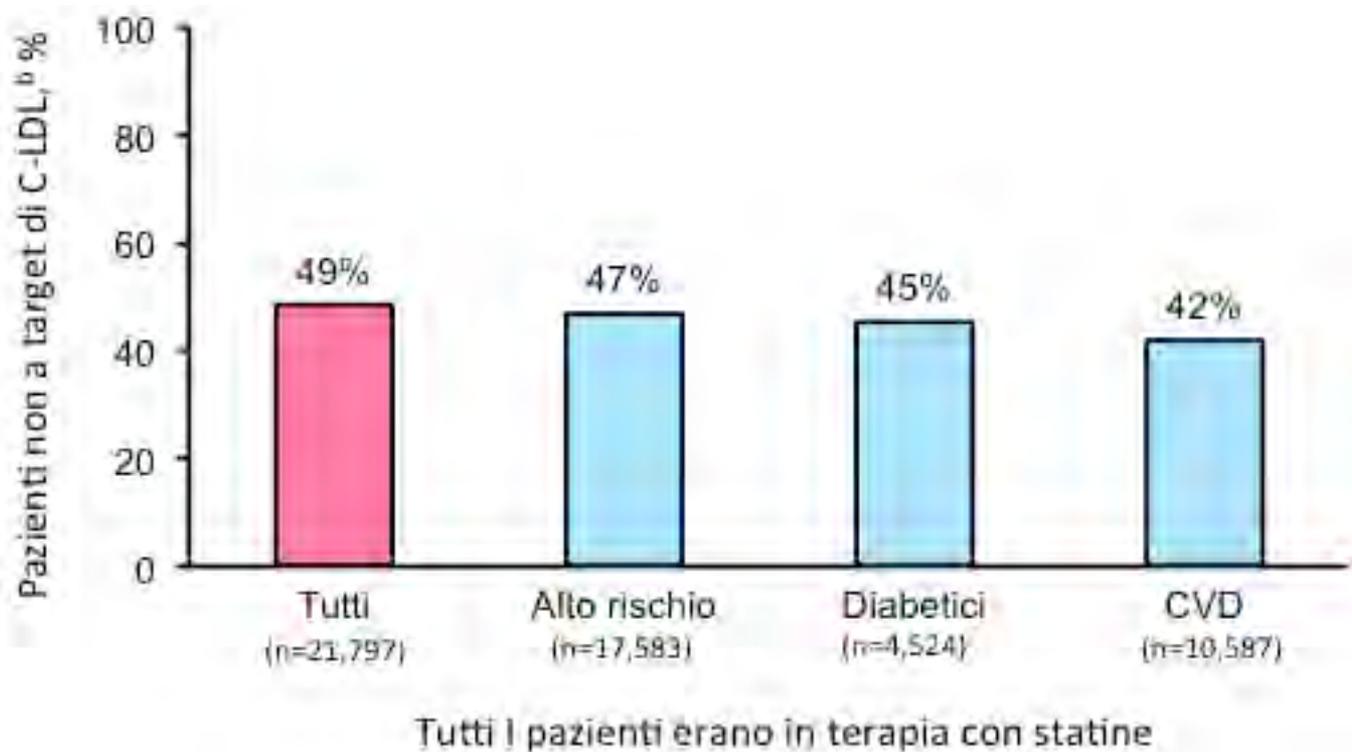




## Capitolo 3

Unmet medical needs, pazienti a target, compliance, tollerabilità, aderenza

# DYSIS (2008–2009): quasi la metà dei pazienti trattati con statine non erano a target di C-LDL<sup>1,a</sup>



Alto rischio = pazienti con CVD preesistente, diabetici, e/o con un punteggio ESC  $\geq 5\%$ .

aPopolazione dello studio: 22063 pazienti trattati con statine arruolati da 2954 siti di 11 paesi Europei e Canada. Tutti i dati sono stati collezionati dall'esame clinico e da cartelle cliniche delle visite dei singoli pazienti tra Aprile 2008 e Febbraio 2009.

bLDL-C  $\geq 3$  mmol/L in pazienti con un punteggio ESC  $< 5\%$  e C-LDL  $\geq 2.5$  mmol/L in pazienti con un punteggio ESC  $\geq 5\%$ , diabetici, e/o CVD.

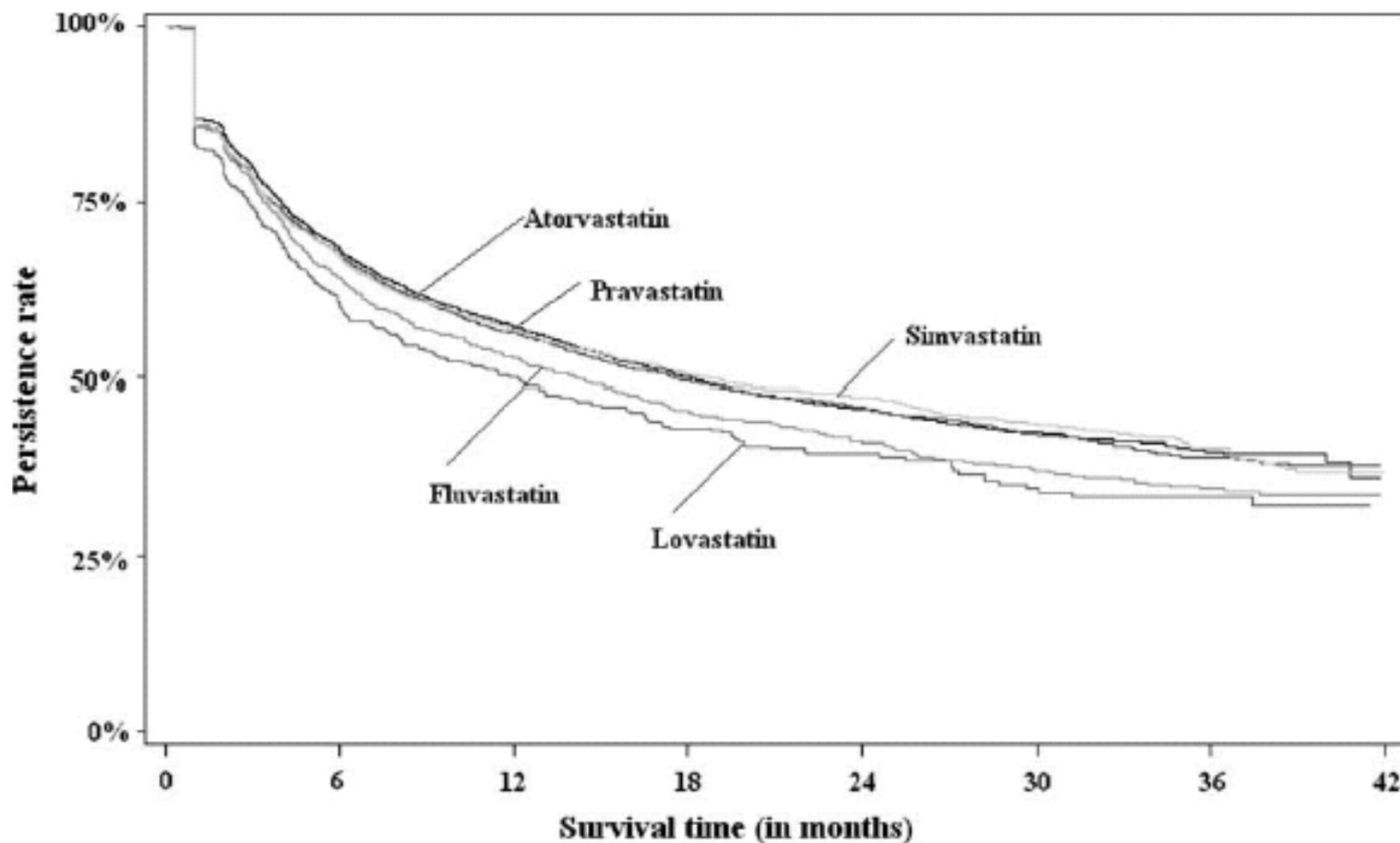
DYSIS = Dyslipidemia International Study; CVD = cardiovascular disease; ESC = European Society of Cardiology.

1. Gitt AK et al. Eur J Prevent Cardiol. 2011;19:221–230.

## **DYSIS (2008–2009): quasi la metà dei pazienti trattati con statine non erano a target di C-LDL<sup>1,a</sup>**

- La Dyslipidemia International Study (DYSIS) è uno studio epidemiologico multicentrico cross-sectional del profilo lipidico di 22063 pazienti trattati con statine in 11 paesi Europei e in Canada.
- Lo studio ha riscontrato che quasi la metà dei pazienti trattati con statina, compresi quelli ad alto rischio, non erano a target.

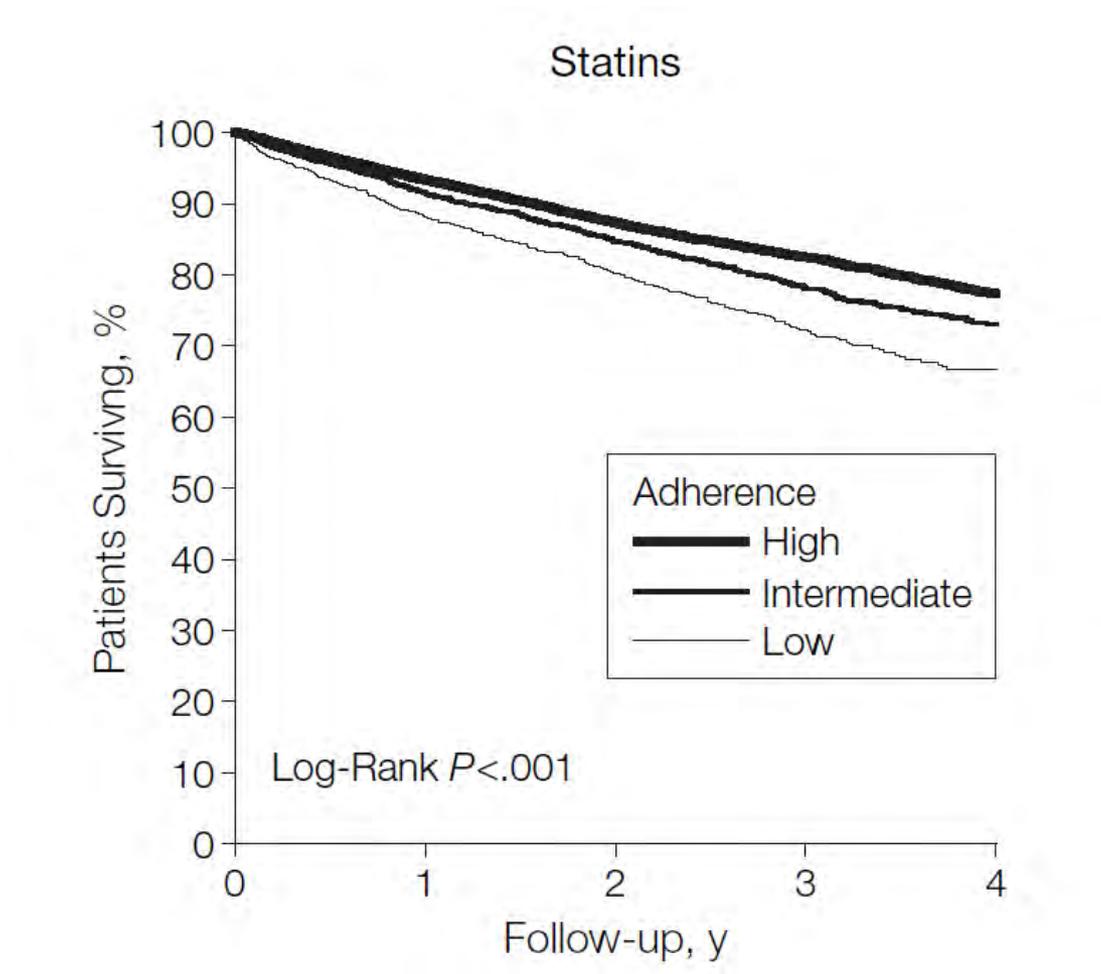
# Tasso cumulativo di persistenza al trattamento con statina



## Tasso cumulativo di persistenza al trattamento con statina

- Una coorte di 25733 pazienti ottenuta mediante la ricostruzione dei dati di prescrizione in Québec ha permesso di monitorare l'aderenza alla terapia con statine da Gennaio 1998 a Dicembre 2000. I pazienti avevano una età compresa tra i 50 e i 64 anni.
- Da questo studio è emerso che la mancata aderenza alla terapia con statine avviene nei primi mesi di terapia e che in generale l'aderenza alle statine è bassa.

# Stima del tempo di sopravvivenza in base ai livelli di aderenza alla terapia con statine



## Stima del tempo di sopravvivenza in base ai livelli di aderenza alla terapia con statine

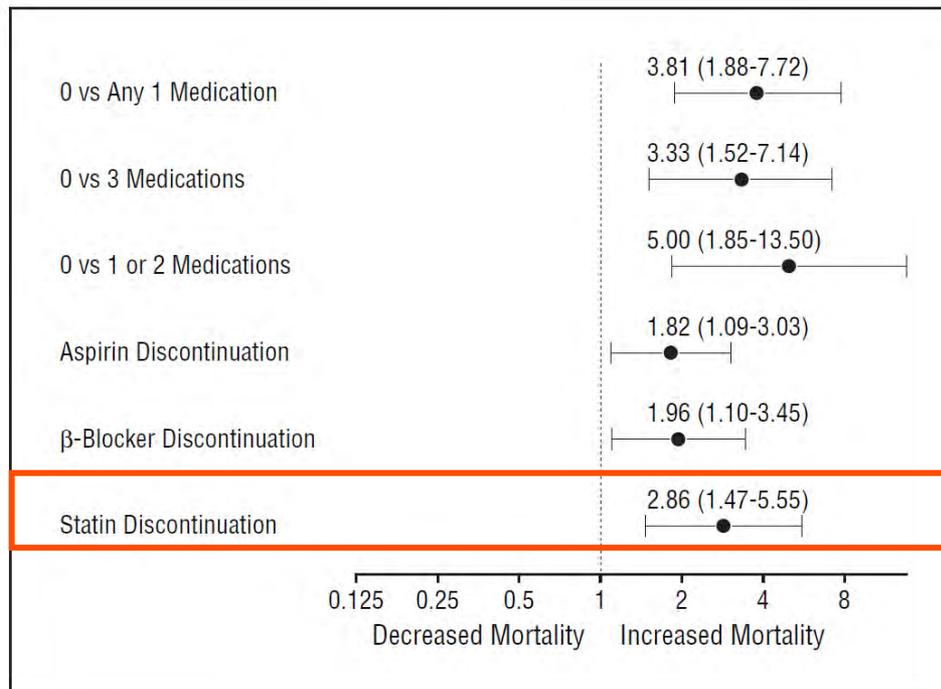
- Il grafico riporta i risultati di uno studio di popolazione osservazionale longitudinale di 31455 pazienti anziani sopravvissuti ad infarto miocardico acuto tra il 1999 ed il 2003 in Ontario.
- Da questa analisi emerge chiaramente che i pazienti a bassa aderenza hanno un rischio di mortalità più elevato rispetto a quelli ad aderenza media o alta.

# Associazione tra interruzione della terapia medica e mortalità

## ORIGINAL INVESTIGATION

### Impact of Medication Therapy Discontinuation on Mortality After Myocardial Infarction

P. Michael Ho, MD, PhD; John A. Spertus, MD, MPH; Frederick A. Masoudi, MD, MSPH; Kimberly J. Reid, MS; Eric D. Peterson, MD, MPH; David J. Magid, MD, MPH; Harlan M. Krumholz, MD, SM; John S. Rumsfeld, MD, PhD



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

## Associazione tra interruzione della terapia medica e mortalità

- Uno studio multicentrico prospettico che ha previsto l'arruolamento di pazienti infartuati ha permesso di valutare l'impatto dell'interruzione di terapia sulla mortalità totale a 12 mesi dopo l'infarto.
- I pazienti che hanno interrotto la terapia con statine hanno avuto un aumento di rischio di mortalità di circa 2.9 volte rispetto a quelli aderenti alla terapia.

# Fattori che influenzano la risposta alle statine

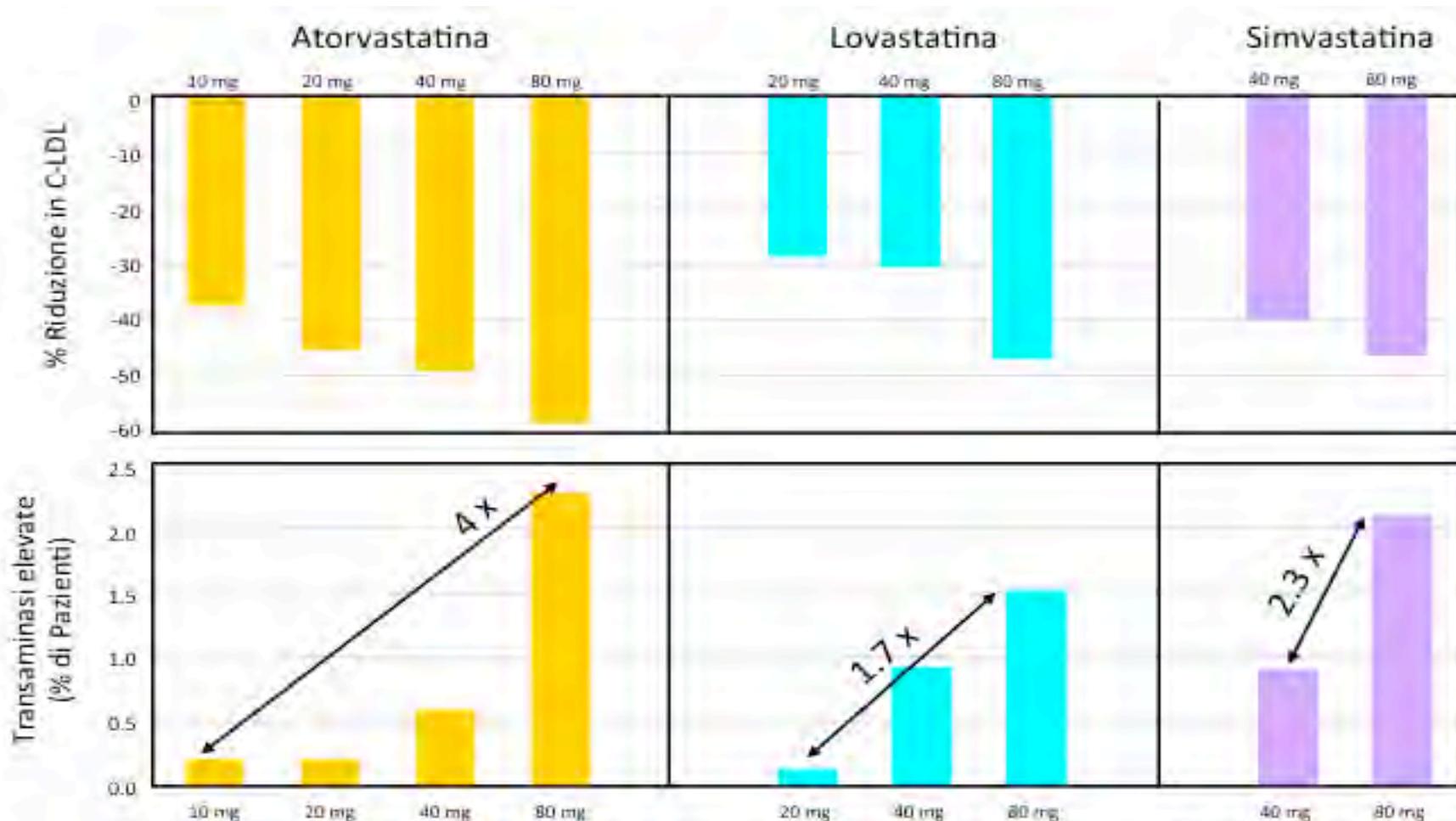
## FATTORI ESTRINSECI (INFLUENZE ESTRANEE)

Bassa compliance  
Dieta  
Dose e titolazione del farmaco  
Terapie concomitanti

## FATTORI INTRINSECI (GENETICAMENTE DETERMINATI)

Mutazioni del recettore LDL  
Mutazioni del gene apo-b-100  
Tasso di biosintesi di colesterolo  
Tasso di assorbimento di colesterolo  
Polimorfismo di CYP/trasportatori  
Polimorfismo apoE

# Rapporto rischio/beneficio della titolazione con statine



*Dati dalle informazioni delle prescrizioni per atorvastatina, lovastatina, simvastatina.  
Questi non rappresentano i dati da studi comparativi.*

## Rapporto rischio/beneficio della titolazione con statine

- L'efficacia delle statine è dipendente dalla dose; alti dosaggi potrebbero essere necessari per ottenere la massima riduzione di C-LDL, tuttavia questi potrebbero determinare un aumento degli enzimi epatici.
- Studi clinici hanno dimostrato che i livelli di transaminasi possono aumentare per più di tre volte il limite massimo di normalità in un numero significativo di pazienti. L'aumentato rischio di effetti collaterali può, in certi casi, superare il beneficio clinico ottenuto dall'aumentato dosaggio di statine. Per esempio la titolazione della dose di atorvastatina da 40 mg a 80 mg, diminuisce il C-LDL dal 50% al 60% ma aumenta contemporaneamente l'incidenza di elevate livelli di transaminasi dallo 0.6% al 2.3% di pazienti.

## Discontinuation of statin therapy due to muscular side effects: A survey in real life

*D. Rosenbaum<sup>a,b,\*</sup>, J. Dallongeville<sup>c</sup>, P. Sabouret<sup>d</sup>, E. Bruckert<sup>a,b</sup>*

- Sintomi muscolari si riscontrano nel 10% di pazienti in trattamento con statine e comportano il 30% dell'interruzione della terapia in pazienti sintomatici

*Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013; 23(9):871-5.*

# A Survey of the FDA's AERS Database Regarding Muscle and Tendon Adverse Events Linked to the Statin Drug Class

Keith B. Hoffman<sup>1</sup>, Christina Kraus<sup>1</sup>, Beatrice A. Golomb<sup>2,3</sup>



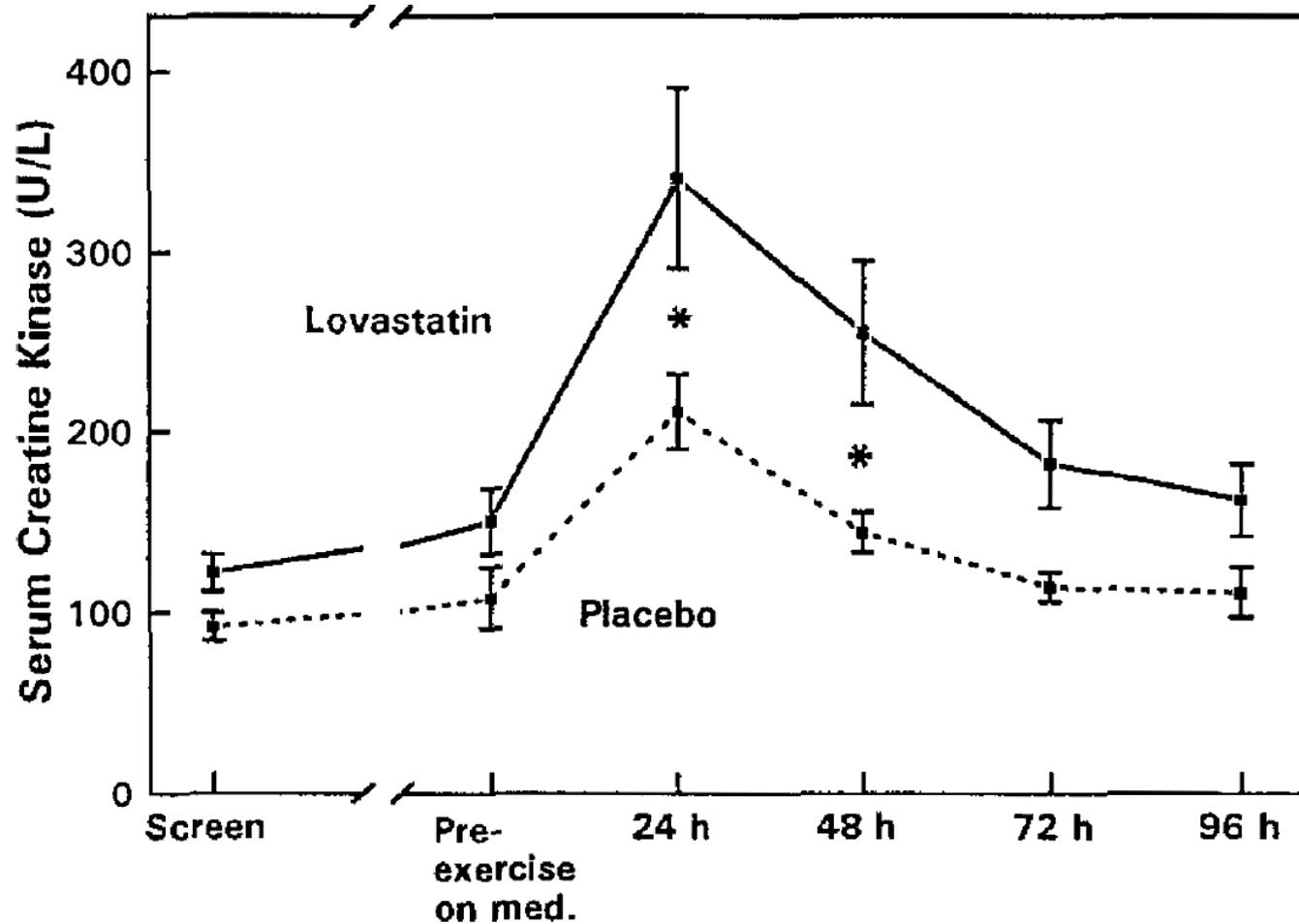
Drug Name	Primary AEs	All AEs	PR	Primary AEs/PR	All AEs/PR	Ranked Risk (Primary)
Rosuvastatin	1,641	2,019	0.2901	5,657	6,959	100
Fluvastatin	103	184	0.0265	3,887	6,943	69
Atorvastatin	2,751	3,667	0.8604	3,197	4,262	57
Pravastatin	257	541	0.2275	1,130	2,378	20
Simvastatin	1,003	1,827	1	1,003	1,827	18
Lovastatin	67	189	0.2153	311	878	5

- Dall'analisi dei case reports della FDA AE Reporting System (AERS) nel periodo 2005-2011 è stato possibile monitorare l'incidenza di eventi avversi per atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, e fluvastatina.
- Il rischio relativo per la rosuvastatina era costantemente più elevato rispetto alle altre statine. Atorvastatina e simvastatina mostrano un rischio intermedio mentre pravastatina e lovastatina sembrano avere un rischio basso.

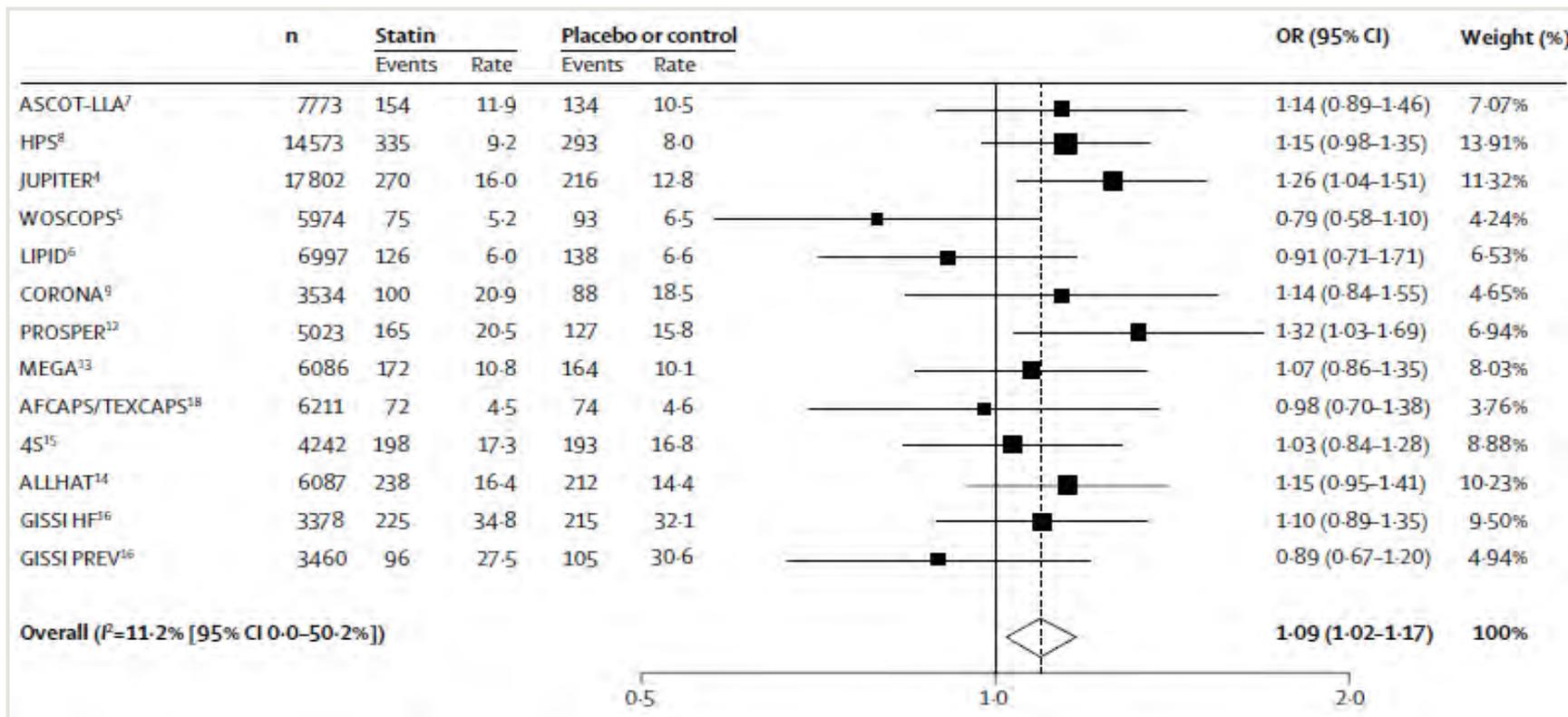
## Fattori di rischio per miopatie/mialgie

- Aumento della dose
- Aumento della concentrazione:
  - Aumento dell'età, donne
  - Interazioni CYP450 (farmacocinetica)
- Condizioni cliniche:
  - **Politerapia**
  - **Trapianto**
  - **Diabete**
  - Ipotiroidismo
  - Pregresso di sintomi muscolari dopo trattamento con farmaci ipolipidemizzanti

Livelli di Creatina Chinasi in uomini trattati con 40 mg di lovastatina o placebo prima del trattamento, dopo 4 settimane e ogni giorno per 4 giorni dopo una camminata in discesa



# Associazione tra terapia con statina e incidenza di diabete nei 3 trial cardiovascolari più importanti

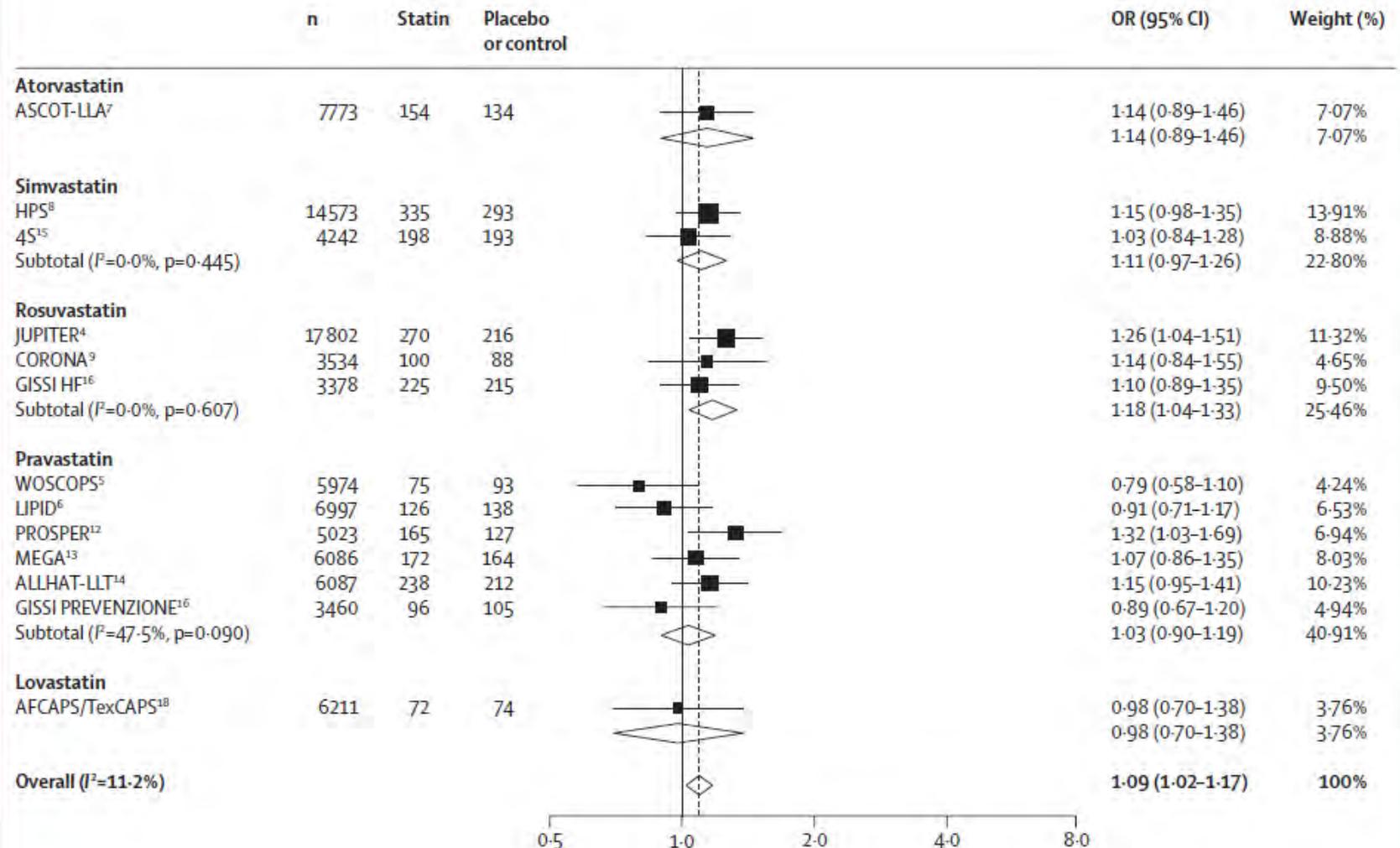


**Odds Ratio 1.09 (1.02-1.17)**

Il trattamento di 255 (95%CI 150-852) pazienti con statine per 4 anni comporta un nuovo caso di diabete

# Nessuna differenza tra statine

L'AUMENTO DELL'INCIDENZA DI DIABETE NON SEMBRA VARIARE IN BASE ALLA STATINA UTILIZZATA

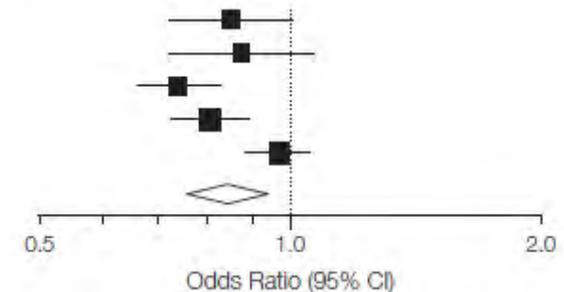
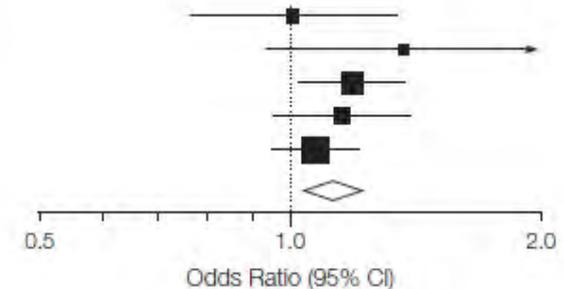


# Meta-analisi di nuovi casi di diabete e primi eventi CV maggiori nei 5 trial più grandi che hanno messo a confronto dosi moderate ed elevate di statine



	Cases/Total, No. (%)		OR (95% CI)
	Intensive Dose	Moderate Dose	
<b>Incident Diabetes</b>			
PROVE IT-TIMI 22, <sup>18</sup> 2004	101/1707 (5.9)	99/1688 (5.9)	1.01 (0.76-1.34)
A to Z, <sup>17</sup> 2004	65/1768 (3.7)	47/1736 (2.7)	1.37 (0.94-2.01)
TNT, <sup>15</sup> 2005	418/3798 (11.0)	358/3797 (9.4)	1.19 (1.02-1.38)
IDEAL, <sup>16</sup> 2005	240/3737 (6.4)	209/3724 (5.6)	1.15 (0.95-1.40)
SEARCH, <sup>5</sup> 2010	625/5398 (11.6)	587/5399 (10.9)	1.07 (0.95-1.21)
<b>Pooled odds ratio</b>	<b>1449/16408 (8.8)</b>	<b>1300/16344 (8.0)</b>	<b>1.12 (1.04-1.22)</b>
Heterogeneity: $I^2=0\%$ ; $P=.60$			

	Cases/Total, No. (%)		OR (95% CI)
	Intensive Dose	Moderate Dose	
<b>Incident CVD</b>			
PROVE IT-TIMI 22, <sup>18</sup> 2004	315/1707 (18.4)	355/1688 (21.0)	0.85 (0.72-1.01)
A to Z, <sup>17</sup> 2004	212/1768 (12.0)	234/1736 (13.5)	0.87 (0.72-1.07)
TNT, <sup>15</sup> 2005	647/3798 (17.0)	830/3797 (21.9)	0.73 (0.65-0.82)
IDEAL, <sup>16</sup> 2005	776/3737 (20.8)	917/3724 (24.6)	0.80 (0.72-0.89)
SEARCH, <sup>5</sup> 2010	1184/5398 (21.9)	1214/5399 (22.5)	0.97 (0.88-1.06)
<b>Pooled odds ratio</b>	<b>3134/16408 (19.1)</b>	<b>3550/16344 (21.7)</b>	<b>0.84 (0.75-0.94)</b>
Heterogeneity: $I^2=74\%$ ; $P=.004$			



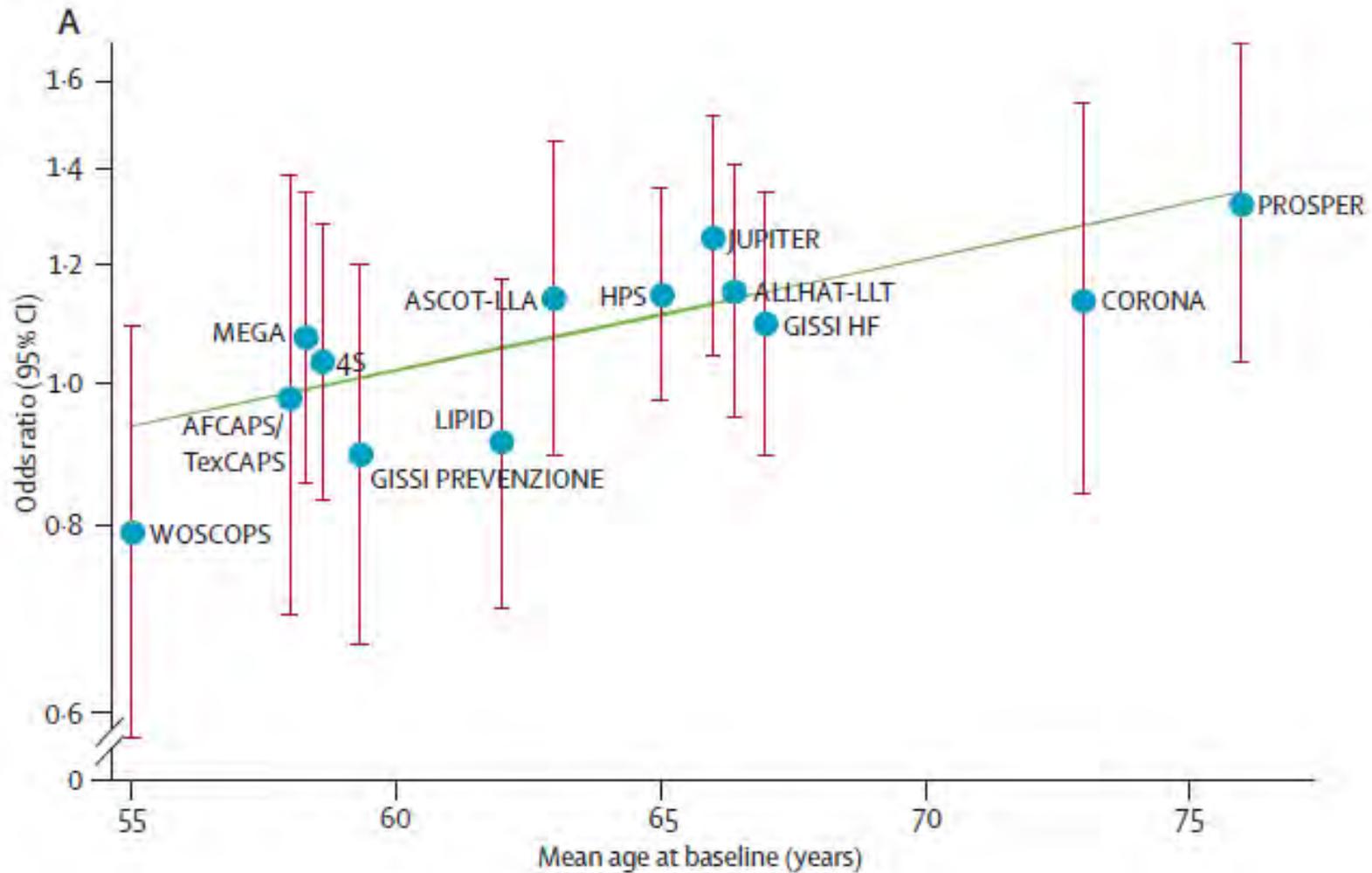
*NTT/anno*                      *155 per eventi CV*  
*NNT/anno*                      *498 per nuovo caso di diabete*

Dall'analisi dell'incidenza di nuovi casi di diabete e di patologie cardiovascolari emerge chiaramente un effetto benefico delle statine con un NTT/anno di 155 per eventi cardiovascolari rispetto a 498 di NNT/anno per il diabete.

## FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs

- A seguito delle evidenze cliniche dell'associazione tra incidenza di diabete e terapia con statine la FDA ha emanato un comunicato sulla sicurezza delle statine sottolineando che:
  - ✓ Sono stati riportati casi di aumento dei livelli di glucosio nel sangue (iperglicemia) con l'utilizzo di statine.
  - ✓ Pazienti trattati con statine possono avere un moderato aumento del rischio di elevati livelli di glucosio nel sangue e di diagnosi di diabete di tipo 2.

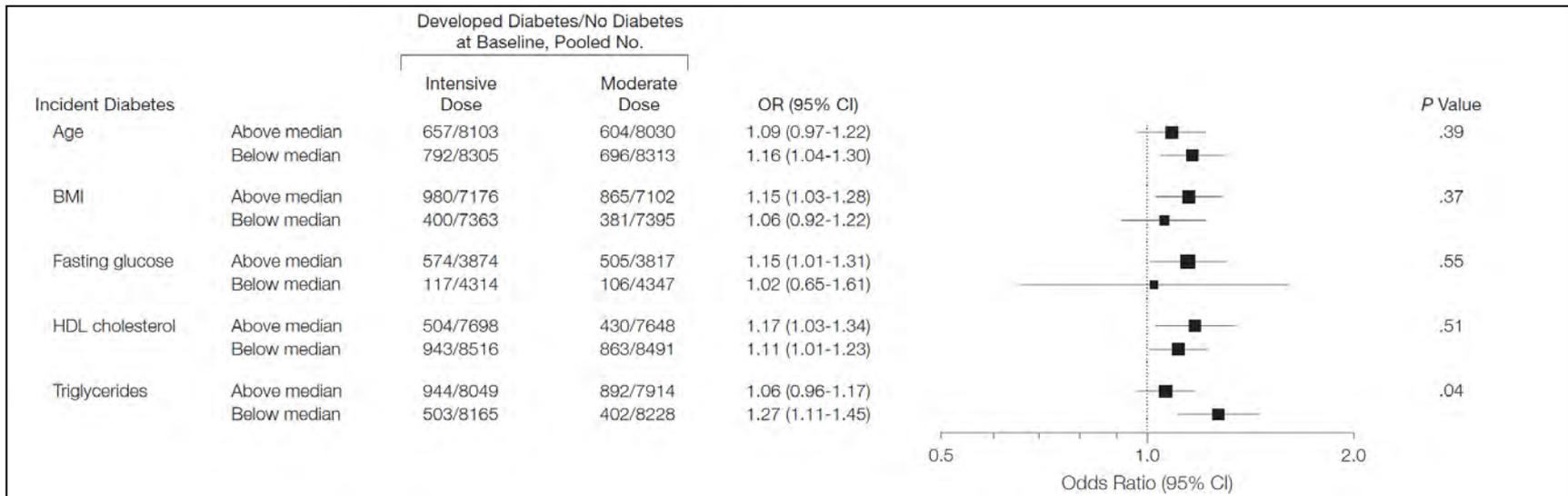
# Maggior rischio con l'aumento dell'età



## Maggior rischio con l'aumento dell'età

- Una meta analisi comprendente i principali studi randomizzati con statine ha dimostrato che l'incidenza di nuovi casi di statine in risposta a trattamento con statine aumenta con l'età anagrafica dei pazienti arruolati

# Analisi di sottogruppi dei nuovi casi di diabete



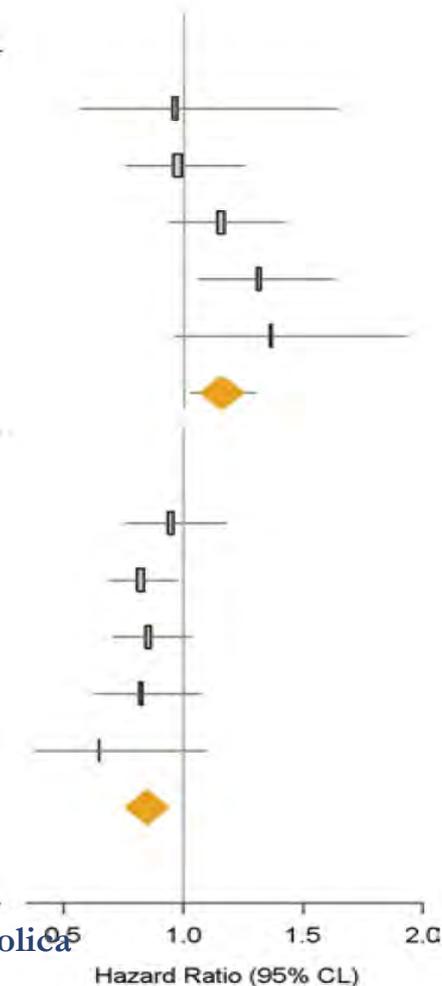
Il rischio di sviluppare diabete tra i pazienti in terapia con alti o bassi dosaggi di statina non differisce in base all'età al colesterolo HDL, all'indice di massa corporea, ai livelli plasmatici di glucosio a digiuno al basale ma è più elevato nei pazienti con una concentrazione di trigliceridi inferiore alla mediana rispetto a quelli con i livelli più elevati di trigliceridi.

# Cardiovascular Event Reduction Versus New-Onset Diabetes During Atorvastatin Therapy

*Effect of Baseline Risk Factors for Diabetes*

Outcome	Number of Diabetes Risk Factors	Events/Total (%)		HR (95% CI)	P-Value
		Atorva 80mg	Atorva 10mg or Simva 20-40mg		
New Onset Diabetes	0	26/1750 (1.5)	27/1751 (1.5)	0.96 (0.56, 1.65)	0.886
	1	116/2657 (4.4)	121/2667 (4.5)	0.97 (0.75, 1.25)	0.824
	2	188/1946 (9.7)	164/1938 (8.5)	1.15 (0.93, 1.42)	0.182
	3	190/965 (19.7)	144/925 (15.6)	1.31 (1.05, 1.63)	0.015
	4	70/217 (32.3)	60/240 (25.0)	1.36 (0.96, 1.93)	0.085
	Overall	590/7535 (7.8)	516/7521 (6.9)	1.16 (1.03, 1.30)	0.016

CV Event	0	148/1750 (8.5)	158/1751 (9.0)	0.95 (0.76, 1.19)	0.627
	1	227/2657 (8.5)	275/2667 (10.3)	0.82 (0.69, 0.98)	0.029
	2	192/1946 (9.9)	221/1938 (11.4)	0.85 (0.70, 1.03)	0.106
	3	101/965 (10.5)	116/925 (12.5)	0.82 (0.63, 1.08)	0.153
	4	22/217 (10.1)	36/240 (15.0)	0.65 (0.38, 1.10)	0.110
	Overall	690/7535 (9.2)	806/7521 (10.7)	0.85 (0.77, 0.94)	0.002



I livelli basali di glucosio a digiuno e caratteristiche della sindrome metabolica sono predittivi dei nuovi casi di diabete di tipo 2 indotto da statine

*Waters DD et al J Am Coll Cardiol 2013; 61:148-52*

# Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy

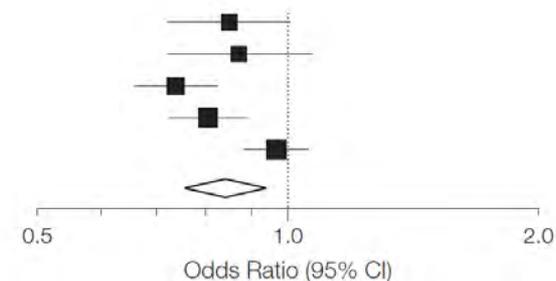
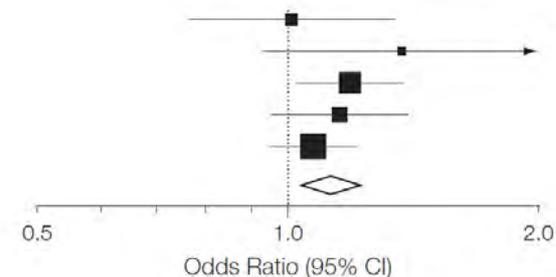
*A Meta-analysis*



L'analisi retrospettiva degli studi clinici randomizzati che hanno messo a confronto il trattamento standard vs quello intenso con statine ha evidenziato una maggior incidenza di nuovi casi di diabete in pazienti trattati con alti dosaggi di statine rispetto a quelli a dosaggi moderati.

	Cases/Total, No. (%)		OR (95% CI)
	Intensive Dose	Moderate Dose	
<b>Incident Diabetes</b>			
PROVE IT-TIMI 22, <sup>18</sup> 2004	101/1707 (5.9)	99/1688 (5.9)	1.01 (0.76-1.34)
A to Z, <sup>17</sup> 2004	65/1768 (3.7)	47/1736 (2.7)	1.37 (0.94-2.01)
TNT, <sup>15</sup> 2005	418/3798 (11.0)	358/3797 (9.4)	1.19 (1.02-1.38)
IDEAL, <sup>16</sup> 2005	240/3737 (6.4)	209/3724 (5.6)	1.15 (0.95-1.40)
SEARCH, <sup>5</sup> 2010	625/5398 (11.6)	587/5399 (10.9)	1.07 (0.95-1.21)
Pooled odds ratio	1449/16 408 (8.8)	1300/16 344 (8.0)	1.12 (1.04-1.22)
Heterogeneity: $I^2 = 0\%$ ; $P = .60$			

<b>Incident CVD</b>			
PROVE IT-TIMI 22, <sup>18</sup> 2004	315/1707 (18.4)	355/1688 (21.0)	0.85 (0.72-1.01)
A to Z, <sup>17</sup> 2004	212/1768 (12.0)	234/1736 (13.5)	0.87 (0.72-1.07)
TNT, <sup>15</sup> 2005	647/3798 (17.0)	830/3797 (21.9)	0.73 (0.65-0.82)
IDEAL, <sup>16</sup> 2005	776/3737 (20.8)	917/3724 (24.6)	0.80 (0.72-0.89)
SEARCH, <sup>5</sup> 2010	1184/5398 (21.9)	1214/5399 (22.5)	0.97 (0.88-1.06)
Pooled odds ratio	3134/16 408 (19.1)	3550/16 344 (21.7)	0.84 (0.75-0.94)
Heterogeneity: $I^2 = 74\%$ ; $P = .004$			



# Fattori che influenzano la risposta alle statine

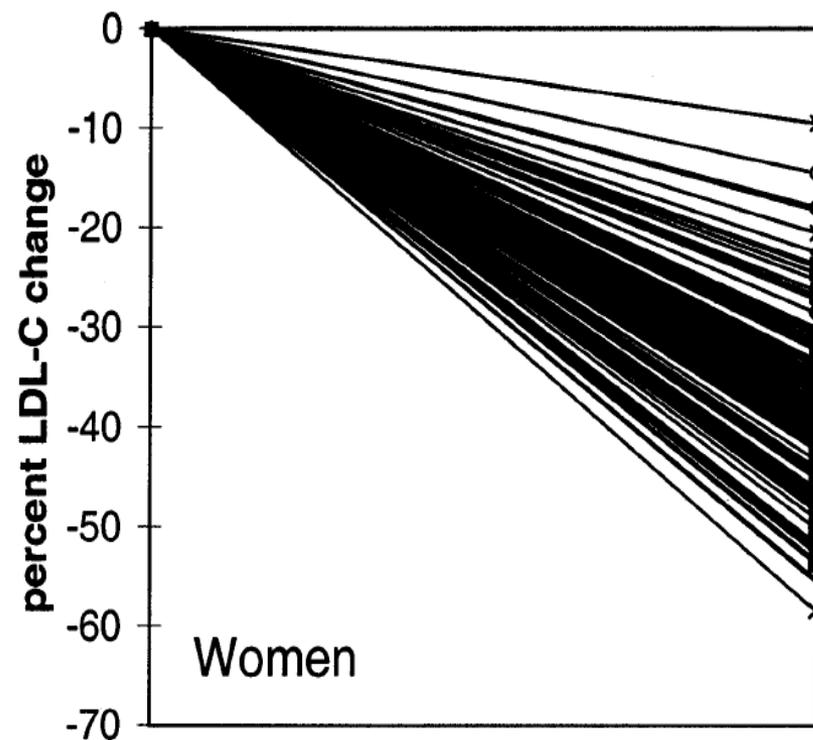
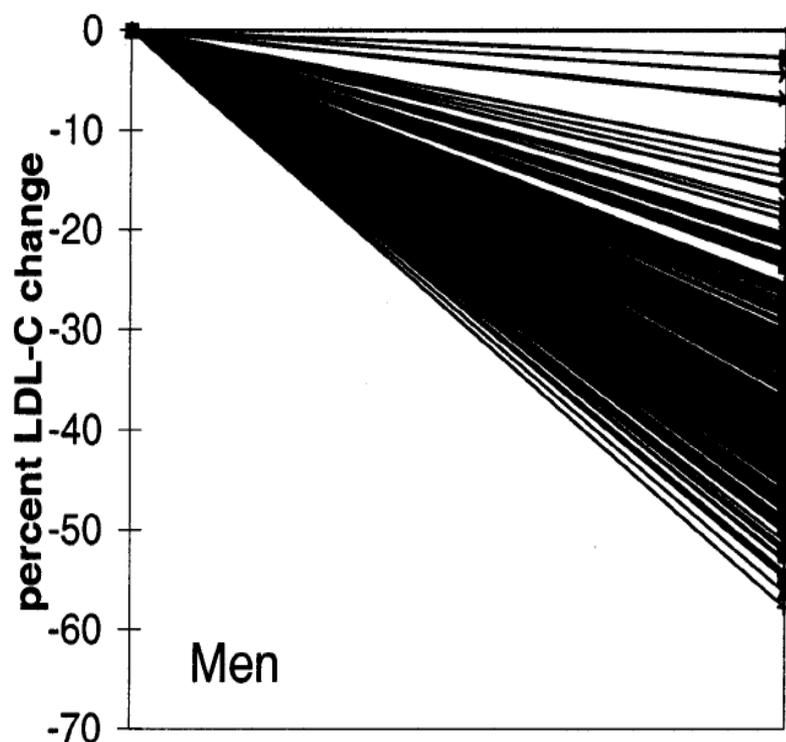
## FATTORI ESTRINSECI (INFLUENZE ESTRANEE)

Bassa compliance  
Dieta  
Dose e titolazione del farmaco  
Terapie concomitanti

## FATTORI INTRINSECI (GENETICAMENTE DETERMINATI)

Mutazioni del recettore LDL  
Mutazioni del gene apo-b-100  
**Tasso di biosintesi di colesterolo**  
**Tasso di assorbimento di colesterolo**  
Polimorfismo di CYP/trasportatori  
Polimorfismo apoe

# Risposta % individuale alla atorvastatina (10mg/die) sul C-LDL



## Risposta % individuale alla atorvastatina (10mg/die) sul C-LDL

- La risposta alle statine è generalmente consistente tra pazienti, tuttavia molti pazienti mostrano una grande variabilità interindividuale che determina un intervallo di risposta molto ampio.
- Questa variazione si riscontra sia negli uomini (media $\pm$ SD e intervallo:  $-36.2\pm 10.5$ ,  $-2.7$  to  $-57.8\%$ ;  $-15.8\pm 33.7$ ,  $-69.4$  to  $+129.9\%$ ;  $+7.2 \pm 13.0$ ,  $-26.4$  to  $54.3\%$  e  $-39.9\pm 10.9$ ,  $-63.6$ – $1.2\%$ , rispettivamente per LDL-C, TG, HDL-C e LDL-C/HDL-C) che nelle donne ( $-38. \pm 19.1$ ,  $-9.5$  to  $-58.5\%$ ;  $-18.8\pm 23.7$ ,  $-64.6$  to  $+71.7\%$ ;  $+8.1\pm 12.2$ ,  $-17.6$ – $52.5\%$  e  $-42.3\pm 8.8$ ,  $-62.8$  to  $-20.8\%$  rispettivamente per LDL-C, TG, HDL-C e LDL-C/HDL-C).



METIS  
Società scientifica  
dei medici  
di medicina generale  
socio unico FIMMG  
Piazza G. Marconi, 25  
00144 Roma  
tel. 0654896627  
fax 0654896647  
metis@fimmg.org  
P.I. 05344721005