzione di un nuovo controllo ematologico del profilo lipidico, da parte del medico prescrittore.

Il paziente, a sua volta, deve periodicamente eseguire gli esami richiesti e ritirare il farmaco presso la farmacia ospedaliera.

