**IL PAZIENTE AD ALTO RISCHIO VASCOLARE
E L'IMPORTANZA DELL'APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E
DELLA SOSTENIBILITA' TERAPEUTICA**

AULA MAGNA DELL' ITI – ISTITUTO STATALE DI ISTRUZIONE SUPERIORE LEONARDO DA VINCI
PIAZZA XXI APRILE, 1 - 91022 TRAPANI.

3 Maggio 2014

CREDITI 7,5

ACCREDITO 247 - 90340

N 60 FIGURE PROFESSIONALI

Razionale

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei paesi ad elevato sviluppo industriale ed assorbono una quota ragguardevole delle risorse sanitarie. La dimostrazione dell'importanza del RCV globale nel determinare il danno d'organo e quindi la morbilità e mortalità CV ha reso più complesso il procedimento diagnostico e richiesto un più aggressivo approccio terapeutico. Tra i fattori di rischio cardiovascolare, un ruolo di primo piano è riconosciuto ai disordini del metabolismo lipidico. **Il programma formativo** ha lo scopo di inquadrare le dislipidemie nel più ampio contesto del RCV globale e suggerire al MMG un ruolo diagnostico terapeutico fondamentale nella gestione del paziente dislipidemico; in buona sostanza il progetto formativo deve contribuire in maniera fattiva e sostanziale a creare la consapevolezza in questa figura chiave della costellazione medica delle procedure e dei razionali che queste sottendono nella gestione sia della fase cosiddetta primaria della prevenzione cardiovascolare sia la fase secondaria cronica di gestione del paziente con malattia cardiovascolare. Tale obiettivo passa, in primis, per una corretta stima del rischio cardiovascolare globale valutato sulla base della presenza o meno dei principali fattori di rischio cardiovascolari e sulla diagnosi delle patologie o tipologie di pazienti la cui identificazione rientra tra i criteri di rimborsabilità del SSN. Da ciò ne deriva prescrizioni appropriate al singolo paziente ossia PDTA, (spessore carotide, ABI, ecg etc..), in funzione del proprio livello di rischio cardiovascolare; la nuova carta del rischio della popolazione italiana, così come la pubblicazione dell'ultima revisione della nota 13 relativamente alla relazione esistente tra ipercolesterolemia (LDL) e rischio cardiovascolare, alle evidenze delle statine in tema di prevenzione cardiovascolare ed al concetto di **appropriatezza terapeutica ed all'impatto economico conseguente all'applicazione di tale strategia**. La finalità è di fornire le informazioni e gli strumenti atti ad identificare il rischio cardiovascolare ai pazienti meritevoli di un trattamento ipolipemizzante alla luce di **quanto riportato dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali sul tema, di quanto sancito in tema di prescrivibilità a carico del SSN. Il programma formativo coinvolge i Medici di famiglia insieme ad altre figure professionali(cardiologo, diabetologo...), ed** ha lo scopo di migliorare le conoscenze del MMG in tema di dislipidemie, inquadrandole nel più ampio contesto del RCV globale, nonché perfezionare la sua capacità di prendere decisioni terapeutiche di varia natura (dietetica, farmacologica etc) sulla base delle evidenze cliniche più recenti e delle indicazioni delle Linee Guida nazionali ed internazionali. In questa ottica il Medico di Medicina Generale è sempre più protagonista decisivo nel determinare il successo della prevenzione della malattia cardiovascolare.

MODALITA'

Il corso si svolgerà in una giornata intera, è previsto per 60 professionisti, tutte le figure professionali. Responsabile Scientifico è il Dott Crapanzano Andrea MMG, specialista in Geriatria e

Gerontologia, fondato sulla metodica dell'apprendimento per obiettivi, in piccoli gruppi, sarà affrontato ed approfondito il caso clinico con modalità interattive con i Docenti, che risulta più efficace e coinvolgente rispetto alla lezione accademica che sfrutta la lezione frontale; alla fine per raggiungere gli obiettivi formativi, i discenti dovranno compilare alla fine un questionario per la verifica dell'apprendimento raggiunto.

PROGRAMMA

8,00- 8,30 Registrazione partecipanti somministrazione pre test

8,30-8,45,00 Saluto delle Autorità

8,45- 9,00 Presentazione degli obiettivi del corso - Dott Andrea Crapanzano Responsabile Provinciale Formazione FIMMG METIS

Moderatore: Dr Tranchida Giacomo

09.00 – 09.30 – Il Rischio Cardiovascolare Globale - Dr. Cusumano Mariano MMG Spec Chirurgia Vascolare

9,30 - 10,00 Target e strategia terapeutica nella gestione del paziente ad alto RCV; PD condiviso ospedale/territorio. Dott. Abrignani Maurizio Giuseppe UO Cardiologia PO Trapani

10.00-11,00 - Presentazione e discussione casi clinici; “ Paziente ad alto RCV come identificarlo: paziente comune o un paziente raro “ - Dr. Tranchida Giacomo MMG

11,00-11,30 - Coffee Break

11.30 - 12.00 - Le statine sono tutte uguali? Quale statina prescrivere al paziente a RCV elevato? - Dott. Maurizio Abrignani

12,00 – 12,30 La nuova nota 13 il punto di vista del Medico di Medicina Generale - Dott. Mariano Cusumano MMG Spec Chirurgia Vascolare

12,30 – 13,30 Presentazione e discussione casi clinici; - Dr Crapanzano Andrea MMG

13,30 -14,00 Lunch

14,00-14,30 Appropriata prescrizione e sostenibilità economica nel paziente ad alto RCV. - Dr Fazio Luca Coordinatore Sanitario Territoriale ASP TP

14.30 -15,30 approccio al paziente con aterosclerosi carotidea.- Dr Mariano Cusumano MMG – Spec Chirurgia Vascolare

15,30-16,00 Farmaci Brand/equivalenti/off label e responsabilità del medico prescrittore – dott Crapanzano Andrea MMG

16,00-16,30 Responsabilità professionale del medico prescrittore per omessa e/o sostituzione di terapia appropriata nel paziente ad alto RCV. -Dr Frazzitta Massimiliano Avvocato

16,30-17,00 Discussione su problemi aperti: dall' “ undertreatment “ al concetto di discontinuation ? la persona a rcv elevato puo' essere curata solo dal suo medico di famiglia? l' integrazione fra mmg-specialista puo' contribuire a migliorare la compliance con il paziente? possiamo prevenire la

storia naturale della malattia cardiovascolare?
discussione interattiva con i relatori

17.00 – 17,30 Verifica E Ritiro Questionari Conclusione Dei Lavori

Caso clinico 1

Il signor Dino di anni 62, iperteso e dislipidemico, ex fumatore, è stato sottoposto a intervento di angioplastica coronarica nel 2009. Da allora è in terapia con ASA 100 mg 1c al dì, ramipril 10 mg 1c al dì, bisoprololo 1c da 2,5 mg al dì, rosuvastatina 20 mg 1c die, pantoprazolo 20 mg 1c al dì. Gli esami di laboratorio, eseguiti in nel mese di giugno 2013, evidenziano un ottimo controllo dei fattori di rischio CV: glicemia 102 mg/dl, creatininemia 0,87 mg/dl, colesterolemia totale 170 mg/dl, trigliceridemia 162 mg/dl, colesterolo-HDL 68 mg/dl, colesterolo-LDL 70 mg/dl, CPK 123 UI/L, GOT 12, GPT 11. Un mese fa il medico curante del signor Dino viene contattato dal responsabile dell'ufficio farmaceutico della Azienda USL, che gli chiede conto della prescrizione di rosuvastatina a questo paziente, non in conformità con le indicazioni dell'ultima revisione della Nota 13. Può essere in primo luogo utile ricordare che la Nota 13 non ha valore retroattivo e non influisce quindi sulle decisioni terapeutiche già prese; in assenza di nuove raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche, la prescrizione di rosuvastatina non ha motivi per essere modificata. A sostegno di questa decisione vi sono anche considerazioni etiche: sostituire un farmaco efficace e ben tollerato con un altro può esporre il paziente al rischio di reazioni indesiderate, evento raro passando da una statina all'altra, ma comunque possibile e non giustificabile.

Caso clinico 2

Vittorio ha 51 anni, svolge la professione di operatore ecologico, è un forte fumatore. Abitualmente evita di recarsi dal medico, dice di sentirsi bene. Effettua in farmacia, per curiosità, un dosaggio glicemico di mattina (prima aveva assunto solo un caffè senza zucchero). La glicemia era 187 mg/dl. Si reca dal medico, che non lo vedeva da molto tempo. All'anamnesi non emergono dati rilevanti, viene visitato: peso 63 kg, altezza cm 167, BMI 22,8; PA 140/85, azione cardiaca ritmica, nulla di patologico all'esame obiettivo. Viene prescritto un ECG (normale), un FO (angiosclerosi, decorso tortuoso delle arterie), ed esami di laboratorio che evidenziano: glicemia 202 mg/dl, creatininemia 0,61 mg/dl, emoglobina glicata 9,9%, colesterolemia totale 247 mg/dl, trigliceridemia 194 mg/dl, HDL 60 mg/dl, LDL 148 mg/dl, uricemia 7,3. Un emocromo evidenzia modesta poliglobulia (Ht 41%). Occorre impostare un trattamento. La presenza di diabete mellito + un altro fattore di rischio CV (fumo) pone Mario nella categoria di pazienti a rischio molto alto, per i quali viene raccomandato un colesterolo Ldl < 70 mg/dl. Oltre alla valutazione ed eventuale modifica dell'alimentazione e dell'attività fisica, il primo intervento è la sospensione del fumo. In ogni caso è necessario iniziare il trattamento con una statina. La Nota 13 esclude dalla prima scelta la rosuvastatina, consentita solo in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico o d'intolleranza alle altre statine. Questo caso pone ben in evidenza la necessità di agire globalmente sul profilo di rischio del paziente: il fatto di riuscire a eliminare o meno il fumo comporta non solo un vantaggio in termini di salute, ma consente anche un trattamento meno "aggressivo" dei livelli lipidici. A seconda della capacità di Mario di smettere di fumare, quindi, si dovrà scegliere tra una statina in grado di ridurre almeno del 50% i livelli di colesterolo-Ldl o un'altra in grado di ridurli almeno di un terzo.

Caso clinico 3

Anna Maria, di 66 anni, diabetica in trattamento con metformina 850 mg x 2, e ipertesa in trattamento con enalapril 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg, viene ricoverata in urgenza per un infarto del miocardio. Viene sottoposta ad angioplastica coronarica e dimessa con l'aggiunta alla terapia già in corso di ASA 100 mg al dì, simvastatina 20 mg al dì, atenololo 25 mg al dì, lansoprazolo 15 mg al dì. Dopo un mese le condizioni cliniche sono buone e gli esami evidenziano glicemia 123 mg/dl, emoglobina glicata 6,4%, creatininemia 1,02 mg/dl, colesterolemia totale 204, trigliceridemia 160 mg/dl, HDL 54 mg/dl, LDL 118 mg/dl, CPK 201 UI/L, transaminasi nella norma. La PA è 130/78 mmHg. Il medico curante cerca di rinforzare le misure non farmacologiche e aumenta il dosaggio giornaliero di simvastatina a 40 mg/dl. Dopo circa 3 mesi la paziente arriva in ambulatorio lamentando dolori muscolari diffusi. Il medico ne approfitta per effettuare una

rivalutazione clinica. Le condizioni generali sono buone, la PA è 128/78 mmHg, il controllo glicemico e l'emoglobina glicata sono pressoché invariate, in più si osserva colesterolemia totale 192, trigliceridemia 168 mg/dl, HDL 56 mg/dl, LDL 78 mg/dl, CPK 242 UI/L, transaminasi nella norma. Di fronte alle mialgie e al lieve incremento di CPK, il medico deve valutare se modificare la terapia con statine. Le statine possono causare effetti indesiderati a carico della muscolatura. In ordine crescente per gravità e decrescente per incidenza troviamo mialgie senza aumento del CPK, aumento delle CPK senza mialgie, mialgie con aumento delle CPK, rabdomiolisi. Il dolore muscolare in assenza di rialzo di CPK è stato riportato fino al 10% dei soggetti trattati con statina, anche se in un ampio studio solo il 2% dei pazienti ha presentato mialgia attribuibile sicuramente al farmaco. Può essere utile ricordare che anche il solo esercizio fisico può causare rialzo di CPK (con o senza mialgia) e che questo fenomeno può essere addizionale rispetto all'effetto delle statine. Può essere utile ricordare che in alcuni casi la sospensione della statina non produce la scomparsa dei sintomi e/o la normalizzazione della CPK, facendo ipotizzare la presenza di miopatia necrotizzante autoimmune. Sono state proposte varie strategie nei pazienti con intolleranza alle statine, ma è difficile raggiungere un consenso basato sulle evidenze a causa dell'assenza di studi controllati. Il primo passo è sempre verificare la possibilità di cause alternative al farmaco che giustifichino sintomi e danno muscolare. Prima di rinunciare definitivamente a un farmaco importantissimo per la protezione CV si può provare a ridurre la dose o, meglio, a cambiare tipo di statina. Anche se la maggior parte di casi risultano intolleranti a due o più statine, uno studio ha mostrato come alla fine la metà dei pazienti intolleranti ha "trovato" una molecola utilizzabile. In questo caso, quindi, di fronte a un elevato rischio CV che richiede un ottimo controllo del colesterolo-Ldl la presenza di intolleranza a simvastatina 40 mg (in assenza di sintomatologia intollerabile e/o di rabdomiolisi) deve favorire la scelta di una seconda molecola, mentre la riduzione del dosaggio non è praticabile, dato che 20 mg di simvastatina non si erano mostrate sufficienti a raggiungere l'obiettivo raccomandato. La scelta di rosuvastatina a un dosaggio che garantisce adeguata efficacia è una scelta ragionevole.

Caso clinico 4

Andrea ha 38 anni, sta bene e normalmente non fa controlli clinici. Non fuma, è normopeso e svolge una blanda attività fisica. L'istituto di credito presso cui lavora ha offerto ai dipendenti pacchetti di accertamenti clinici tra cui un profilo biochimico che evidenzia colesterolemia totale 259 mg/dl, trigliceridemia 282 mg/dl, HDL 35 mg/dl, LDL 168 mg/dl; altri esami, tra cui glicemia e funzionalità renale, sono nella norma. Si reca dal medico di famiglia che lo visita e rileva una PA di 130/80 mmHg, esame obiettivo nella norma. Il medico indaga sulle abitudini alimentari e prescrive una alimentazione ipolipidica, proponendo di rivalutare l'assetto lipidico dopo 3 mesi. Trascorso questo tempo le analisi vengono ripetute e danno il seguente esito: colesterolemia totale 298 mg/dl, trigliceridemia 210 mg/dl, HDL 37 mg/dl, LDL 219 mg/dl. A questo punto il medico chiede a Francesco se nella sua famiglia ci sono altri membri con alterazioni dell'assetto lipidico ed emerge che un fratello di 10 anni maggiore e che vive in Canada presenta elevati valori di colesterolo e trigliceridi, così come il padre, di 78 anni, che è stato sottoposto tre anni prima ad angioplastica coronarica con stenting di IVA per una sindrome coronarica acuta. Il riscontro di elevati livelli lipidici in un soggetto giovane (40 anni), con alimentazione, peso e stile di vita sostanzialmente adeguati deve sempre far porre l'ipotesi di dislipidemia familiare. In questo caso colesterolo totale e trigliceridi elevati e colesterolo-HDL ridotto indicano la possibilità d'iperlipemia familiare combinata, la più diffusa dislipidemia familiare (1/100 circa), caratterizzata da elevato rischio di eventi CV. Caratteristica di questa forma è l'oscillazione del tempo dei valori di colesterolo totale e trigliceridi, oltre che dalla presenza di altri membri della famiglia, il cui riconoscimento, però, non è sempre agevole dato che il fenotipo può variare notevolmente. Si tratta infatti di una forma familiare complessa, il cui fenotipo è determinato da un'altrettanto complessa interazione tra i geni e l'ambiente, per cui la diagnosi può sfuggire. Le linee guida europee EAS-ESC

2011 suggeriscono di porre una diagnosi probabilistica di ipercolesterolemia familiare combinata in presenza di APO B > 120 mg/dl e trigliceridi > 133 mg/dl + storia familiare di eventi CV precoci. La Nota 13 indica i seguenti elementi per una diagnosi probabilistica in presenza di colesterolo-Ldl > 160 mg/dl e/o trigliceridi > 200 mg/dl, più presenza in familiari di 1° e 2° grado di casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli, spesso con variabilità fenotipica nel tempo). In assenza di documentazione familiare di dislipidemia la diagnosi è fortemente sospetta se vi sono casi di patologia aterosclerotica precoce. La presenza di sola ipercolesterolemia o sola ipertrigliceridemia esclude la diagnosi. Come si vede non esiste un unico criterio diagnostico "assoluto" e la diagnosi è quindi clinica. Nel caso di Francesco può essere opportuno ricontrollare colesterolo totale, HDL, trigliceridi e determinare anche APO B dopodiché, confermata la diagnosi è opportuna la terapia con statina. Come prima scelta la Nota 13 indica una statina (tranne rosuvastatina, indicata come seconda scelta, insieme alla combinazione statina + ezetimibe e con gli omega 3 PUFA) e l'obiettivo terapeutico di colesterolo-LDL < 100 mg/dl o, comunque, < 50% del basale. Anche in questo caso la Nota 13 non è esente da dubbi interpretativi, perché in presenza di elevati livelli di trigliceridi e basso colesterolo-HDL il testo esplicativo suggerisce i fibrati come farmaci da affiancare alle statine. Per quanto riguarda la scelta di quest'ultima, se si confermassero livelli di colesterolo-LDL di circa 200 mg/dl, molecola e dosaggio dovrebbero consentire una riduzione teorica > 50%.

Quali esami nel follow-up (da linee guida EAS-ESC).

1. Controllo dei lipidi

Quando monitorare i lipidi?

- Prima di iniziare una terapia farmacologica ipolipemizzante, occorre confermare i valori patologici dei lipidi almeno con due esami consecutivi, con un intervallo di 1-12 settimane, eccetto quelle condizioni in cui si richiede un inizio immediato della terapia (e.g. sindrome coronarica acuta)

2. Con quale frequenza dovrebbero essere controllati i lipidi dopo l'inizio di una terapia farmacologica ipolipemizzante?

- 8 (±4) settimane dopo l'inizio della terapia
- 8 (±4) settimane dopo l'adattamento alla terapia, fino al raggiungimento dei valori desiderati
- 3. Con quale frequenza dovrebbero essere monitorati colesterolo o lipidi una volta che il paziente ha raggiunto il valore di colesterolo desiderato/ottimale?
- Annuale (se non ci sono problemi di aderenza alla terapia o altri ragioni per un controllo più frequente)

Monitoraggio di enzimi epatici e muscolari

4. Con quale frequenza dovrebbero essere controllati gli enzimi epatici (in pazienti in terapia farmacologica ipolipemizzante?)

- Prima della terapia
- 8 settimane dopo l'inizio della terapia o dopo aumento del dosaggio
- Annuale se < 3x ULN

5. Cosa fare se gli enzimi epatici aumentano durante una terapia ipolipemizzante? Se < 3x ULN:

- Continuare la terapia
- Ricontrollare il livello degli enzimi in 4-6 settimane

Se il valore è ~ 3x ULN:

- Interrompere la statina o ridurre la dose; ricontrollare gli enzimi dopo 4-6 settimane
- Riprendere la terapia con cautela dopo che la ALT è tornato ai livelli normali

6. Con quale frequenza deve essere controllato il CK in pazienti in terapia farmacologica ipolipemizzante?

Prima della terapia

- Prima dell'inizio della terapia
- Se il livello basale di CK è $> 5x$ ULN, non iniziare la terapia; ricontrollare

Monitoraggio

- Non è necessario il monitoraggio di routine di CK
- Controllare se il paziente sviluppa mialgia

Prestare particolare attenzione a miopatie e aumentato CK in pazienti a rischio: anziani, terapie farmacologiche che interferiscono, politerapie, malattie epatiche o renali

7. Che fare se i livelli di CK aumentano in pazienti in terapia farmacologica ipolipemizzante?

Se $> 5x$ ULN:

- Interrompere la terapia, controllare la funzione renale e monitorare CK ogni 2 settimane
- Considerare la possibilità di un aumento transiente per altri motivi (e.g. sforzo muscolare)
- Considerare cause secondarie di miopatia se CK rimane elevata

Se $< 5x$ ULN:

- In assenza di sintomi muscolari, continuare la statina (avvertire il paziente di riferire eventuali sintomi, considerare ulteriori controlli di CK)
- In presenza di sintomi muscolari, monitorare i sintomi e controllare CK regolarmente •