

Decisioni Cliniche e Prove di Efficacia
Riccione, 5-6 aprile 2002

Workshop Clinici Interattivi

Copyright © - GIMBE®

Le statine Il diavolo o l'acquasanta?

*Ezio Degli Esposti
Marco Grassi
Giancarlo m*

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (1)

- La signora Mariella è una casalinga di 70 anni normopeso, con madre deceduta in giovane età per verosimile ipertensione maligna, due fratelli ipertesi, una sorella e un fratello in apparente buona salute.
- Da circa 10 anni diagnosi di ipertensione lieve ben controllata con basse dosi di captopril + idroclorotiazide. Assenza di danni d'organo
- In concomitanza della diagnosi di ipertensione, rilievo occasionale di colesterolemia totale 260-270 mg% (LDL 160-190 mg%, HDL 45 mg%) trattata solo con provvedimenti dietetici.

Copyright © - GIMBE®



CLINICAL QUESTIONS ?

Copyright © - GIMBE®

4. Le statine. Il diavolo o l'acquasanta?

- 4A. In una paziente di sessant'anni, con analoghe caratteristiche cliniche, ritieni appropriata – oggi – la decisione di non prescrivere statine?
1. Sì
 2. No

Copyright © - GIMBE®

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)

JAMA, May 2001

Copyright © - GIMBE®

Table 3. Major Risk Factors (Exclusive of LDL Cholesterol) That Modify LDL Goals*

- Cigarette smoking
- Hypertension (blood pressure $\geq 140/90$ mm Hg or on antihypertensive medication)
- Low HDL cholesterol (<40 mg/dL)
- Family history of premature CHD (CHD in male first-degree relative <55 years; CHD in female first-degree relative <65 years)
- Age (men ≥ 45 years; women ≥ 55 years)

*Diabetes is regarded as a coronary heart disease (CHD) risk equivalent. LDL indicates low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.
 †HDL cholesterol ≥ 60 mg/dL counts as a "negative" risk factor; its presence removes 1 risk factor from the total count.

Copyright © - GIMBE®

Table 5. LDL Cholesterol Goals and Cutpoints for Therapeutic Lifestyle Changes (TLC) and Drug Therapy in Different Risk Categories*

Risk Category	LDL Goal (mg/dL)	LDL Level at Which to Initiate Therapeutic Lifestyle Changes (mg/dL)	LDL Level at Which to Consider Drug Therapy (mg/dL)
CHD or CHD risk equivalents (10-year risk $>20\%$)	<100	≥ 100	≥ 130 (100-129: drug optional)†
≥ 2 Risk factors (10-year risk $<20\%$)	<130	≥ 130	10-year risk 10%-20%: ≥ 130 10-year risk $<10\%$: ≥ 160
0-1 Risk Factor†	<160	≥ 160	≥ 190 (160-189: LDL-lowering drug optional)

*LDL indicates low-density lipoprotein; CHD, coronary heart disease.
 †Some authorities recommend use of LDL-lowering drugs in this category if an LDL cholesterol level of <100 mg/dL cannot be achieved by therapeutic lifestyle changes. Others prefer use of drugs that primarily modify triglycerides and HDL, eg, nicotinic acid or fibrates. Clinical judgment also may call for defining drug therapy in this subcategory.
 ‡Almost all people with 0-1 risk factor have a 10-year risk $<10\%$; thus, 10-year risk assessment in people with 0-1 risk factor is not necessary.

Copyright © - GIMBE®

Nota 13

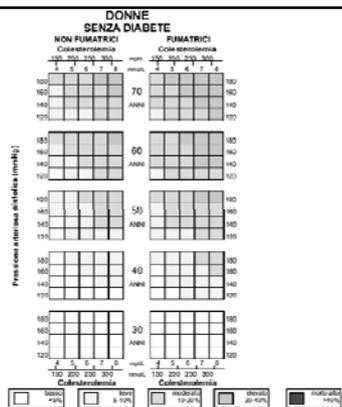
Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore

Copyright © - GIMBE®

• Vengono considerati a rischio elevato i soggetti senza un pregresso episodio di cardiopatia ischemica che, in base alla combinazione di 6 fattori (età, sesso, diabete, fumo, valori di pressione arteriosa e di colesterolemia) abbiano un rischio maggiore del 20% di sviluppare un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni

• Tale rischio può essere stimato utilizzando la carta del rischio cardiovascolare.

Copyright © - GIMBE®



Copyright © - GIMBE®

Sulla base delle linee-guida prodotte dalle società scientifiche europee i soggetti con rischio:

• $<20\%$ e colesterolemia totale <190 mg/dL devono ricevere consigli dietetici e sulle abitudini di vita ed essere ricontrollati dopo 5 anni;

• $\geq 20\%$, colesterolemia totale <190 mg/dL e colesterolemia LDL <115 mg/dL devono ricevere consigli sulle abitudini di vita ed essere sottoposti a controlli annuali;

• $\geq 20\%$, colesterolemia totale ≥ 190 mg/dL e/o colesterolemia LDL ≥ 115 mg/dL, devono ricevere consigli sulle abitudini di vita e iniziare un trattamento farmacologico.

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (2)

- Nel 2000 muore improvvisamente per infarto del miocardio, all'età di 50 anni, il fratello della signora Mariella.
- Il medico curante non ritiene opportuno intraprendere alcun trattamento farmacologico ipolipemizzante

Copyright © - GIMBE®



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

4. Le statine. Il diavolo o l'acquasanta?

- 4B. Alla luce di questo evento nella storia familiare della paziente, ritieni che la modificazione del suo profilo di rischio CV giustifichi la prescrizione di una statina?
1. Sì
 2. No

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (3)

- Nel 2001 la signora Mariella riferisce dispnea da sforzo e senso di oppressione precordiale.
- La sintomatologia compare nella marcia in salita e recede diminuendo la velocità del passo o fermandosi.
- Altre attività fisiche, quali le pulizie di casa, la cura del giardino o andare in bicicletta, non provocano alcun sintomo.

Copyright © - GIMBE®



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

4. Le statine. Il diavolo o l'acquasanta?

- 4C. Quanto stimi (in %) la probabilità di malattia coronarica?
1. 10-20%
 2. 40-50%
 3. oltre 60%

Copyright © - GIMBE®

Richardson WS

Evidence-based diagnosis More is needed

Evidence-Based Medicine 1997;2:70-1

Copyright © - GIMBE®



Black ER, Bordley DR,
Tape TG, Panzer RJ

Diagnostic Strategies for Common Medical Problems

Philadelphia: American College of Physicians, 1999

Copyright © - GIMBE®

- The probability of a patient having angiographic CAD can be predicted from clinical data including the patient's age and sex, chest pain symptoms, history of previous MI, and the presence of pathologic Q-waves on the resting ECG
- The best clinical predictor of angiographic CAD is the character of the patient's chest pain

Diagnostic Strategies for Common Medical Problems, 1999

Copyright © - GIMBE®

Coronary symptoms can be reliably categorized using three clinical questions

1. Is the patient's chest discomfort substernal?
 2. Are the patient's symptoms precipitated by exertion?
 3. Does the patient experience prompt relief with rest or nitroglycerin?
- 3 clinical features: "typical angina"
 - 2 of these features: "atypical angina"
 - 1 or 0 of these features: "non-anginal" chest pain

Diagnostic Strategies for Common Medical Problems, 1999

Copyright © - GIMBE®

Pretest Probability of Coronary Artery Disease According to Age, Sex, and Character of Symptoms

Age	Asymptomatic, %		Nonanginal Chest Pain, %		Atypical Angina, %		Typical Angina, %	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30-39	1.9	0.3	5.2	0.8	21.8	4.2	69.7	25.8
40-49	5.5	1.0	14.1	2.8	46.1	13.3	87.3	55.2
50-59	9.7	3.2	21.5	8.4	58.9	32.4	92.0	79.4
60-69	12.3	7.5	28.1	18.6	67.1	54.4	94.3	90.6

Diagnostic Strategies for Common Medical Problems, 1999

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (4)

- Nell'ipotesi (verosimile) di angina da sforzo, viene eseguito un test ergometrico che rileva uno sovraslivellamento del tratto ST di oltre 1 mm.

Copyright © - GIMBE®



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

4. Le stative. Il diavolo o l'acquasanta?

4D. Se il test ergometrico fosse stato negativo, avresti escluso l'ipotesi di malattia coronarica?

1. Sì
2. No

Copyright © - GIMBE®

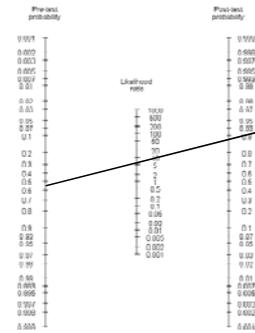
Operating Characteristics of Common Diagnostic Tests for Angiographic Coronary Artery Disease

Diagnostic Test	Definition of Positive Result	Sensitivity %	Specificity %	Likelihood Ratio	
				Positive Result	Negative Result
Exercise ECG	ST-segment depression ≥ 0.5 mm	86	77	3.7	0.18
	ST-segment depression ≥ 1.0 mm	65	89	5.9	0.39

Diagnostic Strategies for Common Medical Problems, 1999

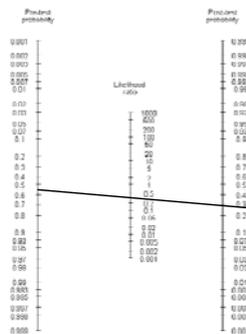
Copyright © - GIMBE®

Test ergometrico positivo



Copyright © - GIMBE®

Test ergometrico negativo



Copyright © - GIMBE®

Reid MC, Lane DA, Feinstein AR

Academic calculations versus clinical judgements.
Practicing physicians' use of quantitative measures of test accuracy

Am J Med 1998;104:374-80

Copyright © - GIMBE®

Frequency of use of methods of assessing test accuracy

	Bayesian method	ROC curve	Likelihood ratio
Specialist physician	5	1	1
Generalist physician	2	0	1
Paediatrician	1	1	0
General surgeon	0	1	0
Family practice	0	0	0
Obstetrics/Gynaecology	0	0	0
Overall percentage	3%	1%	1%

Copyright © - GIMBE®

Reid MC, et al. Am J Med 1998

Scenario Clinico (5)

- La paziente inizia trattamento farmacologico con:
 - ASA (150 mg/die)
 - Carvedilolo (12.5 mg x 2/die)
 - Nitroglicerina transdermica 10 mg
 - Atorvastatina 20 mg/die
- Sostituisce, inoltre, il captopril-idroclorotiazide con il candesartan.

Copyright © - GIMBE®



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

4. Le statine. Il diavolo o l'acquasanta?

- 4E. Considerata l'evoluzione della storia naturale della malattia, cosa avresti prescritto?
1. La stessa statina (atorvastatina)
 2. Un'altra statina
 3. Un fibrato
 4. Nessun trattamento farmacologico

Copyright © - GIMBE®

Pedersen T, Gaw A

Statins

Similarities and differences

Am J Manag Care 2001;7(5 Suppl):S132-7

Copyright © - GIMBE®

- The number of statins available to physicians continues to grow, leading to the question: Are all statins alike?
- Comparisons of side effects and safety profiles and the dose-response relationship among the different drugs show similar results.
- On the other hand, the molecular structures of the newer statins are not similar and could have an effect on the mechanism of action of the compounds.
- Differences in metabolism also suggest the possibility of serious drug-drug interactions

Copyright © - GIMBE®

Pedersen T, et al. Am J Manag Care 2001

La costruzione delle prove di efficacia

- Per ottenere la registrazione di un nuovo farmaco l'azienda produttrice deve documentarne l'efficacia attraverso *Randomised Controlled Trials* (RCTs).
- Nei casi in cui grandi (e costosi) RCTs forniscono adeguate prove di efficacia su esiti rilevanti, il vantaggio a "sfruttare" la scia di questi risultati, spinge l'industria a sintetizzare altre molecole della stessa classe.
- Grazie a studi (molto meno costosi) condotti su end-point surrogati, viene dimostrata l'efficacia del nuovo farmaco e "guadagnata" la registrazione.

Copyright © - GIMBE®

Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD, et al.

Surrogate end points, health outcomes, and the drug-approval process for the treatment of risk factors for cardiovascular disease

JAMA 1999;282:786-90

Copyright © - GIMBE®

La costruzione delle prove di efficacia

Grandi RCTs sulle statine con end-point rilevanti

	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria	Sindromi coronariche acute
Simvastatina	-	4S	-
Pravastatina	WOSCOPS	CARE, LIPID	-
Lovastatina	AFCAPS/TexCAPS	-	-
Cerivastatina	-	-	-
Fluvastatina	-	-	-
Atorvastatina	-	-	MIRACL

Copyright © - GIMBE®

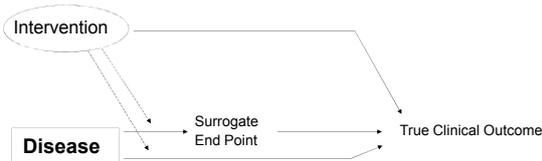
Kaplan NM

Should new drugs be used without outcome data? Implications of ALLHAT and ELITE II

Arch Intern Med 2001;161:511-12

Copyright © - GIMBE®

Surrogate End Points in Clinical Trials Are We Being Misled?



Fleming T, et al. Ann Intern Med 1996

Copyright © - GIMBE®

Sotiriou CG, Cheng JW

Beneficial effects of statins in coronary artery disease Beyond lowering cholesterol

Ann Pharmacother 2000;34:1432-9

Copyright © - GIMBE®

- Beneficial effects on vessel endothelial tissue
- Decreased low-density lipoprotein oxidation and inflammation
- Ability to stabilize atherosclerotic plaques and perhaps promote regression
- Proliferative effects on smooth-muscle growths
- Antithrombotic effects by inhibiting platelet aggregation and stimulation of fibrinolytic factors
- Improvement of blood viscosity and flow

Copyright © - GIMBE®

Sotiriou CG, et al. *Ann Pharmacother* 2000

La situazione italiana

- L'attuale politica di registrazione dei farmaci consente la rimborsabilità per tutte le molecole della stessa classe.
- L'incremento nel consumo di una classe di farmaci avviene prevalentemente a carico delle nuove molecole.
- Ad esempio, nel 2000, rispetto al 1999, i consumi delle statine sono aumentati del 8.3%, ma l'incremento è sostenuto prevalentemente dalla cerivastatina (+ 47%) e dell'atorvastatina (+ 49%)

Copyright © - GIMBE®

Scenario Clinico (6)

- A un anno di distanza il miglioramento clinico è solo parziale: la paziente, infatti, continua ad avere dolore precordiale per sforzi moderati.
- Lo specialista cardiologo ritiene opportuno eseguire una coronarografia che non evidenzia stenosi coronariche
 - Ventricolografia: VS di normali dimensioni e contrattilità, frazione di eiezione 70%
 - Coronarografia: tronco comune indenne da lesioni significative
 - Ramo IVA indenne da lesioni significative
 - Ramo Cx: ben sviluppato e indenne da lesioni significative, il ramo marginale ottuso presenta una stenosi critica (75%) all'origine.
 - Coronaria dx: poco sviluppata e indenne da lesioni significative

Copyright © - GIMBE®



CLINICAL QUESTIONS

?

Copyright © - GIMBE®

4. Le statine. Il diavolo o l'acquasanta?

4F. Alla luce di una coronarografia che dimostra un albero coronarico sostanzialmente indenne, ritieni, anche in considerazione dell'età della signora Mariella, che il trattamento con statine debba essere continuato?

1. Sì
2. No
3. Non so

Copyright © - GIMBE®