



## Capitolo 4

Razionale farmacologico, approccio terapeutico, nuove strategie e Nota 13

## NOTA 13: quali le novità?

- Visione sempre LDL centrica
- Reintroduzione della carta del rischio per i pazienti ad alto rischio senza patologia conclamata
- Ruolo HDL e Trigliceridi con il ritorno dei fibrati
- **E' stato riconosciuto un ruolo all'ezetimibe, sia in monoterapia (nei pazienti intolleranti alle statine) che in associazione, estemporanea e/o precostituita, ad altre statine per il conseguimento del target terapeutico**

## NOTA 13: quali le novità?

- E' stato eliminato il concetto del trattamenti di terzo livello per ezetimibe
- Sono stati riconosciuti, i risultati conseguiti con simva/eze nello studio SHARP, indicando simvastatina +ezetimibe come farmaco di prima scelta nei pazienti con insufficienza renale cronica (GFR compreso tra 15 e 60 ed LDL > 130 mg/dl)

## Strategie per LDL/non-HDL colesterolo

### Pazienti non a target in terapia con statine

Statine + Ezetimibe

Statine + BAS (Colesevelam)

Statine + Ezetimibe + BAS

**BAS: sequestranti acidi biliari**

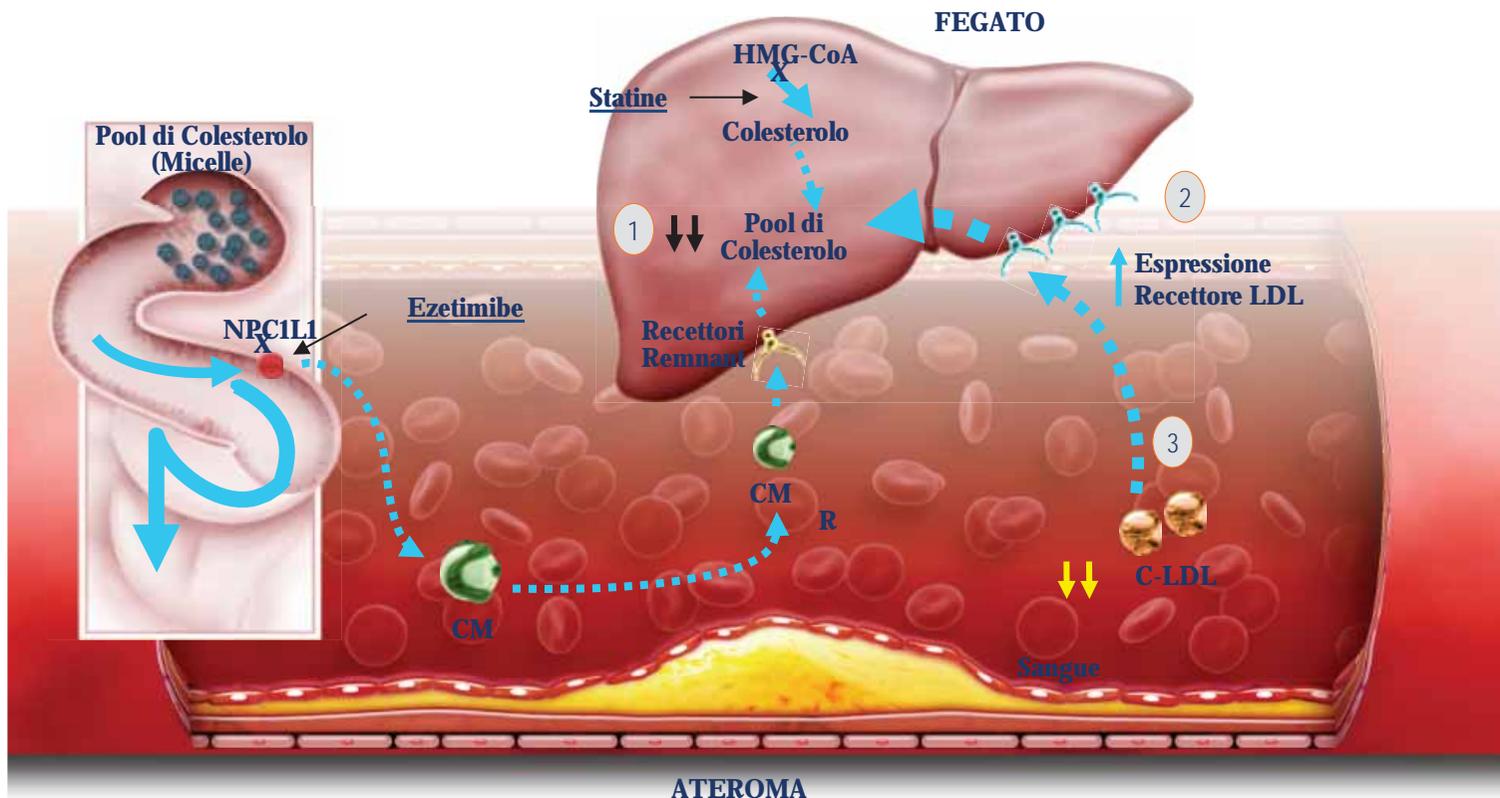
## Razionale farmacologico per la terapia combinata

- Ezetimibe: un meccanismo d'azione (MDA) unico
- La co-somministrazione Eze/simva rappresenta un MDA complementare
- Impatto sul metabolismo lipidico inibendo l'assorbimento e la sintesi di colesterolo

# Ezetimibe e statine hanno un meccanismo d'azione complementare

**Insieme, ezetimibe in combinazione con una statina fornisce:**

- 1 Riduzione di colesterolo epatico
- 2 Aumento dell'espressione del recettore LDL
- 3 Aumentata clearance di C-LDL plasmatico



NPC1L1 = Niemann-Pick C1-like 1; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl acetyl coenzyme A; CMR = chylomicron remnant.  
1. Grigore L et al. Vas Health Risk Manag. 2008;4:267-278.

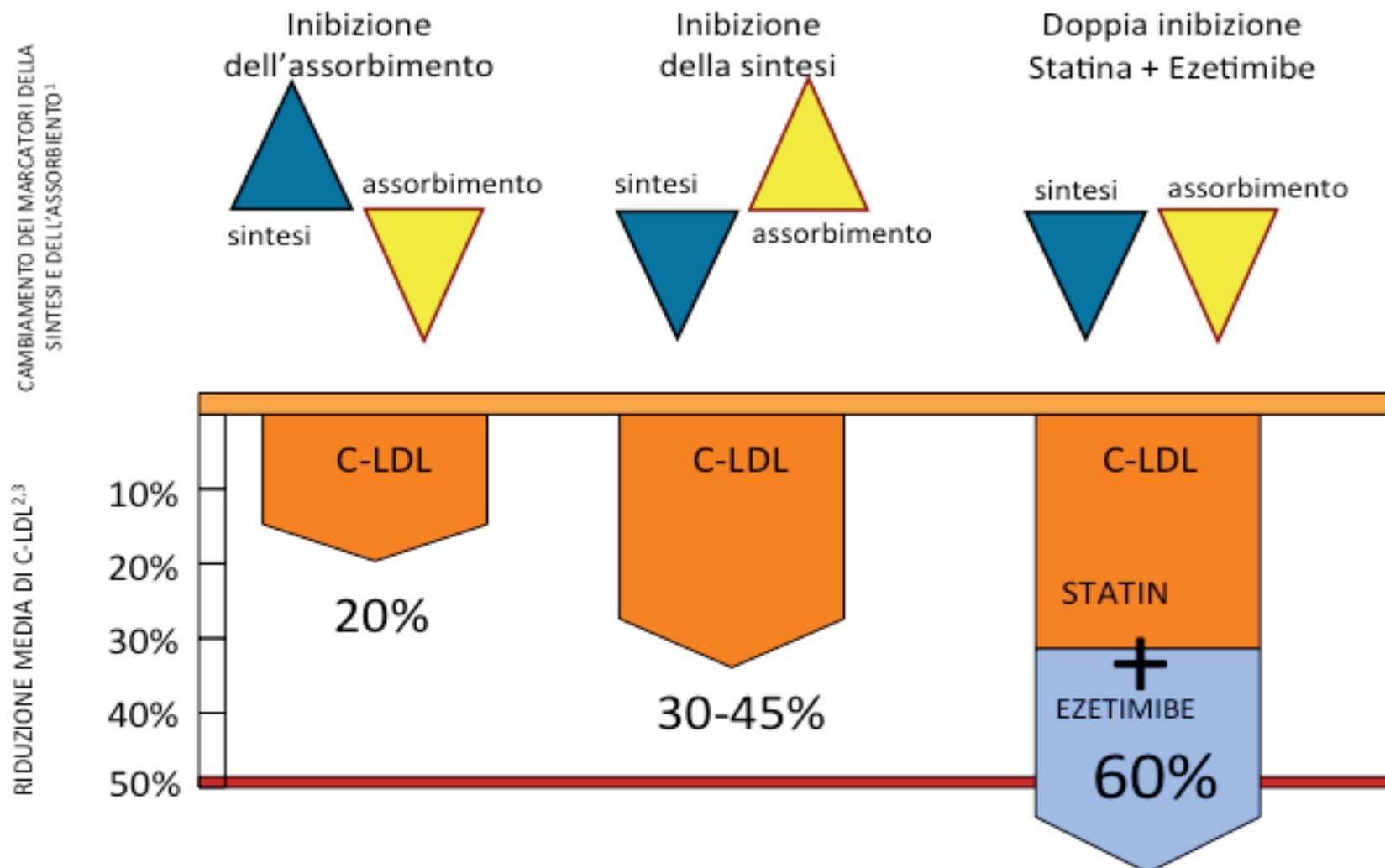
## **Ezetimibe e statine hanno un meccanismo d'azione complementare**

- L'ezetimibe inibisce in modo specifico l'attività della proteina trasportatrice NPC1L1 impedendo così il trasferimento del colesterolo dal lume intestinale all'interno della cellula e favorendone l'escrezione per opera di altri trasportatori.
- Il trattamento con ezetimibe determina per una risposta compensatoria all'inibizione dell'assorbimento, un aumentata sintesi endogena di colesterolo.

## Ezetimibe e statine hanno un meccanismo d'azione complementare

- Sebbene le statine ed ezetimibe hanno un meccanismo d'azione diverso la loro azione farmacologica risulta complementare.
- L'utilizzo della ezetimibe in combinazione con la statina determina una riduzione dei livelli di colesterolo epatico, un aumento dell'espressione del recettore per le LDL negli epatociti ed un aumentata clearance di C-LDL dal circolo.

# Riduzione del C-LDL fino al 60% con la doppia inibizione



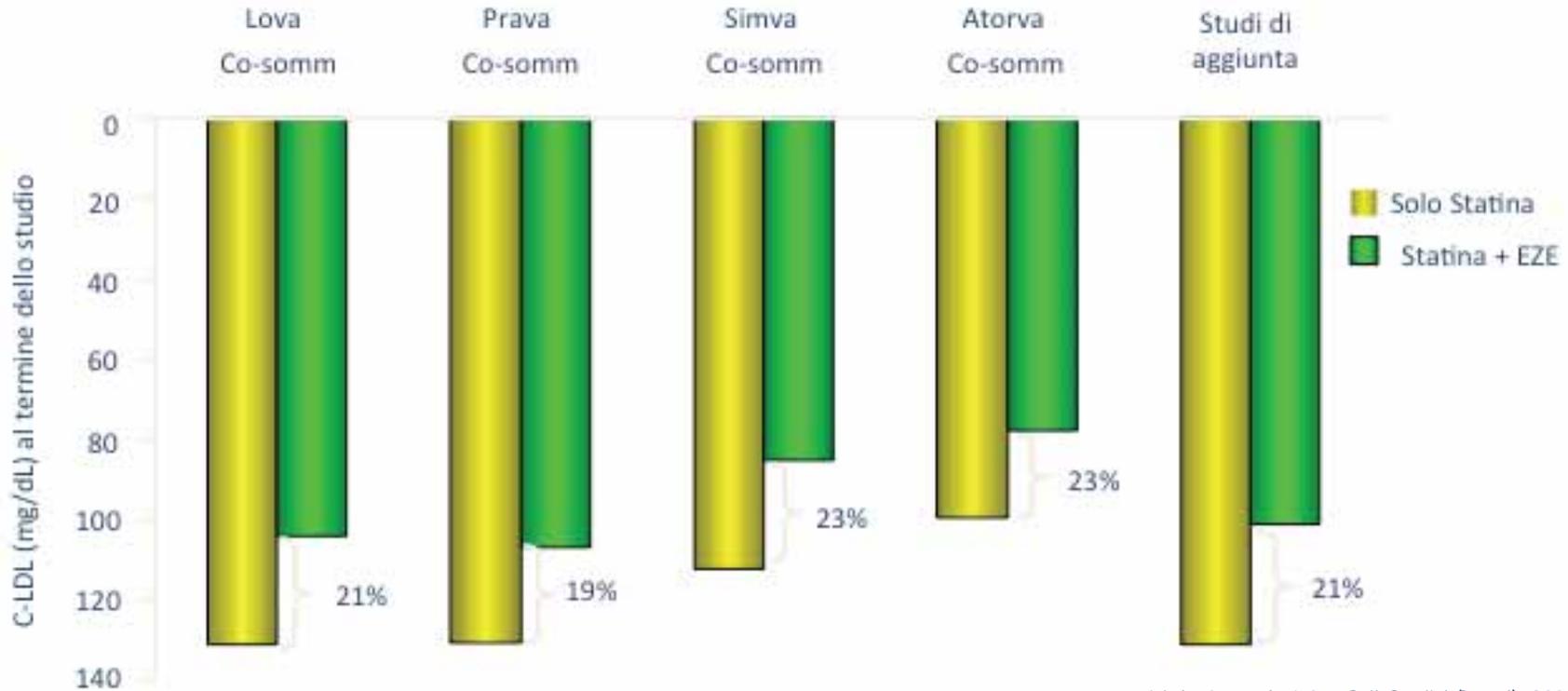
1. Assmann G, et al. J Am Coll Cardiol 2004;43(5, Suppl. 2):A445-A446; 2. Goldberg AC, et al. Mayo Clin Proc. 2004 May;79(5):620-9.; 3. Davidson M et al. J Am Coll Cardiol 2002; 40:2125-34.

## **Riduzione del C-LDL fino al 60% con la doppia inibizione**

- La doppia inibizione, a livello dell'enterocita operata da ezetimibe e a livello dell'epatocita dalla statina, costituisce potenzialmente l'approccio terapeutico ottimale delle dislipidemie proprio per le diverse caratteristiche farmacodinamiche dei due agenti terapeutici e per la selettività della loro azione

# Consistenza degli studi di co-somministrazione

**Ezetimibe riduce di un extra 19%-23% il C-LDL rispetto alla statina in monoterapia**

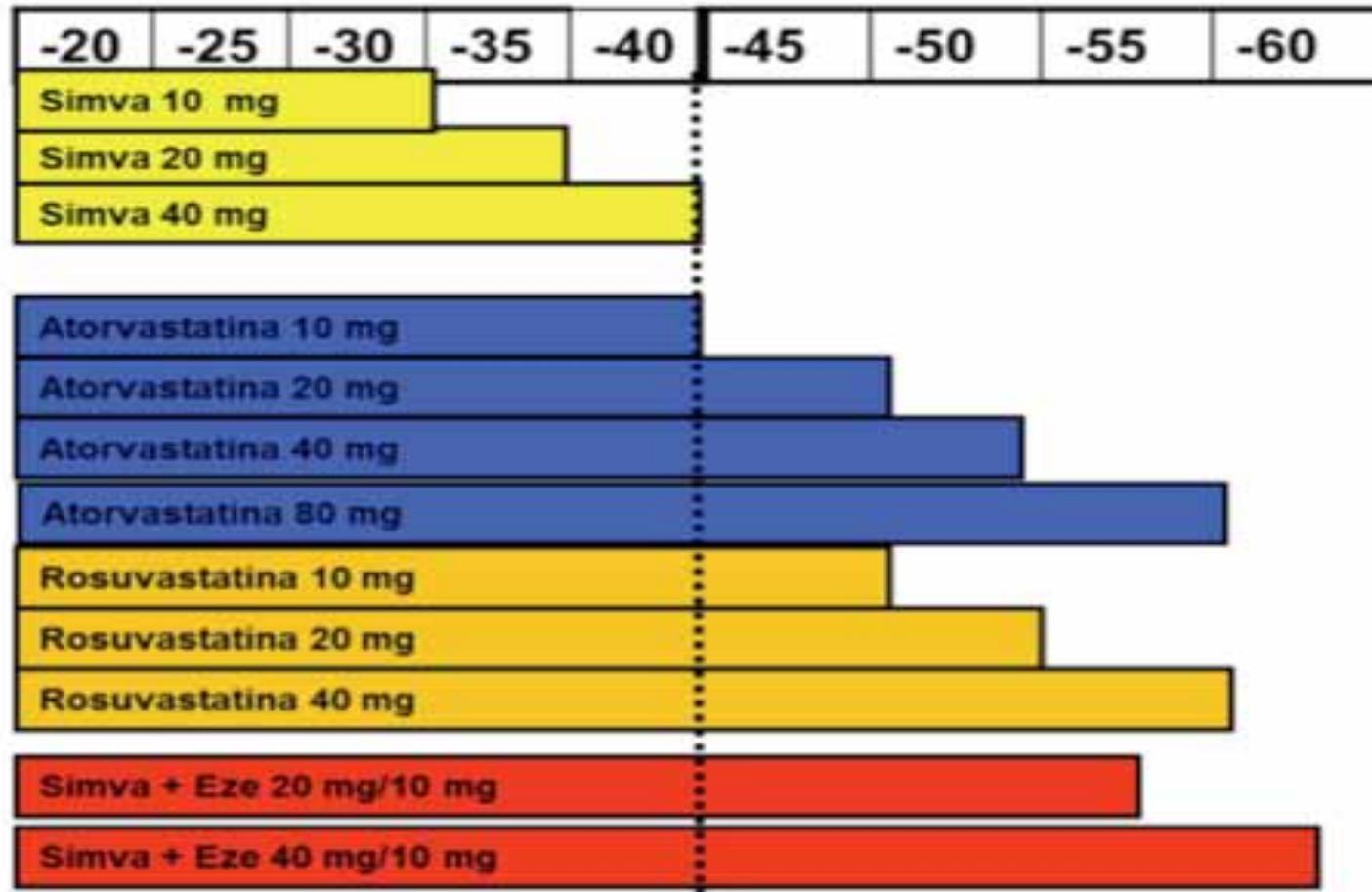


Lipka L, et al. *J Am Coll Cardiol (Suppl)*. 2002.  
Melani L, et al. *J Am Coll Cardiol (Suppl)*. 2002.  
Davidson M, et al. *J Am Coll Cardiol (Suppl)*. 2002.  
Ballantyne C, et al. *J Am Coll Cardiol (Suppl)*. 2002.  
Bays H, et al. *J Am Coll Cardiol (Suppl)*. 2002.

## Consistenza degli studi di co-somministrazione

- Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di ezetimibe 10 mg/die nell'aumentare del 15-26% l'effetto ipolipemizzante di qualsiasi statina. Questo approccio consente di portare e mantenere un maggior numero di pazienti a quei valori soglia LDL raccomandati per un controllo ottimale del rischio CV

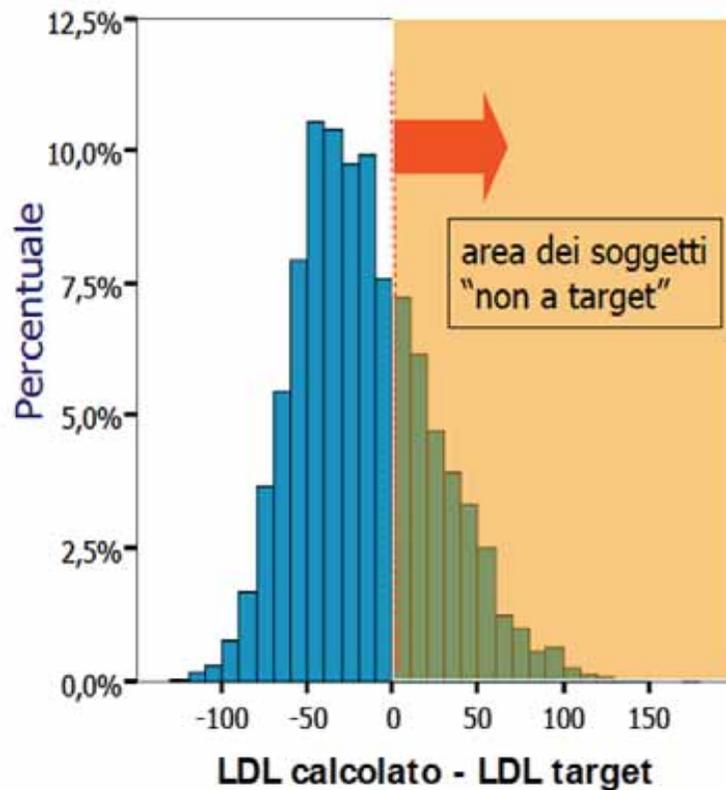
## Quale percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target?



## Quale percentuale di riduzione del C-LDL è necessaria per raggiungere il target?

- In base alla percentuale di riduzione del C-LDL necessaria per raggiungere il target nelle diverse popolazioni di pazienti a rischio cardiovascolare si può scegliere la statina ottimale ed il dosaggio appropriato. Nel grafico è stato anche riportato l'effetto di riduzione percentuale dell'associazione simvastatina ezetimibe che arriva al 60%.

## Quanti pazienti necessitano di un trattamento con statine nei paesi a basso rischio cardiovascolare?

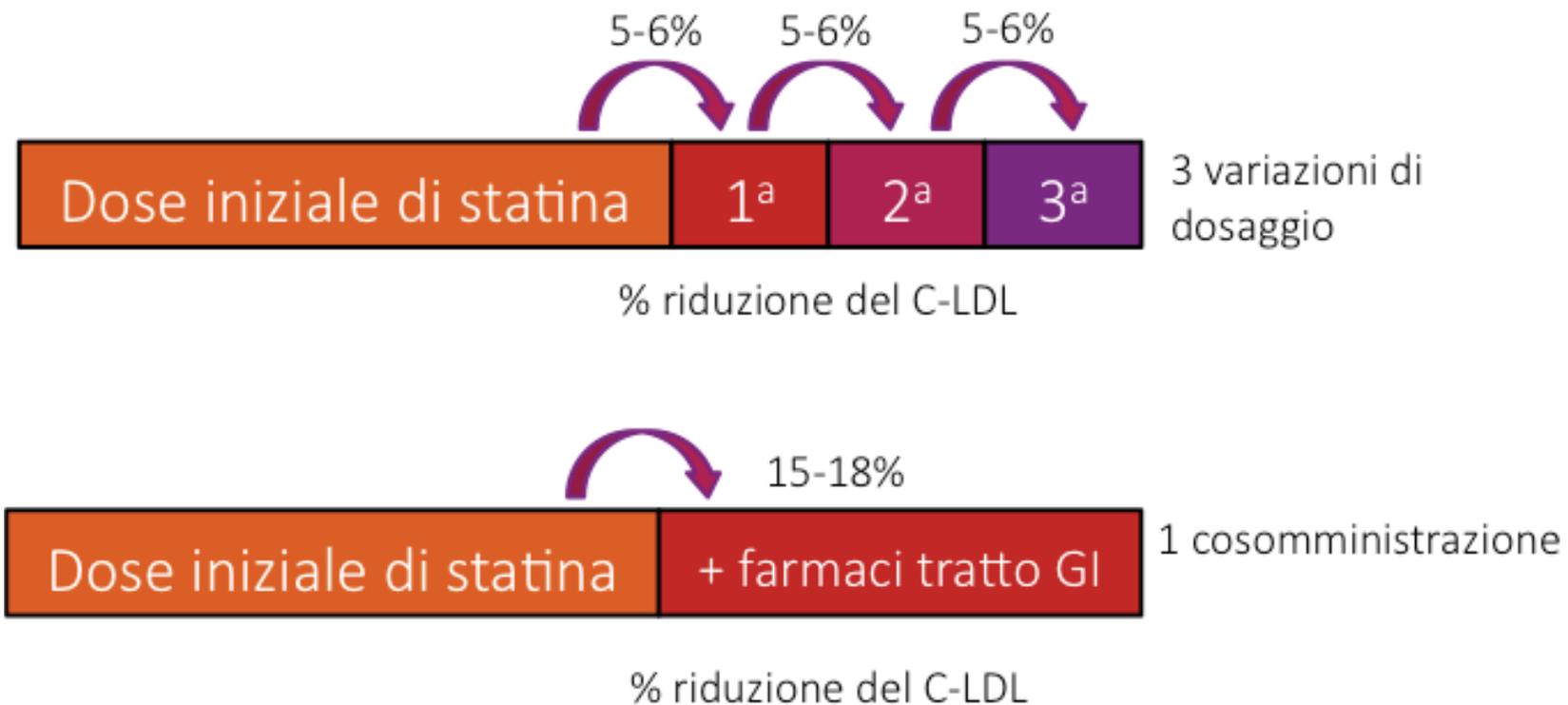


31% non a target:  
42.3% <15% dal target  
44.3% 15-40% dal target  
13.4% > 40% dal target

## Tra i pazienti ad alto o altissimo rischio:

- 1.750.000 necessitano di farmaci in grado di ridurre il C-LDL > 45%
- 1.350.000 necessitano di farmaci in grado di ridurre il C-LDL > 50%

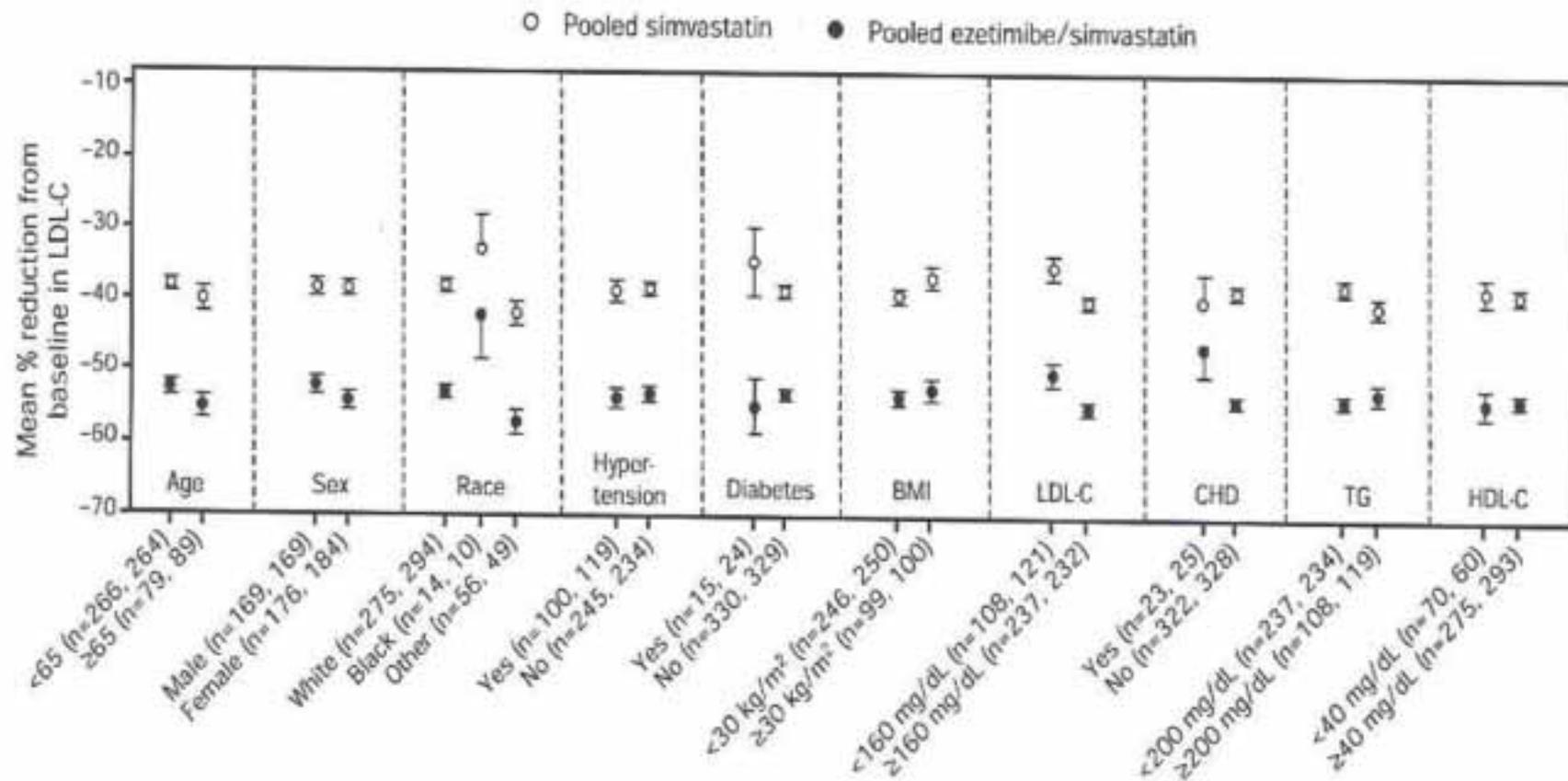
**Titolazione della combinazione statina e farmaci che agiscono a livello del tratto gastrointestinale rispetto a statina in monoterapia per il raggiungimento del target terapeutico**



## **Confronto tra la titolazione della terapia con statina per raggiungere il target rispetto alla combinazione statina ezetimibe**

- La titolazione in monoterapia prevede in alcuni casi fino a tre step di cambiamento di dosaggio per arrivare a target (-15% di C-LDL dalla dose iniziale).
- Nel caso della combinazione con ezetimibe si osserva una riduzione equivalente del 15% di C-LDL in un solo step di variazione di terapia.
- Queste differenze rendono più facile la gestione del paziente e migliorano la compliance.

## Co-somministrazione di Ezetimibe e Simvastatina: % di riduzione di C-LDL in relazione ai parametri basali dei sottogruppi di pazienti



## **Co-somministrazione di Ezetimibe e Simvastatina: % di riduzione di C-LDL in relazione ai parametri basali dei sottogruppi di pazienti**

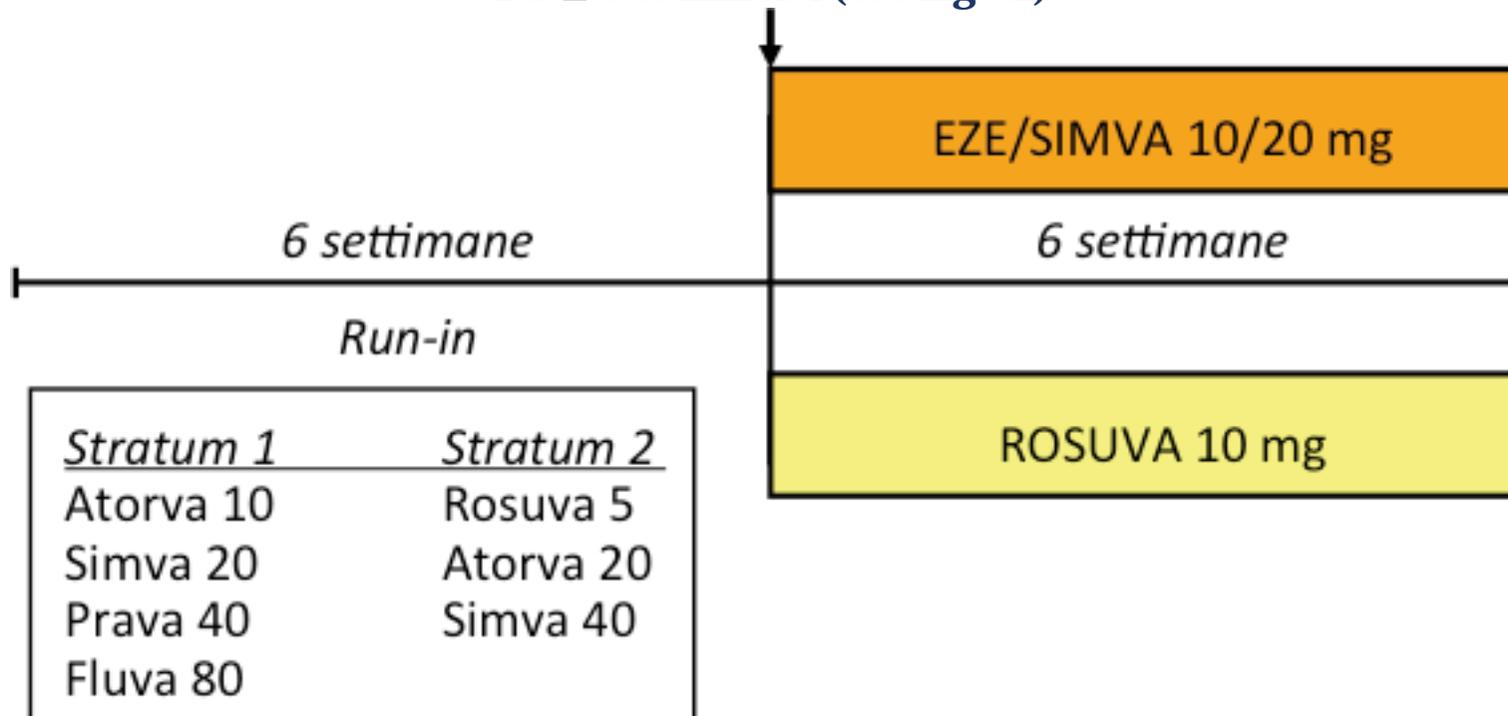
- La diapositiva mostra il beneficio consistente dell'associazione ezetimibe/simvastatina nella riduzione sul C-LDL (15%) nelle diverse tipologie di pazienti studiati (ipertesi, obesi, diabetici, indipendentemente dall'età, sesso, etnia, dislipidemia) e conferma appieno la bontà farmacologica dell'associazione ezetimibe/simvastatina nel controllo ottimale del C-LDL.
- E' importante osservare come in caso di pazienti diabetici si osservi una risposta migliore con associazione ezetimibe simvastatina.

# Studio IN-CROSS: disegno dello studio

STUDIO MULTICENTRICO, RANDOMIZZATO, DOPPIO CIECO A GRUPPI PARALLELI

- ✓ 618 pazienti ad alto rischio
- ✓ non a target in trattamento con statina

**C-LDL  $\geq$  2.59 mmol/l (100 mg/dl),  $\leq$  4.14 mmol/l (160 mg/dl)**  
**TG  $\leq$  3.96 mmol/l (350 mg/dl)**



## Studio IN-CROSS: disegno dello studio

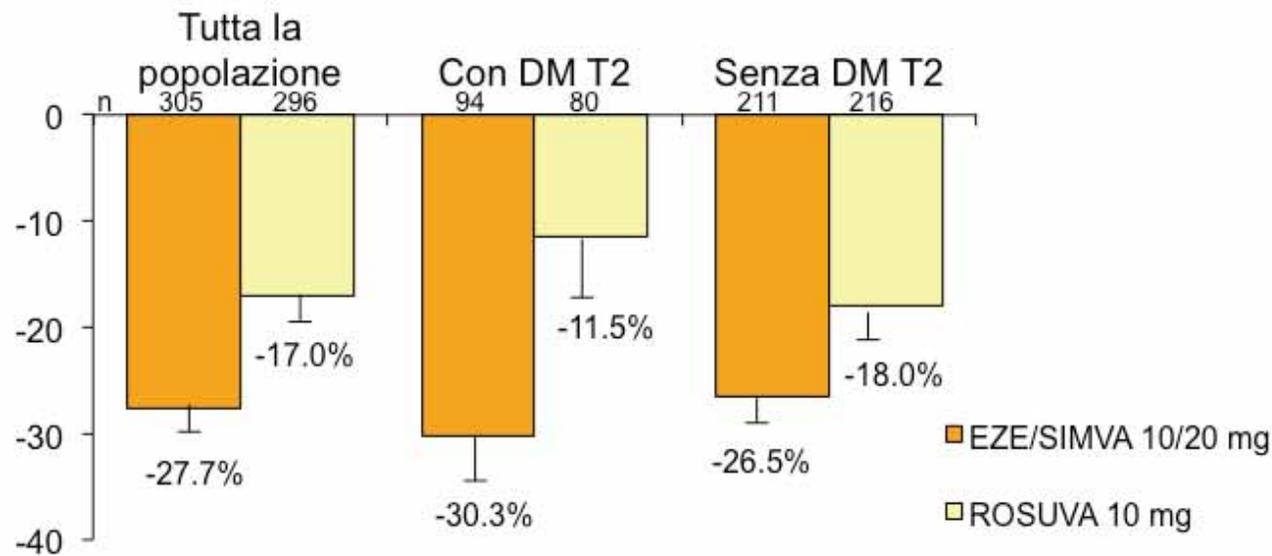
- Lo studio IN-CROSS è stato ideato per valutare l'efficacia del cambiamento dalla monoterapia con statina alla combinazione ezetimibe/simvastatina (EZE/SIMVA) 10/20 mg vs. rosuvastatina (ROSUVA) 10 mg.

# Studio IN-CROSS: end-point primari in pazienti con e senza diabete di tipo 2



## VARIAZIONE % MEDIA DAL BASALE DI C-LDL

Variazione % media dal basale (ES)



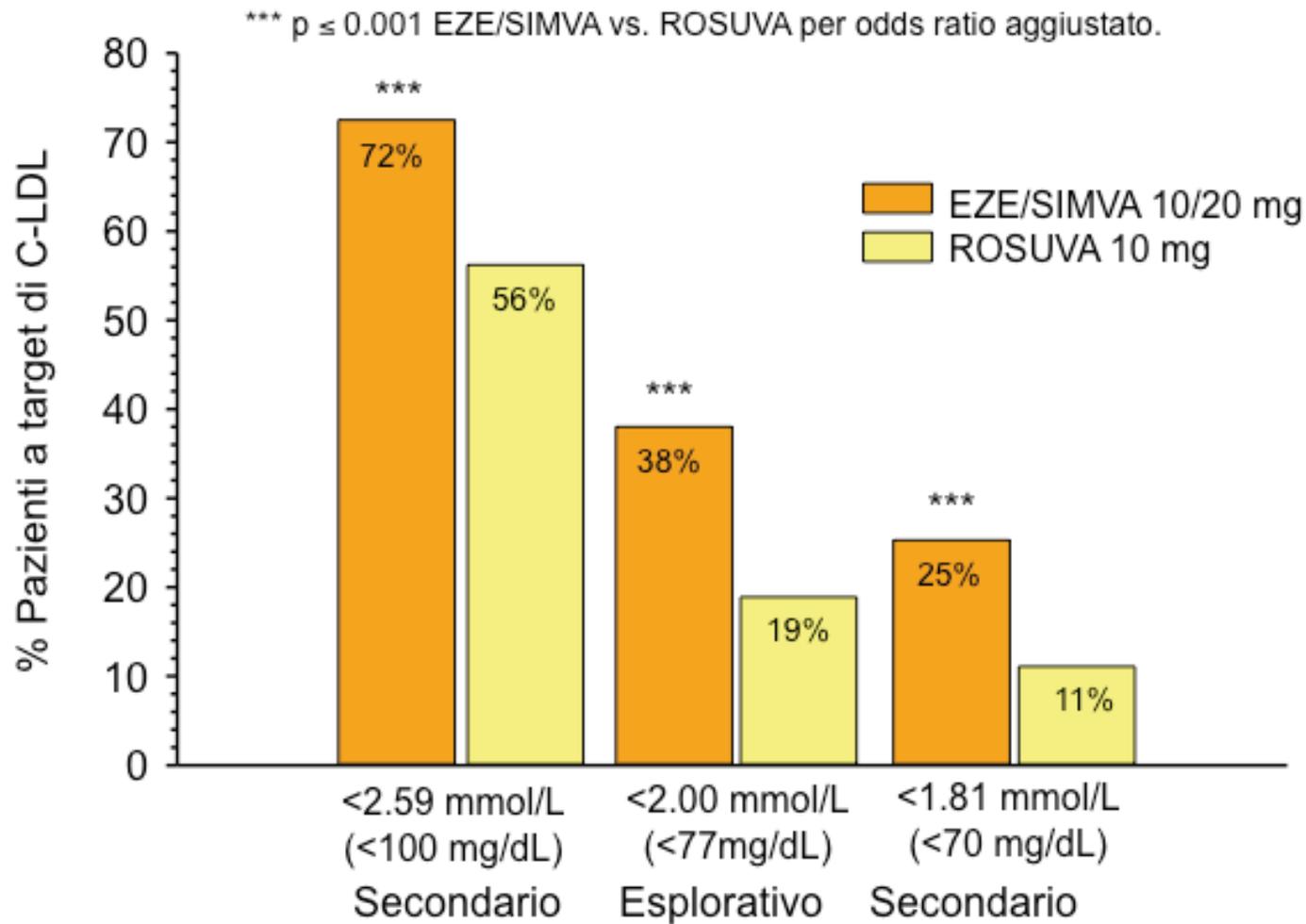
$p < 0.001$

trattamento per interazione tra sottogruppi valore di  $p = 0.015$

## Studio IN-CROSS: end-point primari in pazienti con e senza diabete di tipo 2

- L'associazione EZE/SIMVA 10/20 mg ha prodotto un riduzione più significativa del C-LDL, del colesterolo totale del C-HDL e della apoB con un profilo simile di sicurezza rispetto a Rosuvastatina 10 mg. Questo effetto è riscontrabile anche nei pazienti con diabete di tipo 2

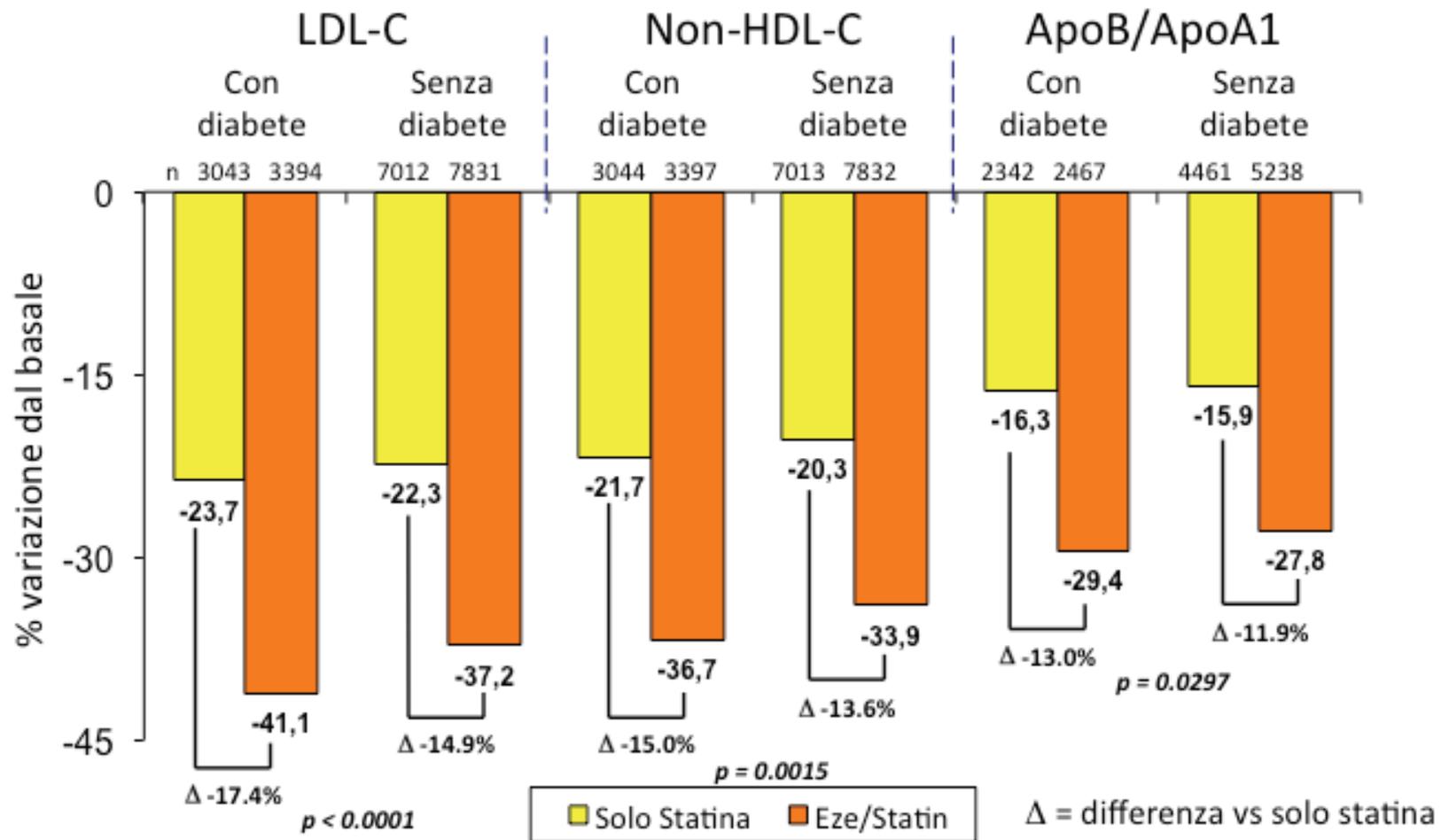
# Studio IN-CROSS: % di pazienti a target di C-LDL a fine studio



## Studio IN-CROSS: % di pazienti a target di C-LDL a fine studio

- Un numero maggiore di pazienti hanno raggiunto i livelli di C-LDL < 2.59 mmol/l (73% vs. 56%), < 2.00 mmol/l (38% vs. 19%) e < 1.81 mmol/l (25% vs. 11%) con EZE/SIMVA rispetto a ROSUVA ( $p \leq 0.001$ ).

## Analisi complessiva di 27 trial clinici di confronto di efficacia di terapia Eze/Statine vs Statine in pazienti con o senza diabete



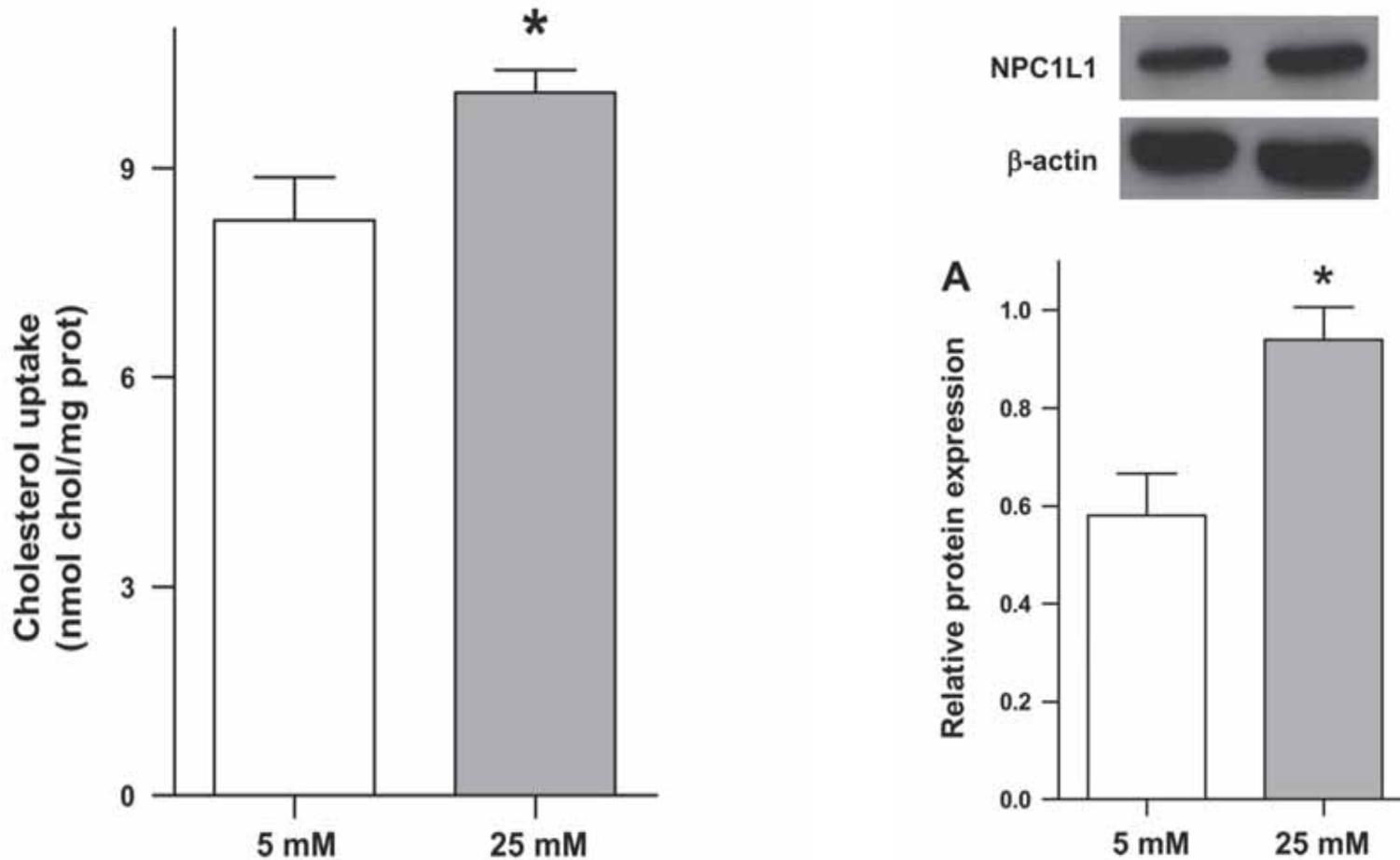
## Analisi retrospettiva

- Questa analisi retrospettiva ha messo a confronto l'efficacia ipolipidemizzante e la sicurezza dell'associazione ezetimibe 10 mg più statina (EZE/statina) vs. statina in monoterapia in pazienti ipercolesterolemici con o senza diabete.
- L'associazione EZE/statina si è dimostrata più efficace della statina in monoterapia nel migliorare il C-LDL, il colesterolo totale, il C-HDL, i trigliceridi, il non-HDL-C, l'apo B e la hs-CRP in entrambi i gruppi con e senza diabete. Pazienti con diabete raggiungono una riduzione maggiore del C-LDL, TC e non-HDL-C rispetto ai pazienti non-diabetici. Incidenza di eventi avversi o livelli elevati di creatina chinasi erano simili tra i diversi gruppi.

## Perchè il paziente diabetico potrebbe rispondere meglio alla terapia ezetimibe/statina?

- L'espressione di mRNA di **NPC1L1** è aumentata mentre si riduce quella di **ABCG5** e **G8** sia in modelli animali di diabete sia in pazienti con diabete di tipo 2 (*Lally et al. Metabolism 2007; 56: 430-438 - Lally et al. Diabetologia 2007; 50: 217-219*)
- L'iperglicemia aumenta l'espressione proteica di **NPC1L1** in cellule in coltura (*Ravid et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2008; 295: G873-G885*)

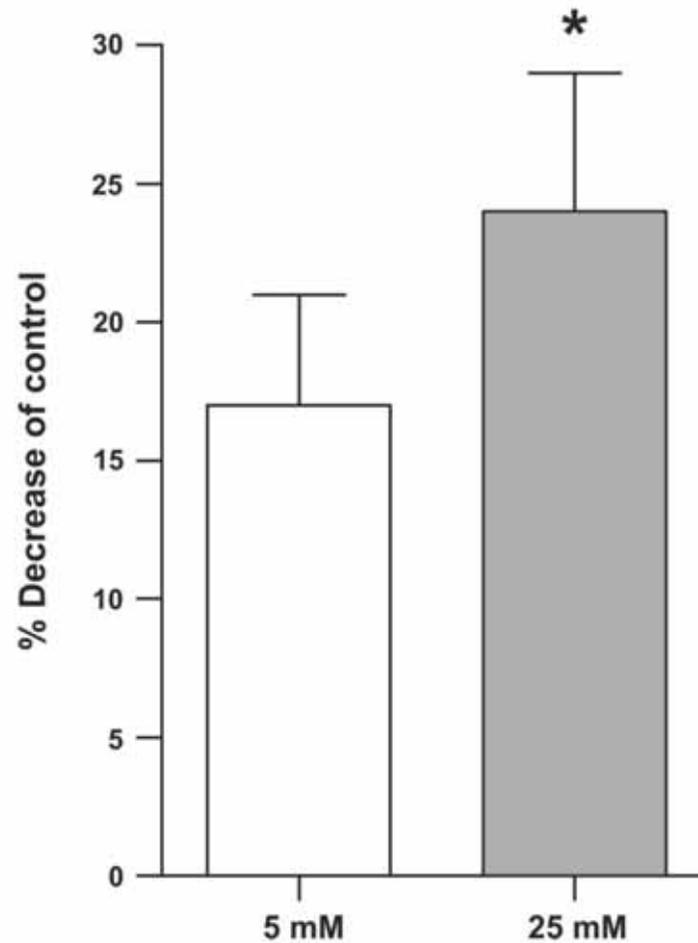
## Effetto della concentrazione di glucosio sulla captazione di colesterolo e sull'espressione di NPC1L1 in cellule intestinali



## **Effetto della concentrazione di glucosio sulla captazione di colesterolo e sull'espressione di NPC1L1 in cellule intestinali**

- I livelli di NPC1L1 in cellule intestinali in coltura aumenta in risposta al glucosio, questo comporta una maggiore captazione di colesterolo.
- Nel paziente diabetico si potrebbe verificare una situazione analoga con una maggiore attività farmacologica da parte di ezetimibe che lega appunto il NPC1L1

# Interferenza di ezetimibe sulla captazione di colesterolo in presenza di glucosio



## **Interferenza di ezetimibe sulla captazione di colesterolo in presenza di glucosio**

- Sempre in cellule in coltura ezetimibe si dimostra più efficace nell'inibire la captazione di colesterolo in presenza di elevati livelli di glucosio rispetto a livelli basali.
- Questa maggiore efficacia farmacologica di ezetimibe è probabilmente ascrivibile all'aumentato livello di espressione di NPC1L1.

## **NOTA 13: approfondimenti e basi teoriche della nota**

- La nota 13 ha riconsiderato, su aggiornate basi farmacoterapeutiche, il ruolo dell'associazione tra ezetimibe e statine; infatti l'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento del colesterolo e che, utilizzato in monoterapia, riduce i livelli di LDL-C dal 15% al 22% dei valori di base.
- Mentre il ruolo dell'ezetimibe in monoterapia nei pazienti con elevati livelli di LDL-C è, perciò, molto limitato, l'azione dell'ezetimibe è complementare a quella delle statine; infatti le statine che riducono la biosintesi del colesterolo, tendono ad aumentare il suo assorbimento a livello intestinale; l'ezetimibe che inibisce l'assorbimento intestinale di colesterolo tende ad aumentare la sua biosintesi a livello epatico.

## **NOTA 13: approfondimenti e basi teoriche della nota**

- Per questo motivo, l'ezetimibe in associazione a una statina può determinare una ulteriore riduzione di LDL-C (indipendentemente dalla statina utilizzata e dalla sua posologia) del 15%-20%.
- Quindi, l'associazione tra ezetimibe e statine sia in forma precostituita che estemporanea è utile e rimborsata dal SSN solo nei pazienti nei quali le statine a dose considerata ottimale non consentono di raggiungere il target terapeutico.
- Nei pazienti che siano intolleranti alle statine è altresì ammessa, a carico del SSN, la monoterapia con ezetimibe.

## **NOTA 13: quali le novità?**

- Visione sempre LDL centrica
- Reintroduzione della carta del rischio per i pazienti ad alto rischio senza patologia conclamata
- Ruolo HDL e Trigliceridi con il ritorno dei fibrati
- E' stato riconosciuto un ruolo all'ezetimibe, sia in monoterapia (nei pazienti intolleranti alle statine) che in associazione, estemporanea e/o precostituita, ad altre statine per il conseguimento del target terapeutico

## **NOTA 13: quali le novità?**

- **E' stato eliminato il concetto del trattamenti di terzo livello per ezetimibe**
- **Sono stati riconosciuti, i risultati conseguiti con simva/eze nello studio SHARP, indicando simvastatina+ezetimibe come farmaco di prima scelta nei pazienti con insufficienza renale cronica (GFR compreso tra 15 e 60 ed LDL > 130 mg/dl)**

## **Studio SHARP: Razionale**

*(CTT Collaborators Lancet 2012 Aug 11;380(9841):581-90)*

- Rischio di eventi vascolari è elevato in pazienti con patologia renale cronica
- La mancanza di una chiara associazione tra i livelli di colesterolo e il rischio di patologia vascolare
- Il “pattern” di patologia vascolare è atipico, con una gran parte di questa non-aterosclerotica
- Studi precedenti con terapia ipolipidemizzante in pazienti con patologia renale cronica sono stati inconclusivi

## Studio SHARP: Razionale

*(CTT Collaborators Lancet 2012 Aug 11;380(9841):581-90)*

- **The Study of Heart and Renal Protection (SHARP):** trial randomizzato verso placebo per valutare l'effetto ipocolesterolemizzante con simvastatina ed ezetimibe in pazienti con insufficienza renale cronica

## Eventi cardiovascolari e renali in pazienti con patologia renale cronica con e senza diabete

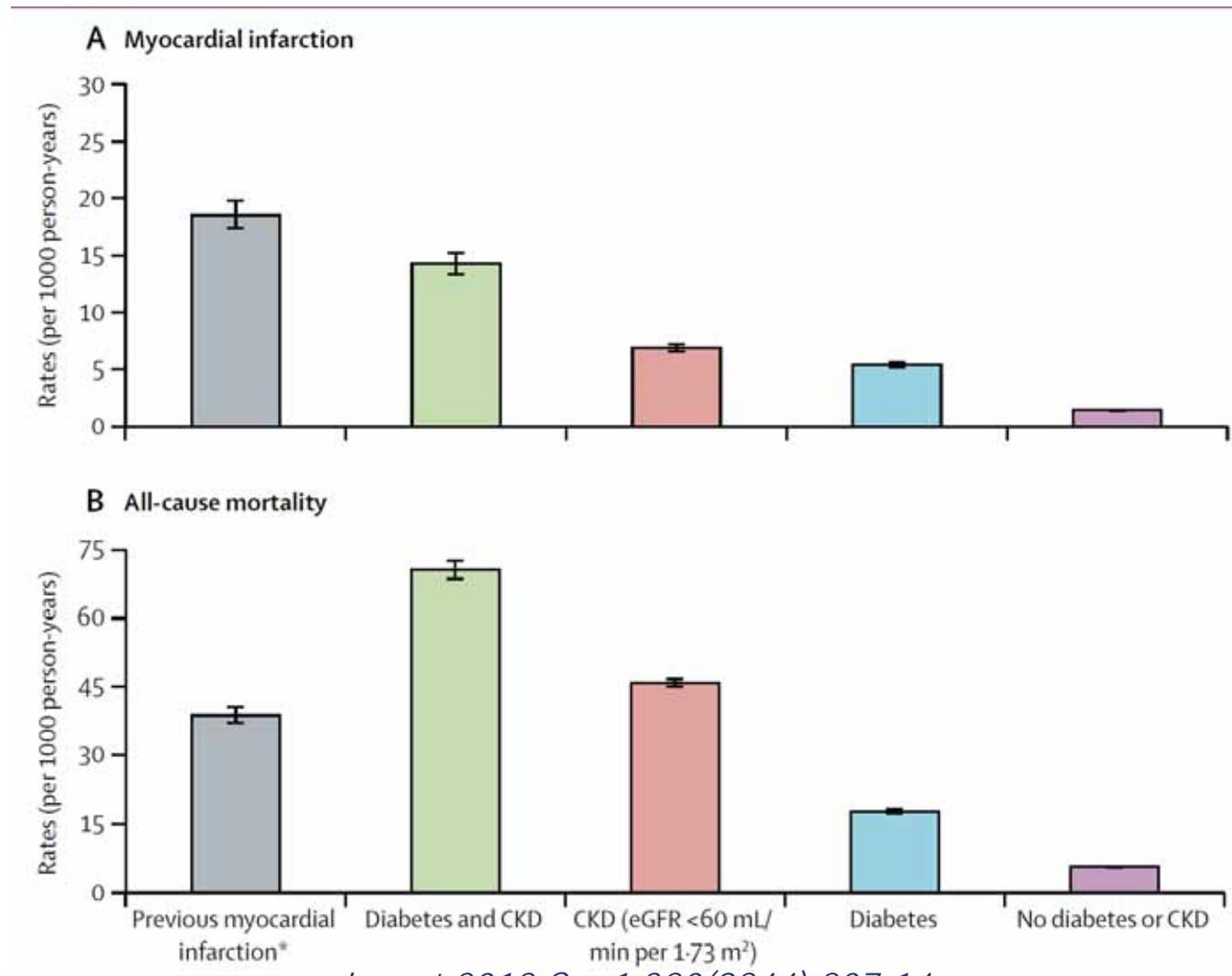


Events per 100 patient-years	No DM No CKD	DM No CKD	No DM CKD	DM CKD
MI/CVA/TIA/PVD	14.1	25.3	35.7	49.1
Congestive heart failure	8.6	18.5	30.7	52.3
ESRD therapy	0.04	0.2	1.6	3.4
Death	5.5	8.1	17.7	19.9

## Eventi cardiovascolari e renali in pazienti con patologia renale cronica con e senza diabete

- E' noto da molti anni che la malattia renale cronica comporta un drammatico aumento del rischio cardiovascolare. Questo fenomeno è già significativo quando il danno renale è di modesta entità ma accresce in modo esponenziale negli stadi più severi di danno renale.
- La coesistenza di fattori di rischio tradizionali come l'ipertensione e la dislipidemia, e altri strettamente dipendenti dalla riduzione del filtrato glomerulare quali ad esempio l'anemia, l'iperparatiroidismo secondario, il sovraccarico di volume, le alterazioni elettrolitiche, l'infiammazione subclinica e la disfunzione endoteliale, rende ragione dell'eccesso di morbilità e mortalità CV osservata nei pazienti nefropatici.
- In pazienti affetti da diabete ed insufficienza renale cronica l'incidenza del rischio cardiovascolare è ulteriormente aumentato.

# Incidenza non aggiustata dei risultati clinici per ciascun gruppo di rischio



*Lancet 2012 Sep 1;380(9844):807-14*

## Incidenza non aggiustata dei risultati clinici per ciascun gruppo di rischio

- Uno studio su una coorte di popolazione con un follow up di 48 mesi ha permesso di valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti con insufficienza renale cronica. Il tasso di incidenza di infarto miocardico nei pazienti con diabete è risultato inferiore rispetto a quelli con insufficienza renale cronica definita come GFR inferiore a 45 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup> e proteinuria grave.
- Queste evidenze suggeriscono che la patologia renale debba essere aggiunta alla lista dei criteri che definiscono le persone a più alto rischio di eventi coronarici futuri.

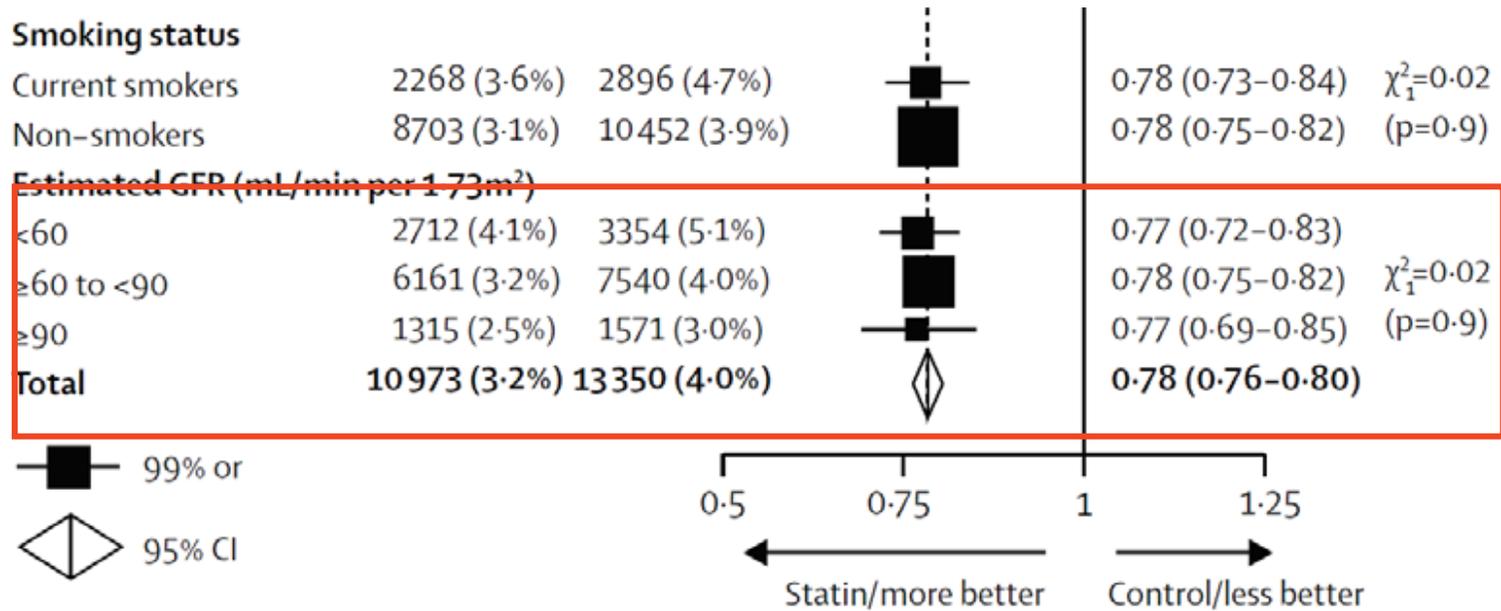
## Effetti sugli eventi vascolari maggiori per 1.0 mmol/L di riduzione del colesterolo LDL in base ai fattori prognostici basali (parte 1)

	Events (% per annum)		RR (CI) per 1 mmol/L reduction in LDL-C	Heterogeneity/trend test
	Statin/more	Control/less		
<b>Previous vascular disease</b>				
CHD	8395 (4.5%)	10123 (5.6%)	0.79 (0.76-0.82)	$\chi^2_2=2.28$ (p=0.3)
Non-CHD vascular	674 (3.1%)	802 (3.7%)	0.81 (0.71-0.92)	
None	1904 (1.4%)	2425 (1.8%)	0.75 (0.69-0.82)	
<b>Diabetes</b>				
Type 1 diabetes	145 (4.5%)	192 (6.0%)	0.77 (0.58-1.01)	$\chi^2_2=0.41$ (p=0.8)
Type 2 diabetes	2494 (4.2%)	2920 (5.1%)	0.80 (0.74-0.86)	
No diabetes	8272 (3.2%)	10163 (4.0%)	0.78 (0.75-0.81)	
<b>Sex</b>				
Male	8712 (3.5%)	10725 (4.4%)	0.77 (0.74-0.80)	$\chi^2_1=4.13$ (p=0.04)
Female	2261 (2.5%)	2625 (2.9%)	0.83 (0.76-0.90)	
<b>Age (years)</b>				
≤65	6056 (2.9%)	7455 (3.6%)	0.78 (0.75-0.82)	$\chi^2_1=0.70$ (p=0.4)
>65 to ≤75	4032 (3.7%)	4908 (4.6%)	0.78 (0.74-0.83)	
>75	885 (4.8%)	987 (5.4%)	0.84 (0.73-0.97)	

## Effetti sugli eventi vascolari maggiori per 1.0 mmol/L di riduzione del colesterolo LDL in base ai fattori prognostici basali (parte 2)

<b>Treated hypertension</b>					
Yes	6176 (3.7%)	7350 (4.5%)		0.80 (0.76-0.84)	$\chi^2_1=2.67$ (p=0.1)
No	4543 (2.7%)	5707 (3.5%)		0.76 (0.72-0.80)	
<b>Systolic blood pressure (mm Hg)</b>					
<140	5470 (3.2%)	6500 (3.8%)		0.80 (0.77-0.85)	$\chi^2_1=1.19$ (p=0.3)
≥140 to <160	3145 (3.0%)	4049 (3.9%)		0.75 (0.70-0.80)	
≥160	2067 (3.6%)	2473 (4.5%)		0.79 (0.73-0.85)	
<b>Diastolic blood pressure (mm Hg)</b>					
<80	4558 (3.5%)	5306 (4.2%)		0.81 (0.76-0.85)	$\chi^2_1=2.01$ (p=0.2)
≥80 to <90	3670 (3.0%)	4587 (3.8%)		0.77 (0.73-0.82)	
≥90	2452 (3.0%)	3128 (3.9%)		0.77 (0.72-0.82)	
<b>Body-mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<25	3030 (3.0%)	3688 (3.7%)		0.79 (0.74-0.84)	$\chi^2_1=0.10$ (p=0.8)
≥25 to <30	5033 (3.3%)	6125 (4.1%)		0.78 (0.74-0.82)	
≥30	2732 (3.3%)	3331 (4.1%)		0.78 (0.73-0.84)	
<b>HDL cholesterol (mmol/L)</b>					
≤1.0	5032 (4.0%)	6165 (5.0%)		0.78 (0.75-0.82)	$\chi^2_1=0.15$ (p=0.7)
>1.0 to ≤ 1.3	3656 (3.1%)	4452 (3.9%)		0.77 (0.73-0.82)	
>1.3	2199 (2.4%)	2633 (2.9%)		0.80 (0.74-0.87)	

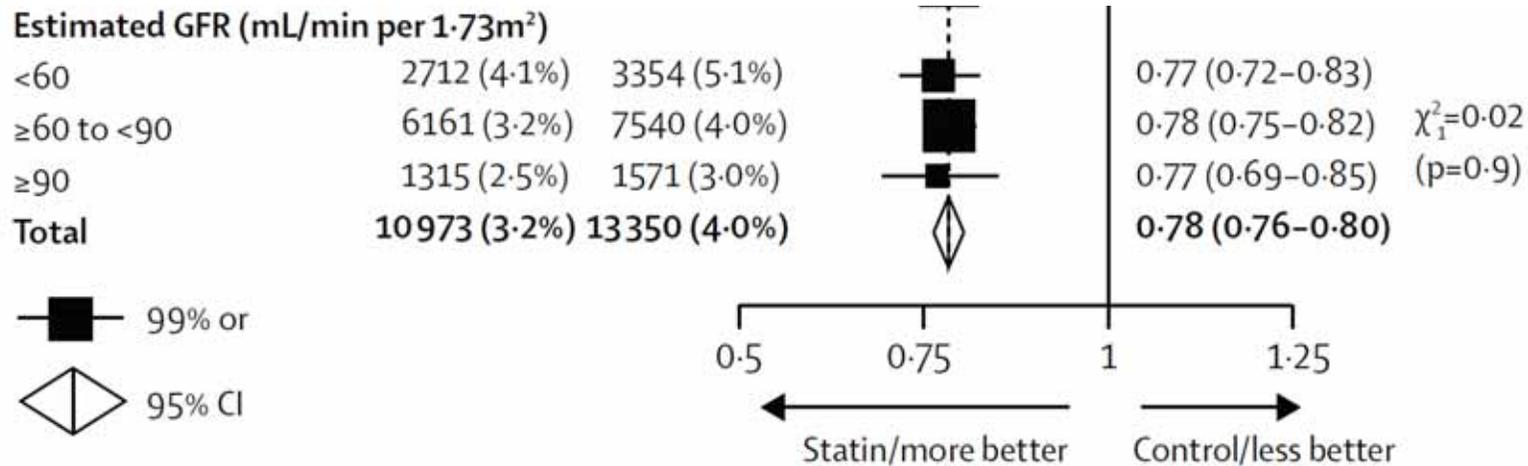
## Effetti sugli eventi vascolari maggiori per 1.0 mmol/L di riduzione del colesterolo LDL in base ai fattori prognostici basali (parte 3)



La riduzione del C-LDL di 1.0 mmol/L determina un miglioramento del rischio cardiovascolare sia nei pazienti diabetici sia in quelli con insufficienza renale cronica

## Effetti sugli eventi vascolari maggiori per 1.0 mmol/L di riduzione del colesterolo LDL in base alla GFR stimata

**L'utilizzo di statine porta ad una protezione cardiovascolare simile sia in pazienti con insufficienza renale cronica sia in pazienti che funzionalità renale non compromessa**

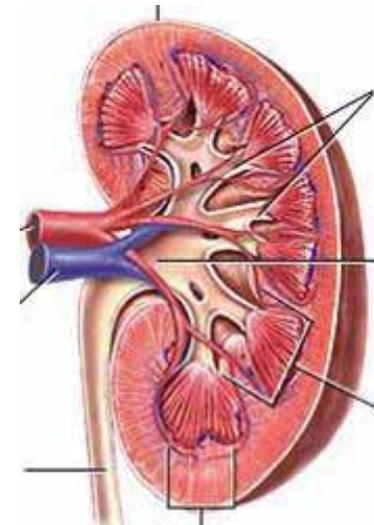


# Lo studio SHARP (Study of Heart And Renal Protection)



**Study of Heart and Renal Protection (SHARP):  
Randomized trial to assess the effects of lowering  
low-density lipoprotein cholesterol among 9,438  
patients with chronic kidney disease**

SHARP Collaborative Group



## **Lo studio SHARP (Study of Heart And Renal Protection)**

- Nello studio SHARP sono stati arruolati 9.438 pazienti con malattia renale cronica a diversi stadi (sia in trattamento dialitico o in trattamento conservativo), senza storia di infarto miocardico o rivascolarizzazione miocardica e senza indicazione assoluta al trattamento ipolipemizzante.
- L'end-point primario era la riduzione degli eventi aterosclerotici maggiori (morte coronarica, infarto miocardico, ictus non emorragico o rivascolarizzazione); tra gli end-point secondari vi erano alcuni eventi vascolari e la progressione del danno renale.

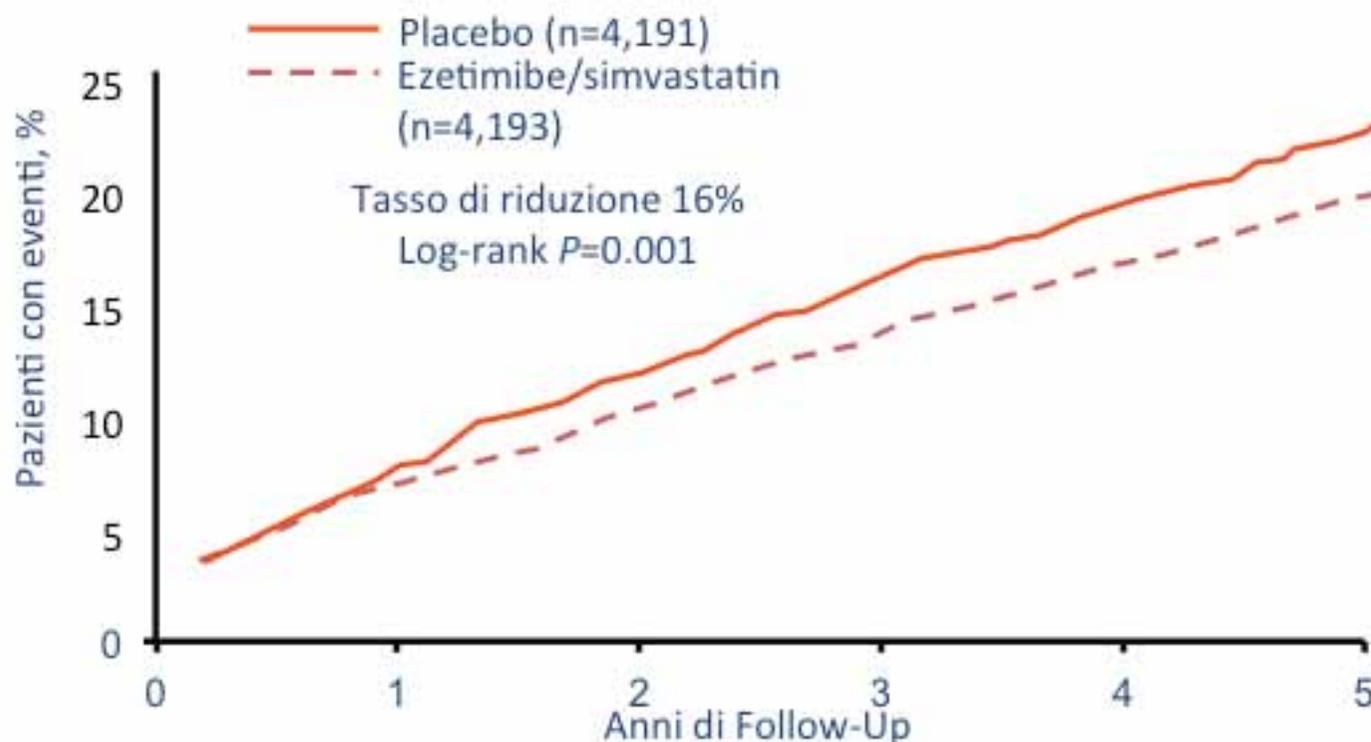
## SHARP: caratteristiche al basale

Caratteristica	Media (DS) o %
Età	62 (12)
Uomini	63%
BP Sistolica (mm Hg)	139 (22)
BP Diastolica (mm Hg)	79 (13)
Indice di massa corporeo	27 (6)
Fumatori	13%
Patologia vascolare	15%
Diabete mellito	23%
<b>Solo pazienti non-dializzati</b>	<b>(n=6247)</b>
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	27 (13)
Albuminuria	80%

## SHARP: Eventi vascolari maggiori in pazienti inizialmente assegnati al gruppo Ezetimibe/Simvastatina o placebo



### IM NON FATALE O MORTE CARDIACA, ICTUS, O QUALSIASI PROCEDURA DI VASCULARIZZAZIONE



**Eventi vascolari maggiori si sono verificati in 639 pazienti (15.2%) trattati con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg vs 749 pazienti (17.9%) trattati con placebo, che corrisponde alla riduzione del rischio relativo del 16%**

*SHARP = Study of Heart and Renal Protection; IM = infarto miocardico*

*1. MSD. Worldwide product circular. WPC-MK0653A-T-102012.*

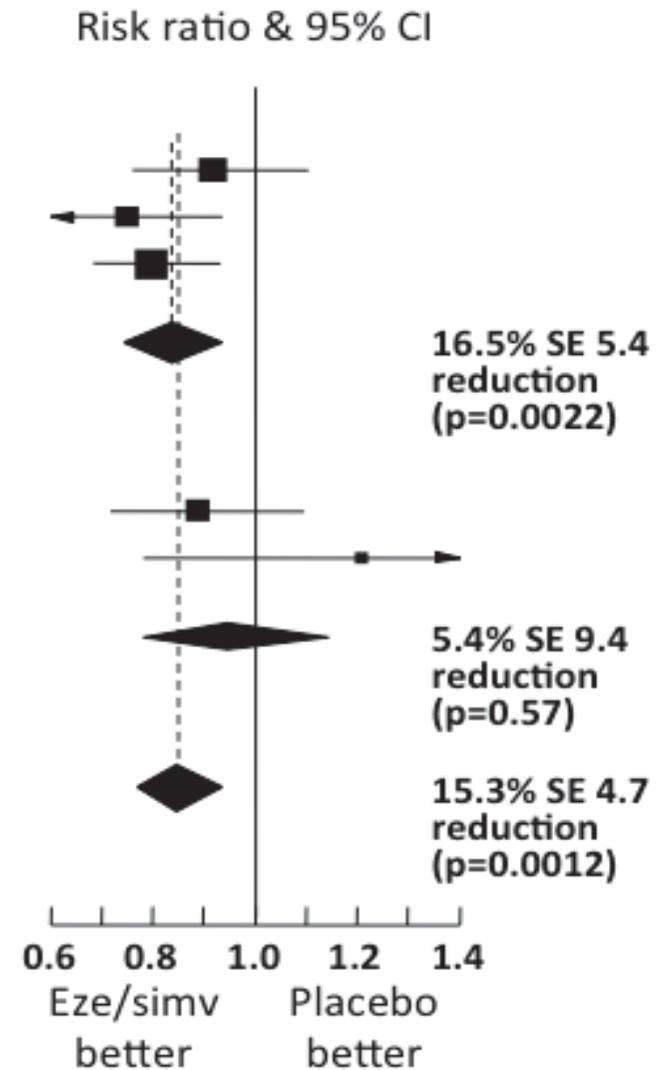
## **SHARP: Eventi vascolari maggiori in pazienti inizialmente assegnati al gruppo Ezetimibe/Simvastatina o placebo**

- Gli eventi vascolari maggiori si sono riscontrati in 639 pazienti (15.2%) trattati con ezetimibe/simvastatina 10/20 mg ed in 749 pazienti (17.9%) trattati con placebo, con una riduzione del rischio relativo del 16%.

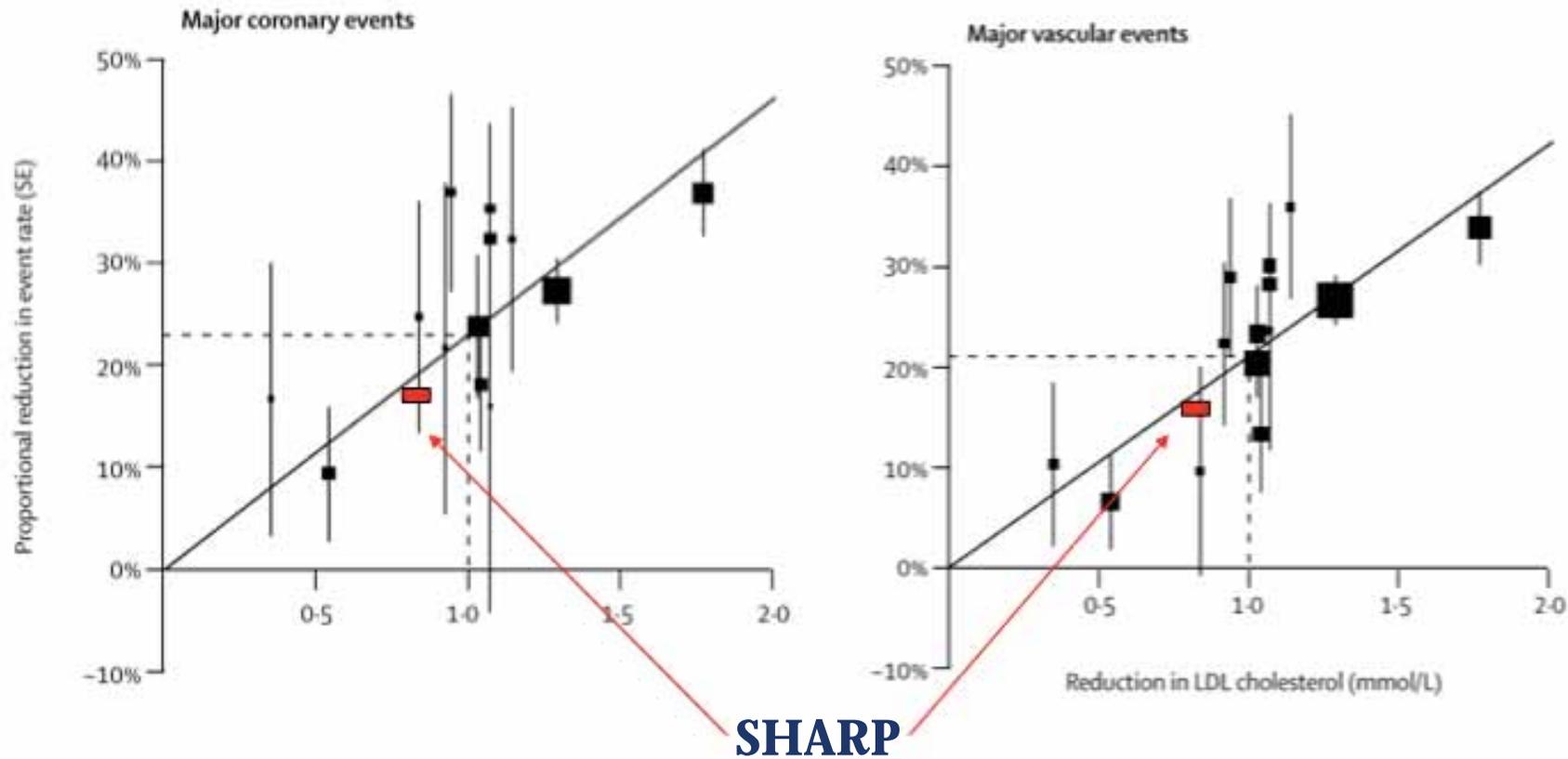
# SHARP: Eventi aterosclerotici/vascolari maggiori



Event	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
Major coronary event	213 (4.6%)	230 (5.0%)
Non-haemorrhagic stroke	131 (2.8%)	174 (3.8%)
Any revascularization	284 (6.1%)	352 (7.6%)
<b>Major atherosclerotic event</b>	<b>526 (11.3%)</b>	<b>619 (13.4%)</b>
Other cardiac death	162 (3.5%)	182 (3.9%)
Haemorrhagic stroke	45 (1.0%)	37 (0.8%)
<b>Other major vascular events</b>	<b>207 (4.5%)</b>	<b>218 (4.7%)</b>
<b>Major vascular event</b>	<b>701 (15.1%)</b>	<b>814 (17.6%)</b>



## Relazione tra la riduzione proporzionale nell'incidenza di eventi vascolari e coronarici maggiori e riduzione assoluta di colesterolo LDL ad 1 anno



## **Relazione tra la riduzione proporzionale nell'incidenza di eventi vascolari e coronarici maggiori e riduzione assoluta di colesterolo LDL ad 1 anno**

- Da un'analisi della letteratura sui trial condotti con terapia ipolipemizzante emerge che se si considera un end-point tipicamente aterosclerotico, come la rivascolarizzazione coronarica, l'effetto benefico della terapia combinata simvastatina+ezetimibe osservato nel corso dello studio SHARP nei pazienti nefropatici è in linea con quanto atteso.

## Le raccomandazioni principali

*Am J Kidney Dis. 2012; 60 (5): 850-886*

- Le linee guida per la pratica clinica per il diabete e l'insufficienza renale cronica KDOQI raccomandano l'utilizzo di terapie per la riduzione del C-LDL, quali statine e combinazione ezetimibe/statine per ridurre il rischio di eventi aterosclerotici maggiori in pazienti con diabete e insufficienza renale cronica, compresi i trapiantati renali
- Non si raccomanda invece l'utilizzo di statine in pazienti con diabete sotto dialisi

## **Le strategie terapeutiche nel paziente diabetico nefropatico**

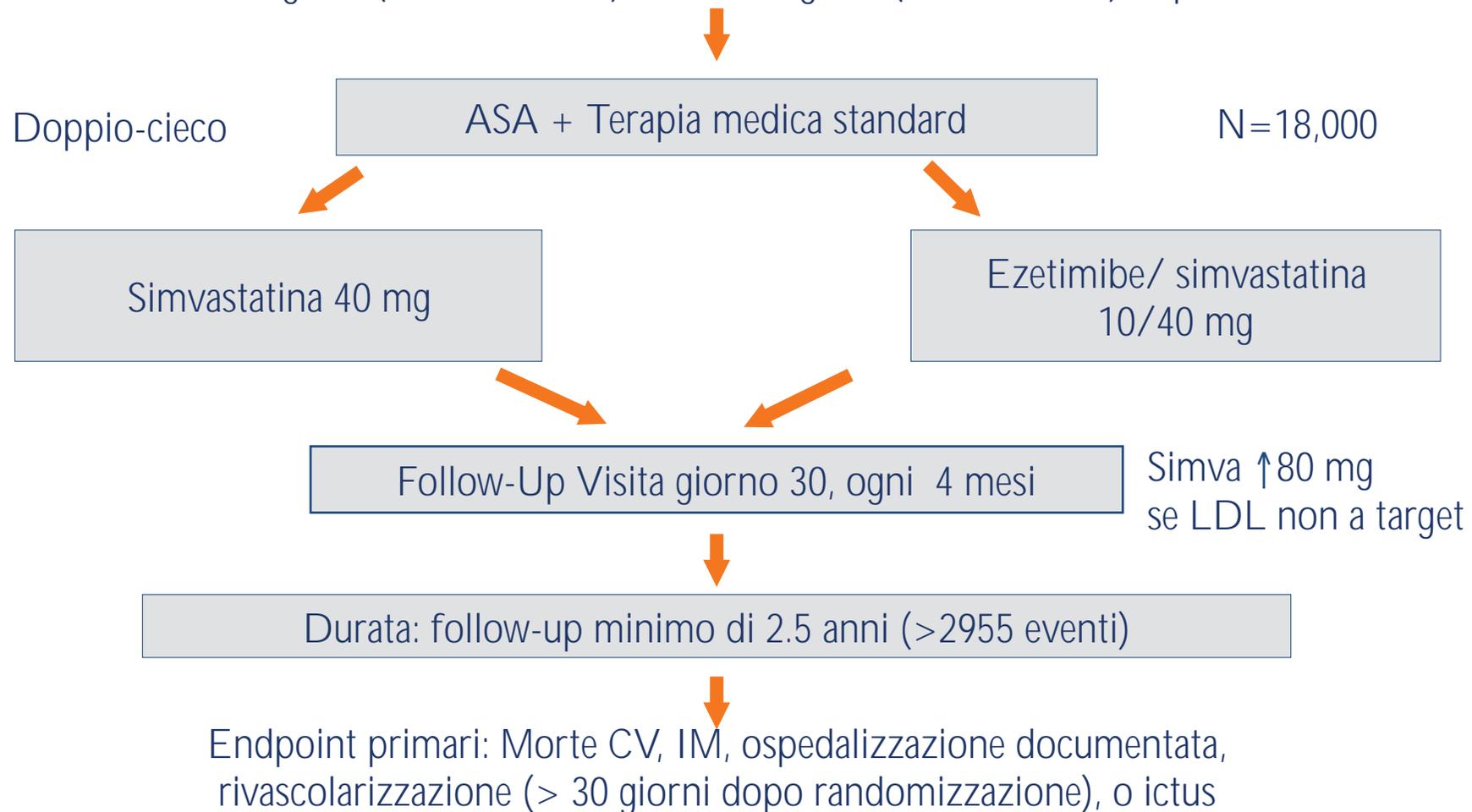
*Am J Kidney Dis. 2012; 60 (5): 850-886*

- Si raccomanda l'utilizzo di farmaci in grado di ridurre il C-LDL, quali statine e combinazione statine/ezetimibe, per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti diabetici e con insufficienza renale cronica, compresi i trapiantati renali
- Le ultime linee guida non includono più raccomandazioni sulla concentrazione di C-LDL alle quali una terapia con statine dovrebbe essere iniziata o il target a cui si dovrebbe arrivare ma semplicemente l'utilizzo di statine o combinazione ezetimibe/statine nei pazienti diabetici o con insufficienza renale cronica

# Disegno dello Studio



Pazienti stabilizzati post sindrome coronarica acuta < 10 giorni  
LDL < 125 mg/dL (<3.25 mmol/l) o < 100 mg/dL (<2.6 mmol/l) se prima statina



## Conclusioni

- La riduzione ottimale del C-LDL può essere ottenuto inibendo l'assorbimento e la sintesi di colesterolo con ezetimibe/simvastatina
- Ezetimibe/simvastatina o ezetimibe aggiunta alla statina è spesso necessaria per raggiungere il target
- Lo studio SHARP ha dimostrato i benefici clinici di eze/simv in pazienti con patologia metabolica coerentemente con la meta-analisi dei trials con statine



METIS  
Società scientifica  
dei medici  
di medicina generale  
socio unico FIMMG  
Piazza G. Marconi, 25  
00144 Roma  
tel. 0654896627  
fax 0654896647  
metis@fimmg.org  
P.I. 05344721005