

Colesterolo LDL unico colpevole?

Riduzione del rischio CV nel paziente diabetico



Nota 13 AIFA 2013
appropriatezza terapeutica

18 ottobre '14
Roma

Andrea Giaccari

UOS Patologia
Endocrino-
Metabolica



Gemelli



Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Modifica alla Nota 13 del 26 marzo 2013 (GU 156 del 8-7-2014)



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

DETERMINAZIONE

Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 14 novembre 2012

IL DIRETTORE GENERALE

agenda

- diabete e rischio CV
- il perché del rischio
- le strategie efficaci di prevenzione CV
- le fonti (linee guida)
- gli obiettivi
- le strategie
- la nota 13 (ultima versione)
- gli estremi rimedi

Diapositiva preparata da Andrea Giacchetti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

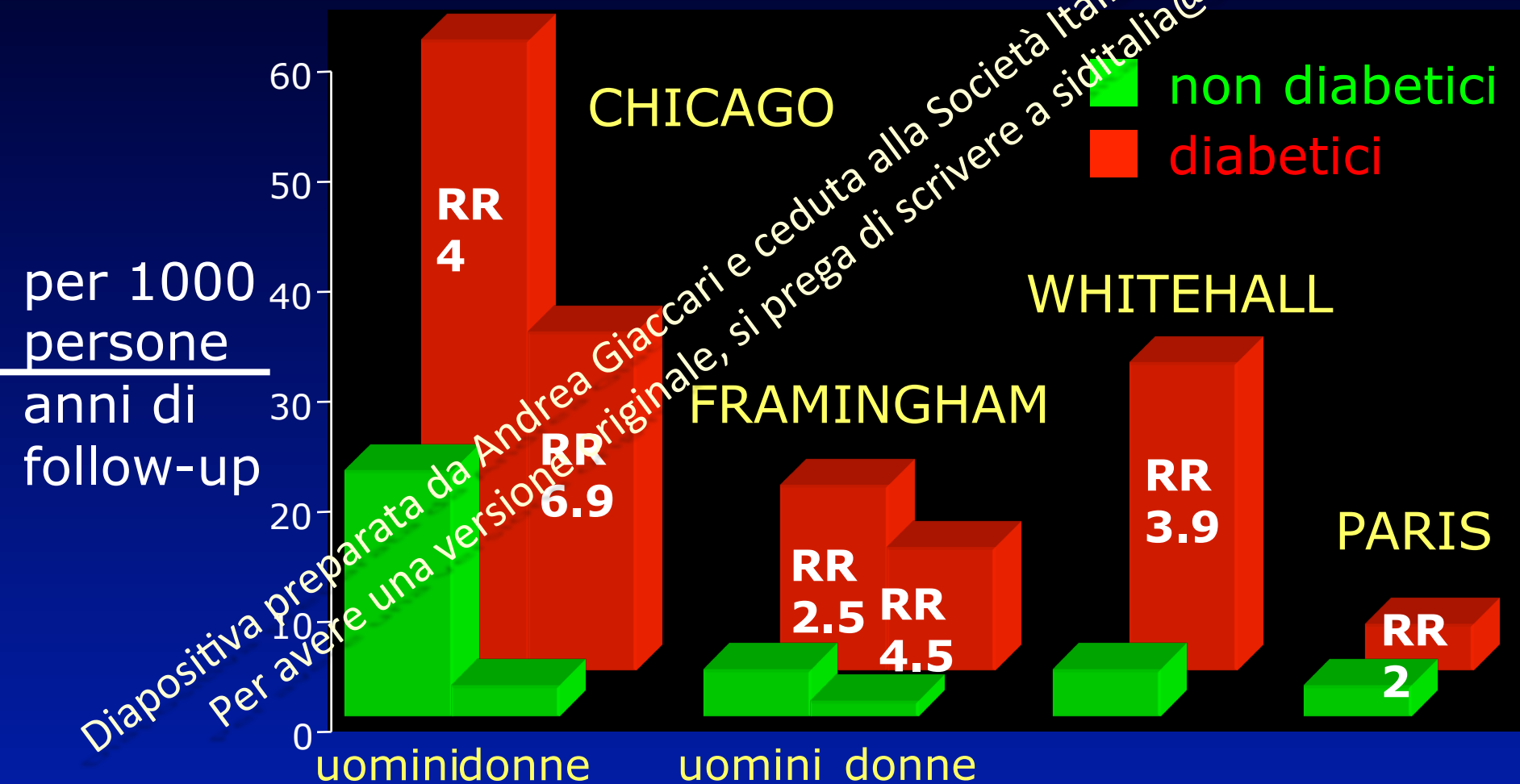
agenda

- diabete e rischio CV

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

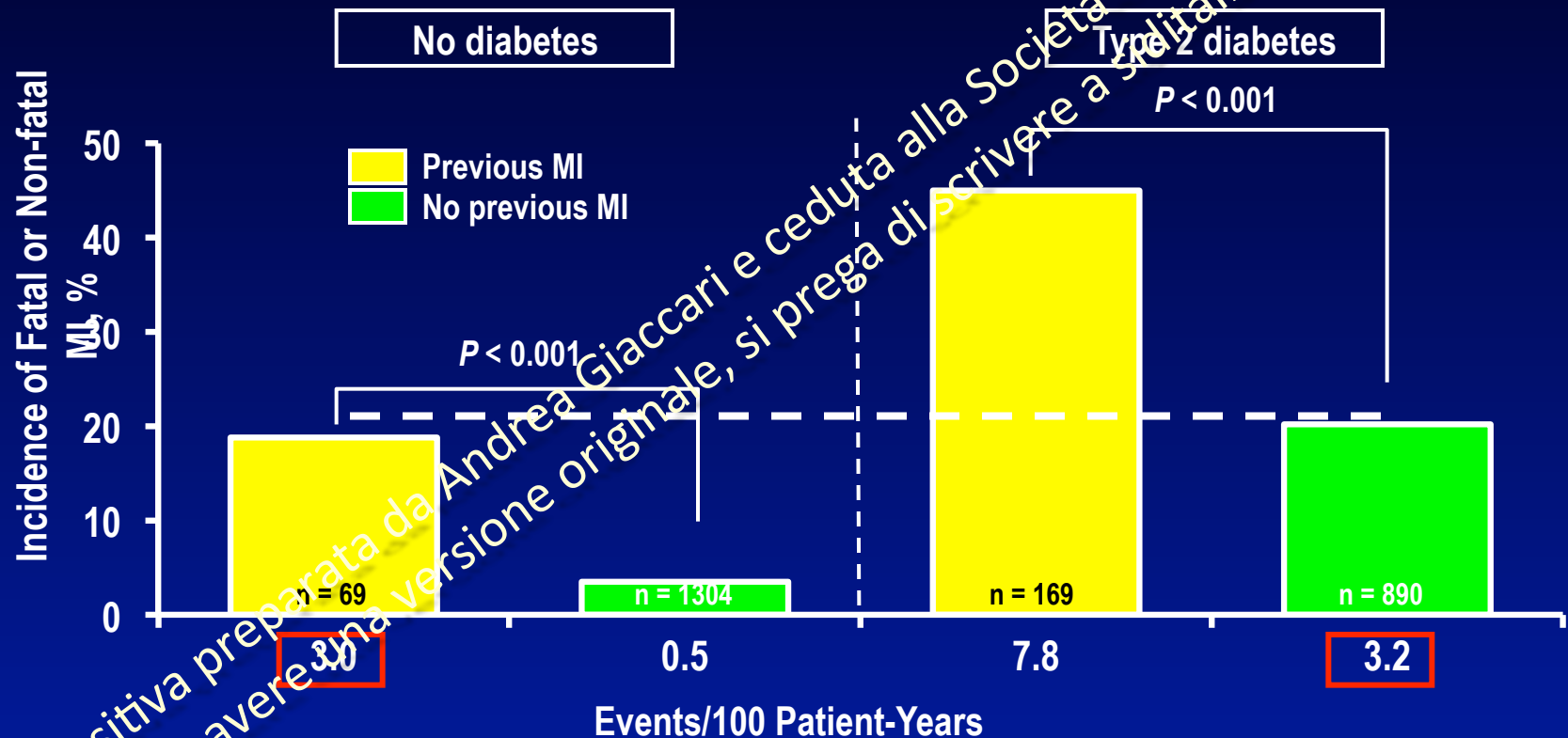
mortalità per CHD nei tipo 2

rispetto alla popolazione generale



Il diabete tipo 2 è fattore di rischio per infarto pari a pregresso infarto senza diabete¹

Studio di popolazione finlandese con 7 anni di follow-up



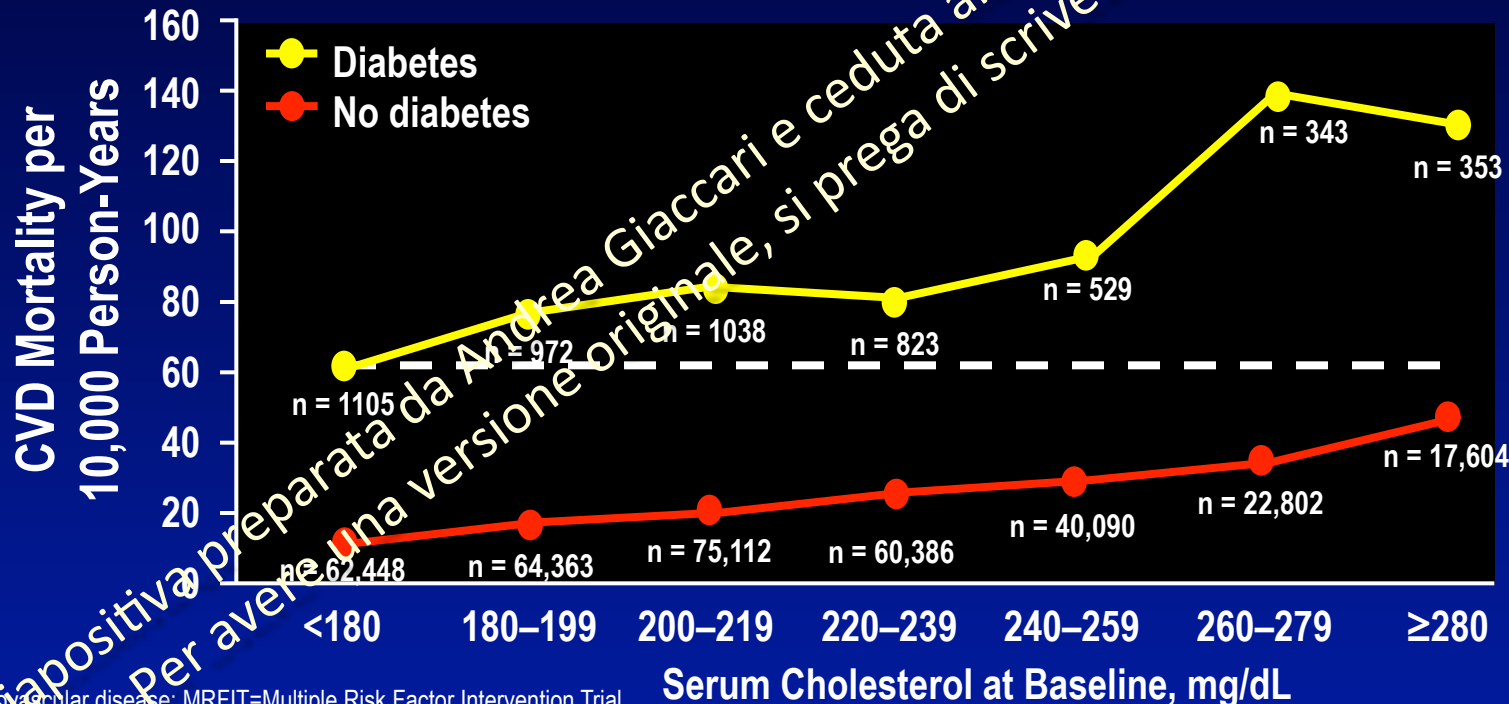
CHD=coronary heart disease;
MI=myocardial infarction.

Patients with type 2 diabetes and no previous MI were at the same high risk of MI as patients without diabetes with previous MI

1. Haffner SM et al. *N Engl J Med.* 1998;339:229-234.

Pazienti con diabete e basso colesterolo hanno una mortalità cardiovascolare superiore a pazienti con alto colesterolo senza diabete

- Cohort study in 347,978 men aged 35 to 57 years, screened in 20 centers for MRFIT
- Vital status ascertained over an average of 12 years
- Outcome measure was CVD mortality



CVD=cardiovascular disease; MRFIT=Multiple Risk Factor Intervention Trial.

1. Stamler et al. *Diabetes Care*. 1993;16:434-444.

agenda

- diabete e rischio CV
- **il perché del rischio**

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

l'iperglicemia modifica le lipoproteine favorendo l'aterosclerosi

lipoproteina



glucosio in eccesso

lipoproteina glicosilata

Monocita

**SMC
proliferation**

macrofago

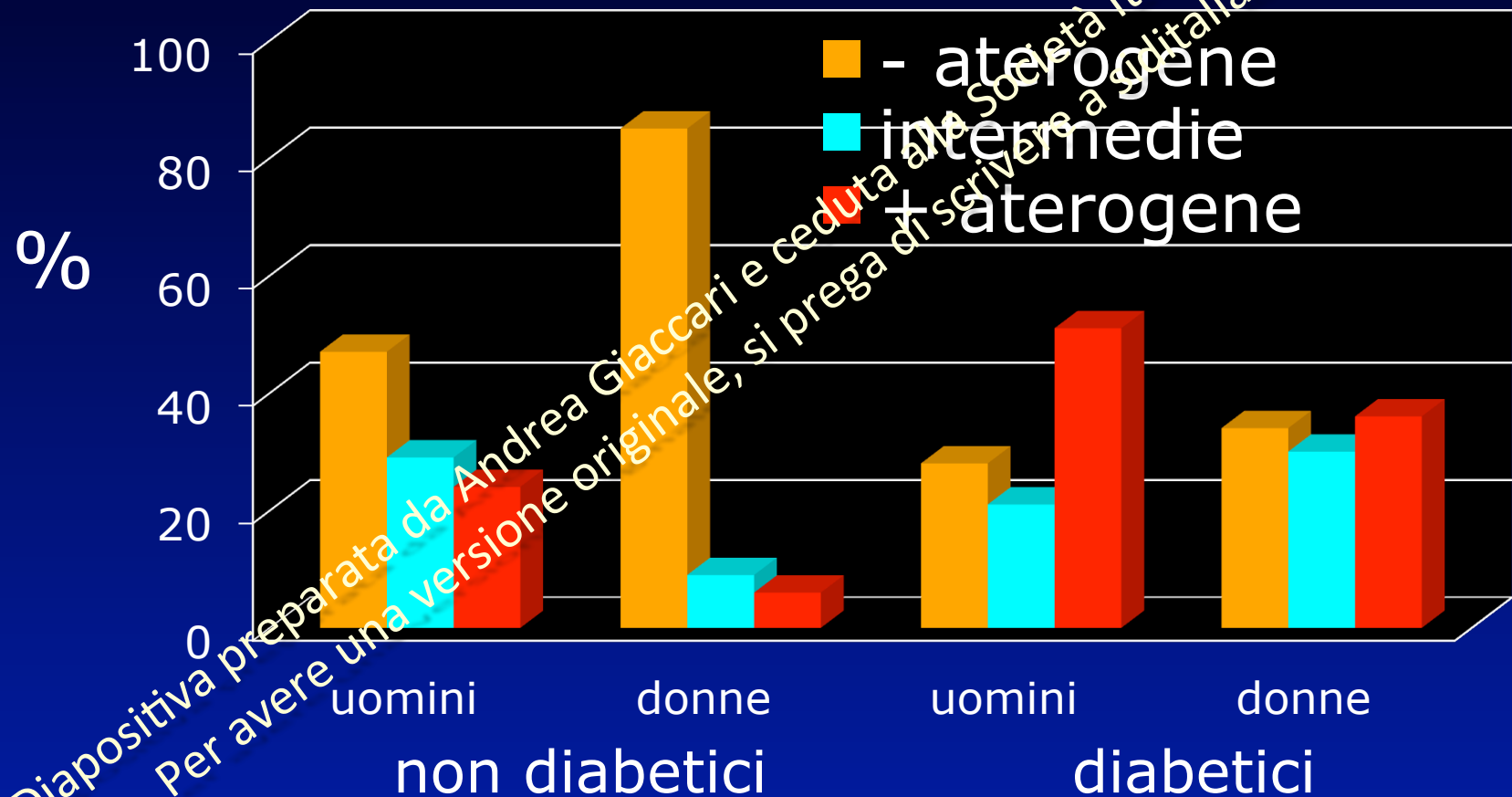
Citochine e fattori di crescita

Foam cell

EC = endothelial cells, SMC = smooth muscle cell

Adapted from Bierman EL. *Arterioscler Thromb.* 1992;12:647-656.

Fenotipo delle sottoclassi LDL nel diabete mellito



nel diabete, anche livelli "normali" di colesterolo LDL sono a rischio

le particelle di LDL-Colesterolo piccole e dense sono più aterogene

senza diabete

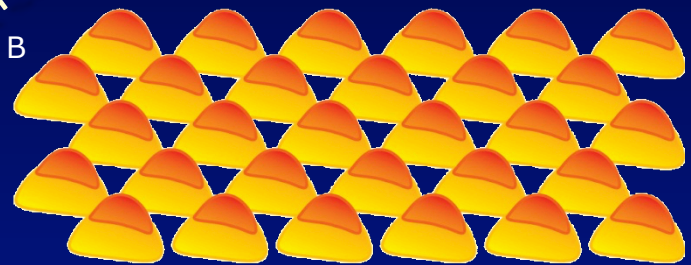
Particelle LDL



Livelli di LDL-C "normali"

con diabete

particelle LDL



Livelli di LDL-C "normali"

BASSO

Rischio CV

Higher

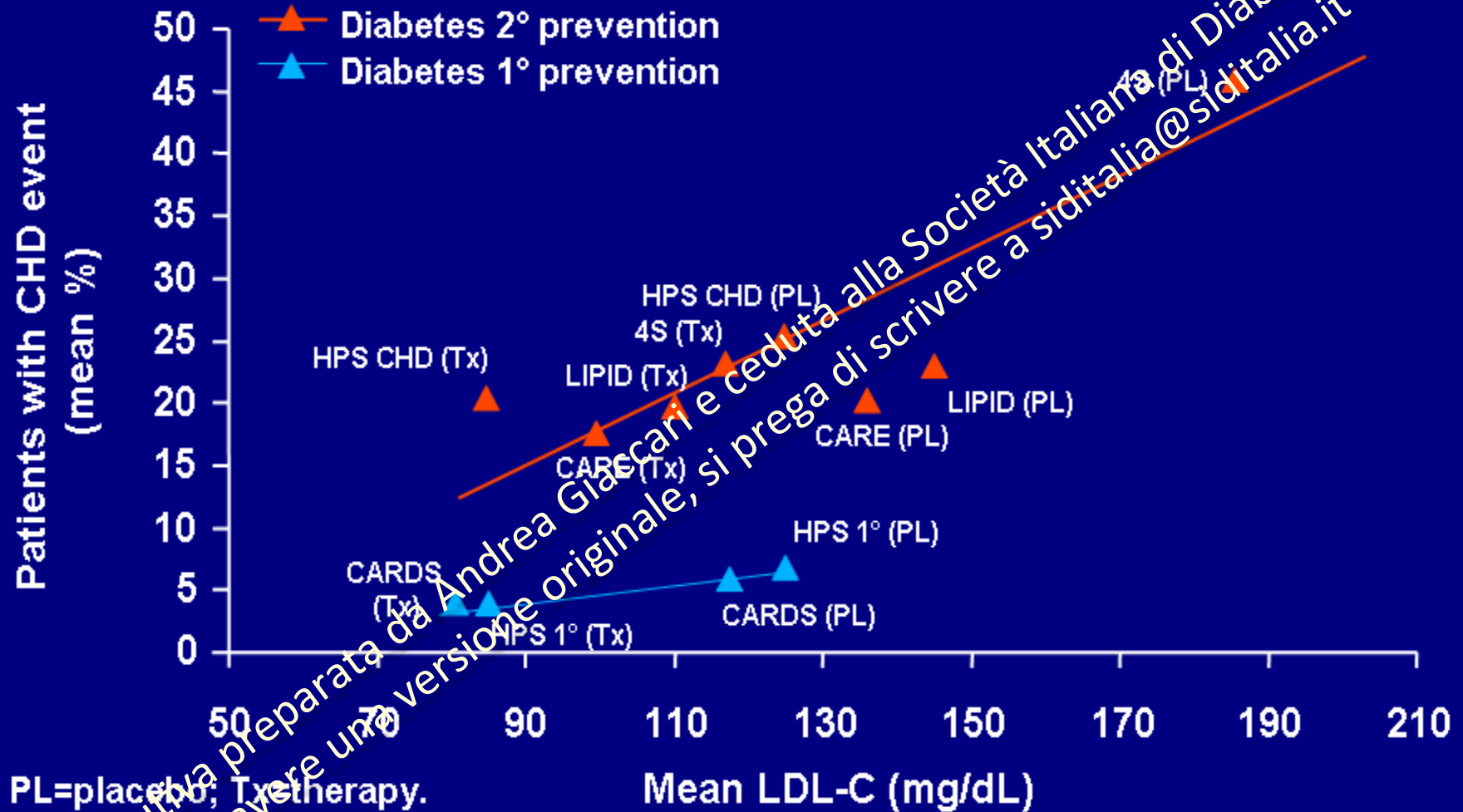
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a andrea.giaccari@siditytalia.it

agenda

- diabete e rischio CV
- il perché del rischio
- le strategie efficaci di prevenzione CV

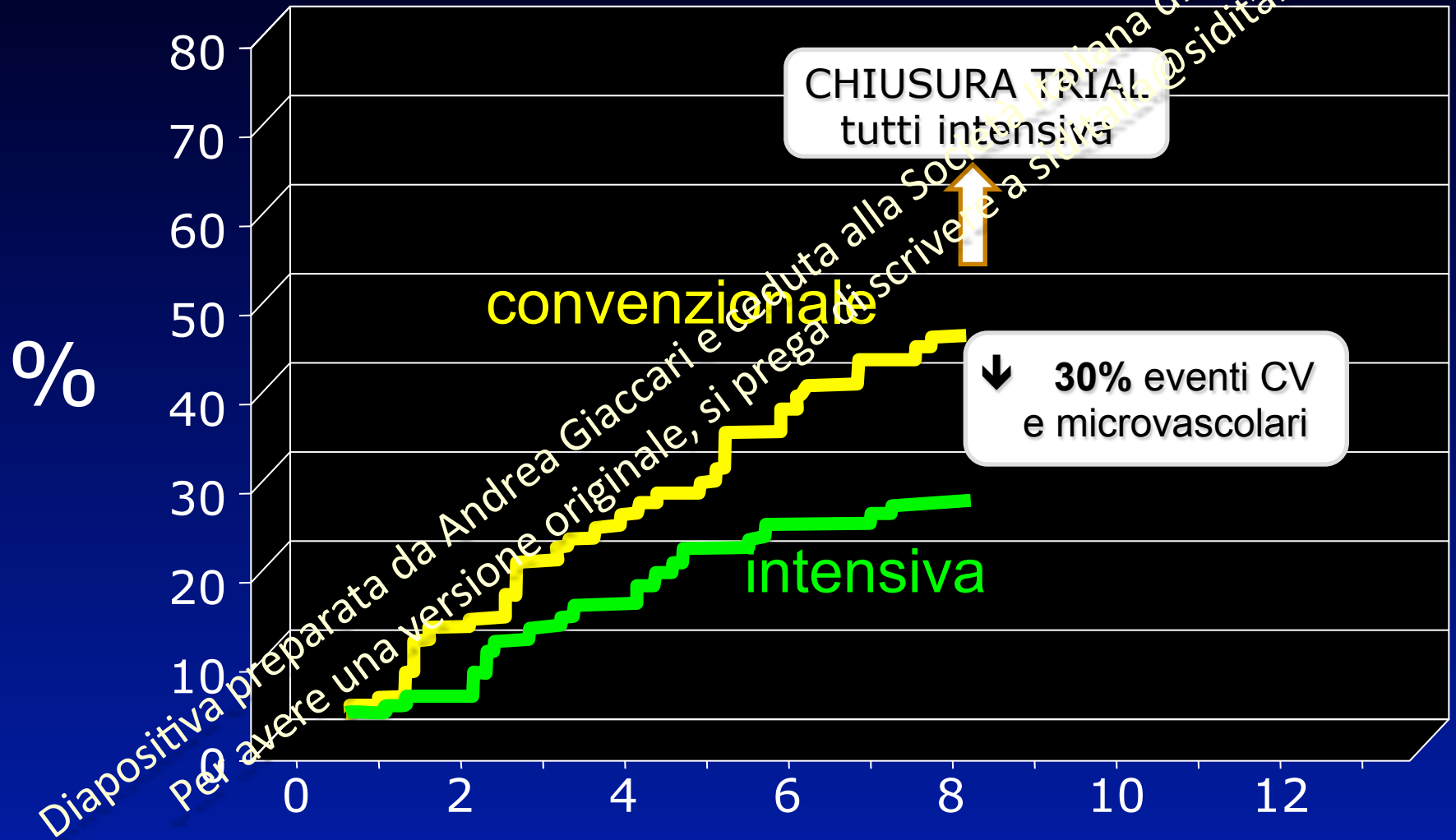
Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

prevenzione CHD nel Dt2 con statine

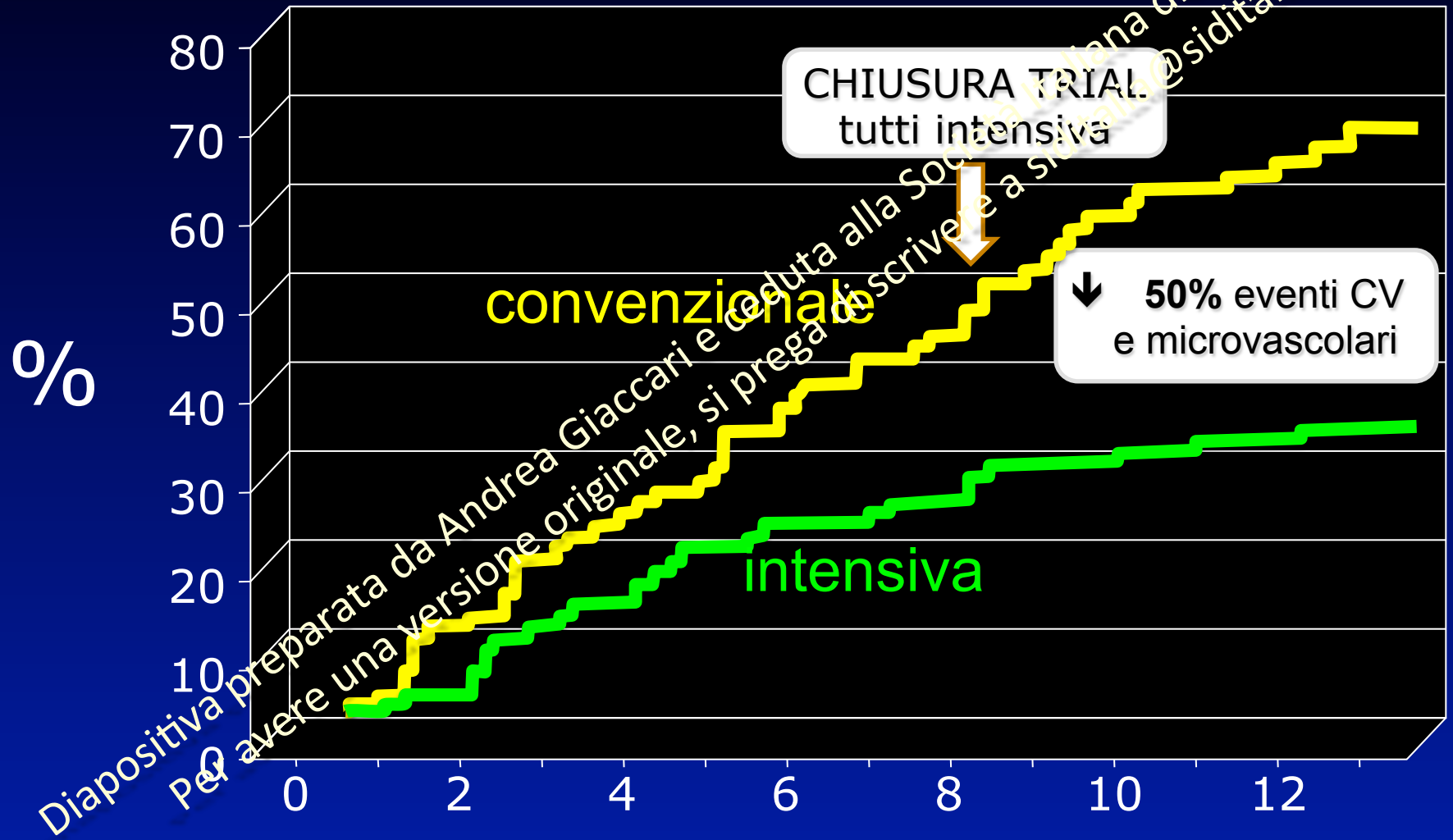


Lancet. 2004;364:685-696. Lancet. 2003;361:2005-2016. Diabetes Care. 2003;26:2713-2721. Circulation. 1998;98:2513-2519. Diabetes Care. 1997;20:614-620.

STENO 2: terapia multifattoriale

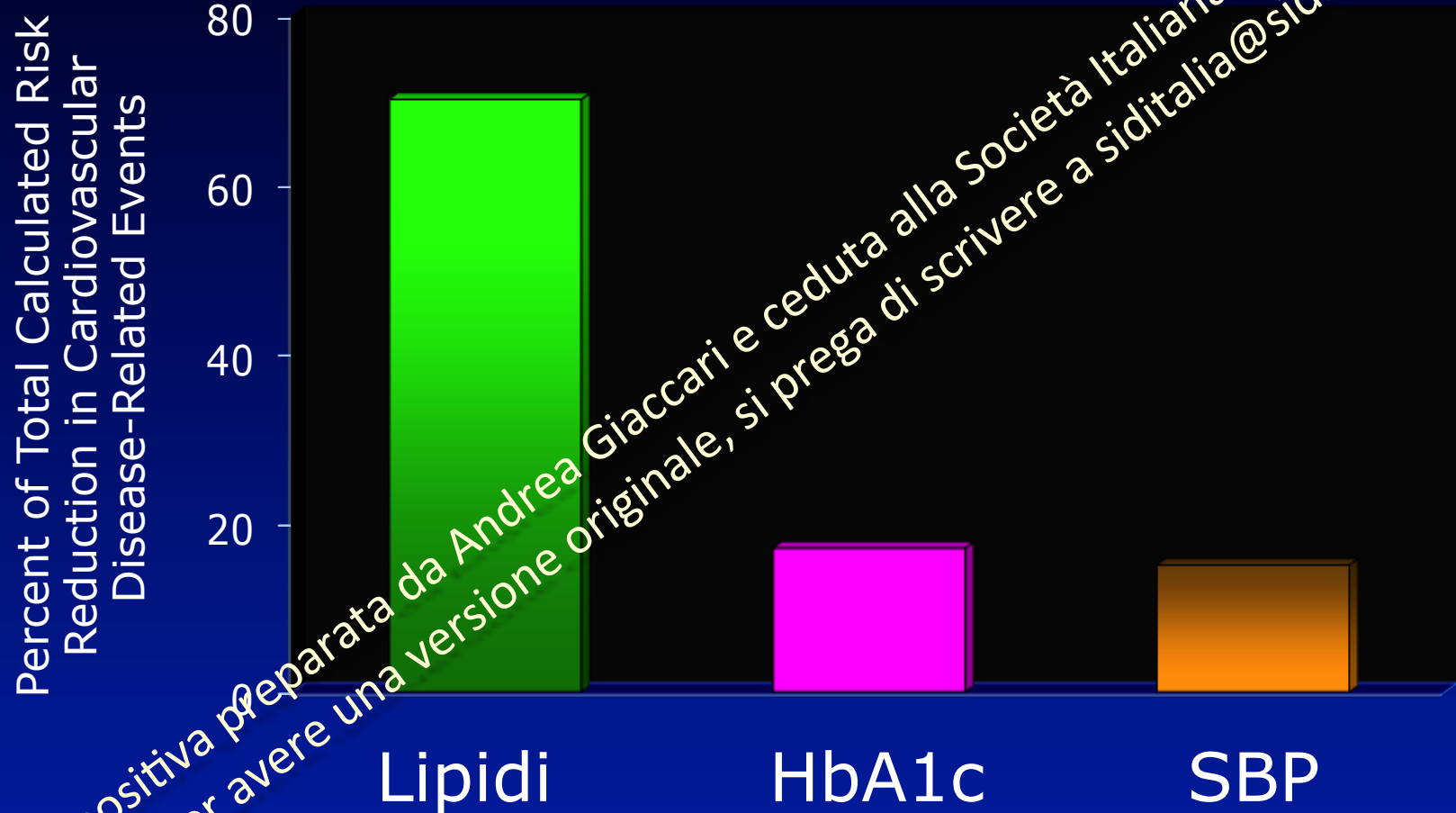


STENO 2: terapia multifattoriale



l'intervento più efficace è sul colesterolo

STENO-2



agenda

- diabete e rischio CV
- il perché del rischio
- le strategie efficaci di prevenzione CV
- le fonti (linee guida)

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



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)

3. Total cardiovascular risk

3.1 Total cardiovascular risk estimation

CV risk in the context of these guidelines means the likelihood of a person developing an atherosclerotic CV event over a defined period of time.

- known CVD
- type 2 diabetes or type 1 diabetes with microalbuminuria
- very high levels of individual risk factors
- chronic kidney disease (CKD)
- are automatically at **VERY HIGH** or **HIGH TOTAL CARDIOVASCULAR RISK** and need active management of all risk factors.

Risk Categories

1. Very high risk

Subjects with any of the following:

- Documented CVD by invasive or non-invasive testing (such as coronary angiography, nuclear imaging, stress echocardiography, carotid plaque on ultrasound), previous myocardial infarction (MI), ACS, coronary revascularization [percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft (CABG)] and other arterial revascularization procedures, ischaemic stroke, PAD.

• Patients with type 2 diabetes, patients with type 1

diabetes with target organ damage (such as microalbuminuria).

- Patients with moderate to severe CKD [glomerular filtration rate (GFR) < 60 mL/min/1.73 m²].
- A calculated 10 year risk SCORE $\geq 10\%$.

STANDARD DI CURA ITALIANI

- **Obiettivi**

- Il colesterolo LDL deve essere considerato l'obiettivo primario della terapia e l'obiettivo terapeutico da raggiungere è rappresentato da valori < 100 mg/dl. (IA)
- Nei diabetici con malattia cardiovascolare e fattori multipli di rischio cardiovascolare non correggibili, valori di colesterolo LDL < 70 mg/dl possono rappresentare un obiettivo terapeutico opzionale. (IIB)

agenda

- diabete e rischio CV
- il perché del rischio
- le strategie efficaci di prevenzione CV
- le fonti (linee guida)
- **gli obiettivi**

Diapositiva preparata da Andrea Giacomari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

LG ESC/EAS 2011:target lipidici per categoria

Risk category	LDL-C goal	Non-HDL-C goal	Apo B goal
Very high	<70 mg/dl	<100 mg/dl	<80 mg/dl
High	<100 mg/dl	<130 mg/dl	<100 mg/dl
Moderate	<115 mg/dl	<145 mg/dl	Not defined

*and/or $\geq 50\%$ reduction in LDL-C from baseline

Percentage reduction of LDL-C required to achieve goals as a function of the starting value

STARTING LDL-C		% REDUCTION TO REACH LDL-C		
mmol/L	~ mg/dL	< 1.8 mmol/L (~ 70 mg/dL)	< 2.5 mmol/L (~ 100 mg/dL)	< 3 mmol/L (~ 115 mg/dL)
> 6.2	> 240	> 70	> 60	> 55
5.2–6.2	200–240	65–70	50–60	40–55
4.4–5.2	170–200	60–65	40–50	30–45
3.9–4.4	150–170	55–60	35–40	25–30
3.4–3.9	130–150	45–55	25–35	10–25
2.9–3.4	110–130	35–45	10–25	< 10
2.3–2.9	90–110	22–35	< 10	–
1.8–2.3	70–90	< 22	–	–



agenda

- diabete e rischio CV
- il perché del rischio
- le strategie efficaci di prevenzione CV
- le fonti (linee guida)
- gli obiettivi
- le strategie

Diapositiva preparata da Andrea Giacomari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

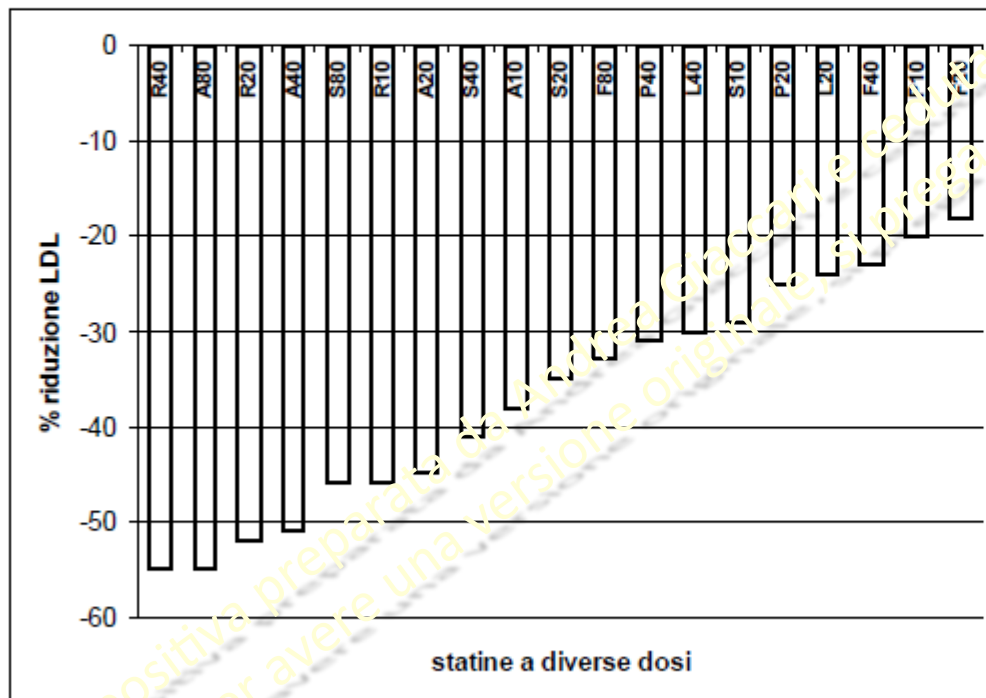
nota 13: confronto fra statine

NOTA 13

Allegato 1

La seguente figura presenta l'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.

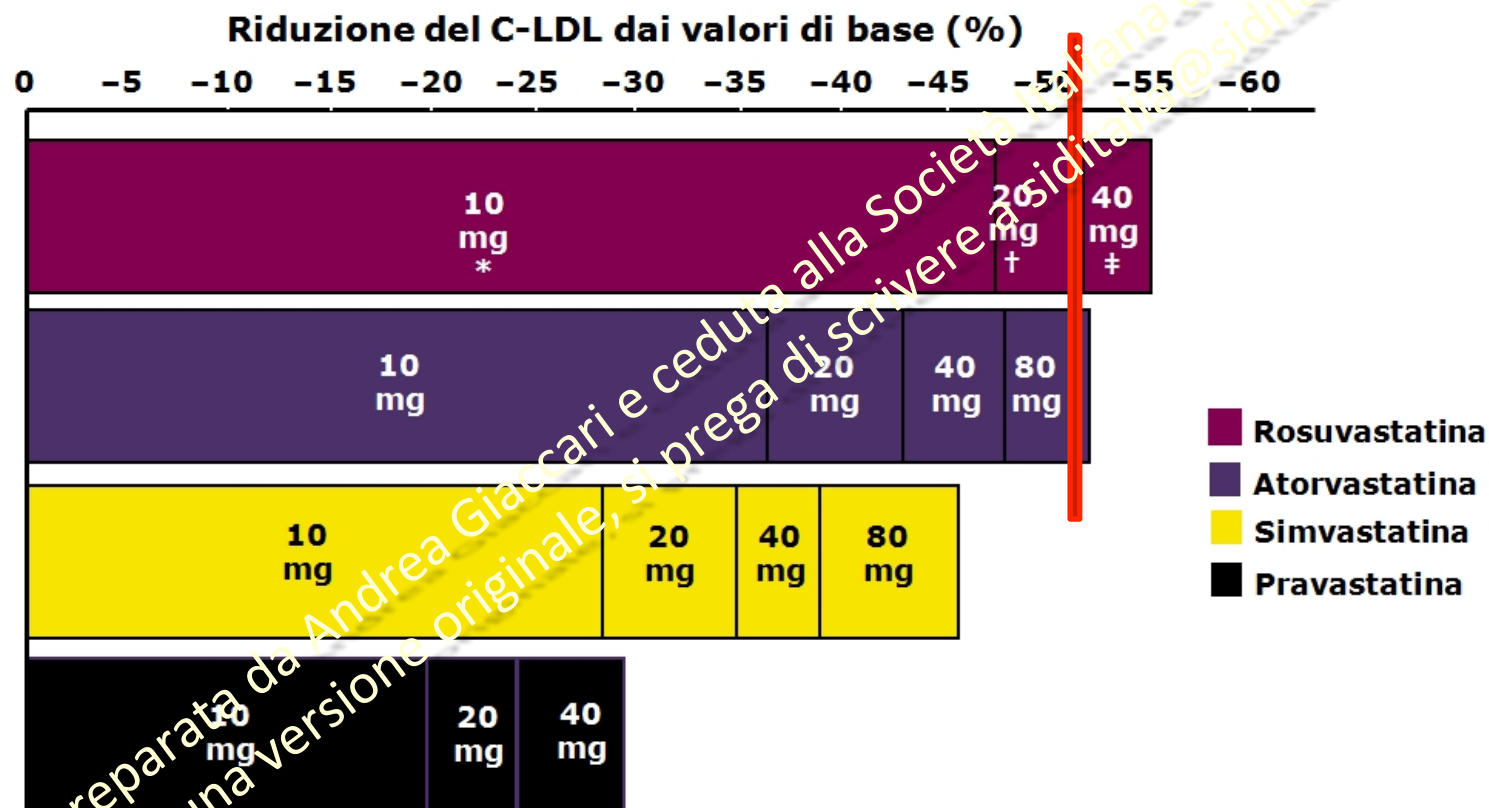
Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006).



I principi attivi più efficaci sono sulla sinistra del grafico (A=atorvastatina F=flovastatina P=pravastatina R=rosuvastatina S=simvastatina L=lovastatina. La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco)

STELLAR

efficacia comparata delle diverse statine



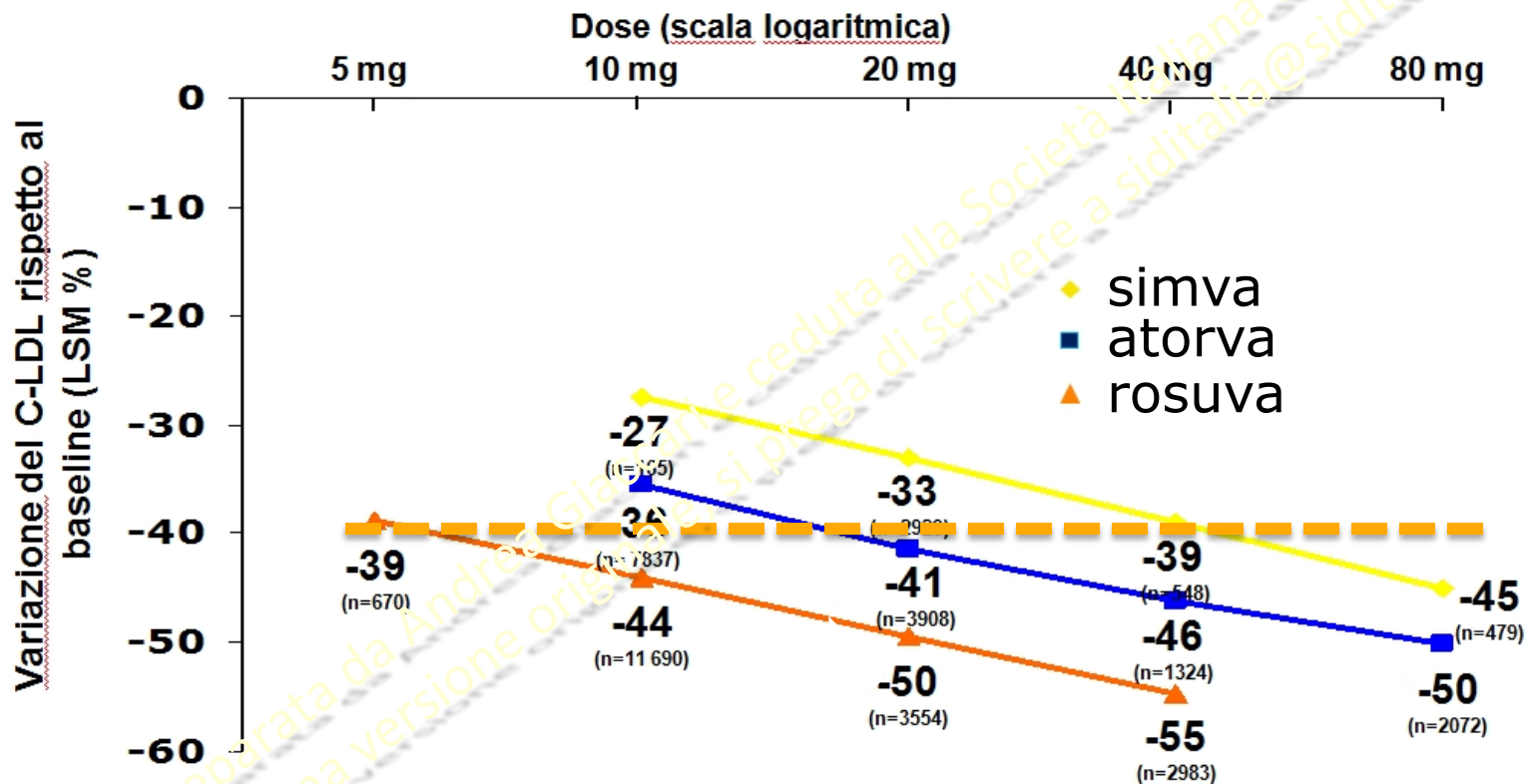
*p<0.002 vs atorvastatin 10 mg; simvastatin 10, 20, 40 mg; pravastatin 10, 20, 40 mg

†p<0.002 vs atorvastatin 20, 40 mg; simvastatin 20, 40, 80 mg; pravastatin 20, 40 mg

‡p<0.002 vs atorvastatin 40 mg; simvastatin 40, 80 mg; pravastatin 40 mg

Metanalisi VOYAGER

riduzione dei livelli di c-LDL all'aumentare delle dosi di statina



Nicholls SJ et al. Am J Cardiol 2010; 105: 69–76

agenda

- diabete e rischio CV
- il perché del rischio
- le strategie efficaci di prevenzione CV
- le fonti (linee guida)
- gli obiettivi
- le strategie
- **la nota 13 (ultima versione)**

Diapositiva preparata da Andrea Giacchetti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

15-7-2011

GAZZETTA UFFICIALE DELL'

DECRETI E DELIBERE

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINAZIONE 6 giugno 2011.

Modifiche alla Nota AIFA 13 di cui alla Determinazione del 23 febbraio 2007. (Determinazione n. STDG/989.P)

IL DIRETTORE GENERALE

Modifica alla Nota 13 del 26 marzo 2013 (GU 156 del 8-7-2014)



Agenzia Italiana del Farmaco
AIFA

DETERMINAZIONE

Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 14 novembre 2012

IL DIRETTORE GENERALE

NOTA 13

- 1. Principio della rimborsabilità è il valore target di **colesterolo LDL** da raggiungere.
- 2.a La presenza di **diabete di per sé** comporta la presenza di "alto rischio", pari a Malattia Coronarica (obiettivo terapeutico **LDL < 100** mg/dl); in questo caso deve essere prescritta una **statina di I livello** (atorva, simva, prava, fluva o lova);
- 2.b se dimostrata inadeguata deve essere prescritta una **statina di II livello** (rosu o + ezetimibe);

NOTA 13

- 3. a La presenza di **diabete insieme con con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo** comporta la presenza di "rischio molto elevato" (**obiettivo terapeutico LDL < 70 mg/dl**);
- 3.b in caso di intolleranza o inefficacia può essere prescritta **direttamente rosuva**;
- 3.c se tali statine non sono tollerate o efficaci **è possibile associare ezetimibe** (II livello).

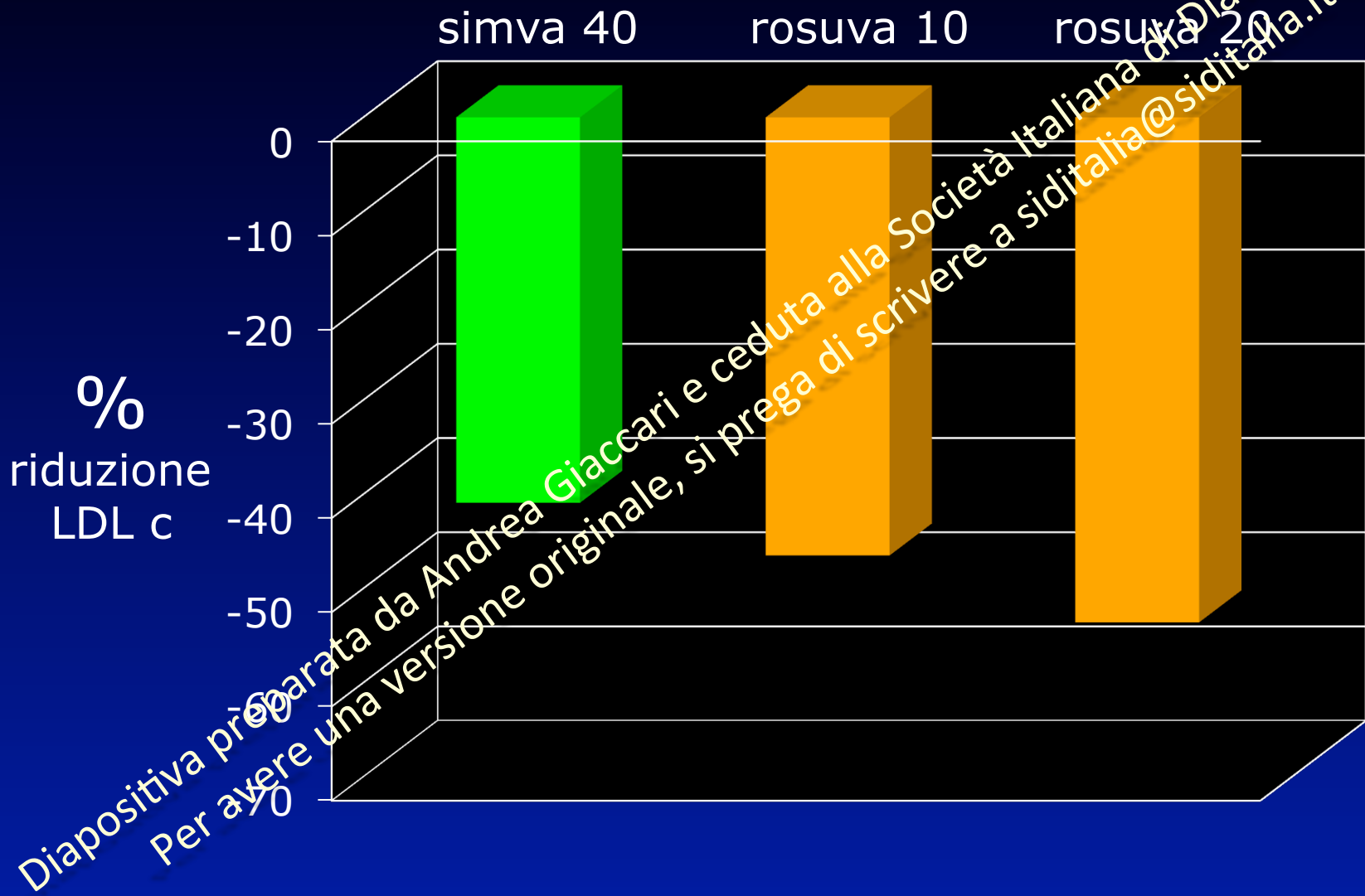
agenda

- diabete e rischio CV
- il perché del rischio
- le strategie efficaci di prevenzione CV
- le fonti (linee guida)
- gli obiettivi
- le strategie
- la nota 13 (ultima versione)
- **gli estremi rimedi**

Diapositiva preparata da Andrea Giacchetti e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

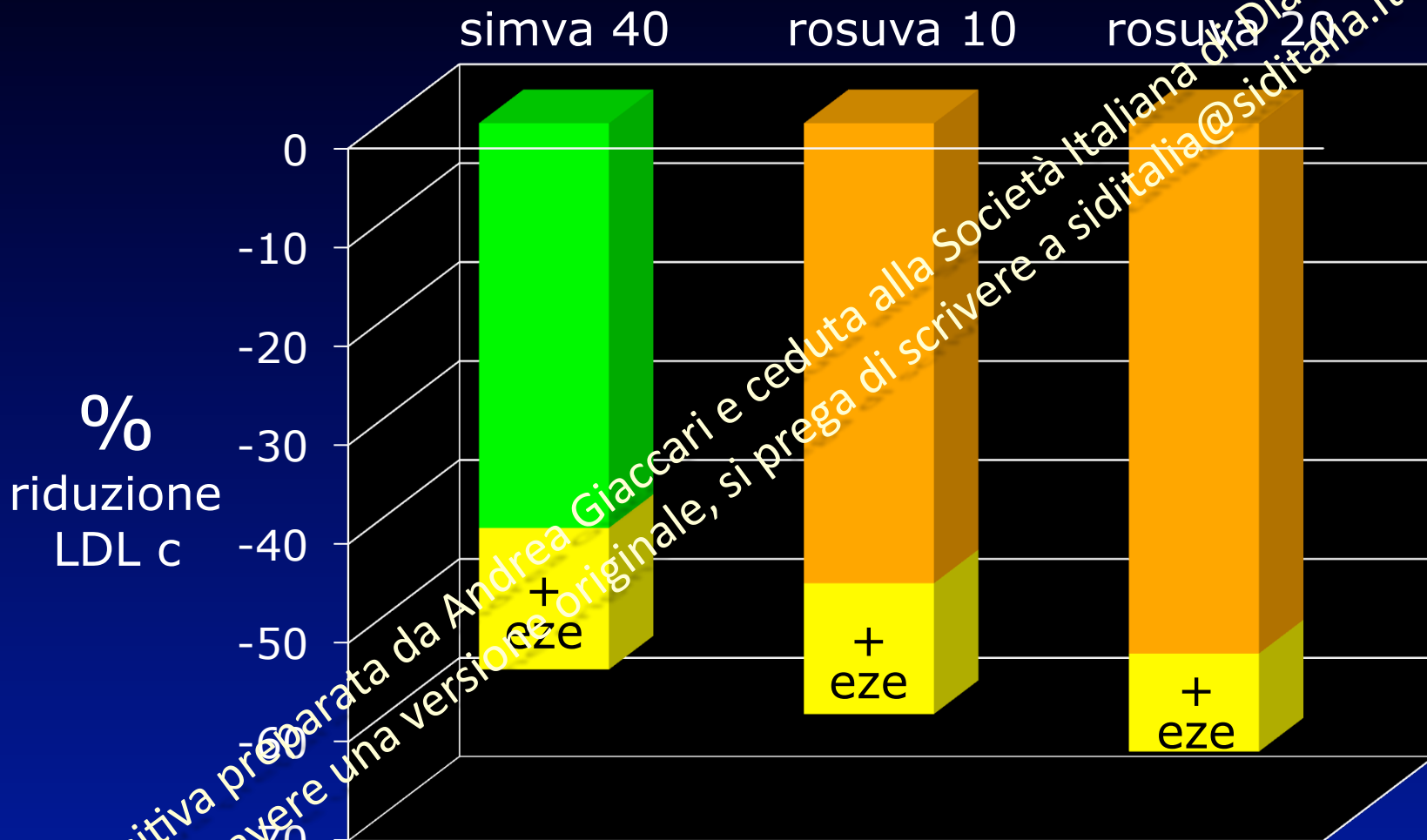
riduzione del colesterolo

monoterapia +ezetimibe



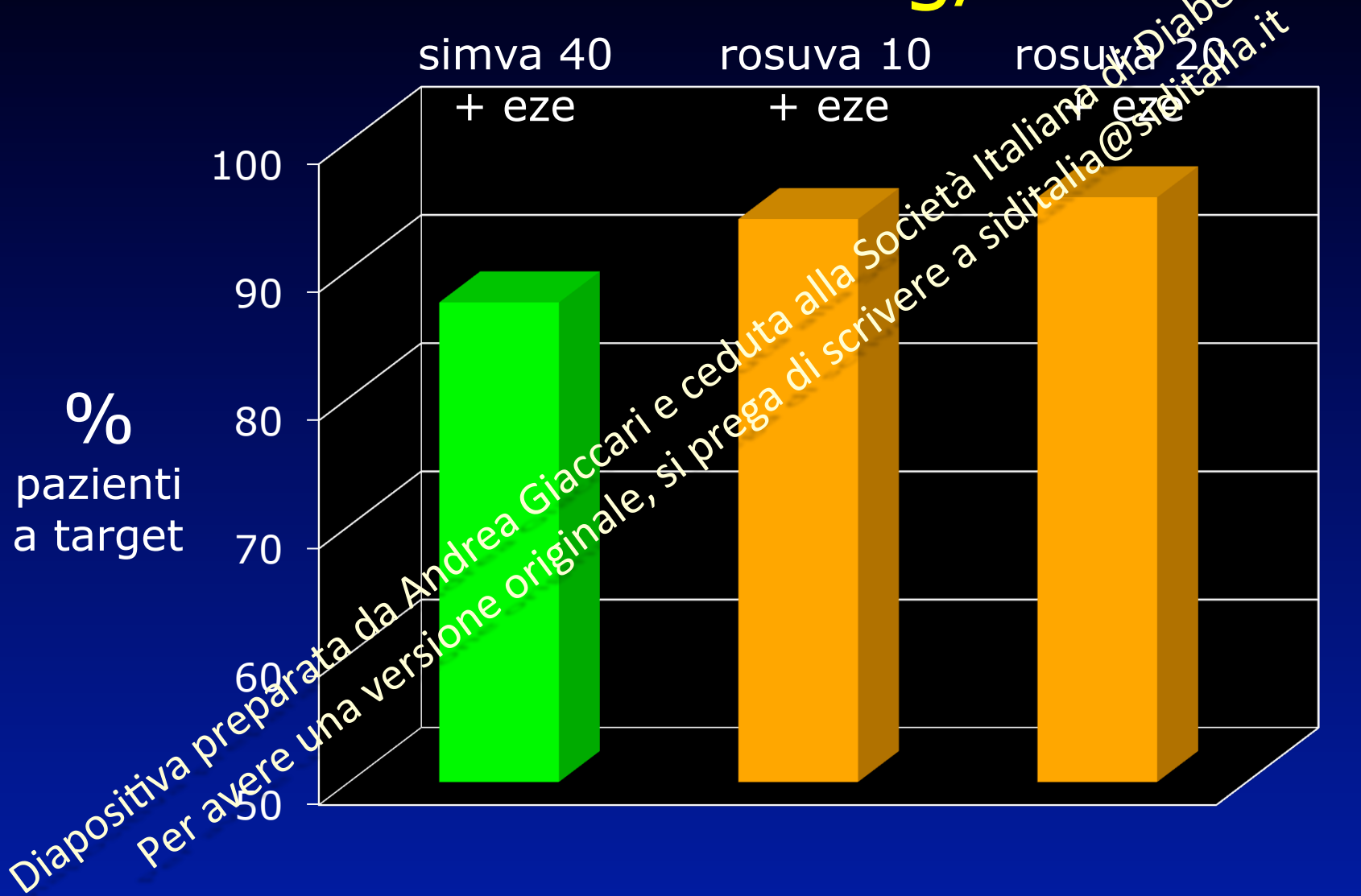
riduzione del colesterolo

monoterapia + ezetimibe

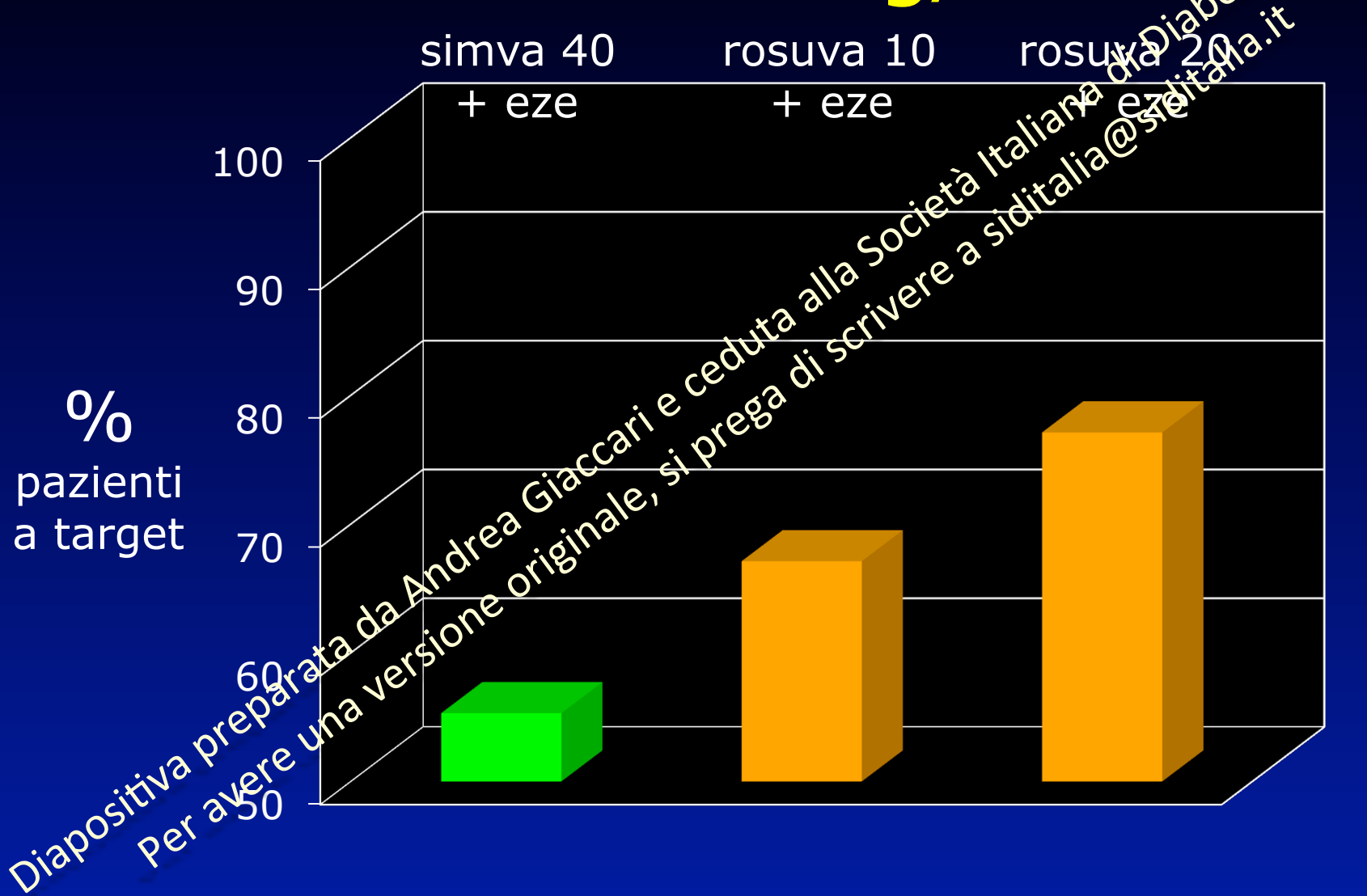


Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

% pazienti a target colesterolo LDL < 100 mg/dl



% pazienti a target colesterolo LDL < 70 mg/dl



SOMMARIO

- Il diabete è una importante causa di mortalità cardiovascolare
- Sebbene gli obiettivi nel diabete siano molti, il trattamento dell'ipercolesterolemia è la strategia più efficace
- I target sono ambiziosi ma efficaci, per questo sono riconosciuti da nota 13
- E' precisa responsabilità del medico adottare tutte le strategie per ottenere la riduzione del rischio CV

in conclusione

- nel diabete, AIFA riconosce la potenziale efficacia delle terapie più intensive nella riduzione di eventi
- la nota 13 non concede, ma **impone**, di usare queste terapie

Diapositiva preparata da Andrea Giaccari e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale, si prega di scrivere a aiditalia@siditalia.it