

Appropriatezza prescrittiva nell'anziano

**Le statine negli anziani:
prevenzione, appropriatezza, riconciliazione**

**Aspetti di incertezza nelle scelte terapeutiche e
comunicazione al paziente**

Vittorio Maio

Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA

Lovastatin: la prima statina introdotta in commercio negli USA il 1 settembre 1987

A. ENDO

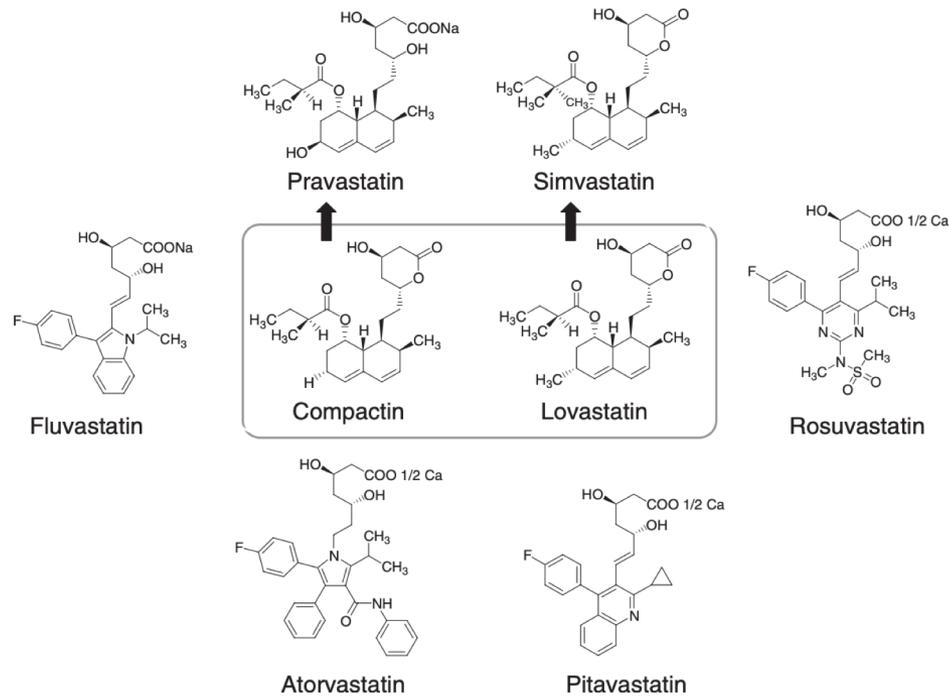


Fig. 3. Compactin and other commercialized statins (compactin analogs).

Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2010;86(5):484-93

Indicazioni terapeutiche delle statine

- Prima scelta per la riduzione della concentrazione plasmatica di colesterolo e LDL, e quindi per la riduzione del rischio di malattie cardiovascolari (CVD)
 - **Prevenzione secondaria** di CVD in coloro che hanno avuto un evento cardiovascolare pregresso
 - **Prevenzione primaria** di CVD in coloro che sono a rischio di un evento cardiovascolare

Uso delle statine negli anziani

- La prevalenza dell'uso delle statine negli anziani è aumentata considerevolmente negli ultimi 20 anni
- Un ampio studio di popolazione in UK in soggetti di 80+ anni riporta che:
 - Nel **2005**, le statine erano state prescritte a **9%** delle donne e a **12%** degli uomini
 - Nel **2015**, le statine erano state prescritte a **46%** delle donne e a **55%** degli uomini

Thompson W et al. How common is statin use in the oldest old? *Drugs&Aging* 2018;35:679-686;

Gulliford M et al. Inception and deprescribing of statins in people aged over 80 years: cohort study. *Age&Aging* 2017; 46: 1001-1005

Statine negli anziani: per quale indicazione?

- In ambiente ambulatoriale, circa il 30-40% dei pazienti anziani usano statine per la prevenzione primaria

Thompson W et al. How common is statin use in the oldest old? *Drugs & Aging* 2018;35:679-686

Statins wars...

- Dubbi sulla indicazione per la prevenzione primaria
 - 2000: the US National Cholesterol Education Program (NCEP) rivede la definizione di colesterolo alto riducendone notevolmente la soglia
 - 2012: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration pubblica su Lancet una meta-analisi dei dati di clinical trials e gli autori, interpretando i risultati, propongono un ampio uso di statine per la prevenzione primaria

Demasi M. Statin wars: have we been misled about the evidence? A narrative review *Br J Sports Med* 2018;52:905-909

Dopo la pubblicazione della metaanalisi di Cholesterol Treatment Trialists' (CTT)...

- "Everyone over 50' should be taking a statin, regardless of their cholesterol levels"
- C'è chi ha proposto che le statine siano offerte come condimento per i "burger" nei fast-food
- Alcuni riferiscono che i bambini siano soggetti a screening per alto colesterolo per identificare soggetti potenziali per statine
- Dibattito negli USA se le statine siano da aggiungere all'acqua potabile

Ebrahim S, Casas JP. Statins for all by the age of 50 years? *Lancet* 2012;380:545-7;

Ferenczi EA, Asaria P, Hughes AD, et al. Can a statin neutralize the cardiovascular risk of unhealthy dietary choices? *Am J Cardiol* 2010;106:587-92;

Daniels SR, Pratt CA, Hayman LL. Reduction of risk for cardiovascular disease in children and adolescents. *Circulation* 2011;124:1673-86

Statins wars...

- Dubbi sulla indicazione per la prevenzione primaria
 - 2013: Le linee guida della American College of Cardiologists (ACC) e American Heart Association (AHA) raccomandano l'uso di statine sulla base del rischio cardiovascolare (7.5% in 10 anni)
 - 2014: Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) annuncia di portare a metà la soglia di rischio per la prescrizione di statine (dal 20% al 10% in 10 anni)

Demasi M. Statin wars: have we been misled about the evidence? A narrative review *Br J Sports Med* 2018;52:905-909

L'evidenza delle statine negli anziani

- Pazienti di 80+ sono stati inclusi solo in 5 RCT (JUPITER, HOPE, PROSPER, ALLHAT-LLT, CORONA)
- Recente meta-analisi di 28 RCT - inclusi 14.483 pazienti di età 75+* (CCT Collaboration)
- *Nella prevenzione secondaria*
 - Riduzione del rischio di eventi vascolari maggiori (coronary death, non-fatal myocardial infarction, and fatal or non-fatal stroke)
 - I risultati non possono essere generalizzati ai grandi anziani, o soggetti a politerapia, o con molte comorbidità

*Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393:407-15

L'evidenza delle statine negli anziani

- *Nella prevenzione primaria*
 - Risultati dei vari RCT non conclusivi, a volte contrastanti
 - La recente meta-analisi non mostra benefici significativi per pazienti 70+ anni*
- Due RCT in progress ma i risultati non saranno disponibili prima del 2021
 - STAREE (Statins in Reducing Events in the Elderly-Australia): atorvastatin vs placebo negli anziani - survival
 - SITE/SAGA (Statins Au Grand AGE-Francia): Cost-effective ratio of statin discontinuation negli anziani --mortality

*Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393:407-15

C'è ancora molto che non sappiamo...

- Molti pazienti nella pratica clinica non sono riconducibili a quelli dei RCT (selezionati, poche co-morbidità, meno intolleranza ai farmaci, più aderenti alle terapie)
- Problemi degli RCT sugli endpoint cumulativi, sulle sub-analisi, e sul fatto che alcuni studi sono stati fatti troppo tempo fa e quindi non riflettono necessariamente la pratica clinica odierna
- Le evidenze per le donne, per i soggetti 75+, e per soggetti non-bianchi sono carenti
- I RCT sono brevi; sconosciuti gli effetti delle statine nell'uso per 20+ anni
- Gli effetti indesiderati delle statine sembrano modesti, ma l'argomento rimane controverso

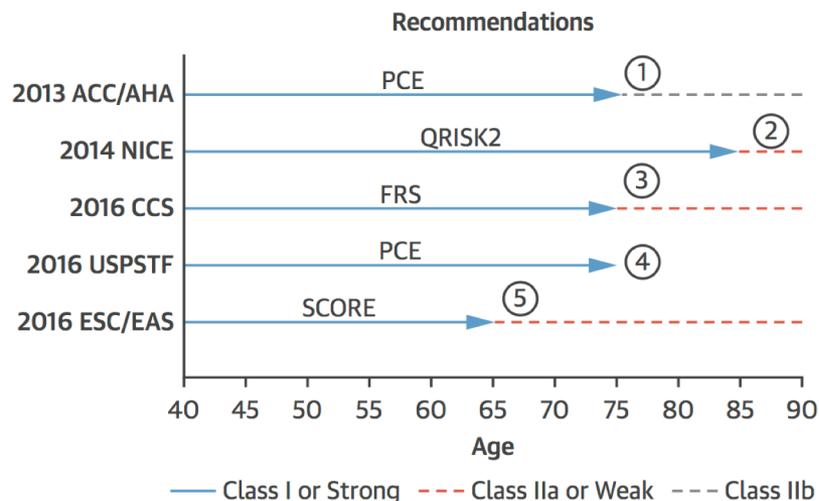
Otto CM. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 2016 Nov 24;355:i6334;

Cheung BMY, Lam KSL. *Lancet*. Never too old for statin treatment? 2019 Feb 2;393(10170):379-380;

Sun X et al. How to Use a Subgroup Analysis. *Users' Guides to the Medical Literature*. 2014 Jan 22-29;311(4):405-11

Le linee guida sulla prevenzione primaria...

FIGURE 1 Recommendations for Primary Prevention With Statins in Apparently Healthy People



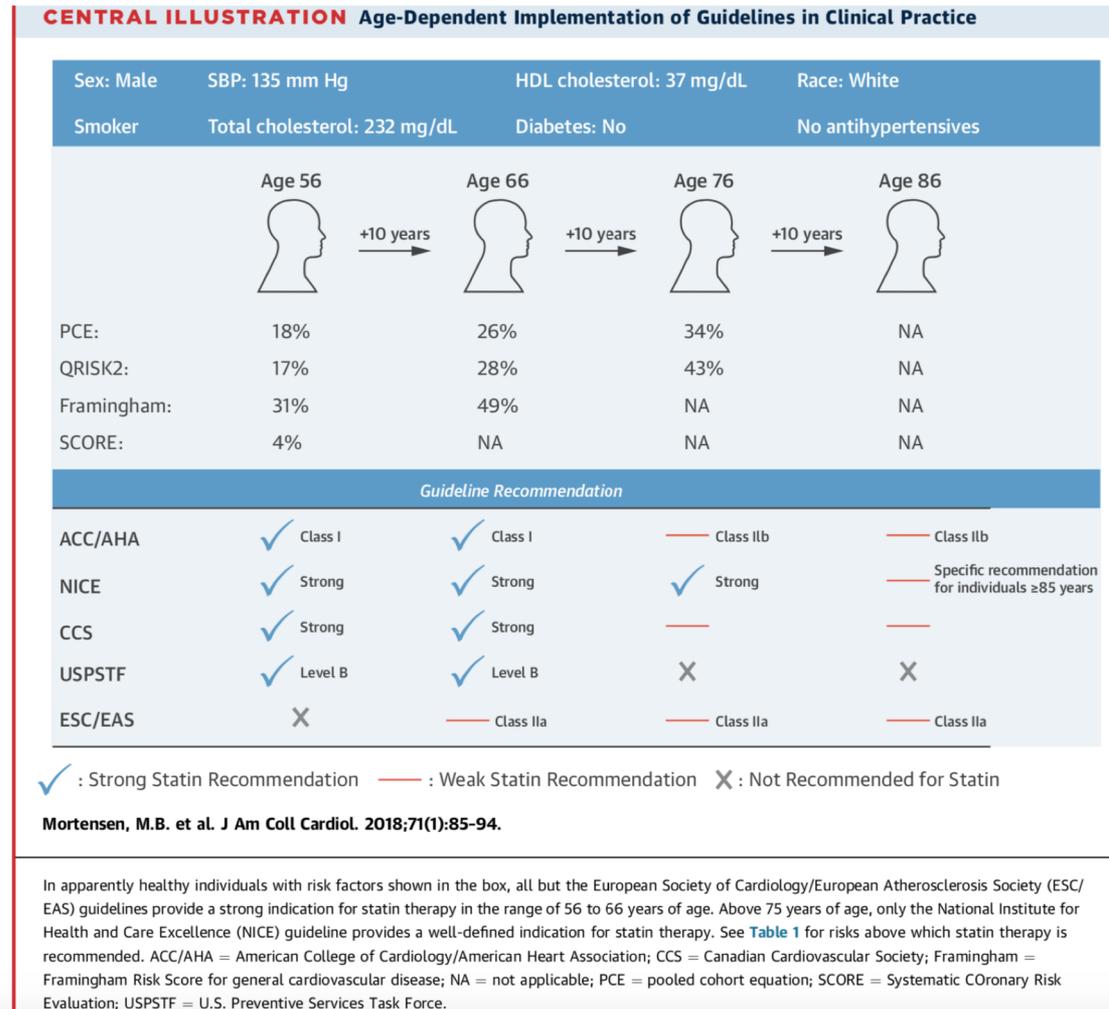
Guideline Recommendations in Elderly

- ① "Statin therapy may be considered in selected individuals" (age >75, Class IIb)
- ② "For people 85 years or older consider atorvastatin 20 mg as statins may be of benefit in reducing the risk of non-fatal myocardial infarction"
- ③ FRS is not well validated beyond age 75, and indications for statins are less well defined in this age group
- ④ There is no recommendation for statins in people >75 years old
- ⑤ SCORE is not applicable beyond age 65, but "statin therapy should be considered in older adults, particularly in the presence of hypertension, smoking, diabetes and dyslipidemia" (Class IIa)

Handling of individuals >65 years of age differs substantially among contemporary European and North American guidelines, partly because of the performance (applicability) of the risk model used. ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; CCS = Canadian Cardiovascular Society; ESC/EAS = European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society; FRS = Framingham Risk Score for general cardiovascular disease; NICE = National Institute for Health and Care Excellence; PCE = pooled cohort equation; SCORE = Systematic COronary Risk Evaluation; USPSTF = U.S. Preventive Services Task Force.

Mortensen MB and Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan 2;71(1):85-94

Applicando le linee guida...



Mortensen MB and Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. J Am Coll Cardiol. 2018 Jan 2;71(1):85-94

Le incertezze delle evidenze possono generare 'overuse' o 'inappropriate use' di statine

- Studio osservazionale di popolazione negli anziani 80+ nella comunità
 - Inclusi 38.268 pazienti soggetti a statine (59.3% donne)
 - 33% per prevenzione primaria e 66% per prevenzione secondaria
 - Secondo i criteri adottati dai ricercatori:
 - Identificati circa 60% dei pazienti come 'overuse'
 - Circa 50% di 'overuse' sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria

Borne E et al. Potential Statin Overuse in Older Patients: A Retrospective Cross-Sectional Study Using French Health Insurance Databases. *Drugs&Aging* 2019 Oct;36(10):947-955.

Scelte terapeutiche...



Welcome to the QRISK[®]-lifetime cardiovascular risk calculator

- Reset
- Information
- Publications
- About
- Copyright
- Contact Us
- Software

About you

Age:

Sex: Male Female

Ethnicity:

Postcode:

Leave blank if unknown

Clinical information -- check those that apply

Diabetic?

Had a heart attack, angina, stroke or TIA?

Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?

Chronic kidney disease (stage 4 or 5)?

Atrial fibrillation?

On blood pressure treatment?

Rheumatoid arthritis?

Modifiable risk factors - leave blank if unknown

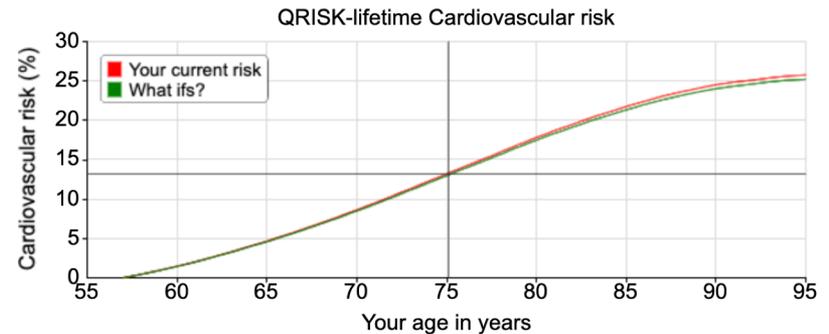
	Current	What if?
Do you smoke?	<input type="text" value="Ex-smoker"/>	<input type="text" value="Ex-smoker"/>
Cholesterol/HDL ratio:	<input type="text" value="3.37"/>	<input type="text" value="3.37"/>
Systolic blood pressure (mmHg):	<input type="text" value="100"/>	<input type="text" value="100"/>
Height (cm):	<input type="text" value="178"/>	<input type="text" value=""/>
Weight (kg):	<input type="text" value="75"/>	<input type="text" value="72"/>

Calculate risk up to years of age.

Your result

Your QRISK-lifetime score

	Current	What if?
Your lifetime risk (i.e. by the time you are 95)	25.8%	25.2%
Your risk up to age 67	6.2%	6.1%



In other words, in a crowd of 100 people like you,

- 6 will develop heart disease or have a stroke/TIA by the time they are 67, and
- 26 will do so by the time they reach 95.

Your score has been calculated using estimated or corrected data, as some information was left blank.

Rischio relativo, rischio assoluto, e Number Needed to Treat (NNT)

- *Rischio CV relativo a 10 anni*
 - 6.2%
- *Riduzione del rischio dovuto a trattamento con statine*
 - 20% (ipotetico)
- *Riduzione rischio CV assoluto*
 - 1.24%
- *NNT (1/Absolute Risk Reduction)*
 - $1/0.0124 = 83$

Scelte terapeutiche...



Welcome to the QRISK[®]-lifetime cardiovascular risk calculator

Reset

Information

Publications

About

Copyright

Contact Us

Software

About you

Age:

Sex: Male Female

Ethnicity:

Leave blank if unknown

Postcode:

Clinical information -- check those that apply

- Diabetic?
- Had a heart attack, angina, stroke or TIA?
- Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?
- Chronic kidney disease (stage 4 or 5)?
- Atrial fibrillation?
- On blood pressure treatment?
- Rheumatoid arthritis?

Modifiable risk factors - leave blank if unknown

	Current	What if?
Do you smoke?	<input type="text" value="Light"/>	<input type="text" value="Ex-smoker"/>
Cholesterol/HDL ratio:	<input type="text" value="3.5"/>	<input type="text" value="3.3"/>
Systolic blood pressure (mmHg):	<input type="text" value="120"/>	<input type="text" value="115"/>
Height (cm):	<input type="text" value="175"/>	
Weight (kg):	<input type="text" value="75"/>	<input type="text" value="72"/>

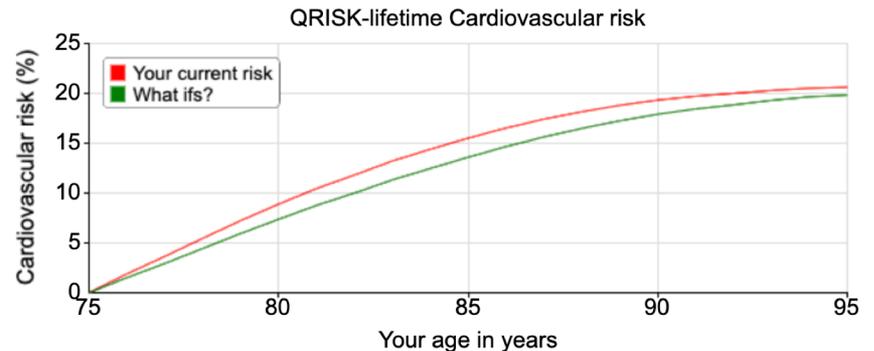
Re-calculate

Calculate risk up to years of age.

Your result

Your QRISK-lifetime score

	Current	What if?
Your lifetime risk (i.e. by the time you are 95)	20.6%	19.8%
Your risk up to age 85	15.5%	13.6%



In other words, in a crowd of 100 people like you,

- 16 will develop heart disease or have a stroke/TIA by the time they are 85, and
- 21 will do so by the time they reach 95.

Your score has been calculated using estimated or corrected data, as some information was left blank.

Rischio relativo, rischio assoluto, e Number Needed to Treat (NNT)

- *Rischio CV relativo a 10 anni*
 - 15.5%
- *Riduzione del rischio dovuto a trattamento con statine*
 - 30% (ipotetico)
- *Riduzione rischio CV assoluto*
 - 4.65%
- *NNT*
 - $1/0.0465 = 21$

Patient empowerment

- WHO definisce *empowerment* come “un processo attraverso il quale i soggetti assumono ***un maggior controllo sulle decisioni e azioni che condizionano la loro salute***”

World Health Organization: A health promotion glossary. Geneva:1998

Cosa costituisce una buona prescrizione?

“Il prescrittore dovrebbe avere 4 obiettivi:
Massimizzare la *effectiveness*;
Minimizzare i rischi;
Minimizzare i costi;
Rispettare le scelte del paziente”

Barber N. What constitutes good prescribing? BMJ 1995;330:923-925

The good physician treats the disease;
the great physician treats the patient who has
the disease

Sir William Osler

Grazie!

