Inquadramento della patologia e contesto normativo di riferimento

Prof. P. Pauletto

Dip. di Medicina Clinica e Sperimentale
Università degli Studi di Padova

Dip. di Medicina Interna
U.L.S.S. n° 2, Marca Trevigiana

- Inquadramento della patologia
- Le ipercolesterolemie
- Rischio cardiovascolare globale
- Linee guida ESC 2016
- Nota 13

- Causes of death - standardised death rate, 2013

	Total									Females		
	Circulatory disease	Heart disease (*)	Cancer (*)	Lung cancer (*)	Colorectal cancer	Respiratory diseases	Diseases of the nervous system	Transport accidents	Suicide	Breast cancer	Cancer of the cervix	Cancer of the uterus
EU-28 (*)	383.4	131.9	265.1	55.2	31.3	82.5	38.1	5.9	11.7	33.2	4.0	6.6
Belgium	301.2	78.4	259.5	61.9	27.7	109.2	51.3	7.2	17.3	38.7	3.1	6.2
Bulgaria	1 085.8	199.5	245.9	47.6	35.5	53.8	14.7	8.3	9.8	30.6	8.7	10.1
Czech Republic	670.3	364.4	289.7	55.5	39.3	82.0	30.4	7.7	15.2	31.8	6.8	8.4
Denmark	267.7	86.8	301.6	72.0	36.6	127.5	42.0	4.1	11.3	38.5	4.0	5.7
Germany	433.1	155.0	256.2	51.1	29.6	76.8	29.9	4.7	11.8	36.3	3.3	5.1
Estonia	718.2	31								27.1	8.1	7.4
Ireland	343.9	16								40.3	4.0	6.7
Greece	404.7	9								32.1	2.3	5.5
Spain	253.1	7								25.3	2.6	6.6
France	212.9	5								32.9	2.3	7.1
Croatia	694.6	31								41.3	5.3	9.5
Italy	322.8	10								31.6	1.2	6.7
Cyprus	341.6	10								30.5	2.5	5.3
Latvia	914.6	46								34.8	11.1	10.0
Lithuania	894.1	58								31.3	10.2	8.5
Luxembourg	310.8	8								39.0	2.4	6.4
Hungary	778.2	39								39.1	7.4	7.4
Malta	405.8	21								40.5	2.0	5.1
Netherlands	282.8	66.5	284.4	67.6	33.9	90.1	54.5	4.2	11.3	37.6	2.7	5.6
Austria	443.8	191.7	249.7	45.9	27.2	50.5	36.9	5.9	15.4	33.5	3.2	5.4
Poland	635.3	140.1	292.4	68.4	36.1	79.8	18.7	10.7	16.4	30.4	8.6	7.9
Portugal	304.8	65.6	243.0	37.6	36.1	123.7	33.4	7.3	9.8	26.8	3.4	6.6
Romania	968.6	323.9	269.7	53.2	32.5	75.7	19.1	12.1	12.2	31.3	16.2	6.1
Slovenia	451.5	111.2	314.7	54.7	41.3	80.4	20.6	8.1	21.7	36.1	3.7	9.5
Slovakia	711.6	433.3	327.1	52.1	53.6	86.1	23.5	7.4	12.1	40.2	9.2	9.8
Finland	388.2	208.5	223.0	41.0	22.7	36.5	141.1	6.1	16.4	28.8	1.8	6.0
Sweden	354.1	139.2	236.8	38.8	29.5	64.2	42.1	3.3	13.0	28.9	3.3	6.5
United Kingdom	276.4	126.1	279.6	61.6	28.1	144.2	44.2	2.7	7.4	35.2	2.8	6.4
Liechtenstein	230.5	87.4	248.3	51.0	11.2	97.6	55.6	2.3	7.5	40.9	11.2	12.7
Norway	288.5	104.9	252.9	52.5	37.0	97.1	41.5	4.8	11.3	26.5	3.2	6.8
Switzerland	294.7	105.7	223.5	42.6	22.4	56.3	45.4	4.3	13.3	31.4	1.7	5.3
Serbia	954.1	158.9	297.9	70.0	39.1	77.4	28.4	8.2	16.8	42.4	11.7	8.7
Turkey (*)(*)	340.4	104.9	175.5	53.0	15.3	89.1	36.2	6.7	2.1	12.1	1.7	3.5

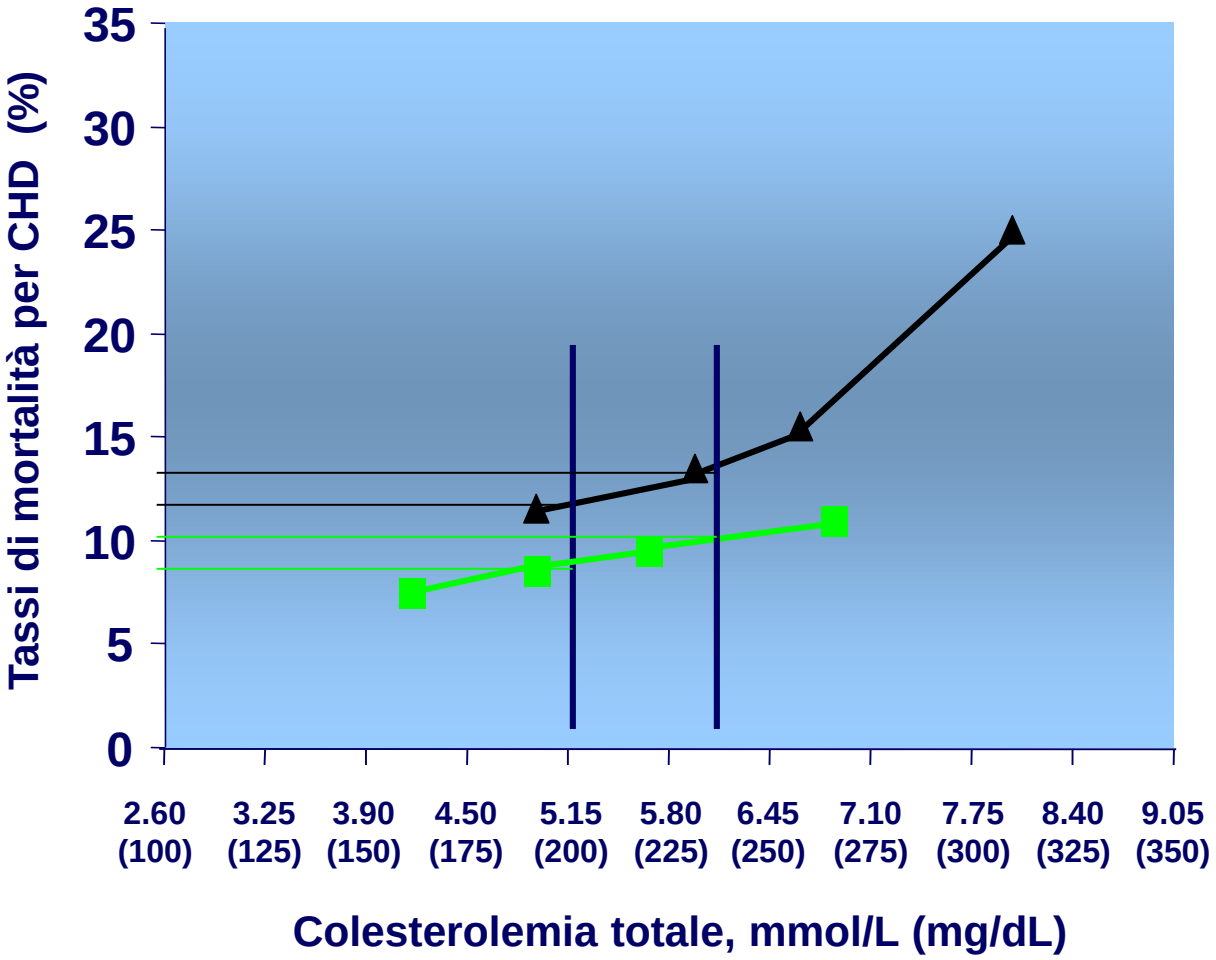
ITALY

- Circulatory diseases: 322,8
- Heart diseases: 104,2
- Cancer: 250,6

Eurostat, 2013

Seven Countries Study

Correlazione tra CT e mortalità da CHD in uno studio di 25 anni su 12.467 uomini, abitanti in cinque paesi Europei, in USA e in Giappone



Stati Uniti
RA 200 = 11.5%
RA 240 = 13.6%
RR = 1,18

Europa Meridionale
RA 200 = 8.5%
RA 240 = 10.1%
RR = 1,18

RA = rischio assoluto
RR = rischio relativo

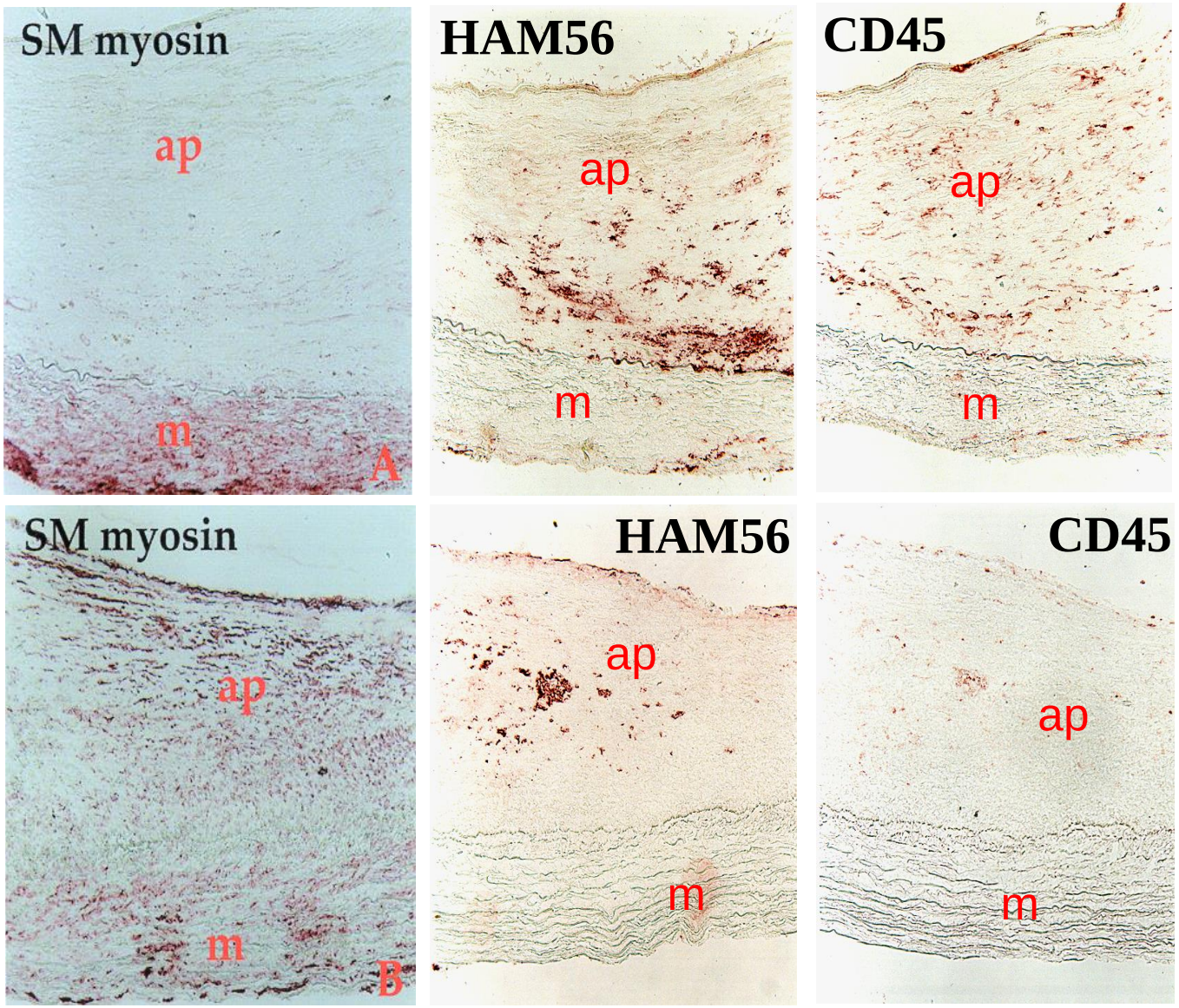
Il contributo del FR è lo stesso (RR), ma si parte da livelli basali diversi di RA

Verschuren WM *et al*. *JAMA* 1995;**274**:131–136.

Features of Atherosclerotic Plaque

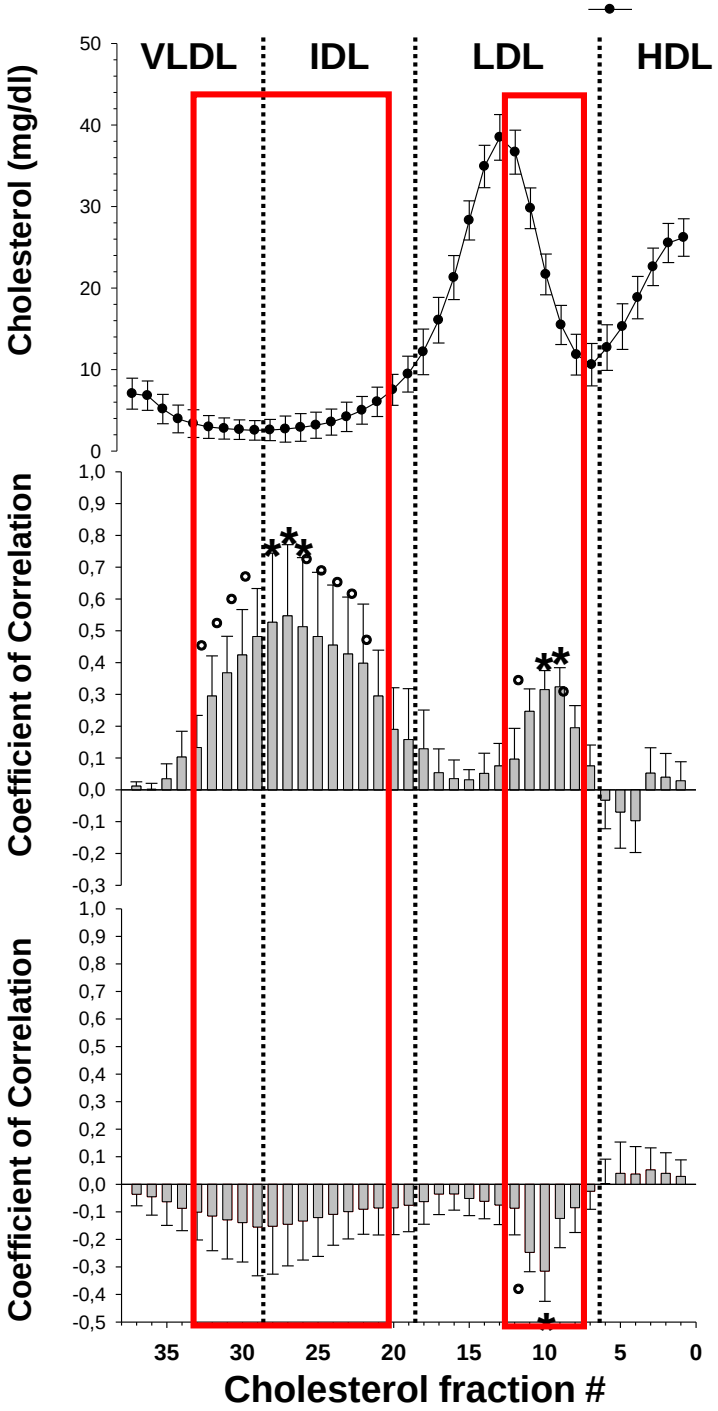
Unstable Plaque

Stable Plaque



SMC **Macrophages** **Lymphocytes**

Pauletto P. et al., *Circulation* 2000;102:771



Cholesterol distribution

Macrophage content

Smooth muscle cell content

Zambon A, et al.
***Atherosclerosis* 2013;230:106-9**

Dislipidemia familiare tipo I

Ipercolesterolemia isolata			
Ipercolesterolemia familiare	Eterozigoti: CT = 7-13 (275-500) Omozigoti: CT > 13 (> 500)	LDL	• Ca. 10 per cento delle ipercolesterolemie primitive (fr 1:500) • La più importante sindrome clinica che porta a CHD prematura (eterozigoti: 30-50 anni, omozigoti: infanzia)
Apo B100 difettosa familiare	Eterozigoti: CT = 7-13 (275-500)	LDL	• Relativamente comune: frequenza 1 : 500
Ipercolesterolemia poligenica (familiare?)	CT = 6.5 -9.5 (250-350)	LDL	• Disordine molto comune; ca. 80 percento delle ipercol. primitive • Geni multipli interagiscono con fattori ambientali • Aumentato rischio di ATS

Dislipidemia familiare tipo III

Ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia			
Iperlipidemia familiare combinata	TG = 2.5-8.5 (250-750) CT = 6.5-13 (250-500)	VLDL, LDL	• **Frequenza ca. 1-2 : 100** • Difetto genetico non noto • In molti individui presente insulino-resistenza • Aumentato rischio di ATS
Disbetalipo-proteinemia	TG = 2.8-5.6 (250-500) CT = 6.5-13 (250-500)	VLDL, IDL, LDL normali broad βband	• **Frequenza 1:10.000** • Omozigoti per isoforma E2 di ApoE • Aumentato rischio di ATS

Presentazioni cliniche delle dislipidemie familiari

Frequenza, rischio e caratteristiche fenotipiche delle dislipidemie familiari

DENOMINAZIONE	FREQUENZA	RISCHIO ATS	XANTOMI
IperCT poligenica	1/20	+++	assenti
IperCT familiare	1/500	+++	• X. tendinei • Xantelasmi • Gerontoxon
IperCT da difetto di ApoB100	Non frequente	+++	
Disbetalipoproteinemia familiare	1/10.000	+++	• X. tuberosi • X. striati palmari
Iperlipemia familiare combinata	1-2/100	+++	assenti

L'Ipercolesterolemia Familiare in Italia

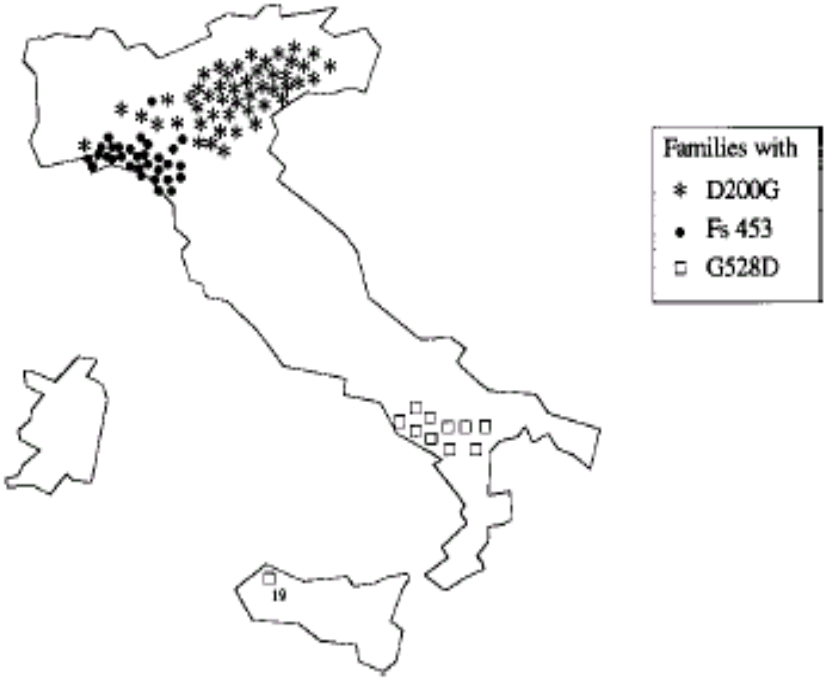


Figure I. I Geographic location of the 3 major clusters of LDL-R gene mutations found in Italy. The number beside the G528D symbol in Sicily indicates the number of families with this mutation identified on the island.

S.Bertolini et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000;20:e41-e52

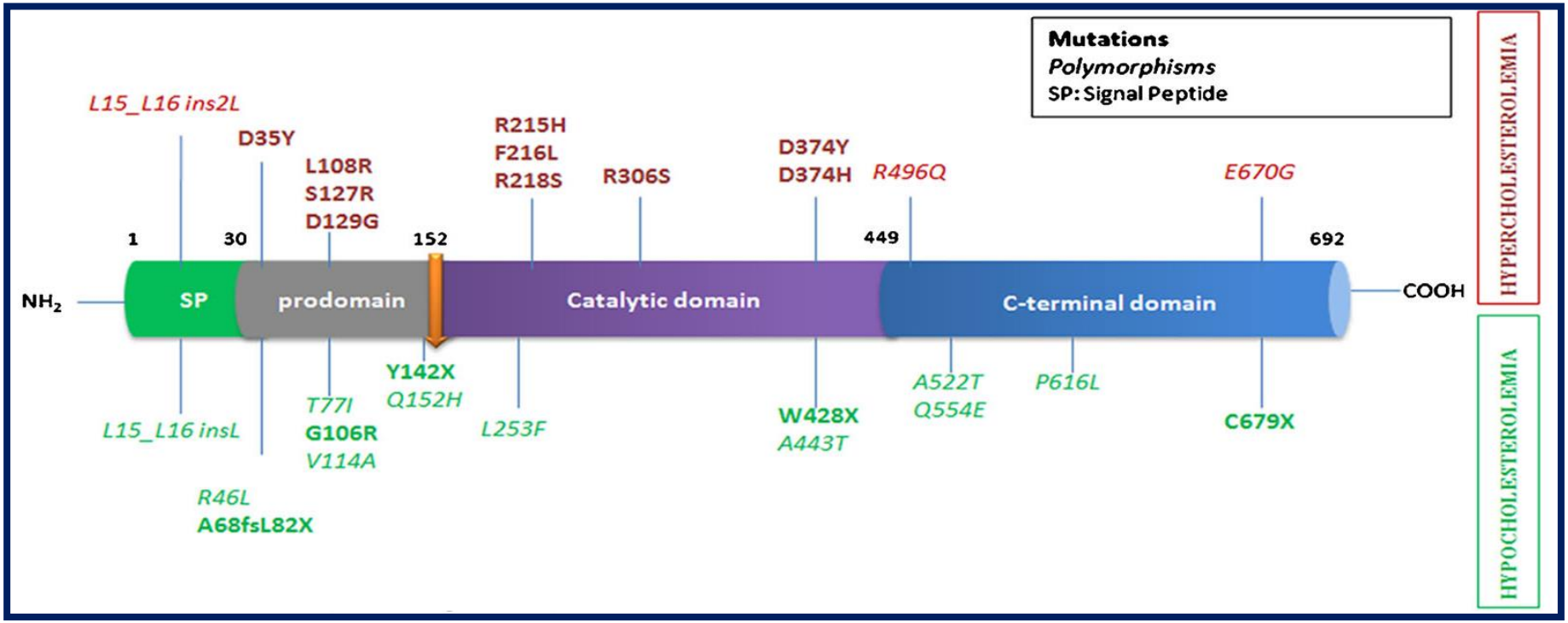
Autosomal dominant hypercolesterolemia

3 genes implicated:

- the gene that encodes the ***LDL receptor***
- the gene that encodes the ***apolipoproteinB***
- the genes that encode ***PCSK9***

The gene of PCSK 9

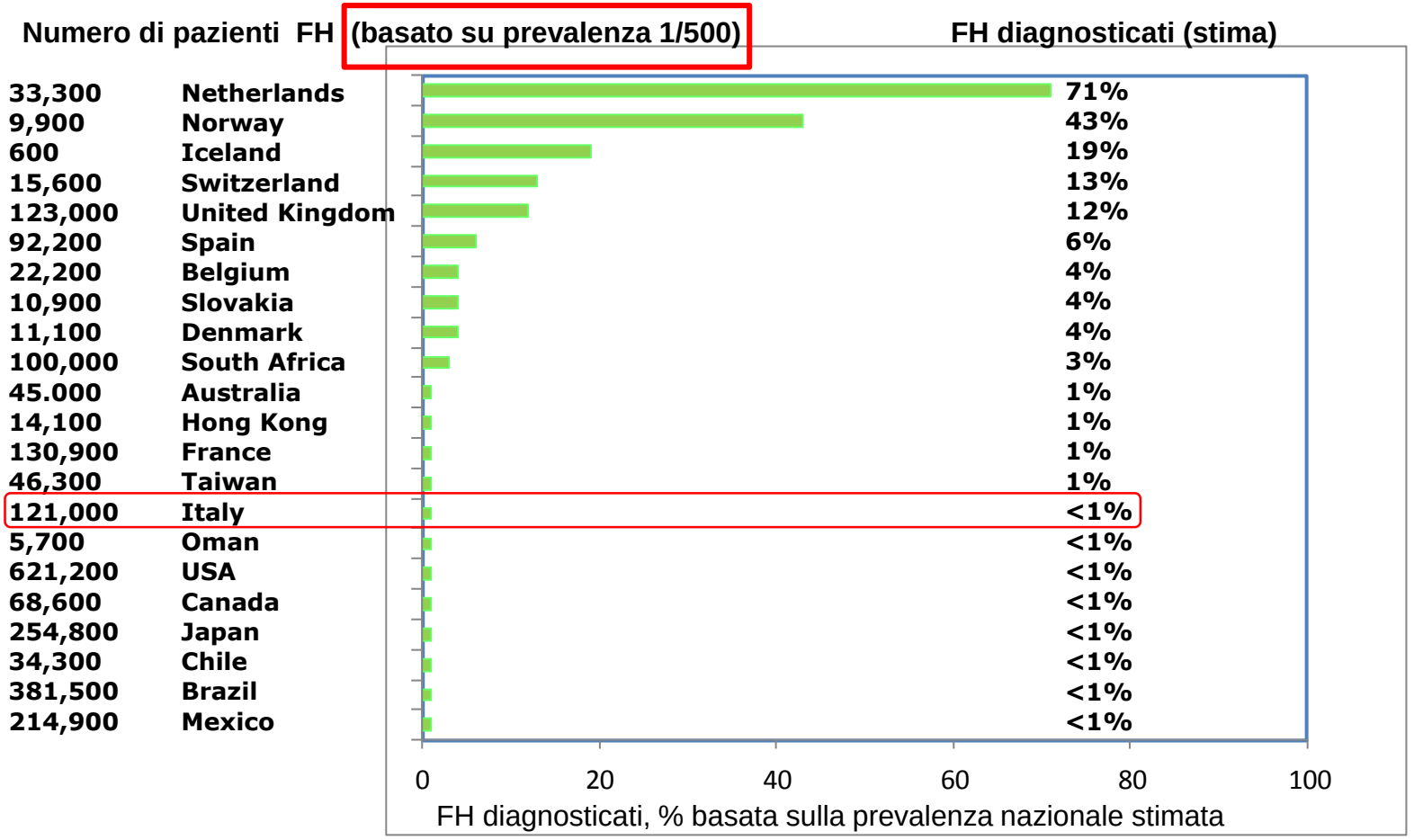
Proprotein convertase subtilisin /kexin type 9



- Alirocumab
- Evolocumab
- Inclisiran ??

Abifadel M. et al, Curr Atheroscl Rep, 2014

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote: le dimensioni del problema



Consensus Statement of the EAS, Eur Heart J, 2013

Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote
Criteri per la diagnosi Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)

	Punti
Storia familiare	
a) Mutazione causative nota nei geni	8
Diagnosi “certa” con un punteggio >8 punti. Diagnosi “probabile” con un punteggio tra 6 e 8 punti. Diagnosi “possibile” con un punteggio tra 3 e 5 punti. Diagnosi “improbabile” con un punteggio tra 0 e 2 punti.	

Score DLCN > 8
Diagnosi CERTA di Ipercolesterolemia Familiare

Consensus Statement of the EAS, European Heart Journal, 2013

Prevalence of Definite or Probable FH According to the DLCN Criteria

PREVALENZA REALE SUPERIORE (1:200-300)

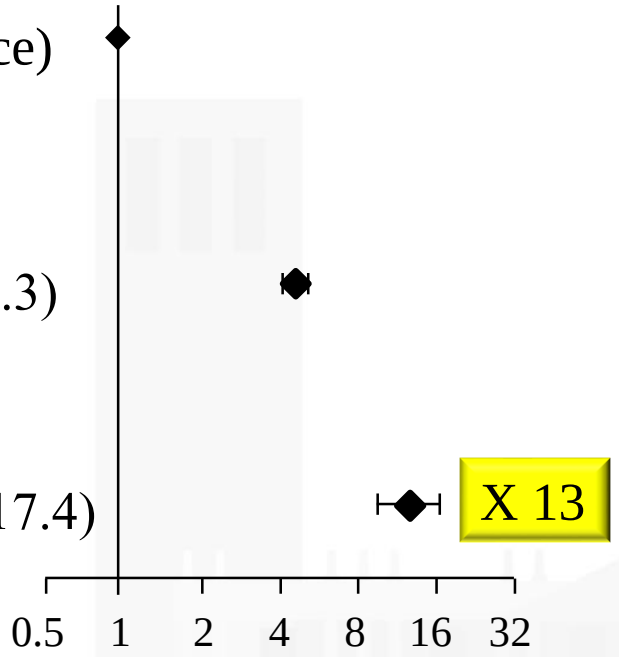
RISPETTO A QUELLA STIMATA (1:500)

In Italia circa 250.000 pazienti con FH

Benn et al. JCEM 2012;97:3956-64

CHD risk as function of the DLCN Criteria for a Diagnosis of FH in Individuals Off Lipid-lowering Medication from the General Population

	No. di partecipanti	No. di CHD	Odds ratio (95% CI)
FH improbabile	58,158	2,592	1 (reference)
FH possibile	3,380	604	4.8 (4.3−5.3)
FH certa o probabile	260	84	13.2 (10.0−17.4)



Se non trattati, gli uomini e le donne con Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote vanno incontro a eventi cardiovascolari prima di 50 e 55 anni rispettivamente

Benn, J Clin Endocrinol Metab 2012

Rischio cardiovascolare globale e LG di trattamento ESC 2016

European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
doi:10.1093/eurheartj/ehr158

ESC/EAS GUIDELINES

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†

European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058
doi:10.1093/eurheartj/ehw272

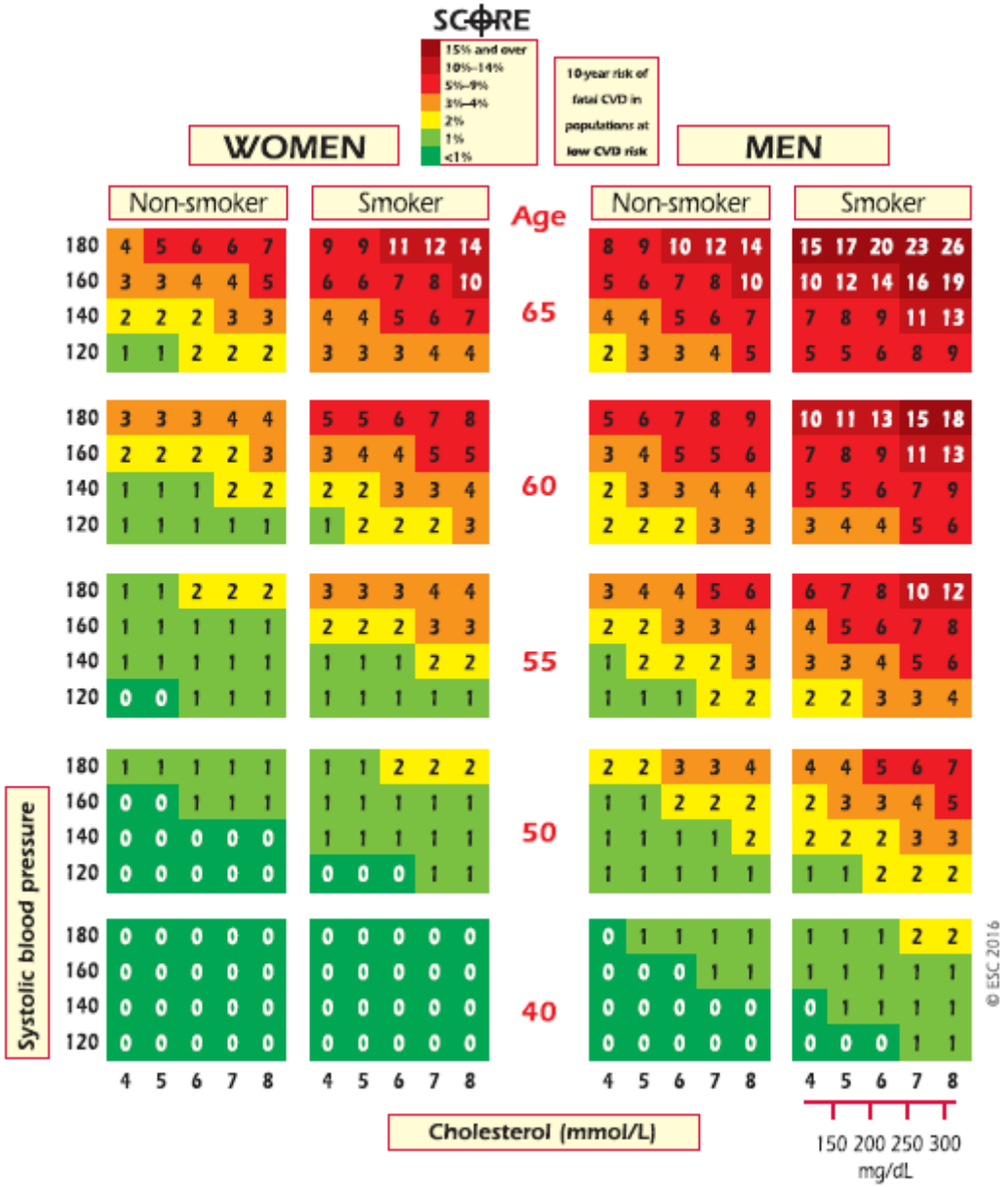
ESC/EAS GUIDELINES

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)

10-year fatal CVD risk in low-risk populations*§



*

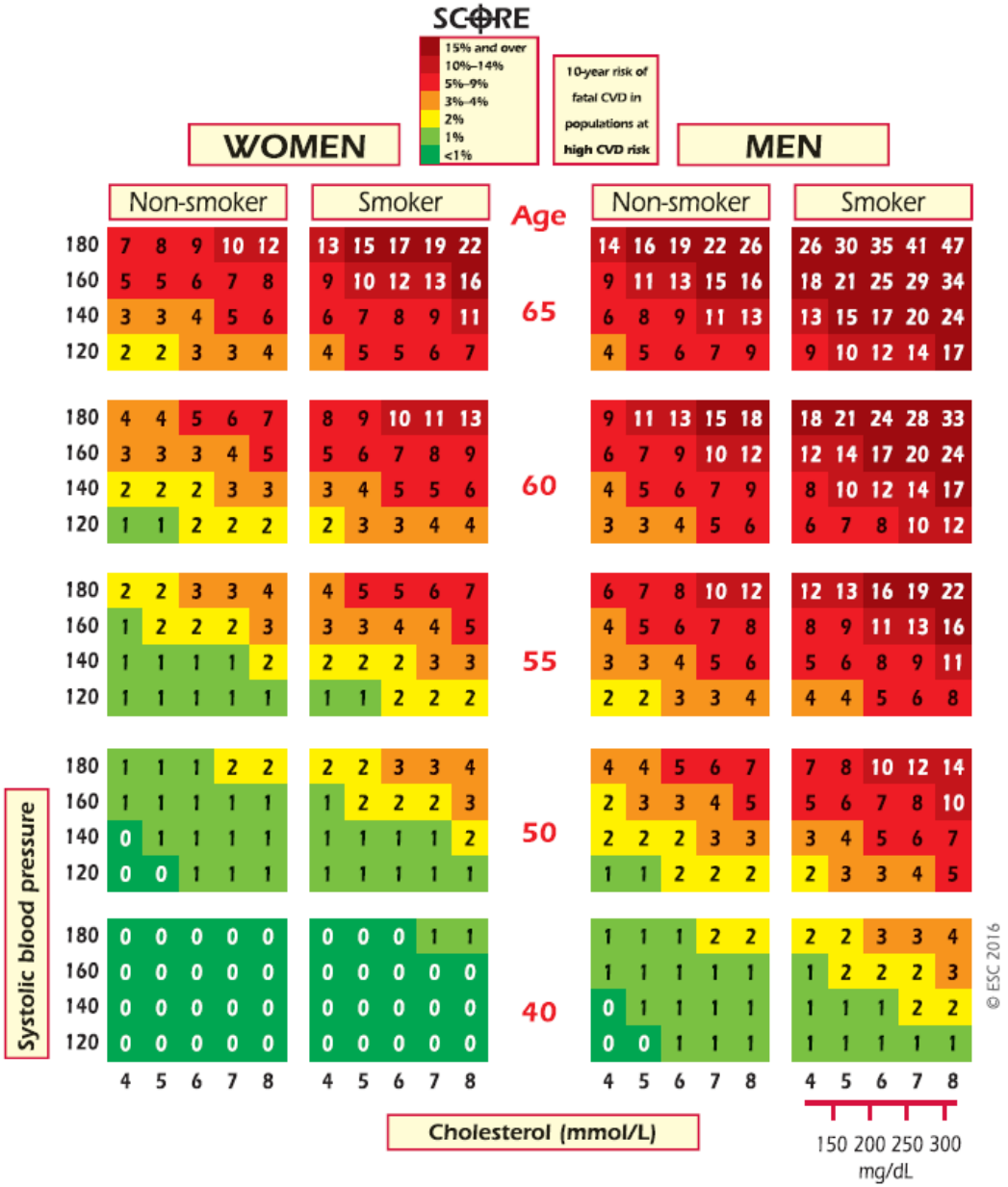
No overt CVD, DM2, CKD, FH

§

fatal+non-fatal:
X 3 men
X 4 women

ESC 2016

10-year fatal CVD risk in high-risk populations*§



*

No overt CVD, DM2, CKD, FH

§

fatal+non-fatal:
X 3 men
X 4 women

ESC 2016

Risk categories according to SCORE (ESC 2016)

Very high-risk	• **Documented cardiovascular disease (CVD)**, clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. • **DM with target organ damage** such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia. • **Severe CKD** (GFR <30 mL/min/1.73 m2). • A calculated **SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD**.
High-risk	• Markedly elevated single risk factors, in particular **cholesterol >8 mmol/L** (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or **BP ≥180/110 mmHg**. • **Most other people with DM** (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk). • **Moderate CKD** (GFR 30–59 mL/min/1.73 m2). • A calculated **SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD**.
Moderate-risk	SCORE is **≥1% and <5%** for 10-year risk of fatal CVD.
Low-risk	SCORE **<1%** for 10-year risk of fatal CVD

Recommendations for treatment targets for LDL-C

Recommendations	Class [a]	Level [b]	Ref [c]
In patients at VERY HIGH CV risk[d], an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C[e] is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
In patients at HIGH CV risk[d], an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C[e] is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B	65, 129
In subjects at LOW or MODERATE risk[d] an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

DETERMINAZIONE

Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013

8 luglio 2014

Prescrizione a carico del SSN limitata a pazienti affetti da:

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta, seguita per almeno 3 mesi e ipercolesterolemia poligenica

Classificazione dei pazienti	Target terapeutico (Colesterolo LDL in mg/dl	Farmaci prescrivibili a carico del SSN in funzione del raggiungimento del target terapeutico	
CATEGORIE DI RISCHIO*		**Trattamento di 1° livello**	**Trattamento di 2° livello**
Pazienti con rischio medio: - score 2-3%	Colesterolo LDL < 130	Modifica dello stile di vita per almeno 6 mesi	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)
Pazienti con rischio moderato: - score 4-5%	Colesterolo LDL < 115	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	
Pazienti con rischio alto: -score >5% <10%	Colesterolo LDL < 100	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) Preferenzialmente atorvastatina se necessaria riduzione del colesterolo LDL > 50%	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)
Pazienti con rischio molto alto: - score ≥10%	Colesterolo LDL < 70 (riduzione di almeno il 50% del colesterolo LDL)	atorvastatina§ pravastatina fluvastatina lovastatina simvastatina(**)§ rosuvastatina nei pazienti in cui ci sia stata evidenza di effetti collaterali severi nei primi 6 mesi di terapia con altre statine	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)
PARTICOLARI CATEGORIE DI PAZIENTI			
Pazienti in trattamento con statine con HDL basse (<40 mg nei M e 50 nelle F) e/o trigliceridi elevati (> 200mg/dl)		fibrati^	

Oppure:
ICH familiare
HT grave
DM 2 senza RF
IRC, GFR <60

Oppure:
Eventi/procedure CV
DM2 con FR
IRC, GFR <30

*score 0-1%, lieve: solo stile di vita

°°intolleranti alle statine: rimborsata Ezetimibe in monoterapia

§ pazienti SCA: Atorva ≥40 mg

Prescrizione a carico del SSN

Dislipidemie familiari secondo i criteri specificati al relativo paragrafo

DISLIPIDEMIA	Farmaci prescrivibili a carico del SSN		
	Trattamento di 1° livello	**Trattamento di 2° livello**	**Trattamento di 3° livello**
IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE MONOGENICA (FH)	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina rosuvastatina(**)	ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERLIPIDEMIA FAMILIARE COMBINATA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**)	rosuvastatina PUFA-N3 ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	
DISBETALIPOPROTEINEMIA	simvastatina pravastatina fluvastatina lovastatina atorvastatina(**) fibrati	rosuvastatina ezetimibe più statine (in associazione estemporanea o precostituita) (**)	Aggiunta di resine sequestranti gli acidi biliari
IPERCHILOMICRONEMIE e gravi IPERTRIGLICERIDEMIE	fibrati PUFA N3	fibrati in associazione a PUFA N3	

°°intolleranti alle statine: rimborsata Ezetimibe in monoterapia

Approccio diagnostico al paziente

- **Obiettivi:**
- **Inquadramento della iperlipidemia**
- **Esclusione di forme secondarie**
- **Valutazione del rischio cardiovascolare globale**
- **Valutazione di eventuale danno d'organo**

I° livello

- assetto lipidico
- glicemia
- creatinina
- esame urine
- TSH
- ECG
- (Rx Torace)

II° livello

- funzionalità epatica
- OGTT
- Profilo proteico

III° livello

- ecografia vascolare
- ecocardiografia
- test da sforzo
- coronarografia

Approccio globale al paziente

- **Inquadramento della dislipidemia e del rischio CV**
- **Modificazioni dello stile di vita**
- **Terapia ipolipemizzante**