1

LO STUDIO 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)

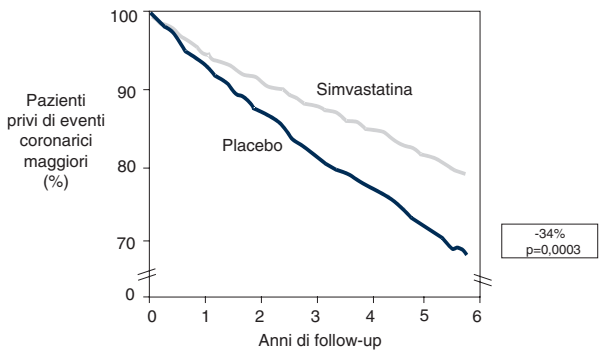
Caratteristiche dello studio

- Studio di prevenzione secondaria in doppio cieco (Simvastatina 20-40 mg/die vs Placebo), randomizzato
- 4444 pazienti di entrambi i sessi, di età 35-70 anni, con infarto del miocardio pregresso o angina (>6 mesi)
- Criteri di esclusione: colesterolo totale ≥212 mg/dL, trigliceridi >222 mg/dL, angina instabile, aritmie
- Follow-up: 5,4 anni
- End point primario: mortalità per tutte le cause
- Caratteristiche dei pazienti arruolati:

età	59 anni
maschi	81%
femmine	19%
colesterolo totale	260 mg/dL
colesterolo HDL	45 mg/dL
colesterolo LDL	187 mg/dL
trigliceridi	128 mg/dL

2

LO STUDIO 4S: EVENTI CORONARICI



3

LO STUDIO WOSCOPS (West of Scotland Prevention Study)

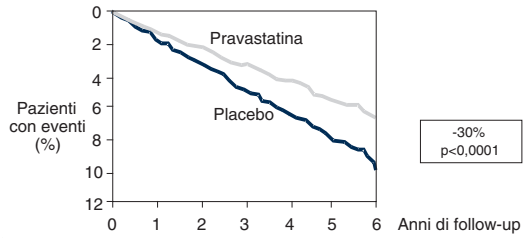
Caratteristiche dello studio

- Studio di prevenzione primaria in doppio cieco (Pravastatina 40 mg/die vs Placebo), randomizzato
- 6595 uomini, di età 45-64 anni, colesterolo totale ≥232 mg/dL e colesterolo LDL ≥174 mg/dL
- Follow-up medio: 4,9 anni
- End point principali: morte coronarica, infarto non fatale, mortalità totale
- Caratteristiche dei pazienti arruolati

età	55,2 anni
maschi	100%
colesterolo totale	272 mg/dL
colesterolo LDL	192 mg/dL
colesterolo HDL	44 mg/dL
trigliceridi	163 mg/dL

4

LO STUDIO WOSCOPS: EVENTI CARDIOVASCOLARI FATALI E NON FATALI

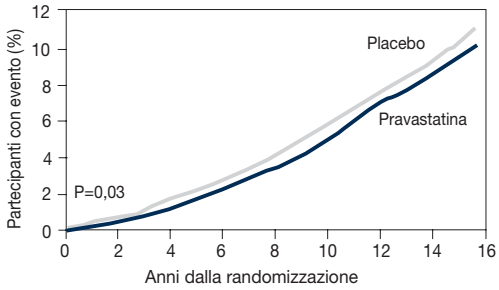


Placebo							
Eventi cumulativi	0	55	105	159	205	240	248
Pazienti a rischio	3293	3230	3167	3099	2714	1241	83
Pravastatina							
Eventi cumulativi	0	40	72	109	132	167	174
Pazienti a rischio	3302	3256	3215	3162	2807	1330	99

5

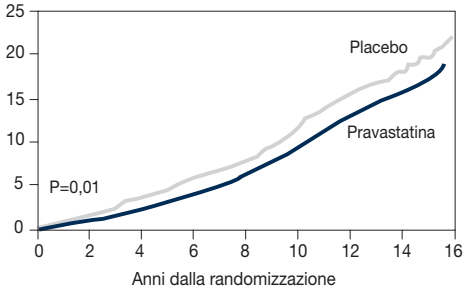
FOLLOW-UP DELLO STUDIO WOSCOPS: CAUSE DI MORTE

A. Morte per ogni causa



N. a rischio								
Placebo	3293	3254	3185	3113	3022	2902	2785	2114
Pravastatina	3302	3275	3223	3158	3068	2974	2835	2177

B. Morte per evento cardiovascolare

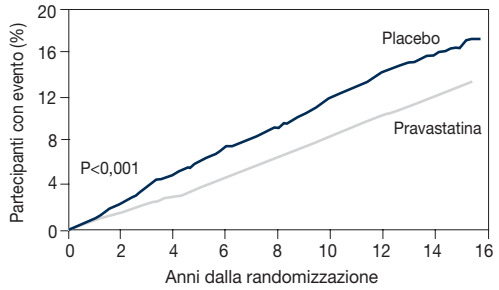


N. a rischio								
Placebo	3293	3254	3185	3113	3022	2902	2785	2114
Pravastatina	3302	3275	3223	3158	3068	2974	2835	2177

6

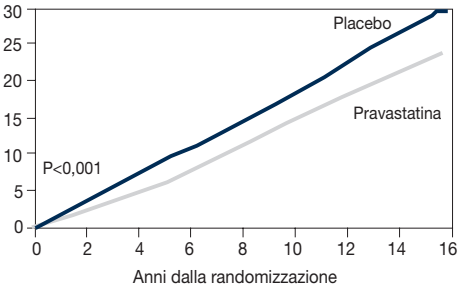
FOLLOW-UP DELLO STUDIO WOSCOPS: EVENTI CARDIOVASCOLARI

A. Morte per CHD infarto non fatale



N. a rischio								
Placebo	3293	3199	3071	2953	2841	2691	2549	1903
Pravastatina	3302	3237	3157	3065	2943	2819	2675	2026

B. Morte per CHD o ospedalizzazione



N. a rischio								
Placebo	3293	3156	2993	2839	2682	2486	2307	1661
Pravastatina	3302	3211	3100	2965	2800	2639	2454	1821

7

LO STUDIO CARE (Cholesterol And Recurrent Events)

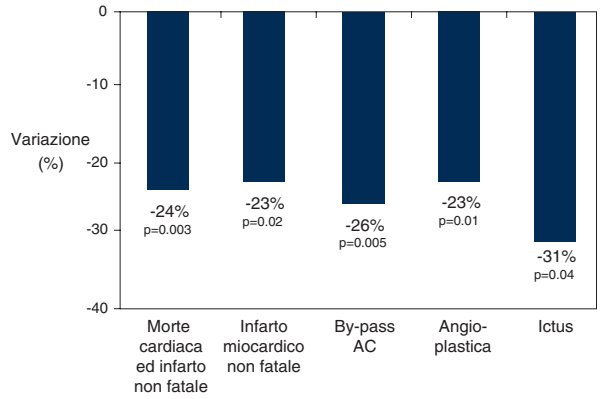
Caratteristiche dello studio

- Studio di prevenzione secondaria in doppio cieco (Pravastatina 40 mg/die vs Placebo), randomizzato
- 4159 pazienti di ambo i sessi, di età 21-75 anni, con infarto del miocardio pregresso (3-20 mesi)
- Criteri di inclusione: colesterolo totale <240 mg/dL, colesterolo LDL 115-174 mg/dL, trigliceridi <350 mg/dL
- Follow-up: 5 anni
- End point primario: morte coronarica ed infarto non fatale
- Caratteristiche dei pazienti arruolati:

età	59 anni
maschi	86%
femmine	14%
colesterolo totale	209 mg/dL
colesterolo HDL	39 mg/dL
colesterolo LDL	139 mg/dL
trigliceridi	155 mg/dL

8

LO STUDIO CARE: EVENTI CARDIOVASCOLARI



9

LO STUDIO LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)

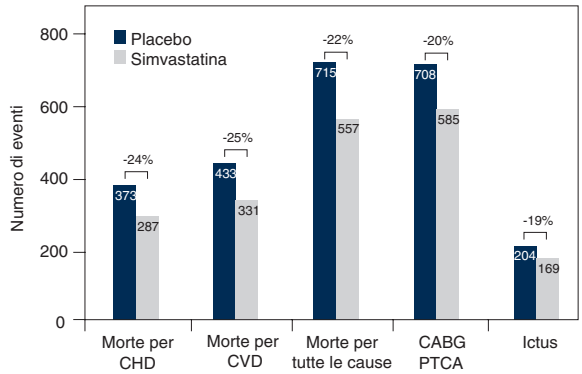
Caratteristiche dello studio

- Studio di prevenzione secondaria in doppio cieco (Pravastatina 40 mg/die vs Placebo), randomizzato
- 9014 pazienti di entrambi i sessi, di età 31-75 anni, con infarto del miocardio pregresso o angina instabile (3-36 mesi precedenti)
- Criteri di esclusione: colesterolo totale >271mg/dL, trigliceridi >441mg/dL
- Follow-up: circa 5 anni
- End point primario: mortalità per CHD
- Caratteristiche dei pazienti arruolati: (mediane)

età	62 anni
maschi	83%
femmine	17%
colesterolo totale	218 mg/dL
colesterolo HDL	36 mg/dL
colesterolo LDL	150 mg/dL
trigliceridi	140 mg/dL

10

LO STUDIO LIPID: END POINTS PRINCIPALI E SECONDARI



11

LO STUDIO AFCAPS/TexCAPS (Airforce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)

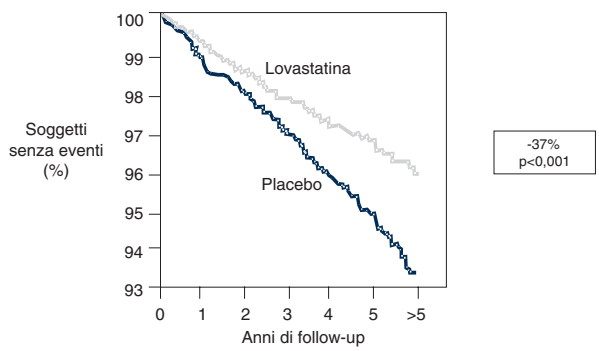
Caratteristiche dello studio

- Studio di prevenzione primaria in doppio cieco (Lovastatina 20-40 mg/die vs Placebo), randomizzato
- 6605 soggetti di ambo i sessi
- Criteri di inclusione: colesterolo totale 180-264 mg/dL, colesterolo LDL 130-190 mg/dL (per valori 125-129 mg/dL solo se CT/C-HDL >6,0), colesterolo HDL ≤45 mg/dL per i maschi, ≤47 per le donne, trigliceridi ≤400 mg/dL. IMC non superiore al 50% del valore desiderabile
- Follow-up: 5,2 anni
- End point primario: primo evento acuto coronarico maggiore
- Caratteristiche dei soggetti arruolati:

età	58 anni
maschi	85%
femmine	15%
colesterolo totale	221 mg/dL
colesterolo HDL	37 mg/dL
colesterolo LDL	150 mg/dL

12

LO STUDIO AFCAPS/TexCAPS: EVENTI CORONARICI MAGGIORI



13

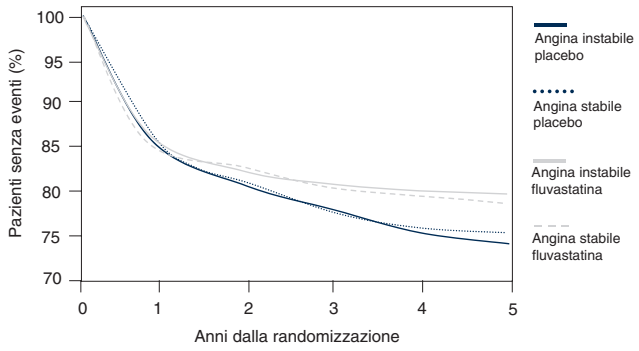
LO STUDIO LIPS (LESCOL INTERVENTION PREVENTION STUDY)

Caratteristiche dello studio

- Studio randomizzato, in doppio cieco, in prevenzione secondaria (Fluvastatina 80mg/die vs placebo).
- 1677 soggetti, di età compresa fra 18 e 80 anni, con storia clinica di cardiopatia ischemica (angina instabile, angina stabile o ischemia silente), sottoposti di recente a procedura di angioplastica coronarica; colesterolo totale compreso fra 135 e 270 mg/dL e trigliceridi 400 mg/dL. Follow up medio di 3,9 anni.
- Criteri di esclusione: Pressione arteriosa sistolica >180 mmHg e diastolica >100 mmHg nonostante la terapia; FE < 30%; storia di pregresso PTCA o by-pass aorto-coronarico; valvulopatia severa; cardiomiopatia idiopatica; IRC (creatinina > 1,8 mg/dL); obesità (BMI > 35 Kg/m^2)
- *Endpoint primario*: evento cardiovascolare maggiore (morte cardiaca, infarto del miocardio non fatale, ripetizione della procedura di angioplastica).
- *Endpoint secondari*: evento cardiovascolare maggiore fatta eccezione per re-intervento di angioplastica coronarica entro i primi 6 mesi dall'inizio dello studio, morte cardiaca, infarto non fatale.

14

LO STUDIO LIPS: EFFICACIA DELLA TERAPIA SULL'ENDPOINT PRIMARIO



15

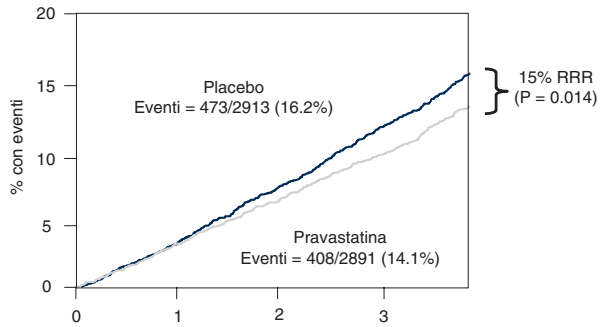
PROSPER
(PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)

Caratteristiche dello studio

- Studio randomizzato, in doppio cieco, comprendente soggetti in prevenzione primaria secondaria (Pravastatina 40mg/die vs placebo).
- 5804 soggetti, di età compresa fra 70 ed 82 anni, di cui il 50% ad elevato rischio cardiovascolare ed il restante 50% con storia di malattia cardiovascolare, con colesterolemia totale compresa fra 155 e 350 mg/dL.
- *Endpoint primario combinato*: Morte coronarica, infarto non fatale, ictus fatale o non fatale.

16

PROSPER
Risultati sull'endpoint primario



17

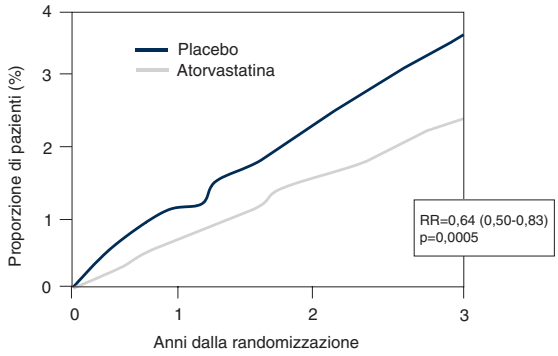
LO STUDIO ASCOT-LLA (ANGLO-SCANDINAVIAN CARDIAC OUTCOMES TRIAL-LIPID LOWERING ARM)

Caratteristiche dello studio

- Studio, randomizzato, in doppio cieco (Atorvastatina 10mg/die vs placebo).
- 10305 soggetti ipertesi facenti parte dello studio ASCOT: soggetti di età compresa fra 40 e 79 anni, ipertesi, con almeno 3 altri fattori di rischio cardiovascolare fra ipertrofia ventricolare sinistra,diabete, pregresso ictus o TIA, arteriopatia periferica, età >55 anni, proteinuria, fumo di sigaretta, rapporto Col.totale/Col.HDL $\geq$6, con colesterolemia totale inferiore a 250 mg/dL.
- Follow up medio di 5 anni.
- *Endpoint primario combinato*: infarto del miocardio non fatale, compresi i casi di infarto "silente", patologia coronarica fatale.
- *Endpoint secondari*: endpoint primario esclusi e casi di infarto silente, mortalità per ogni causa, ictus fatale e non fatale, scompenso cardiaco fatale e non fatale, ogni evento cardiovascolare.

18

LO STUDIO ASCOT-LLA: EFFETTO DI ATORVASTATINA SULL'END-POINT PRIMARIO COMBINATO



19

LO STUDIO HPS (Heart Protection Study)

Caratteristiche dello studio

- Studio di prevenzione primaria e secondaria, randomizzato, in doppio cieco, vs placebo, con un disegno fattoriale 2 X 2 (Simvastatina 40 mg/ die + placebo vitamine antiossidanti, Simvastatina 40 mg/die + vitamine antiossidanti [vitamina E (600 mg), Vitamina C (250 mg), Beta - carotene (20 mg)], placebo Simvastatina + vitamine antiossidanti, doppio placebo).
- 20.536 pazienti (età 40-80 anni) con CHD o ad alto rischio cardiovascolare.
- Criteri di inclusione: colesterolo totale basale >135 mg/dL
- Periodo di follow-up: almeno 5 anni.
- End points primari: Per SIMVASTATINA mortalità totale, mortalità coronarica, mortalità non coronarica; Per VITAMINE eventi coronarici totali, mortalità coronarica.

20

LO STUDIO HPS: EFFETTO DELLA SIMVASTATINA SUGLI END POINTS PRIMARI

MORTALITÀ TOTALE

Simvastatina (10.269) 1328 eventi	*Placebo (10.267)* 1503 eventi	*Riduzione del rischio relativo -12%*	*p* <0,001

MORTALITÀ CARDIO E CEREBROVASCOLARE
Cardiopatia, altre cause vascolari, ictus

Simvastatina (10.269) 791 eventi	*Placebo (10.267)* 943 eventi	*Riduzione del rischio relativo -17%*	*p* <0,0002

MORTALITÀ PER TUTTE LE CAUSE NON VASCOLARI

Simvastatina (10.269) 537 eventi	*Placebo (10.267)* 560 eventi	*Riduzione del rischio relativo -5%*	*p* ns

21

LO STUDIO CARDS (COLLABORATIVE ATORVASTATIN DIABETES STUDY)

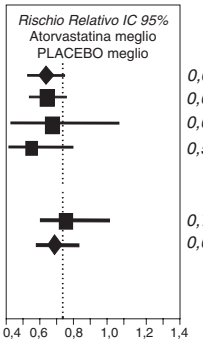
Caratteristiche dello studio

- Studio in prevenzione primaria, randomizzato, in doppio cieco (Atorvastatina 10mg/die vs placebo).
- 2838 soggetti affetti da diabete mellito di entrambi i sessi, di età compresa fra 40 e 75 anni – Follow up medio di 3,9 anni.
- *Criteri di inclusione* - DM tipo2, LDL-C<160 mg/dL, Tg<260mg/dL ed almeno uno fra: retinopatia, albuminuria, fumo di sigaretta o ipertensione.
- *Criteri di esclusione*: Storia di infarto del miocardio, angina pectoris, interventi di rivascolarizzazione o by-pass coronarico, arteriopatia obliterante periferica, accidenti cerebrovascolari; HB1AC >12%.
- End-point primario: eventi cardiovascolari acuti, rivascolarizzazione coronarica, ictus.

22

LO STUDIO CARDS: EFFETTO DI ATORVASTATINA SUGLI END-POINT PRIMARI E SECONDARI

	n. di pazienti con un evento (%)		
	Placebo	Atorvastatina	
Endpoint primario	127 (9,0%)	83 (5,8%)	*0,63 (0,48-0,83)*
Eventi coronarici	77 (5,5%)	51 (3,6%)	*0,64 (0,45-0,91)*
Rivascolarizzazione	34 (2,4%)	24 (1,7%)	*0,69 (0,41-1,16)*
Ictus	39 (2,8%)	21(1,5%)	*0,52 (0,31-0,89)*
Endpoint secondario			
Morte per ogni causa	82 (5,8%)	61(4,3%)	*0,73 (0,52-1,01)*
Ogni evento vascolare acuto	189 (13,4%)	134 (9,4%)	*0,68 (0,55-0,85)*



23

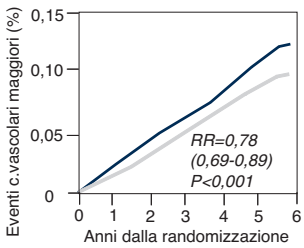
LO STUDIO TNT (TREATING TO NEW TARGET)

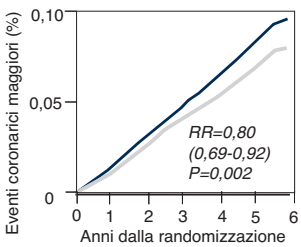
Caratteristiche dello studio

- Studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, in prevenzione secondaria (Atorvastatina 10mg/die vs Atorvastatina 80 mg/die, preceduto da otto settimane di atorvastatina 10mg/die in aperto).
- 10001 soggetti, di età compresa fra 35 e 75 anni, con storia clinica di cardiopatia ischemica (pregresso infarto del miocardio, storia di angina pectoris con coronaropatia documentata, storia di rivascolarizzazione coronarica) e colesterolo LDL $\leq$130 mg/dL.
- Follow up medio di 4,9 anni.
- *Endpoint primario:* evento cardiovascolare maggiore (morte cardiaca, infarto del miocardio non fatale, arresto cardiaco, ictus fatale e non fatale).
- *Endpoint secondari*: evento cardiovascolare maggiore (morte cardiaca, infarto del miocardio non fatale, arresto cardiaco, ictus fatale e non fatale), evento cerebro-vascolare, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, arteriopatia periferica, mortalità per ogni causa, ogni evento cardiovascolare ed ogni evento coronarico.

24

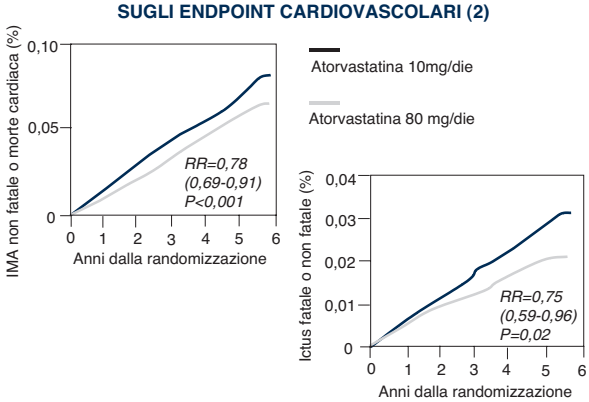
LO STUDIO TNT: EFFICACIA DEL TRATTAMENTO SUGLI ENDPOINT CARDIOVASCOLARI





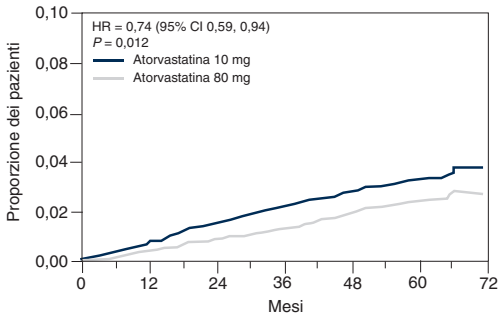
25

LO STUDIO TNT: EFFICACIA DEL TRATTAMENTO SUGLI ENDPOINT CARDIOVASCOLARI (2)



26

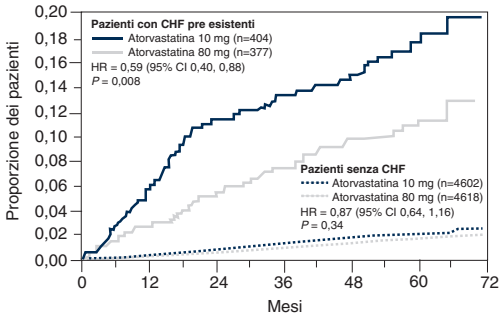
LO STUDIO TNT: PROPORZIONE DEI PAZIENTI NEI GRUPPI IN TERAPIA CON 10 O 80 mg OSPEDALIZZATI PER HEART FAILURE



N. a rischio												
Atv 10 mg	5006	4972	4928	4877	4840	4791	4746	4692	4645	4566	2451	514	0
Atv 80 mg	4995	4969	4937	4895	4861	4825	4748	4735	4687	4611	2453	483	0

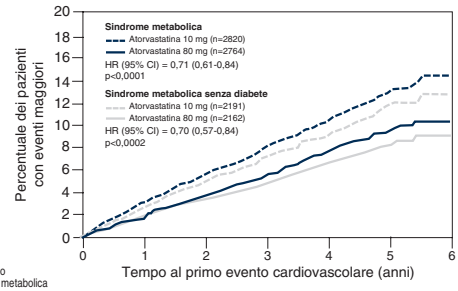
27

LO STUDIO TNT: PROPORZIONE DEI PAZIENTI CON O SENZA STORIA DI HF CHE SONO STATI OSPEDALIZZATI PER HF



28

LO STUDIO TNT: EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI IN TUTTI I PAZIENTI CON SINDROME METABOLICA E CON SINDROME METABOLICA E DIABETE

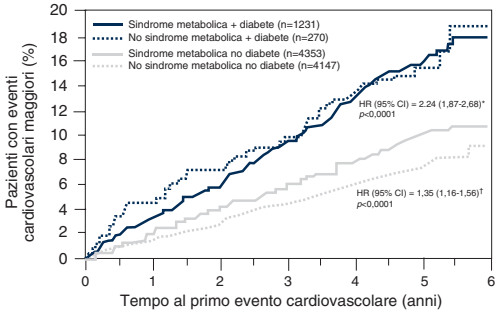


N. a rischio							
Sindrome metabolica							
Atv 10 mg	2820	2728	2644	2554	2464	1249	0
Atv 80 mg	2764	2707	2635	2561	2483	1270	0
Sindrome metabolica no diabete							
Atv 10 mg	2191	2129	2066	2004	1945	994	0
Atv 80 mg	2162	2118	2065	2018	1967	1022	0

HR = hazard ratio; Atv = atorvastatina

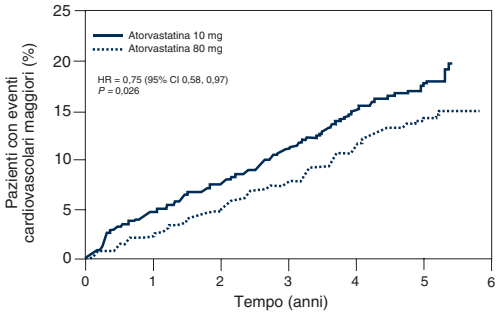
29

LO STUDIO TNT: PREVALENZA DI PAZIENTI CON EVENTI CARDIOVASCOLARI MAGGIORI IN FUNZIONE DI SINDROME METABOLICA E DIABETE



30

LO STUDIO TNT: OUTCOME CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI DIABETICI



31

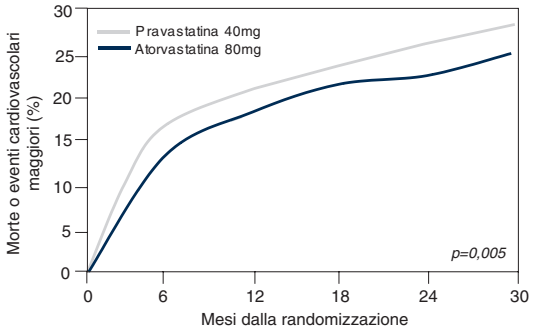
LO STUDIO PROVE-IT TIMI 22 (PRAVASTATIN OR ATORVASTATIN EVALUATION AND INFECTION THERAPY-THROMBOLYSIS IN MYOCARDIAL INFARCTION 22)

Caratteristiche dello studio

- Studio randomizzato, in doppio cieco, in prevenzione secondaria (Pravastatina 40mg/die vs Atorvastatina 80 mg/die).
- 4162 soggetti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta, infarto del miocardio o angina instabile nel corso dei 10 giorni precedenti, con livelli di colesterolemia totale ≤ 240 mg/dL o ≤ 200 mg/dL nel caso fossero già trattati con terapia ipolipemizzante. Follow up medio di 24 mesi.
- *Criteri di esclusione*: Concomitante terapia con qualsiasi statina al dosaggio di 80mg/die, interventi di angioplastica coronarica nel corso dei sei mesi precedenti o di by-pass AoCo nel corso dei due mesi precedenti, allungamento dell'intervallo QT, epatopatia, IRC (creatinina > 2mg/dL).
- Endpoint primario: Morte per ogni causa, eventi cardiovascolari maggiori (infarto del miocardio, angina instabile con necessità di ospedalizzazione, interventi di rivascolarizzazione coronarica o by-pass, ictus)
- Endpoint secondari: Morte cardiaca, infarto del miocardio non fatale, interventi di rivascolarizzazione coronarica, ogni singolo componente dell'endpoint primario.

32

LO STUDIO PROVE-IT TIMI 22: EFFICACIA DELLA TERAPIA SULL'ENDPOINT PRIMARIO



33

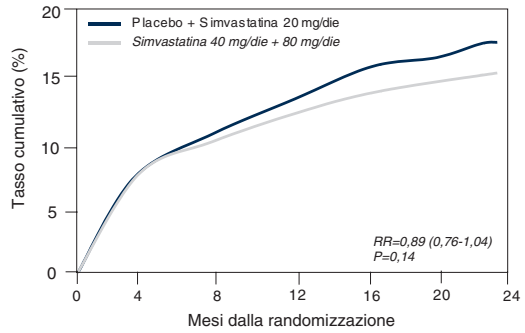
LO STUDIO AtoZ (Early Intensive vs Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes)

Caratteristiche dello studio

- Studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, in prevenzione secondaria (Simvastatina 40 mg/die per un mese → simvastatina 80 mg/die vs placebo per 4 mesi → simvastatina 20 mg/die).
- 4497 soggetti, di età compresa fra 21 ed 80 anni, con sindrome coronarica acuta senza sovraslivellamento del tratto ST o infarto del miocardio con sovraelevazione del tratto ST, in fase di stabilità clinica, con colesterolemia totale inferiore a 250 mg/dL. Follow-up fino a 24 mesi.
- Criteri di esclusione: incremento delle ALT > 20% il limite sup eriore di normalità, IRC (creatinina superiore a 2mg/dL), terapia concomitante con farmaci che aumentano il rischio di miopatia (fibrati, ciclosporina, macrolidi, fluconazolo, amiodarone, verapamile), storia di rabdomiolisi non traumatica
- *Endpoint primario composito*: morte cardiovascolare, infarto non fatale, recidiva di sindrome coronarica acuta, ictus.
- *Endpoint secondari*: Ogni singolo componente dell'endpoint primario composito, interevento di rivascolarizzazione coronarica, mortalità per ogni causa, scompenso cardiaco, ospedalizzazione per causa cardiache.

34

LO STUDIO AtoZ: comparazione dell'efficacia della terapia sull'endpoint primario



35

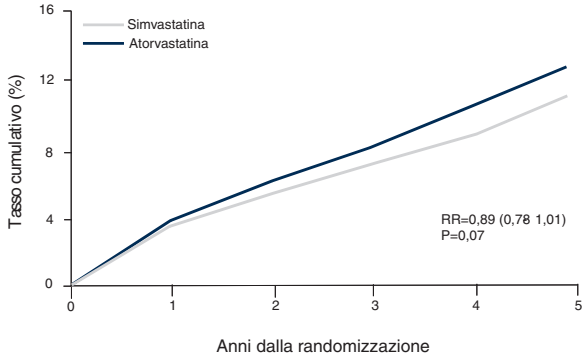
LO STUDIO IDEAL
(Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering)

Caratteristiche dello studio

- Studio randomizzato multicentrico, in prevenzione secondaria (Atorvastatina 80 mg/die vs Simvastatina 20 mg/die).
- 8888 soggetti di età pari o inferiore ad 80 anni, con storia di pregresso infarto elegibilità del miocardio, concriteri di alla terapia con statine. Follow-up medio di 4,8 anni
- Criteri di esclusione: Controindicazioni all'utilizzo di statine, storia di reazione avverse alle statine, rialzo degli indici di citolisi epatica superiori a 2 volte il limite superiore di normalità, gravidanza o allattamento al seno, sindrome nefrosica, diabete mellito in scarso compenso metabolico, ipotiroidismo non in terapia sostitutiva, trigliceridi plasmatici superiori ai 600 mg/dL, scompenso di circolo NYHA classe III o IV.
- Endpoint primario: insorgenza di un evento coronarico maggiore (morte coronarica ospedalizzazione per IMA non fatale, arresto cardiaco).
- Endpoint secondari compositi : 1) Eventi cardiovascolari maggiori (ogni evento dell'endpoint primario + ictus), 2) ogni evento coronarico (ogni evento dell'end-point primario, ogni intervento di rivascolarizzazione coronarica, ospedalizzazione per angina instabile), 3) ogni evento cardiovascolare (ogni evento precedente più prima diagnosi di scompenso cardiaco ed arteriopatia periferica), 4) mortalità per ogni causa.

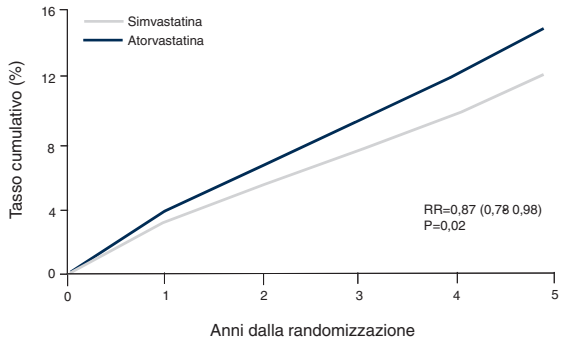
36

LO STUDIO IDEAL – End point primario



37

LO STUDIO IDEAL – Eventi cardiovascolari maggiori



38

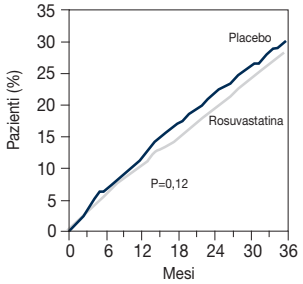
LO STUDIO CORONA

- Studio in doppio cieco randomizzato multicentrico in prevenzione secondaria in pazienti con HF trattati con rosuvastatina 10 mg vs placebo
- Arruolati 5.011 pazienti di età media 73 anni, prevalentemente maschi (76%) ed in classe III NYHA con LDL medio di circa 3.5 mml
- Più del 90% trattati con farmaci antiaggreganti od anticoagulanti, 90% in ACE inibitori o ARB
- Follow-up medio 3 anni
- End point primario: morte cardiovascolare + MI non fatale + Ictus non fatale
- End point secondari: morte per tutte le cause, qualunque evento coronarico

39

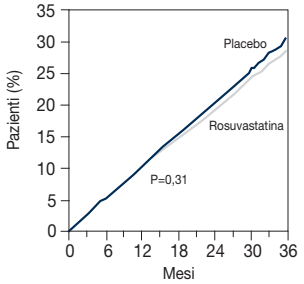
LO STUDIO CORONA: OUTCOME PRIMARIO E SECONDARI

A. Outcome primario



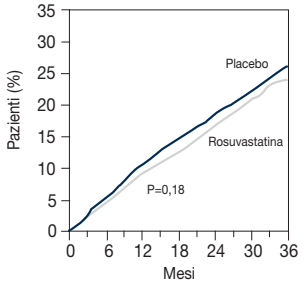
N. a rischio							
Placebo	2497	2315	2156	2003	1851	1431	811
Rosuvastatina	2514	2345	2207	2068	1932	1484	855

B. Morte per tutte le cause



N. a rischio							
Placebo	2497	2365	2240	2112	1980	1545	881
Rosuvastatina	2514	2379	2260	2139	2018	1565	907

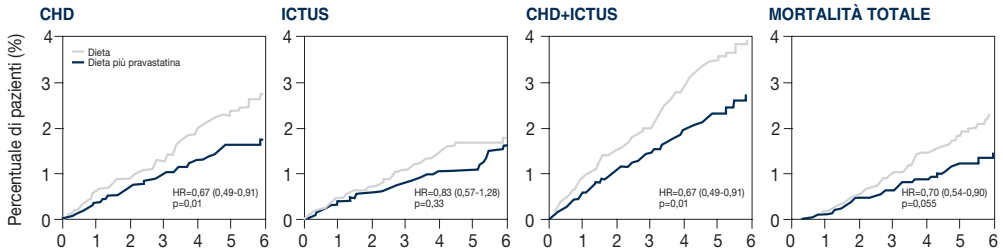
C. Qualunque evento coronarico



N. a rischio							
Placebo	2497	2299	2127	1974	1819	1405	789
Rosuvastatina	2514	2332	2174	2029	1871	1427	817

40

LO STUDIO MEGA: ENDPOINT PRIMARI E SECONDARI

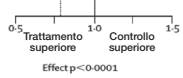


N. a rischio																									
Dieta	3966	3758	3648	3529	3430	2476	830	3966	3764	3653	3534	3445	2489	839	3966	3748	3630	3507	3402	2452	821	3966	3814	3726	3627	3578	2604	851
Dieta più pravastatina	3866	3642	3490	3385	3307	2434	859	3866	3641	3493	3390	3315	2452	868	3866	3636	3481	3372	3288	2422	851	3866	3678	3553	3473	3422	2545	885

41

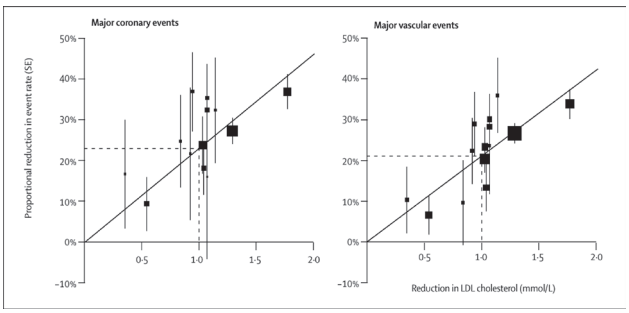
Effetto proporzionale sugli eventi cardiovascolari maggiori per mmol/L di riduzione del colesterolo LDL, suddiviso per fattori prognostici - Cholesterol Treatment Trialists

Gruppi	Eventi (%) Trattamento (45 054)	Eventi (%) Controllo (45 002)	RR (CI)	Eterogeneità trend test
Eventi				
Post-MI	3051 (21·2%)	3860 (26·9%)	0·79 (0·75–0·83)	χ^2_2=0·5; p=0·8
Altro	1257 (19·3%)	1581 (24·2%)	0·80 (0·73–0·87)	
Nessuno	2046 (8·5%)	2553 (10·6%)	0·78 (0·72–0·84)	
Età (anni)				
≤65	3454 (12·5%)	4448 (16·2%)	0·78 (0·74–0·82)	χ^2_1=2·3; p=0·1
>65	2900 (16·6%)	3546 (20·3%)	0·81 (0·77–0·86)	
Sesso				
Maschi	5097 (14·9%)	6504 (19·0%)	0·78 (0·75–0·81)	χ^2_1=3·1; p=0·08
Femmine	1257 (11·7%)	1490 (13·8%)	0·83 (0·76–0·91)	
Ipertensione trattata				
Si	3925 (15·8%)	4783 (19·2%)	0·81 (0·77–0·85)	χ^2_1=2·4; p=0·1
No	2429 (12·0%)	3211 (15·9%)	0·77 (0·73–0·82)	
Diabete				
Si	1465 (15·6%)	1782 (19·2%)	0·79 (0·72–0·86)	χ^2_1=0·0; p=0·9
No	4889 (13·7%)	6212 (17·4%)	0·79 (0·76–0·82)	
Pressione diastolica (mmHg):				
≤90	5191 (14·9%)	6493 (18·6%)	0·79 (0·76–0·83)	χ^2_1=0·8; p=0·4
>90	1154 (11·4%)	1496 (14·8%)	0·77 (0·80–0·84)	
Colesterolo totale (mmol/L):				
≤5·2	1465 (13·5%)	1808 (16·6%)	0·76 (0·69–0·85)	χ^2_1=1·3; p=0·3
>5·2-6·5	3312 (13·9%)	4159 (17·4%)	0·79 (0·75–0·83)	
>6·5	1547 (15·2%)	1992 (19·7%)	0·80 (0·76–0·86)	
Colesterolo LDL (mmol/L):				
≤3·5	2237 (13·4%)	2776 (16·7%)	0·76 (0·71–0·82)	χ^2_1=2·5; p=0·1
>3·5-4·5	2680 (14·2%)	3344 (17·6%)	0·79 (0·75–0·84)	
>4·5	1364 (15·8%)	1773 (20·4%)	0·81 (0·76–0·87)	
Colesterolo HDL (mmol/L):				
≤0·9	2277 (18·2%)	2876 (22·7%)	0·78 (0·73–0·83)	χ^2_1=0·3; p=0·6
>0·9-1·1	1813 (14·3%)	2278 (18·2%)	0·79 (0·74–0·84)	
>1·1	2223 (11·4%)	2789 (14·2%)	0·79 (0·75–0·85)	
Trigliceridi (mmol/L):				
≤1·4	2125 (13·4%)	2665 (16·8%)	0·79 (0·74–0·85)	χ^2_1=0·0; p=0·9
>1·4-2·0	1821 (13·8%)	2389 (18·0%)	0·78 (0·73–0·83)	
>2·0	2357 (15·3%)	2868 (18·8%)	0·80 (0·74–0·85)	
Totale	**6354 (14·1%)**	**7994 (17·8%)**	**0·79 (0·77–081)**	



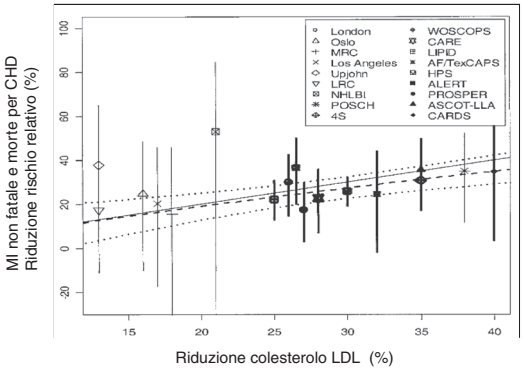
42

Correlazione fra riduzione dell'incidenza di eventi coronarici e cardiovascolari maggiori e riduzione media della colesterolemia ad 1 anno - Cholesterol Treatment Trialists



43

Modificazione del rischio relativo in 5 anni



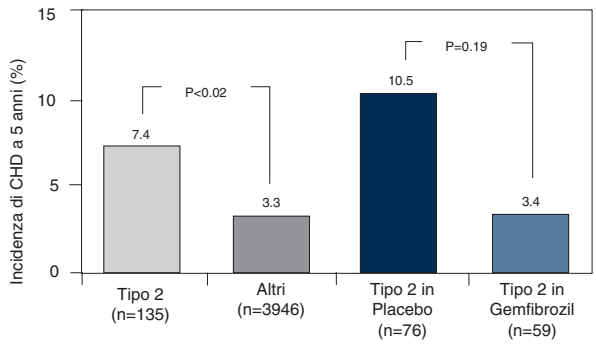
44

HSS

- Studio clinico controllato della durata di 5 anni disegnato per verificare la efficacia di gemfibrozil nel ridurre il rischio di CAD in maschi ipercolesterolemici in prevenzione primaria
- Lo studio ha coinvolto 4081 uomini (40 - 55 anni) con un colesterolo non-HDL >200 mg/dL
- Nella popolazione generale si osservò una riduzione degli eventi del 34% nel gruppo trattato con gemfibrozil

45

LO STUDIO HSS
Prevenzione primaria della malattia coronarica



46

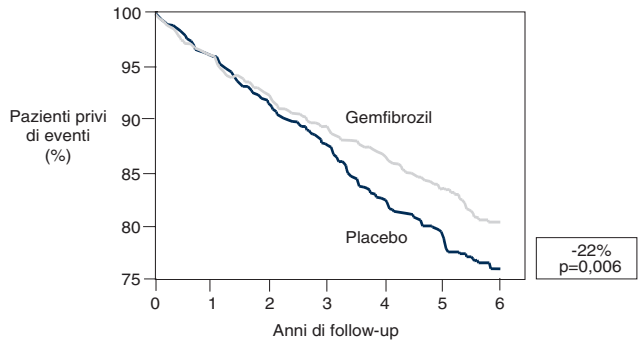
LO STUDIO VA-HIT
(Veteran Administration HDL Intervention Trial)

Caratteristiche dello studio

- Studio di prevenzione secondaria, in doppio cieco (Gemfibrozil 1200 mg/die vs Placebo), randomizzato
- 2531 soggetti di sesso maschile, di età <74 anni
- Criteri di inclusione: C-LDL ≤ 140 mg/dL, C-HDL ≤40 mg/dL in presenza di CHD (MI, angina, by-pass o PTCA, stenosi >50% di una coronaria)
- Follow-up: 5,1 anni
- End-point primario: infarto non fatale o morte coronarica

47

LO STUDIO VA-HIT: INCIDENZA DI MORTE CORONARICA ED INFARTO MIOCARDICO NON FATALE



48

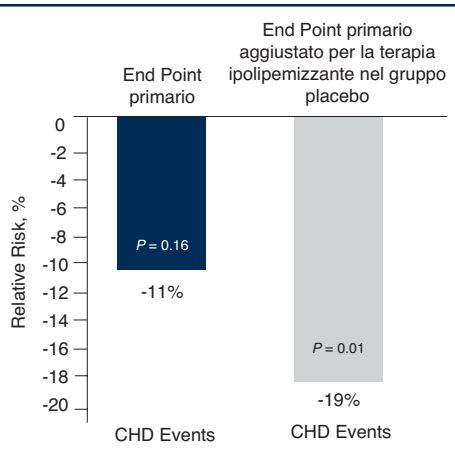
LO STUDIO FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)

Caratteristiche dello studio

- Studio in doppio cieco controllato con placebo vs terapia di base della durata di 5 anni di fenofibrato vs usual care includendo anche terapia ipolipemizzante
- Arruolati 9,795 pazienti randomizzati a interventi (fenofibrato 200 md/die) o placebo
- Follow up previsto per 5 anni o sino a 500 eventi (MI non fatale e morte per CHD)

49

LO STUDIO FIELD RISULTATI



50

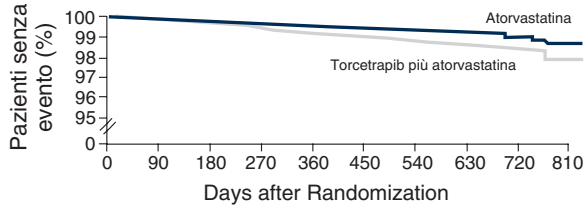
LO STUDIO ILLUMINATE

- Studio in doppio cieco randomizzato multicentrico in prevenzione secondaria in pazienti con atorvastatina 80 mg vs atorvastatina 80 mg + torcetrapib 60 mg
- Arruolati 15.067 pazienti di età media 61 anni, prevalentemente maschi (78%) con LDL medio di circa 80 mg/dL in atorvastatina 80 mg
- End point primario: evento CV maggiore
- End point secondari principali: morte per tutte le cause, morte per evento coronarico, stroke
- Studio interrotto ad 1 anno circa per eccesso di mortalità

51

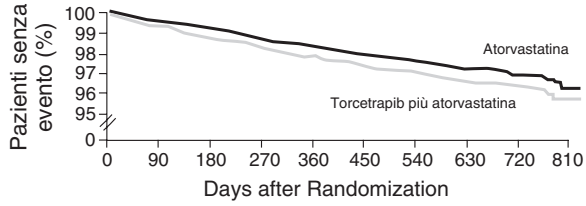
LO STUDIO ILLUMINATE: MORTE PER TUTTE LE CAUSE ED ENDPOINT PRIMARIO

A - Morte per tutte le cause



N. a rischio										
Atorvastatina	7534	7530	7521	7509	7487	5833	4043	2078	956	109
Torcetrapib più atorvastatina	7533	7526	7511	7494	7464	5827	4049	2069	943	114

B - Eventi cardiovascolari maggiori

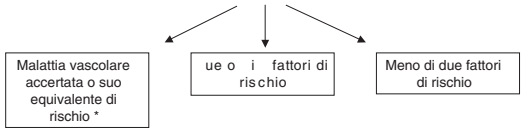


N. a rischio										
Atorvastatina	7534	7479	7406	7340	7255	5627	3872	1965	898	103
Torcetrapib più atorvastatina	7533	7434	7345	7267	7177	5567	3838	1953	888	107

1

IMPLICAZIONI DEI PIÙ RECENTI TRIAL CLINICI CON FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

• I livelli di colesterolo LDL sono identificati come target primario degli "interventi ipocolesterolemizzanti" (dieta e/o terapia ipocolesterolemizzante); numerosi studi prospettici hanno dimostrato che elevati valori di colesterolo LDL sono un fattore di rischio per patologia cardiovascolare, e la loro riduzione conduce ad una sostanziale riduzione del rischio.
• In base all'algoritmo presentato dall'ATP III i pazienti vengono suddivisi in tre categorie di rischio



**** Segni e sintomi di ATS extracoronarica, diabete mellito, due o più fattori di rischio con rischio a 10 anni > 20%***

2

IMPLICAZIONI DEI PIÙ RECENTI TRIAL CLINICI CON FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

• Tutti quei soggetti con CHD diagnosticata o equivalenti di rischio sono considerati ad alto rischio, così come i soggetti con fattori di rischio multipli (più di 2) e rischio a 10 anni > 20% → In questi pazienti l'obiettivo terapeutico è stato fissato a 100 mg/dL di colesterolo LDL.
• I soggetti che presentano valori di colesterolo LDL basali (o in trattamento farmacologico) pari o minori a 100 mg/dL non necessitano di iniziare terapia specifica o modificare la terapia ipocolesterolemizzante in atto.
• Quando i valori di colesterolemia LDL sono compresi fra 100 e 130 mg/dL è necessario l'inizio di un trattamento dietetico ipocolesterolemizzante, se non è sufficiente a raggiungere l'obiettivo di <100 mg/dL è da considerarsi l'approccio farmacologico. In aggiunta, nel caso siano presenti elevati valori di trigliceridi e/o bassi valori di colesterolo HDL, può essere aggiunta una terapia farmacologica specifica (ex. fibrati)
• Nel caso di valori di Col. LDL > 130 mg/dL è indicato intraprendere sia una dieta ipocolesterolemizzante che una terapia farmacologica.

3

TARGET DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE

• **TARGET PRIMARIO DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE** – Numerose evidenze scientifiche (ricerca di base, studi su animali, studi epidemiologici, studi di intervento con statine) depongono a favore del colesterolo LDL come target primario della terapia ipolipemizzante.

• **ALTRI PARAMETRI LIPIDICI** – Nei pazienti affetti da ipertrigliceridemia (>200 mg/dL). Il colesterolo non-HDL è calcolato come VLDL + LDL (che va ad includere le lipoproteine a media densità). Questo nuovo obiettivo, anche se considerato di importanza "secondaria", è stato introdotto al fine di prendere in considerazione nella valutazione del rischio globale l'aterogenicità dei remnants dei chilomicroni dei soggetti ipertrigliceridemici. Il goal terapeutico per il colesterolo non-HDL è stato fissato ad un livello superiore di 30 mg/dL rispetto al colesterolo LDL.

4

TARGET DELLA TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE - 2

GOAL TERAPEUTICO RACCOMANDATO (COLESTEROLO LDL < 100 mg/dl)

Si raccomanda, come goal terapeutico, il raggiungimento di valori di colesterolo LDL di almeno 100 mg/dL nei pazienti considerati ad elevato rischio.

GOAL TERAPEUTICO OPZIONALE (COLESTEROLO LDL < 70 mg/dl)

Gli studi rischio HPS, PROVE IT e TNT hanno messo in discussione i valori di 100 mg/dL per i pazienti ad elevato rischio vascolare. Questi studi hanno evidenziato ulteriori benefici in termini di eventi cardiovascolari portati dalla riduzione dei valori di LDL a livelli inferiori ai 100 mg/dL in quei soggetti con valori basali già bassi. Ne deriva, quindi, che 100 mg/dL di colesterolo LDL non sembrano essere valori "sufficientemente bassi" nei pazienti ad elevato rischio, essendo stata evidenziata una correlazione inversa con il rischio cardiovascolare fino a valori di 60-70 mg/dL. Tali evidenze dovranno ulteriormente essere confermate; attualmente tale livello di colesterolemia LDL può essere consigliato in pazienti con rischio molto elevato.*

*Arteriopatia diagnosticata +: 1) fattori di rischio multipli (specialmente diabete); 2) concomitanza di più fattori mal controllati; 3) sindrome metabolica; 4) evidenza di danno d'organo.

5

GESTIONE DEL PAZIENTE IPERCOLESTEROLEMICO CON COLESTEROLO LDL DI

C-LDL > 130 mg/dL

Si raccomanda in questi pazienti ad elevato rischio l'inizio di una terapia ipolipemizzante in associazione a dietoterapia specifica. In caso di C-LDL particolarmente elevato (> 160 mg/dL) le dosi "standard" di statina non sono suffcienti per il raggiungimento del goal terapeutico → ottimizzazione della terapia dietetica, aumento della dose del farmaco, associazione farmacologica.

C-LDL tra 100 e 129 mg/dL

I dati dello studio HPS, PROVE-IT e TNT hanno rafforzato l'indicazione all'inizio della terapia farmacologica anche questi pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. In aggiunta la terapia dovrebbe essere attuata al fine di ottenere una riduzione delle LDL del 30-40%, fino a valori inferiori ai 100 mg/dL (ricordiamo che tali studi hanno evidenziato diminuzioni del rischio vascolare fino a 60-70 mg/dL).

C-LDL < 100 mg/dL*

Non si non raccomanda l'inizio di una terapia farmacologica in questo soggetti, anche se ad elevato rischio. Come già ricordato, è dimostrata una relazione diretta fra rischio cardiovascolare e C-LDL fino a valori di 60-70 mg/dL. Tali indicazioni possono oggi essere applicate a quei pazienti gravati da rischio molto elevato (CHD nota + diabete e/o fattori di rischio multipli).

* nei pazienti già in trattamento NON si raccomandano modificazioni dello schema terapeutico o incrementi posologici della terapia in atto

6

IL PAZIENTE DIABETICO

La presenza di diabete conferisce un elevato rischio vascolare (equivalente di rischio) sulla base dell'evidenza che i soggetti diabetici presentano un rischio a 10 anni simile a quello dei soggetti in prevenzione secondaria non diabetici.

DIABETE IN PREVENZIONE SECONDARIA

Pazienti diabetici con storia di eventi vascolari sono considerati a rischio molto elevato quindi meritevoli di un controllo metabolico rigoroso; *probabilmente questo gruppo di soggetti è quello che maggiormente può giovare dalla terapia con statine, al fine di raggiungere valori di C-LDL inferiore a 100 mg/dL (fino a 70 mg/dL)*

DIABETE IN PREVENZIONE PRIMARIA

La presenza di diabete è da ritenersi un equivalente di rischio alto → goal terapeutico C-LDL < 100 mg/dL.