



LIPID CLUB and Therapeutic Apheresis 2015

**Complesso del Teatro dei Dioscuri
Via Piacenza 1 Roma
06/06/2015**

Terapia delle Dislipidemie Dott. Fabio Mazza



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA



LIPID CLUB and Therapeutic Apheresis 2015

- **Obiettivi del convegno:**
- **Correlazione tra Colesterolo e Rischio per malattie Cardiovascolari**
- **Studi Clinici**
- **Efficacia e sicurezza delle statine nei pazienti con Malattia Renale Cronica**
- **Studi Clinici**
- **Cenni sulla Dislipidemia secondaria a malattia renale cronica**
- **Terapia di associazione tra statina e ezetimibe**
- **Efficacia e sicurezza in pazienti con malattia renale cronica**
- **Studi clinici**
- **Terapia di combinazione dei fibrati e statine**
- **Studi Clinici**
- **Efficacia e sicurezza dei fibrati in pazienti con malattia renale cronica**

Terapia delle dislipidemie

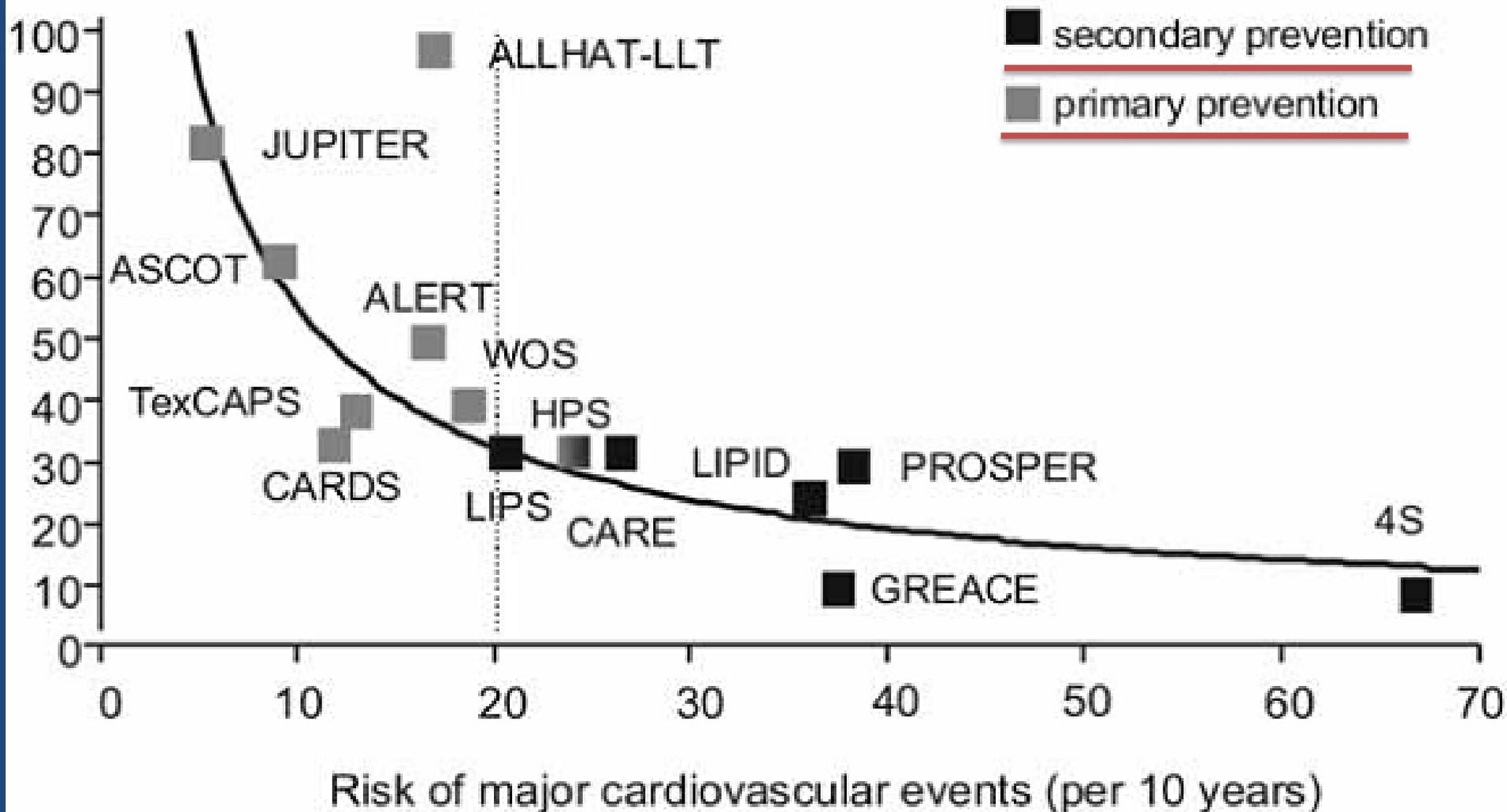
- **Numerosi e autorevoli studi hanno dimostrato che esiste una correlazione tra colesterolo alto e malattie cardiache e vascolari**
- **In particolare mi riferisco al colesterolo cattivo meglio conosciuto come colesterolo LDL e rischio Cardiovascolare**

By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994; 308: 367–372.

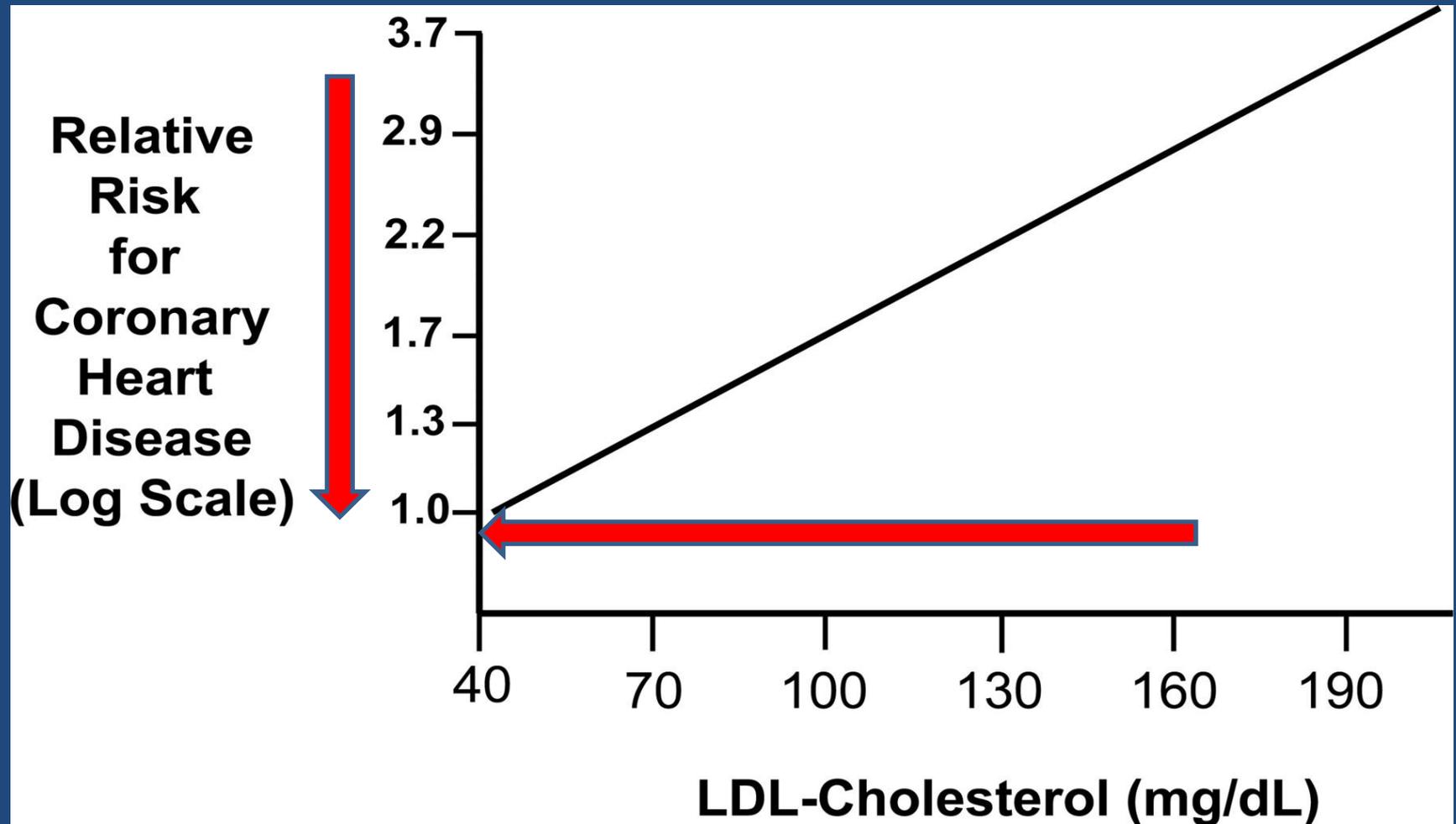
Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326: 1423

Principali studi di prevenzione primaria e secondaria

Number needed to treat (5 years)

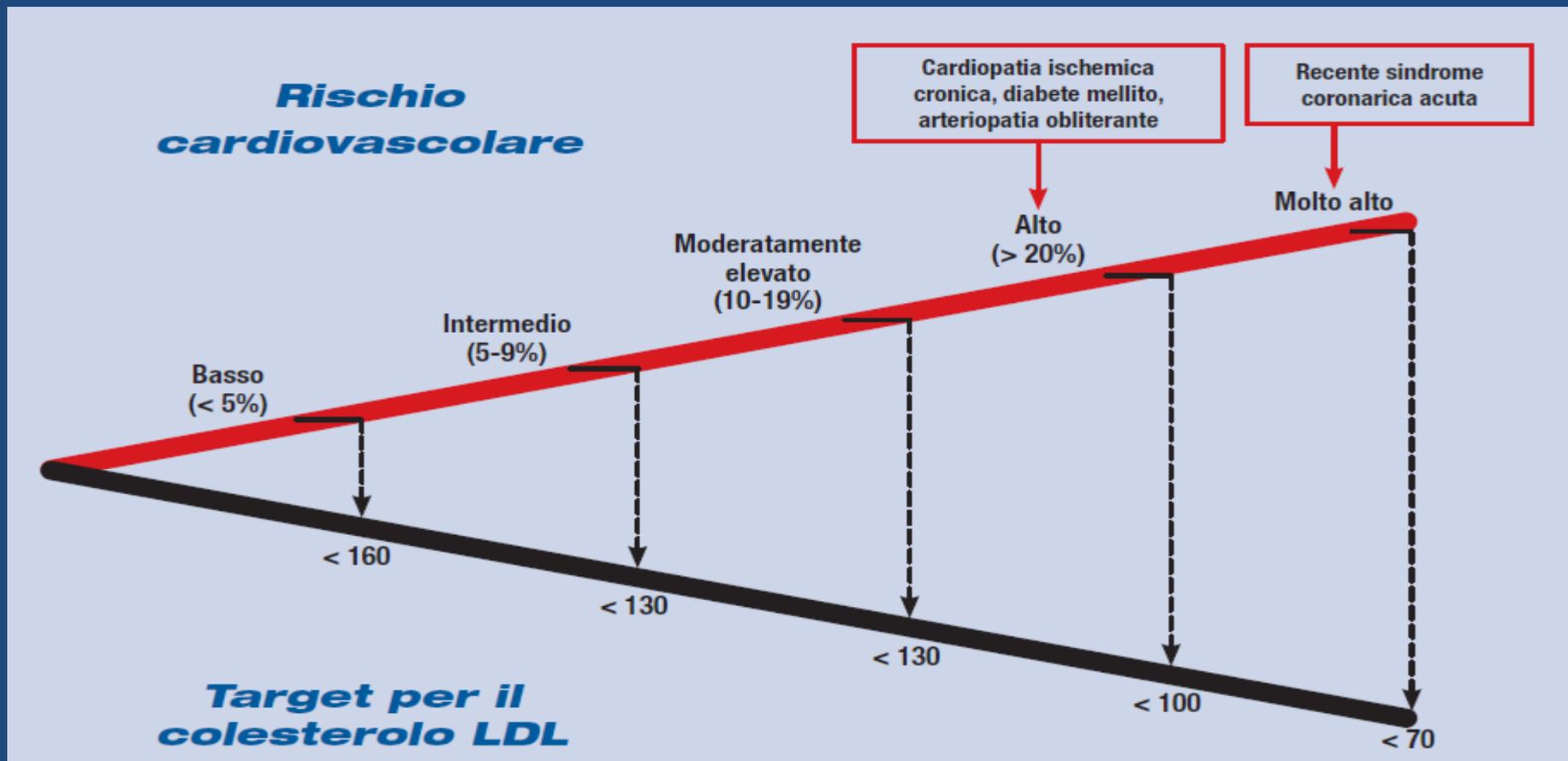


Tutti gli studi indicati nella diapositiva precedente hanno un punto in comune:
più si riduce il colesterolo cattivo LDL è più si riduce il rischio



Scott M. Grundy et al. Circulation. 2004;110:227-239

Vengono dunque identificate delle categorie di rischio
I pazienti ad alto rischio devono necessariamente avere un colesterolo LDL < di 70 mg/dL



Grundy et al. National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.* Circulation 2004;110:227-39

Chi sono i pazienti a rischio elevato ?

- Pazienti diabetici
- Pazienti con insufficienza renale
- Pazienti non sottoposti a terapia di riperfusione durante la fase acuta ospedaliera
- Pazienti sottoposti a procedure multiple di rivascolarizzazione chirurgica (by-pass aorto-coronarico) o percutanea (angioplastica coronarica)
- Pazienti con disfunzione ventricolare sinistra
- Pazienti con malattia coronarica diffusa e severa non suscettibile di rivascolarizzazione

Le recenti linee guida ci dicono che

**MORE AGGRESSIVE TREATMENT NEEDED FOR HIGHER
RISK HEART PATIENTS**

NHLBI, ACC, AHA

New Cholesterol Guidelines NIH News. July 12, 2004

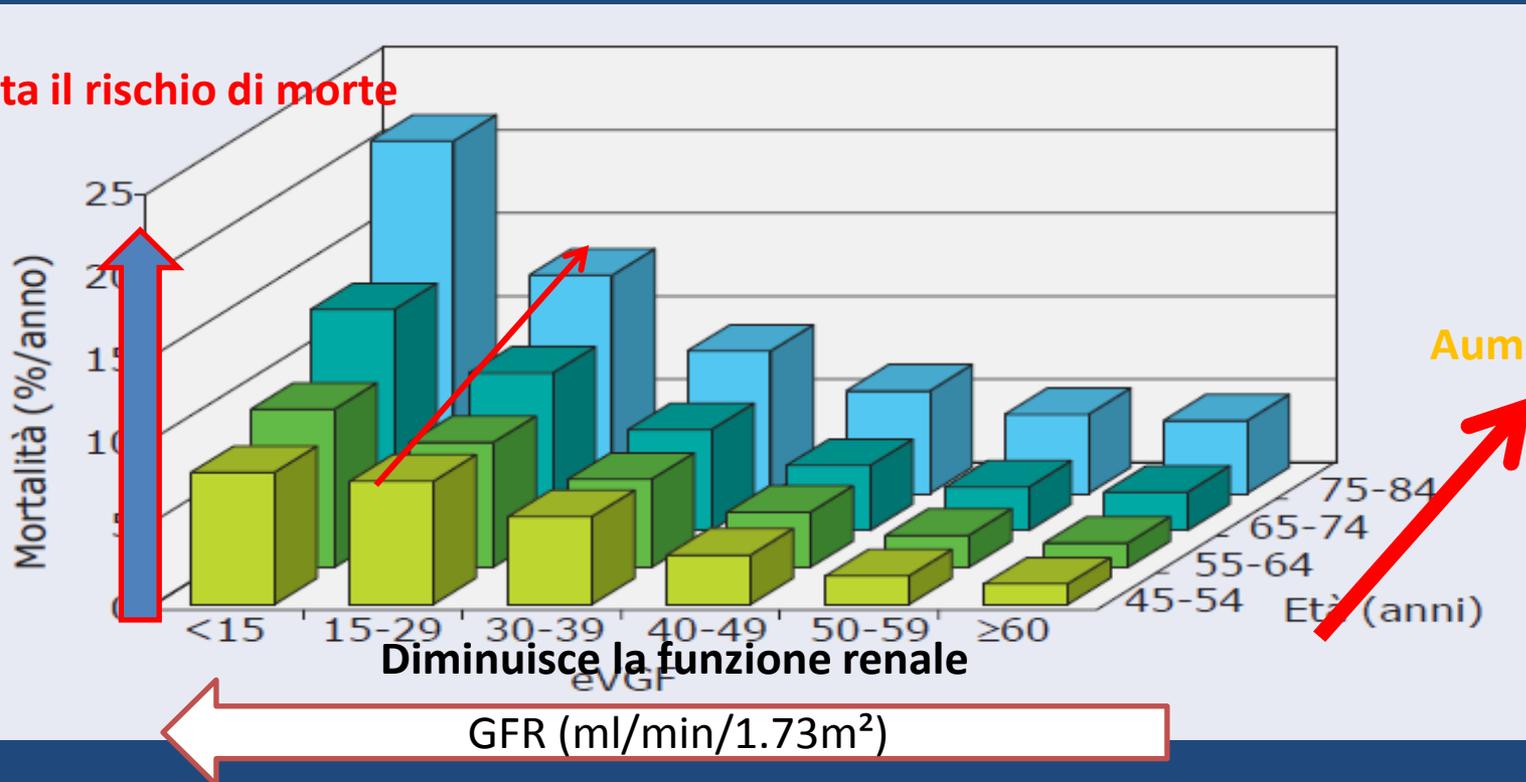
Nuovo target terapeutico nell'individuo

'HIGH RISK' :

Colesterolo LDL < 70 mg/dL

PAZIENTE CON MALATTIA RENALE È UN PAZIENTE AD ALTO RISCHIO

Aumenta il rischio di morte



Aumenta l'età

Diminuisce la funzione renale

GFR (ml/min/1.73m²)

O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, *et al.* Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for **all ages**? J Am Soc Nephrol 2006; 17:846- 853.

Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, *et al.* **Chronic kidney disease as a risk factor** for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. J Am Soc Nephrol 2004;15: 1307-1315

Trend of changes in lipids, lipoproteins in various stages of CKD

Parameter	CKD 1 to 5	Nephrotic Syndrome	Hemodialysis	Peritoneal Dialysis
Total cholesterol	↗	↑ ↑	↔ ↓	↑
LDL cholesterol	↗	↑ ↑	↔ ↓	↑ ↓
HDL cholesterol	↓	↓	↓	↓
Non-HDL cholesterol	↗	↑ ↑	↔ ↓	↑ ↑
TC	↗	↑ ↑	↑	↑ ↑
Lp(a)	↗	↑ ↑	↑	↑ ↑

Osservate le principali alterazioni del profilo lipidico nei pazienti affetti da:

1. Malattia renale cronica dal 1 al 5 stadio
2. In pazienti con sindrome nefrosica
3. In pazienti in Emodialisi
4. In pazienti in dialisi Peritoneale

Tutti questi pazienti hanno costantemente elevati i trigliceridi, bassi valori di colesterolo HDL ovvero il colesterolo buono e elevati valori della Lipoproteina a piccolo noto come il terzo colesterolo il più aggressivo, dove attualmente non esistono farmaci per abbassarlo

Le cause che determinano una ridotta funzionalità di questi enzimi sono (hepatic lipase)

- **La presenza di tossine uremiche non meglio identificate**
- **La resistenza periferiche all'insulina (pazienti obesi)**
- **Iperparatiroidismo secondario**
- **Le frequenti eparinizzazioni (vedi i pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale)**

**È sicuro trattare i pazienti con
malattia renale cronica con una
terapia aggressiva ipolipemizzante
per abbassare il più possibile il
colesterolo cattivo LDL ?**

Abbiamo detto che:

- l'IRC presenta un elevato rischio per i pazienti di sviluppare patologie cardiovascolari e di morire per esse.
- Con il progressivo esaurirsi della funzione renale il rischio cardiovascolare (CV) aumenta:

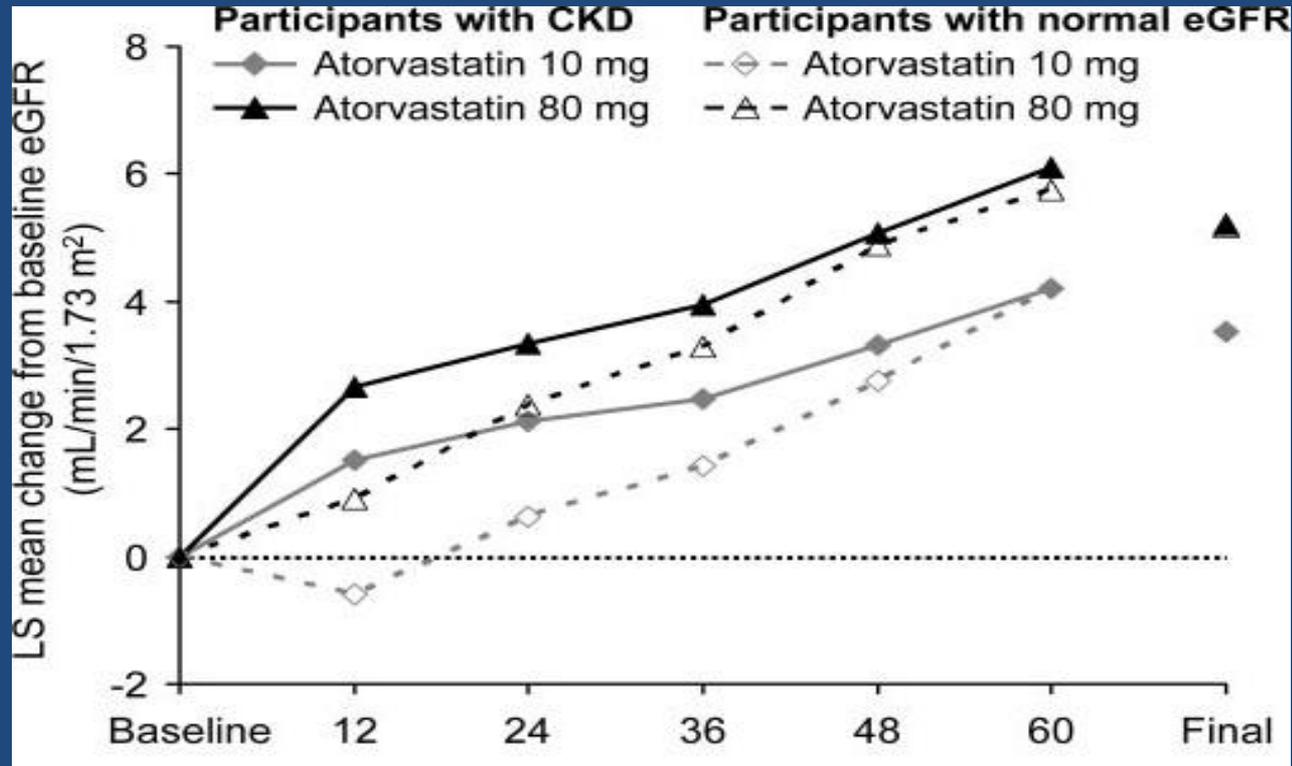
- **Perché molti medici hanno il timore di trattare i pazienti nefropatici con i farmaci per ridurre il colesterolo?**
- **perché la maggior parte degli studi clinici escludono i pazienti dai loro protocolli con malattia renale cronica dall'uso di farmaci ipolipemizzanti**

Ma in letteratura ci sono studi che invece dimostrano sia la sicurezza che l'efficacia dei farmaci (mi riferisco in particolare alle statine nei pazienti con malattia renale cronica)

- ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial*): (atorvastatina)
- TNT (*Treating to New Targets*) (atorvastatina)
- CARE, LIPID e WOSCOPS, (pravastatina)
- Jupiter (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*)
- SHARP (*Study of Heart and Renal Protection*) ezetimibe/simvastatina)
- Un'analisi post hoc dello studio CARE (*Cholesterol And Recurrent Events*)
- studio CARE
- ALLIANCE (*Aggressive Lipid Lowering to Alleviate New Cardiovascular Endpoints*)
- GREACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*)
- PLANET I e II (*Prospective evaluation of proteinuria and renal function in diabetic and non-diabetic patients with progressive renal disease*)

The Treating to New Targets (TNT) Study

Clin J Am Soc Nephrol 2: 1131–1139, 2007



Questo studio dimostra come una statina ad alto dosaggio (atorvastatina 80 mg) somministrata in pazienti con insufficienza renale cronica è stata ben tollerata a pari modo rispetto ai pazienti con funzione renale conservata che hanno assunto la medesima statina allo stesso dosaggio

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI
clinical practice
guidelines for **management of dyslipidemias in patients with kidney
disease.**

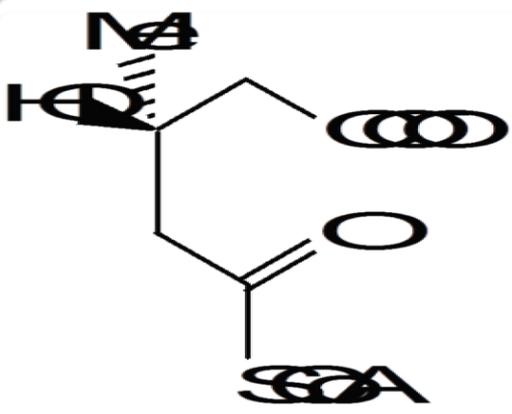
Am J Kidney Dis
2003; 41 (4 Suppl. 3):I-IV, S1-S91.

I PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA SONO
PAZIENTI AD ALTO RISCHIO PER MALATTIE
CARDIOVASCOLARI E
ANCHE PER LORO VALE LA REGOLA CHE IL

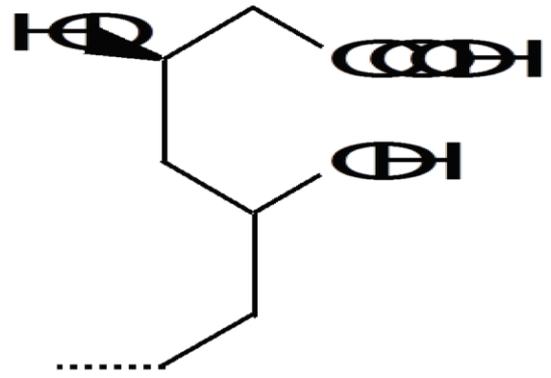
COLESTEROLO LDL < 70 mg/dL

Le Statine

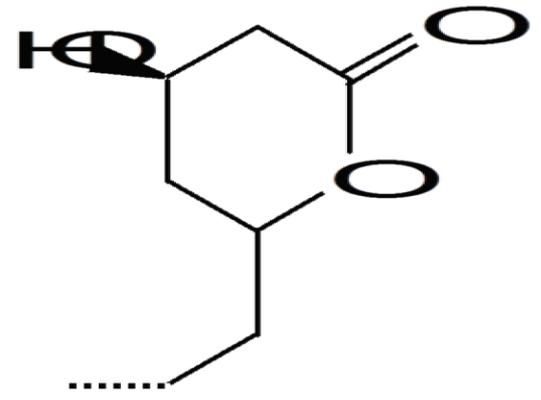
Farmaci che bloccano la sintesi del Colesterolo a livello epatico



HMGCoA



~~HMGCoA~~
statina

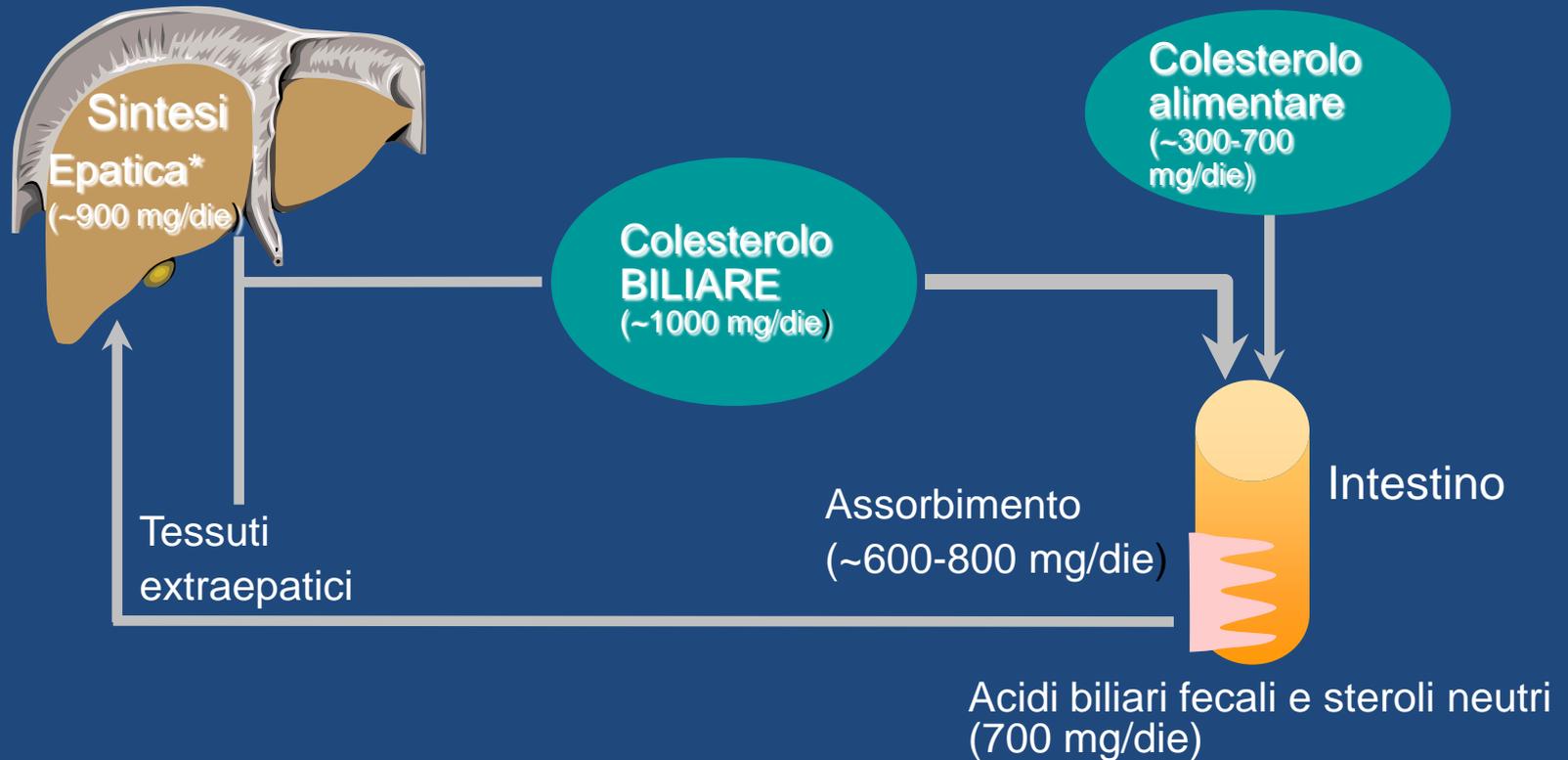


~~HMGCoA~~
statina (proprati)



Enzima epatico che è responsabile della sintesi del colesterolo

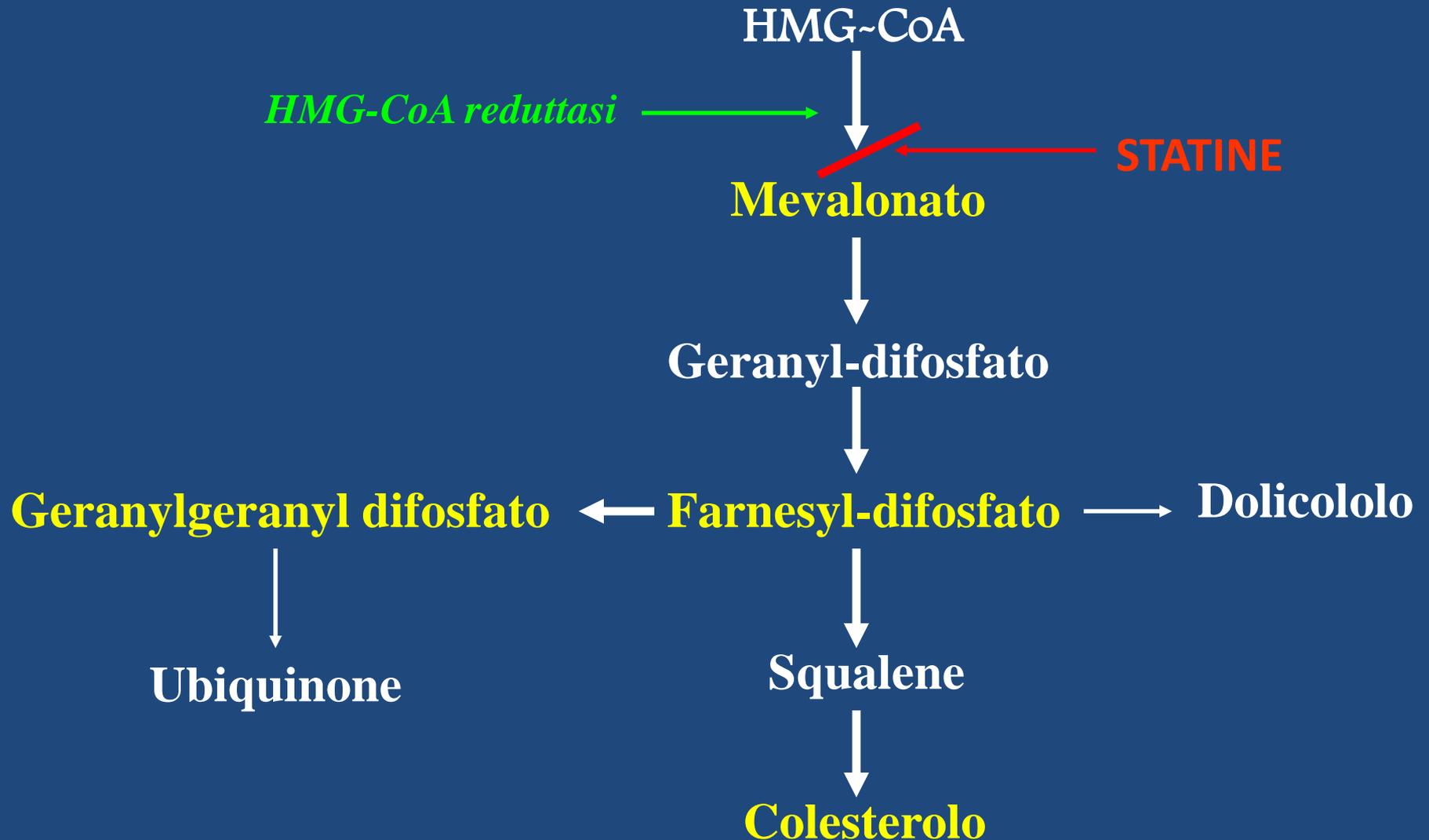
Le due principali fonti di colesterolo



*e tessuti extraepatici

Riadattato da Champe PC, Harvey RA. In *Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1994; Glew RH. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:728-777; Ginsberg HN, Goldberg IJ. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:2138-2149; Shepherd J *Eur Heart J Suppl* 2001;3(suppl E):E2-E5; Hopfer U. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:1082-1150; Bays H *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1587-1604.

IL "CROCEVIA" DEL MEVALONATO



**Le statine sono tutte
uguali tra loro?**

Ci sono statine idrofiliche e lipofiliche,
queste penetrano più facilmente nei tessuti extraepatici

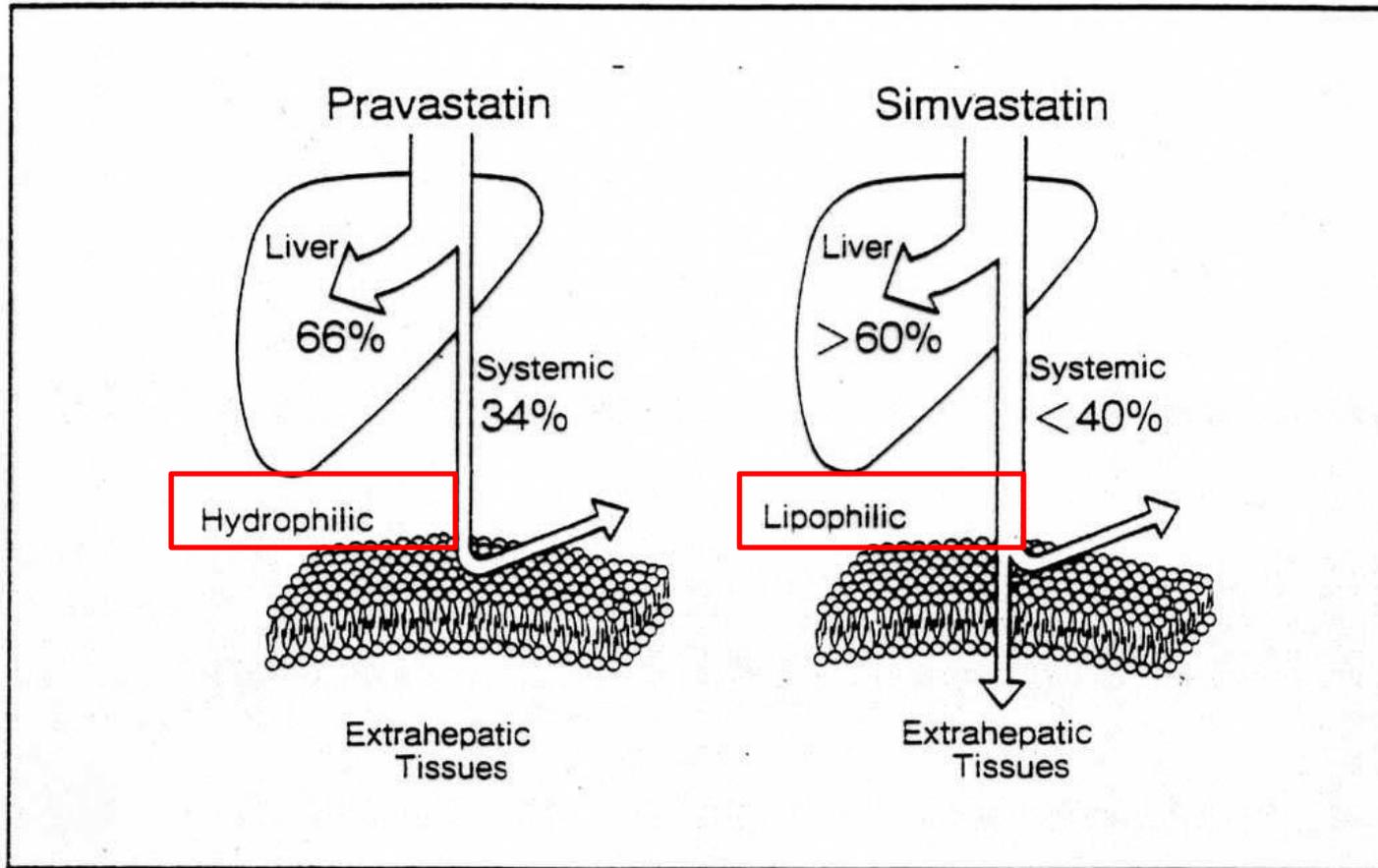


Fig. 9. Hepatic extraction ratio of pravastatin and simvastatin in humans.

I pazienti portatori di trapianto renale presentano un quadro di severa dislipidemia aterogena e un rischio molto elevato di presentare eventi CardioVascolari fatali e non

Pravastatina

Rosuvastatina

Fluvastatina

Lovastatina
Simvastatina
Atorvastatina



= attenzione alla contemporanea somministrazione con altri farmaci Immunosoppressivi



CYP2C9

CYP3A4

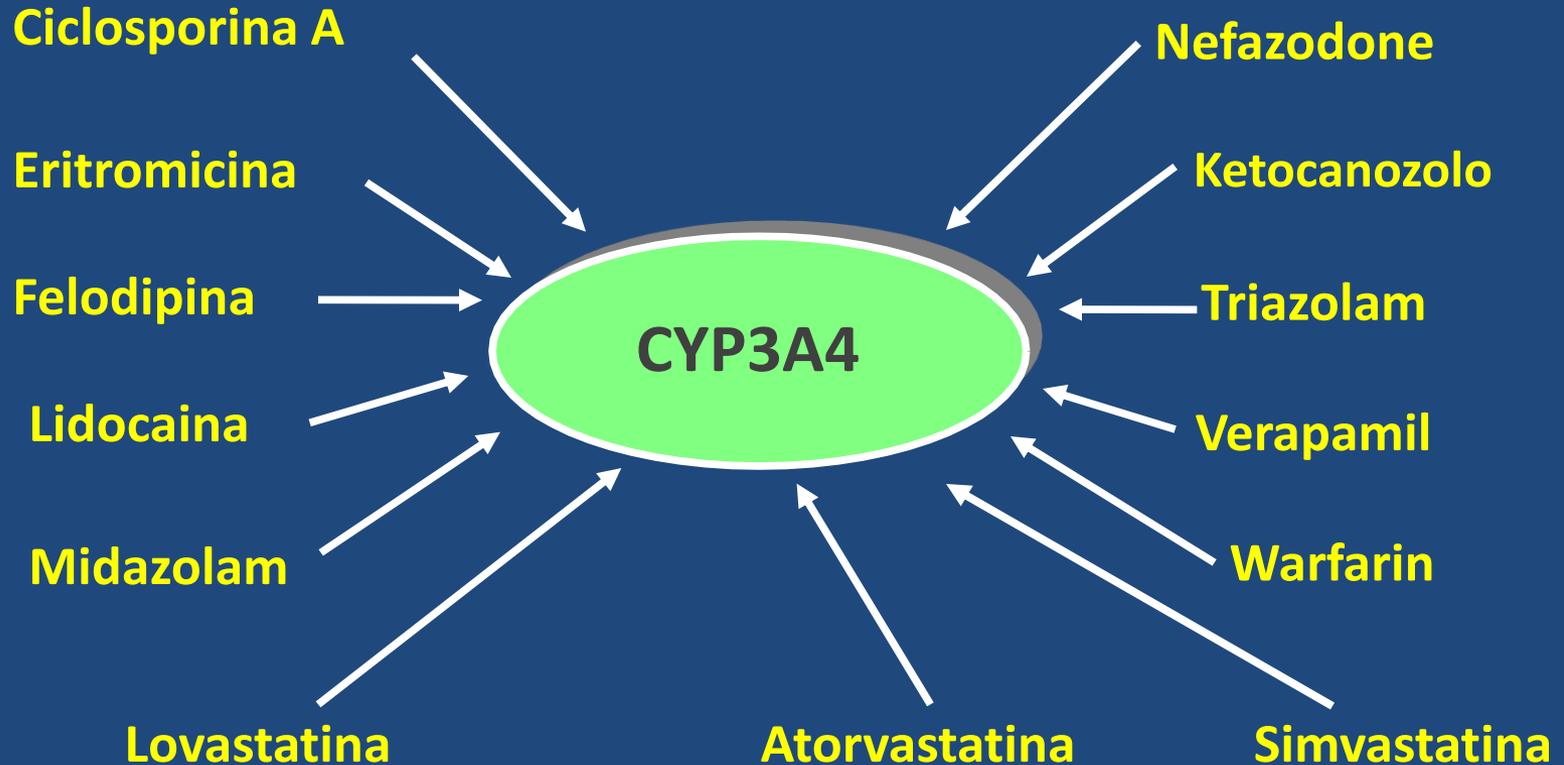
50-80%

Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004; 66: 1549-55.

Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT "Assessment of LEscol in Renal Transplantation extension study". *Am J Transplant* 2005; 5 (12): 2929-36.

More potent lipid-lowering effect by rosuvastatin compared with fluvastatin in everolimus-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2014 Jun 27;97(12):1266-71.

SUBSTRATI DEL CYP-3A4



Efficacia comparata delle diverse statine

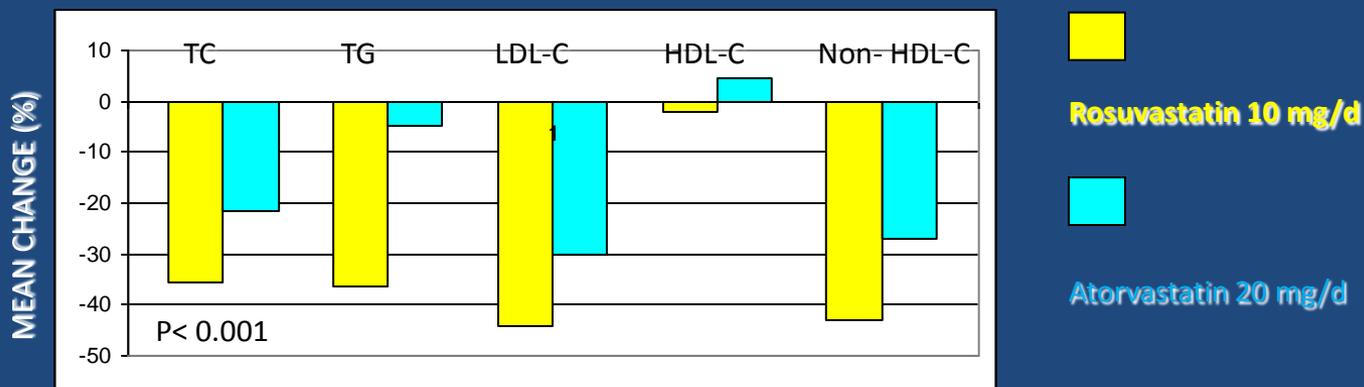
Atorvastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Rosuvastatina	Riduzione C-LDL
	10 mg	20 mg	40 mg		20-31%
10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	5 mg	32-36%
20 mg	40 mg			10 mg	37-42%
40 mg				20 mg	43-50%
80 mg				40 mg	51-60%

Notate come la Rosuvastatina 5 mg è più efficace della Fluvastatina 80 mg per ridurre il Colesterolo LDL del 32-36%

Effects of low-dose atorvastatin and rosuvastatin on plasma lipid profiles: a long-term, randomized, open-label study in patients with primary hypercholesterolemia.

Mazza F, *J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(4):265-70.

Questo studio da me condotto è un chiaro esempio di come le statine differiscono tra loro per efficacia, la rosuvastatina a 10 mg è superiore di efficacia all'atorvastatina a 20 mg



Conclusione: se devo scegliere tra due statine posso tranquillamente optare per quella più efficiente utilizzando la metà della dose rispetto ad una meno efficiente

Principali Effetti collaterali delle statine

- Possono dare epatotossicità, per cui occorre monitorare la efficienza della funzionalità epatica. Escludere storia di alcolismo
- effettuare i test di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e di ripeterli dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento
- Se il livello delle transaminasi sieriche è di oltre 3 volte il limite superiore di normalità, il trattamento deve essere interrotto o la dose deve essere ridotta.
- mialgia e miopatia. Con o senza aumenti del CK: **Il dosaggio della creatinichinasi (CK) non deve essere misurato dopo intensa attività fisica o in presenza di una possibile altra causa di aumento della CK che possa confondere l'interpretazione del risultato.**
- Se i livelli di CK sono significativamente elevati al baseline ($> 5xULN$), deve essere effettuato un test di conferma entro 5-7 giorni. Se tale test conferma un valore basale di CK $> 5xULN$, il trattamento non deve essere iniziato.
- Specialmente associati con fibrati, hanno evidenziato rari casi di rabdomiolisi (degenerazione del tessuto muscolare che ha come conseguenza mioglobinuria e insufficienza renale acuta).

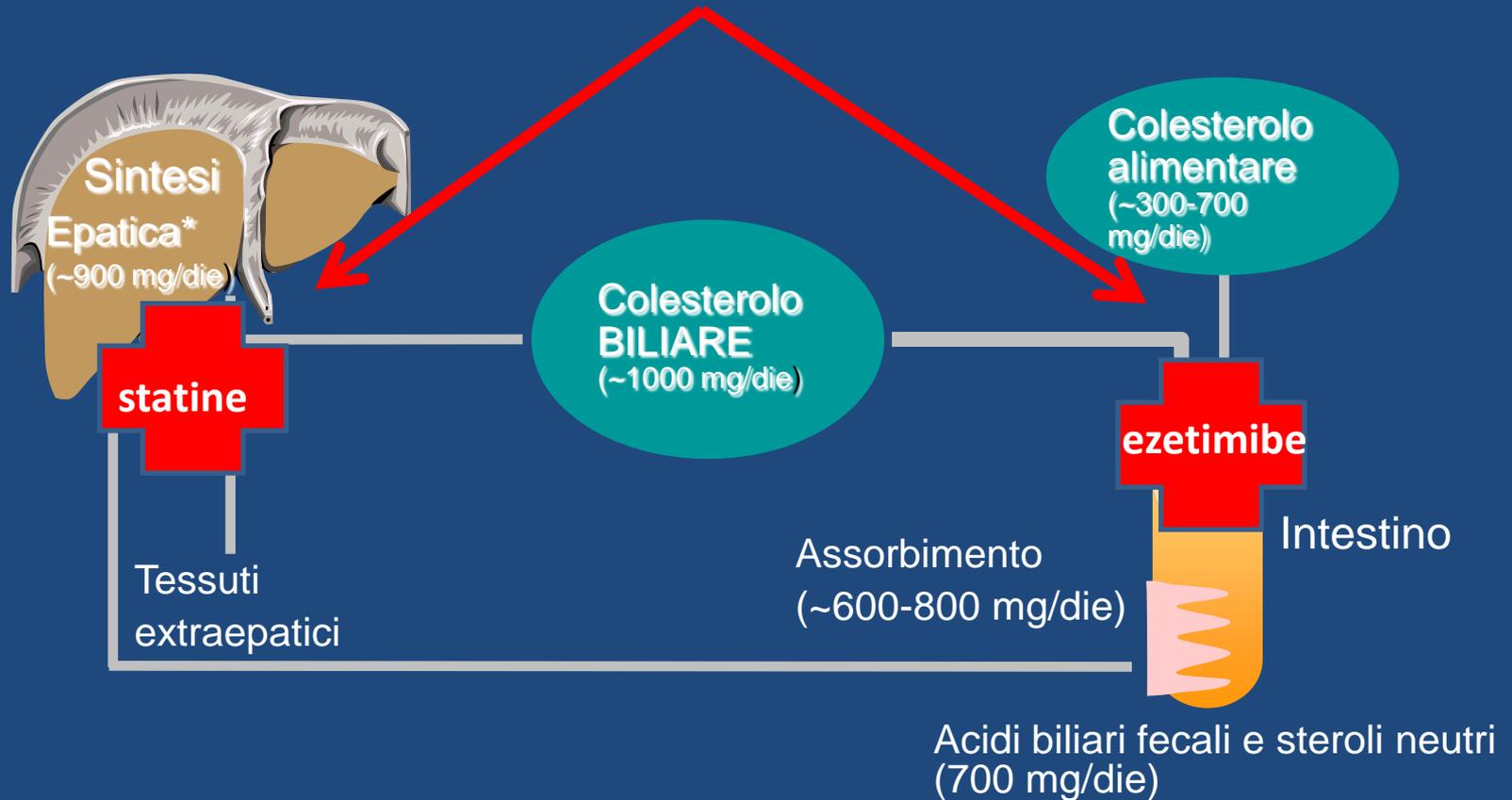
Clinical Advisory on Statin Safety and Use

- Statins are very well tolerated by most persons
- More than 50,000 individuals have been randomized to a statin or placebo in clinical trials, with no reported serious morbidity or increase in mortality
- Cholestasis and active liver disease are listed as contraindications, though there are no reported exacerbations of liver disease
- Severe myositis is rare and most likely to be found in patients with prior complex medical conditions/taking multiple medications
- Fatal rhabdomyolysis is extremely rare (<1 death/million prescriptions)

EZETIMIBE

- 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'augmentata sintesi endogena di colesterolo.

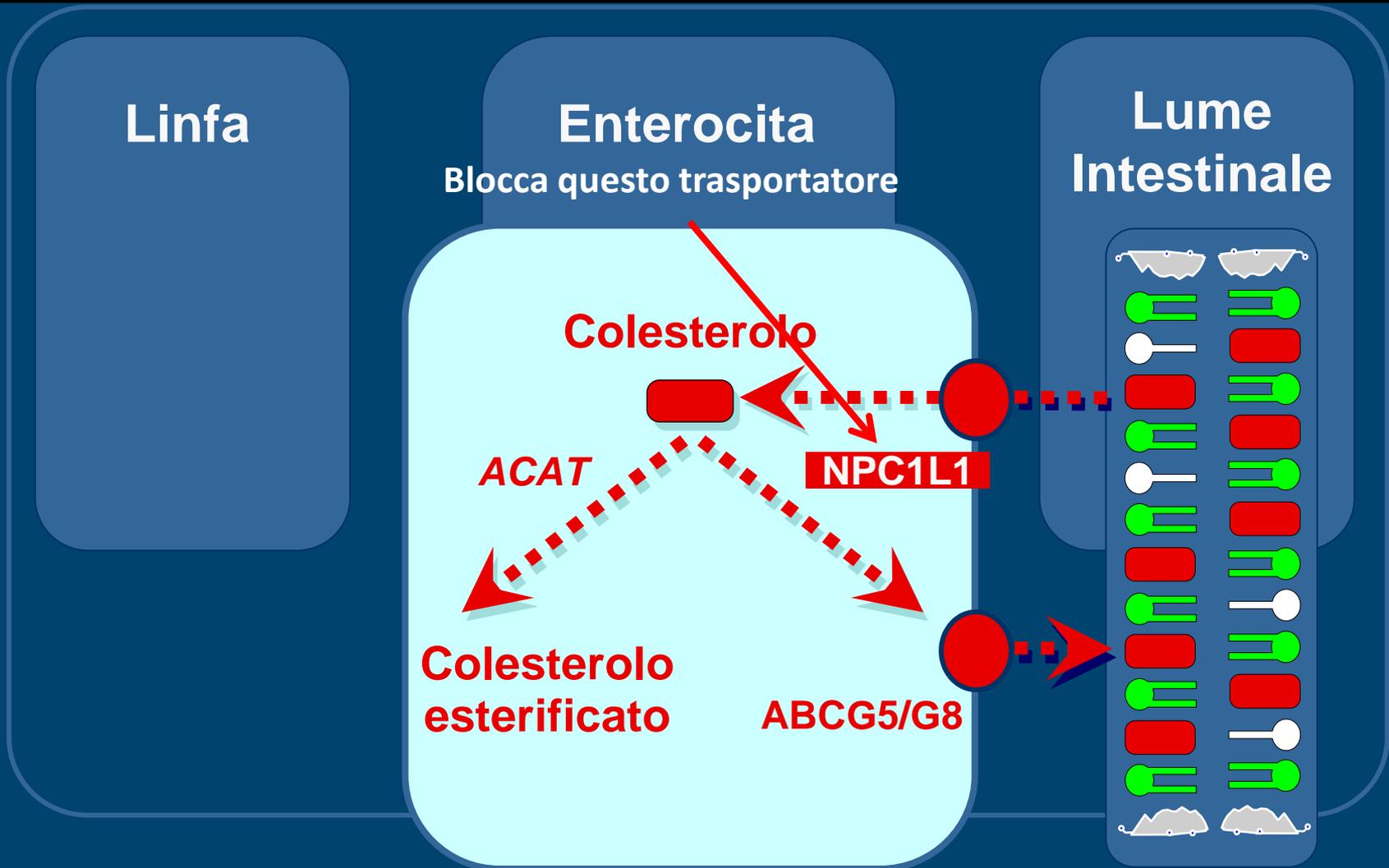
Riduzione del C-LDL fino al 60% con la doppia inibizione



*e tessuti extraepatici

Riadattato da Champe PC, Harvey RA. In *Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1994; Glew RH. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:728-777; Ginsberg HN, Goldberg IJ. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:2138-2149; Shepherd J *Eur Heart J Suppl* 2001;3(suppl E):E2-E5; Hopfer U. In *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:1082-1150; Bays H *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1587-1604.

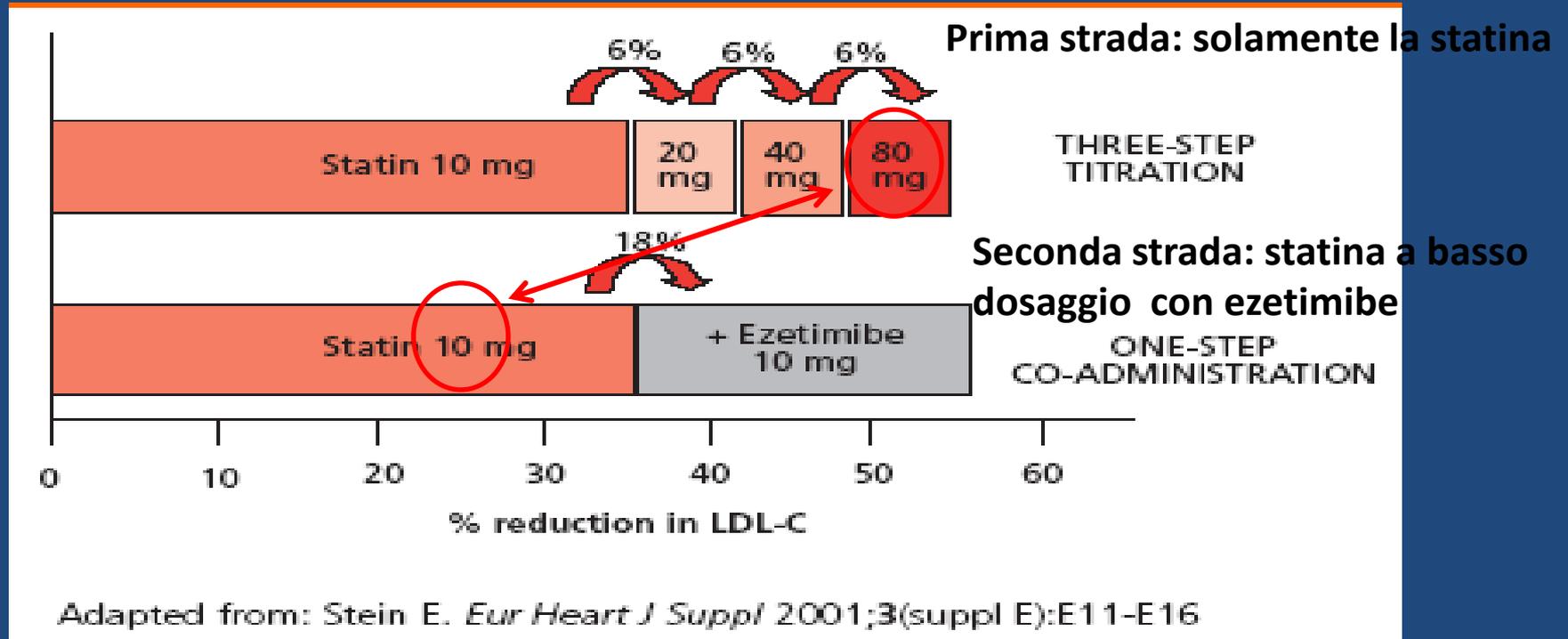
Meccanismo di azione dell'Ezetimibe



Ezetimibe e Statine

- 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.

Notate che per avere una riduzione del colesterolo del 18% posso scegliere 2 strade:
la prima richiede tre tentativi e alla fine aumento la statina fino a 80 mg, la seconda
richiede un solo tentativo ed è rappresentata dalla terapia di combinazione, utilizzo
la statina a 10 mg invece di 80 mg in aggiunta di ezetimibe



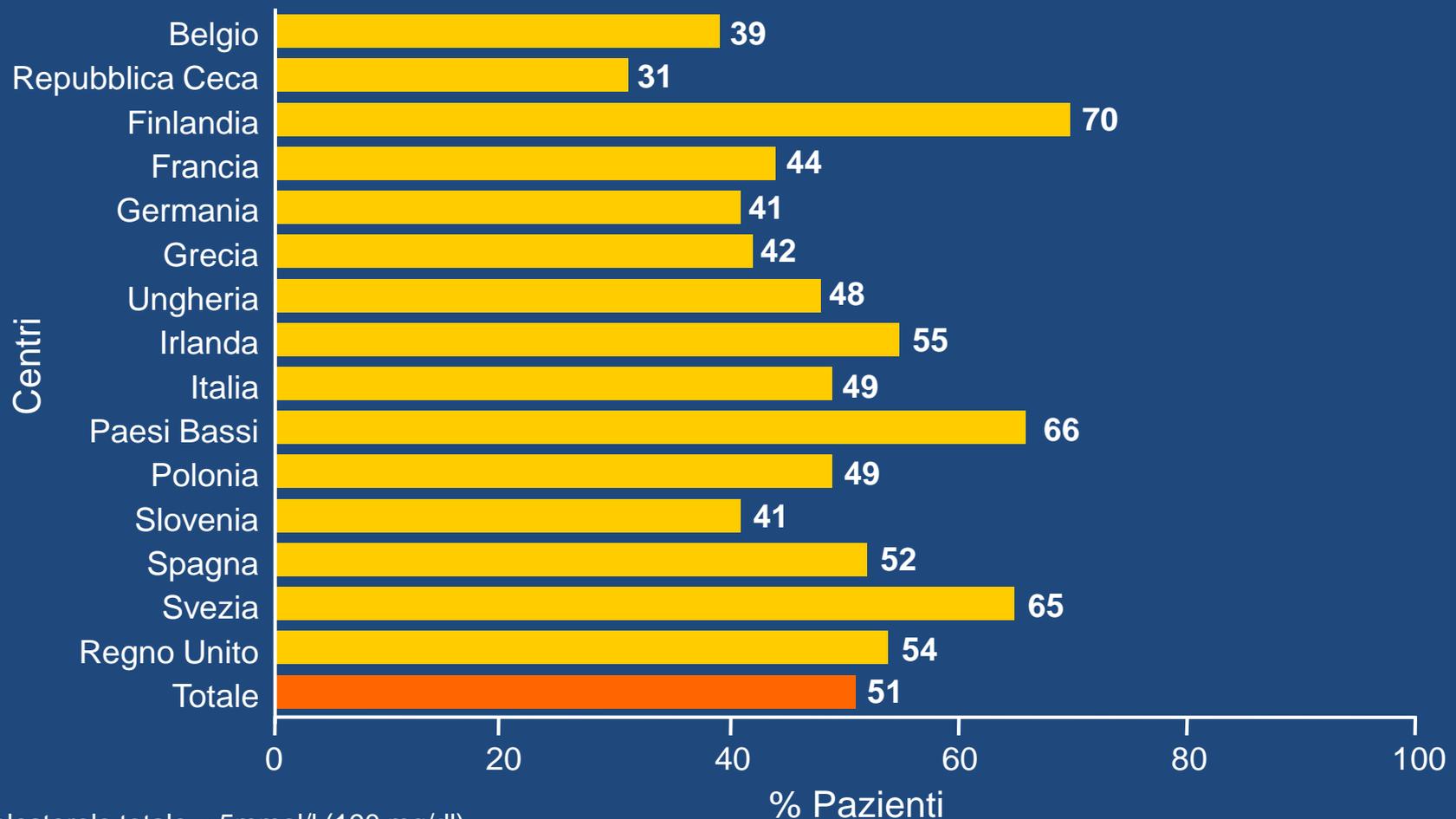
Bays H et al *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4: 779-790

Terapia Farmacologica di Associazione

FATTI

- 1) Gli effetti ipolipemizzanti sono additivi
- 2) Le associazioni farmacologiche riducono la tossicità se usate insieme a dosi moderate

EUROASPIRE II: solo il 51% dei pazienti trattati ha raggiunto l'obiettivo terapeutico (CLDL < 70) quando venivano trattati con la sola statina in monoterapia



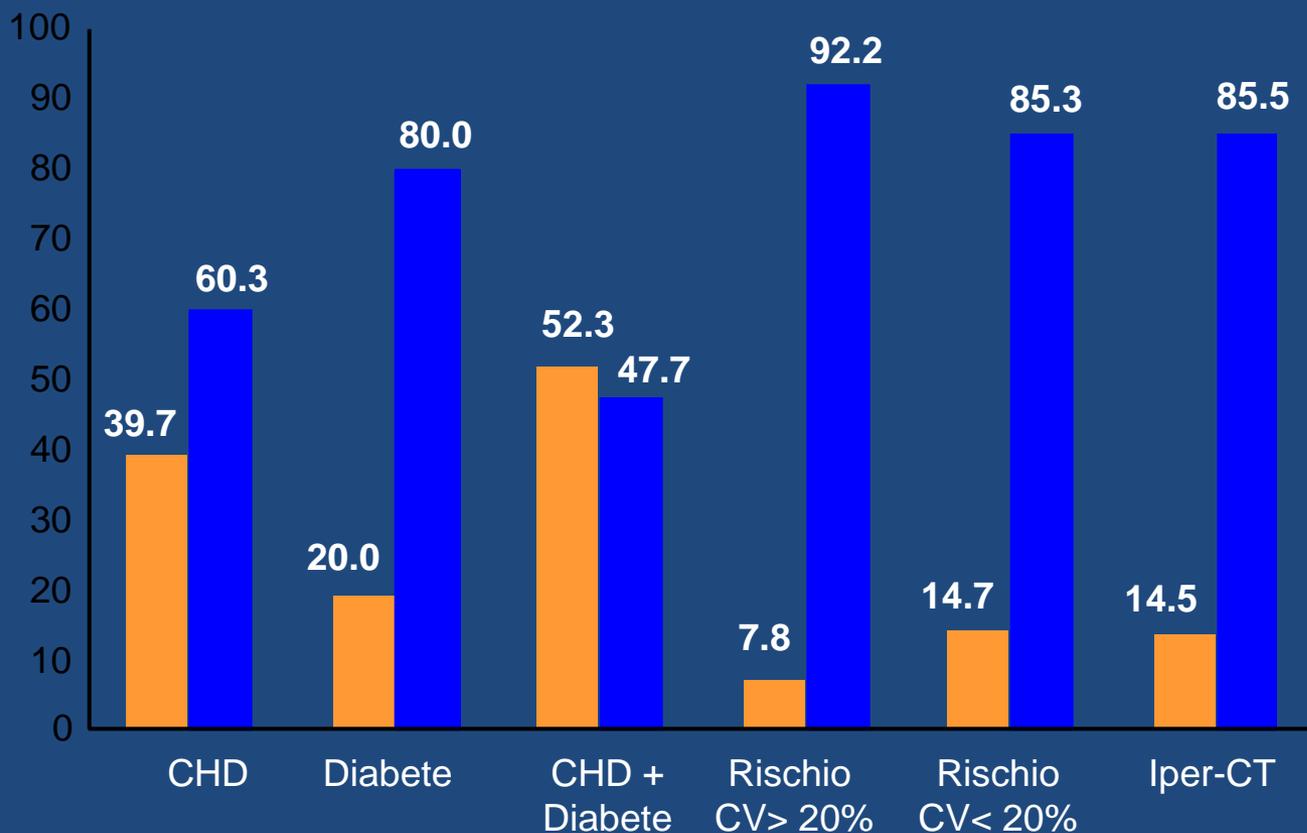
* Colesterolo totale < 5mmol/l (190 mg/dl)

EUROASPIRE=European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events

Tratta da EUROASPIRE II Study Group Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries *Eur Heart J* 2001;22:554-572.

Farmaco-utilizzazione delle statine nella pratica clinica: esperienza italiana

Percentuali di raggiungimento dell'obiettivo terapeutico registrate nei pazienti trattati con statine in mono terapia e suddivise per patologia*



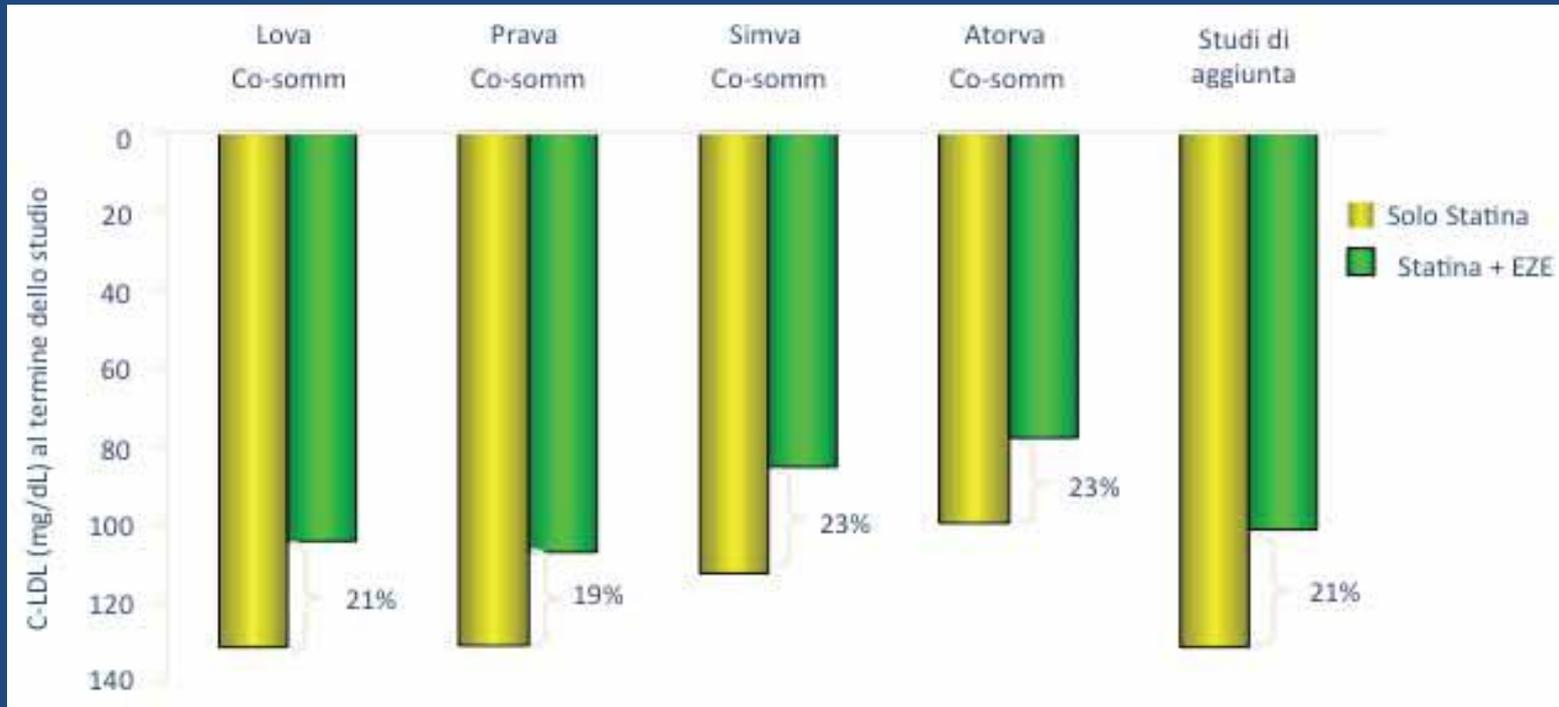
■ Percentuali di pazienti con obiettivo aggiunto

■ Percentuali di pazienti con obiettivo non raggiunto

*: Colesterolo Totale <190 mg/dl;

Di Martino M et al. Farmacoeconomia e percorsi terapeutici 2003, 1 (suppl. 1): 15-23.

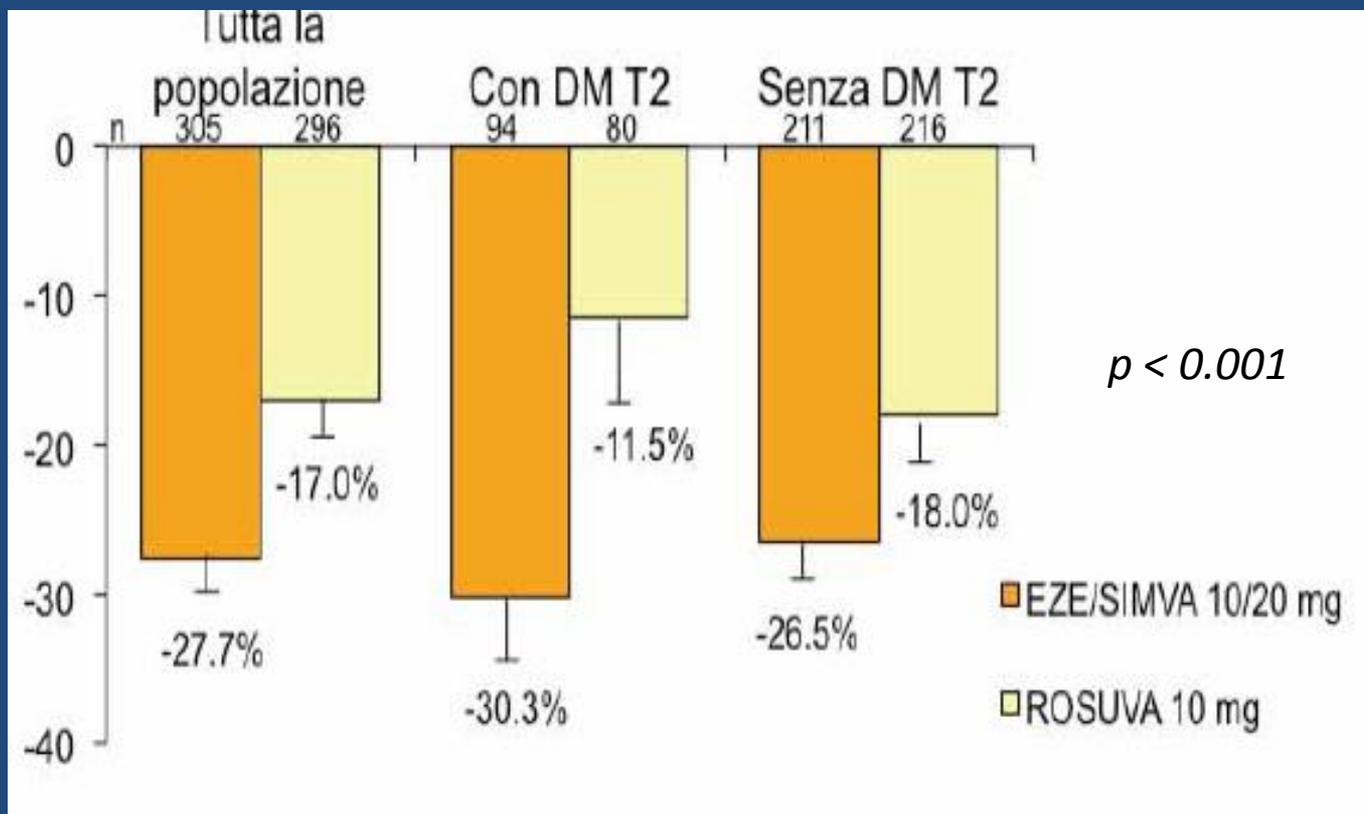
Consistenza degli studi di co-somministrazione



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.

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.

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



L'ezetimibe associata alla rosuvastatina è superiore alla rosuvastatina al medesimo dosaggio

Ezetimibe/Simvastatina

Studio vs Atorvastatina - Sintesi dei risultati

- Ezetimibe/Simvastatina ha mostrato una maggiore efficacia rispetto all'atorvastatina in monoterapia
 - Eze/Simva 10/10, 10/20, 10/40 e 10/80 mg
 - ha ridotto il C-LDL in tutti i dosaggi utilizzati ($p < 0,001$)
 - ha aumentato il C-HDL nel confronto dei dosaggi raggruppati ($p < 0,001$)
 - ha consentito ad un numero più elevato di pazienti di raggiungere gli obiettivi di C-LDL (< 100 mg/dl e < 70 mg/dl) nella categoria ad alto rischio ($p < 0,001$)
 - ha migliorato il profilo lipidico totale
- Ezetimibe/Simvastatina ha mostrato un favorevole profilo di sicurezza e tollerabilità, senza aumenti clinicamente apprezzabili degli enzimi epatici o muscolari

Nei pazienti con insufficienza renale?

L'ezetimibe associata alla statina:

- è sicura ?
- è efficace?

**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

- **Efficacia e sicurezza della riduzione dei livelli di colesterolo LDL nei pazienti affetti da nefropatia cronica**
- **Risultati dello studio clinico SHARP (Study of Heart and Renal Protection)**

Study of Heart and Renal Protection

- È stato dimostrato che un regime terapeutico a base di statine contribuisce ad abbassare i livelli di colesterolo LDL con conseguente riduzione del rischio CV
- rimangono tuttavia da dimostrare gli effetti di tale terapia e la sicurezza sui soggetti affetti da nefropatia da moderata a grave

Study of Heart and Renal Protection

- studio clinico randomizzato, in doppio cieco
- 9.270 pazienti affetti da nefropatia cronica
- 3.023 in dialisi, la cui storia clinica non includeva infarto del miocardio o rivascolarizzazione coronarica.
- I pazienti sono stati assegnati mediante randomizzazione alla terapia combinata simvastatina/ezetimibe (20/10 mg) al giorno, gruppo placebo.

Study of Heart and Renal Protection

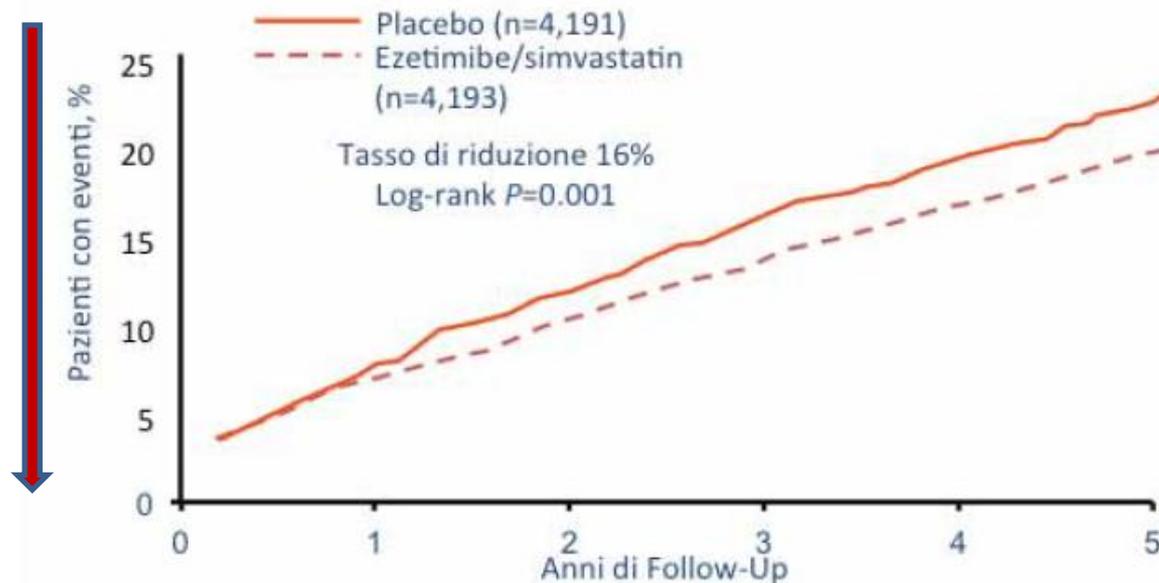
- L'outcome principale è stato identificato nel primo evento arteriosclerotico importante (infarto del miocardio non fatale o morte coronarica, ictus non emorragico o una qualsiasi procedura di rivascolarizzazione coronarica). Tutte le analisi erano di tipo ITT (Intention To Treat).

Study of Heart and Renal Protection

- Tra gli end-point secondari vi erano alcuni eventi vascolari e la progressione del danno renale

Study of Heart and Renal Protection

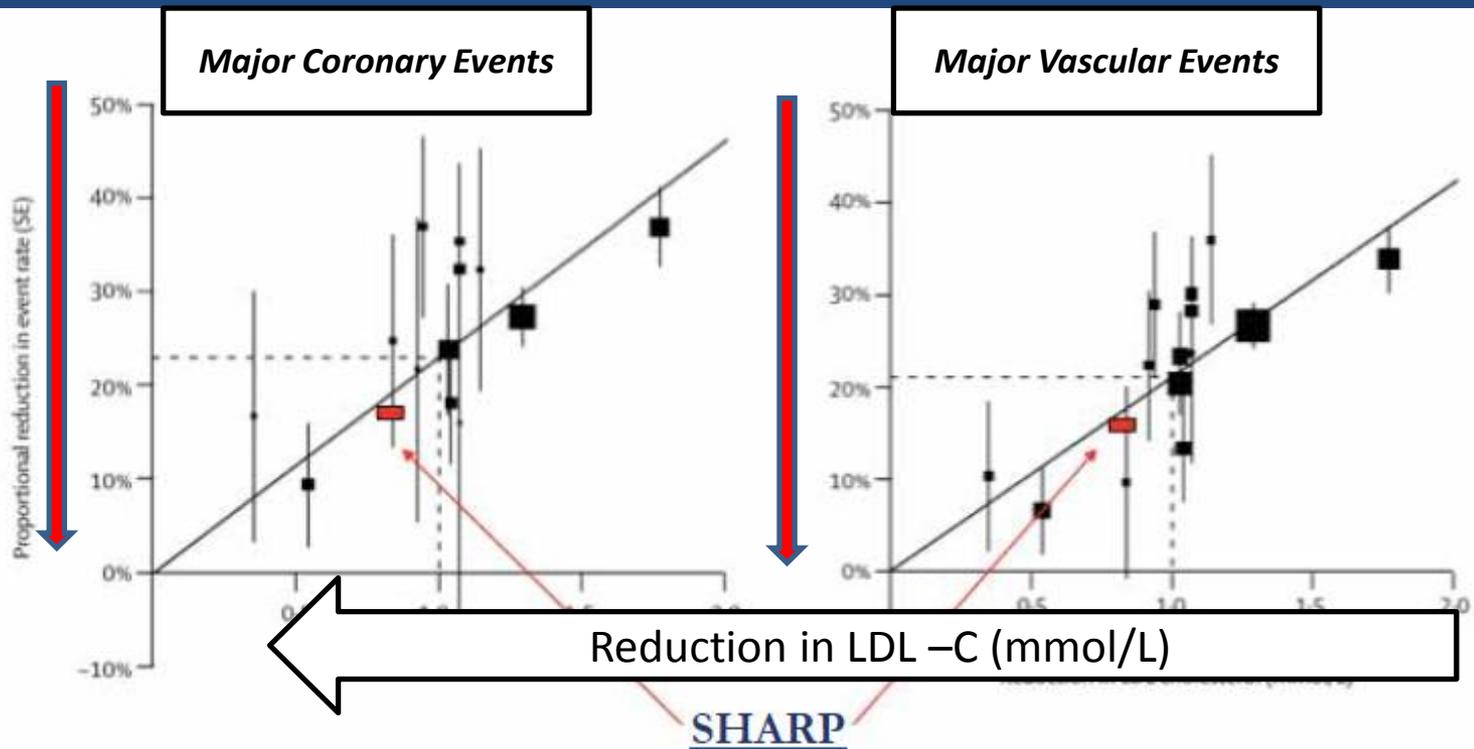
IM NON FATALE O MORTE CARDIACA, ICTUS, O QUALSIASI PROCEDURA DI VASCULARIZZAZIONE



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-MK0653-A-T-102012.*

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



Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Lancet 2005;366:1267-78

Study of Heart and Renal Protection

- La riduzione dei livelli di colesterolo LDL a seguito di terapia combinata simvastatina/ezetimibe (20 /10 mg al giorno), si è dimostrata efficace nel ridurre l'incidenza di eventi arteriosclerotici importanti in un numero elevato di pazienti affetti da nefropatia cronica.

Study of Heart and Renal Protection

- 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) (NOTA 13)

Le strategie terapeutiche nel paziente diabetico nefropatico

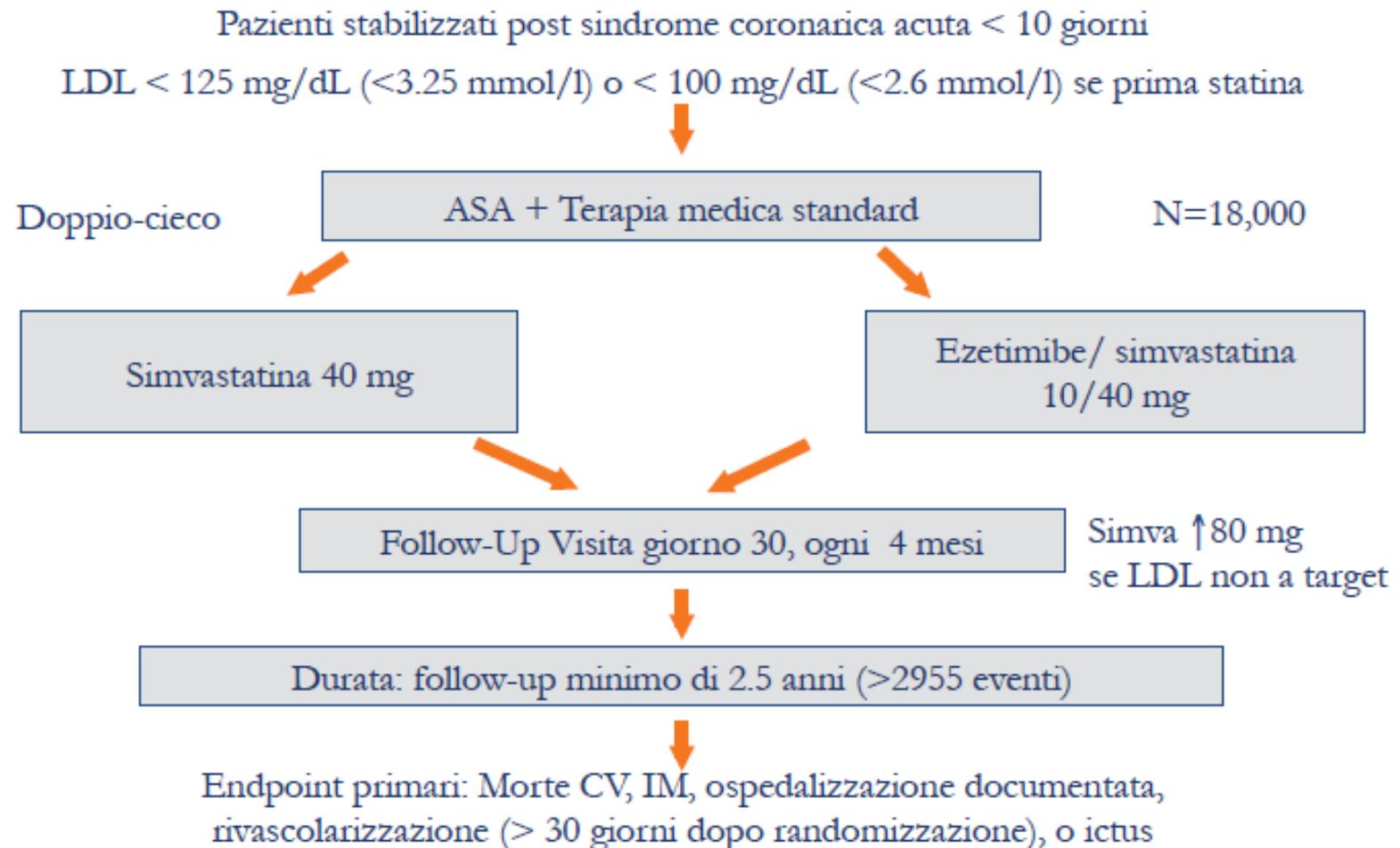
Am J Kidney Dis. 2012; 60 (5): 850-886

- **Si raccomanda l'utilizzo di farmaci in grado di ridurre il 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**

IMPROVE-IT

Vi presento ora lo studio IMPROVE-IT che è uno studio multicentrico, doppio cieco, randomizzato per verificare l'efficacia e la sicurezza della combinazione ezetimibe con simvastatina confrontata con la sola simvastatina in monoterapia in pazienti ad alto rischio affetti da sindrome coronarica acuta

IL DISEGNO DELLO STUDIO IMPROVE-IT

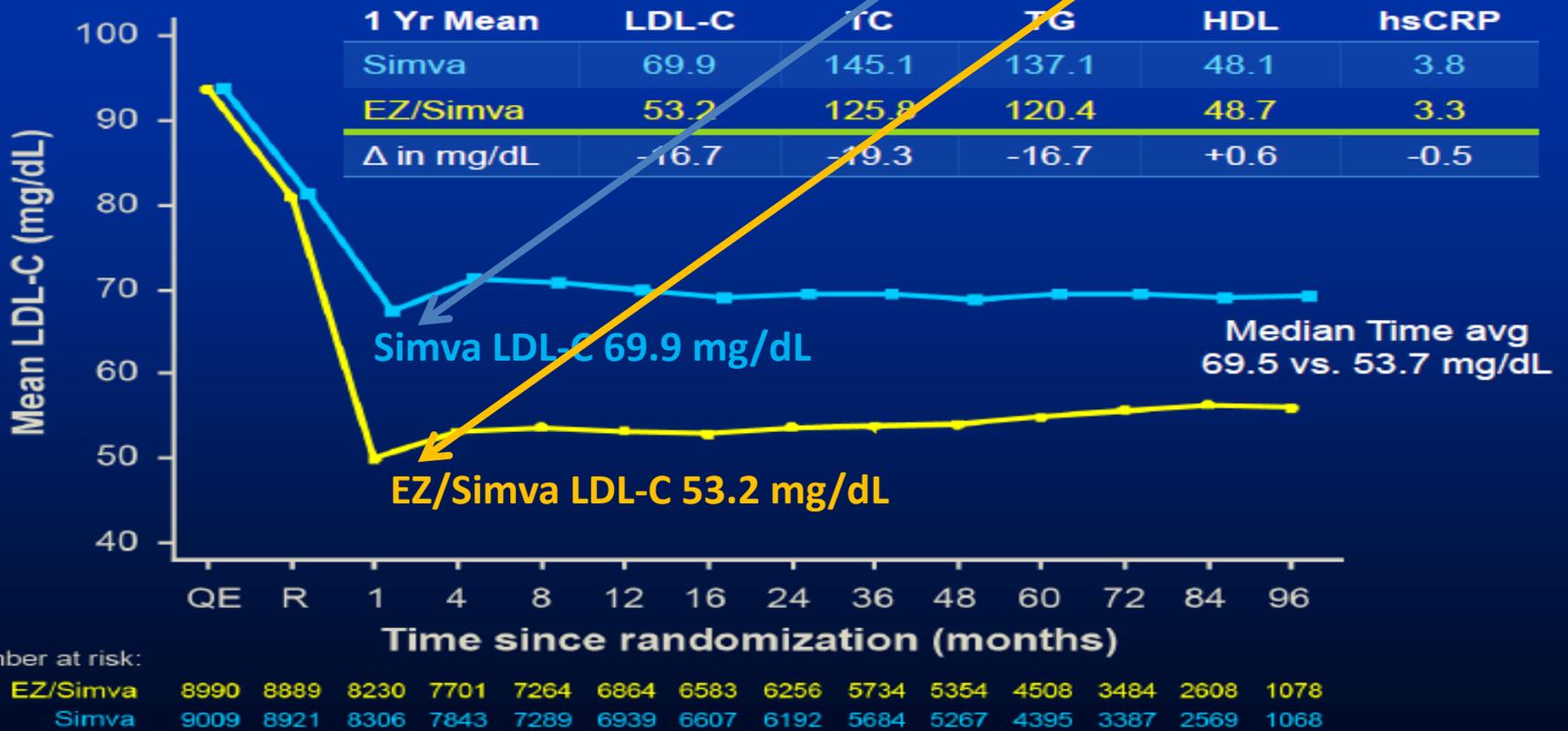


Il razionale

- Lo studio IMPROVE-IT è stato disegnato per stabilire se, riducendo il colesterolo LDL al di sotto di 70 mg/dl associando ezetimibe a una statina, si riducano ulteriormente gli eventi cardiovascolari
- poiché nei pazienti ad alto rischio trattati con statine, compresi i pazienti in terapia con valori bassi di Colesterolo LDL **continua a permanere un rischio cardiovascolare residuo.**

Risultati sul Colesterolo LDL

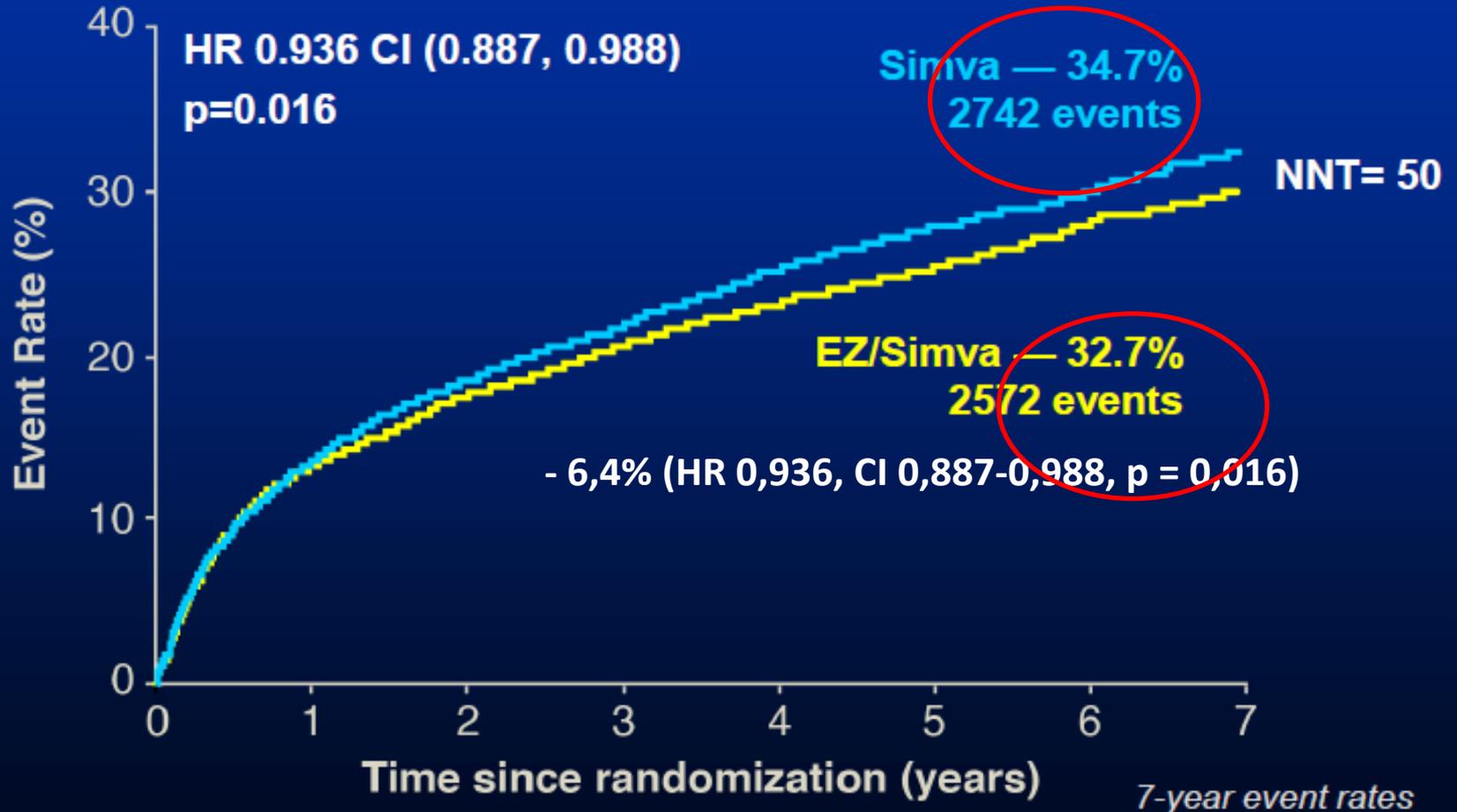
notate come la terapia di associazione simvastatina/ezetimibe è più efficace della sola simvastatina



Obiettivo primario

la terapia di combinazione ha ridotto il rischio per eventi di morte cardiovascolare

Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥30 days), or stroke



IMPROVE-IT

IMPROVE-IT: First trial demonstrating incremental clinical benefit when adding a non-statin agent (ezetimibe) to statin therapy:

- ✔ **YES:** Non-statin lowering LDL-C with ezetimibe reduces cardiovascular events
- ✔ **YES:** Even Lower is Even Better
(achieved mean LDL-C 53 vs. 70 mg/dL at 1 year)
- ✔ **YES:** Confirms ezetimibe safety profile

➔ **Reaffirms the LDL hypothesis, that reducing LDL-C prevents cardiovascular events**

➔ **Results could be considered for future guidelines**

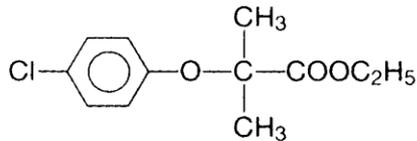
Ezetimibe/Simvastatina - Controindicazioni

- **Ipersensibilità ad ezetimibe, simvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti**
- **Gravidanza e allattamento**
- **Epatopatia attiva o valori elevati, persistenti e di natura indeterminata delle transaminasi sieriche**
- **Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (es. itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV e nefazodone)**

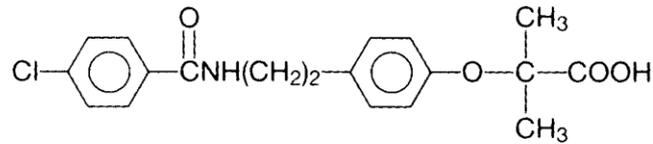
Per concludere ...

LA TERAPIA DI COMBINAZIONE CON STATINE ED EZETIMIBE, DEFINITA 'DOPPIA INIBIZIONE' MOSTRA DI ESSERE L'APPROCCIO TERAPEUTICO PIÙ PROMETTENTE, DAL PUNTO DI VISTA SCIENTIFICO E CLINICO, SE L'OBIETTIVO CONSISTE NELLA RIDUZIONE DELLA COLESTEROLEMIA-LDL

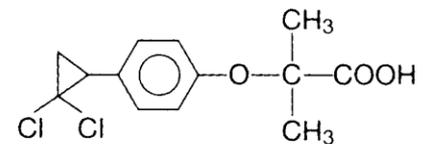
Fibrati



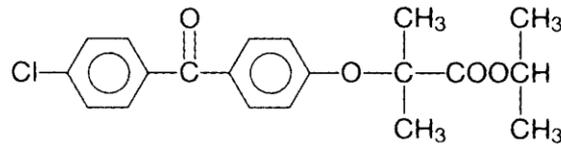
Clofibrato



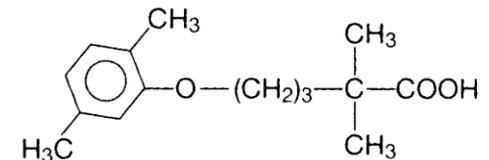
Bezafibrato



Ciprofibrato



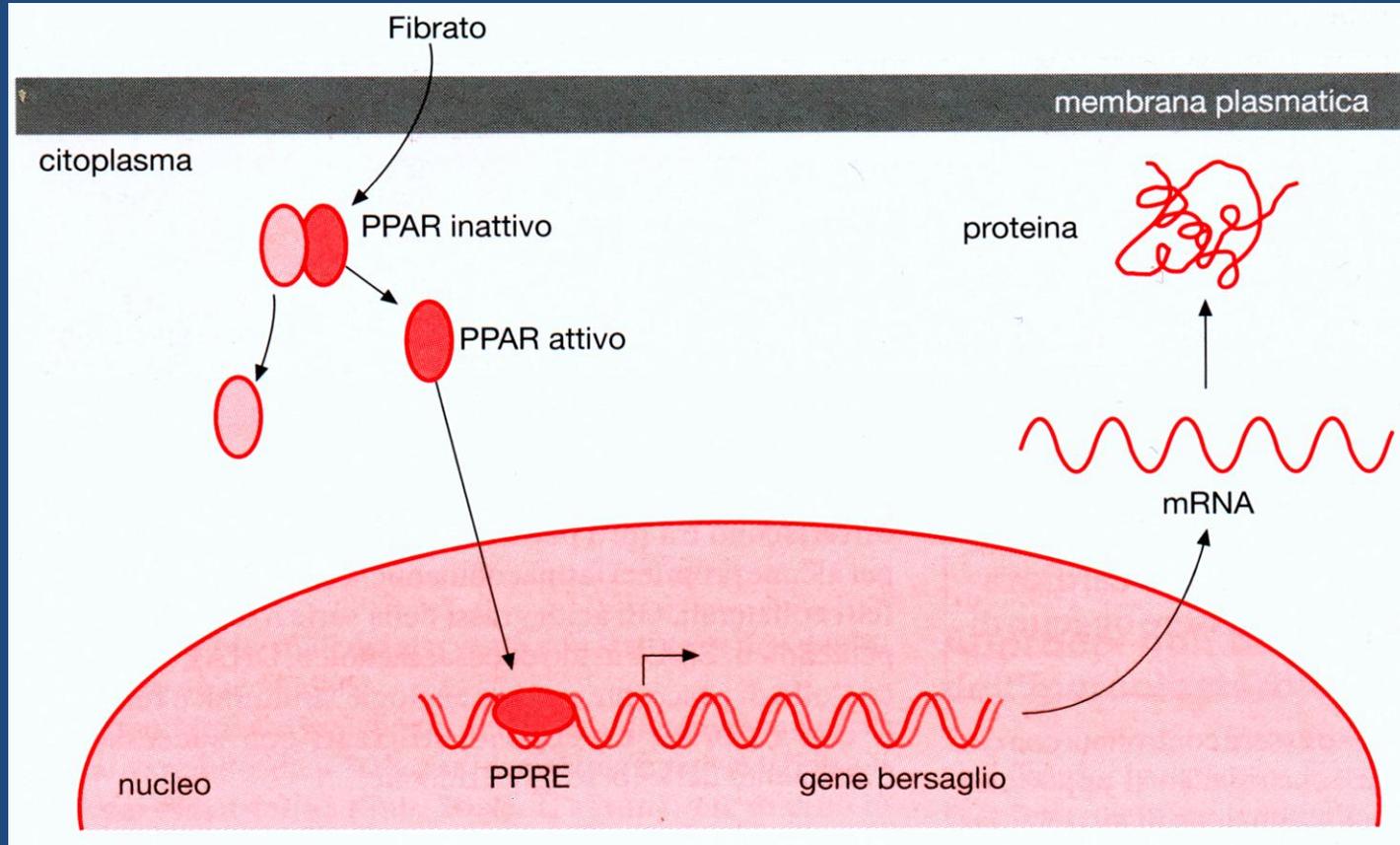
Fenofibrato



Gemfibrozil

- Derivati dell'acido fenossi isobutirrico. Il capostipite, clofibrato, è stato soppiantato da diversi succedanei.

Meccanismo dei fibrati



I fibrati legandosi a questi recettori nucleari (espressi oltre nel fegato anche in altri organi e / o tessuti come nel rene, nel muscolo, nel cuore), si attivano e iniziano la sintesi degli enzimi che riducono la concentrazione dei trigliceridi nel sangue

Statin-fibrate combination therapy

- several clinical trials shown **that Statin-fibrate combination therapy** has been used to treat **patients with acute coronary syndrome complicated by elevated triglycerides** and decreased high density lipoprotein cholesterol
- After absorption Fenofibrate **is rapidly** metabolized to fenofibric acid.

Statin drug interactions and related adverse reactions.
Expert Opinion drug Saf 2012; 11: 933-946

Safety of Statin: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions.
Circulation . 2004; 109: III50-57

Meccanismo dei fibrati

- I fibrati interagiscono tramite recettori nucleari simili a quelli che legano gli ormoni steroidei: i PPAR (Peroxisome proliferative activated receptors).
- Lo stesso tipo di recettori sono utilizzati da particolari acidi grassi insaturi (omega 3) di cui sono ricchi - come trigliceridi - preparati a base di olio di pesce. Esteri etilici di acidi omega 3 sono disponibili in farmacia.
- L'attivazione dei PPAR comporta la sintesi di enzimi (lipoproteinlipasi) che aumentano i processi intracellulari degradativi degli acidi grassi, e la lipolisi delle lipoproteine VLDL (maggiore sintesi di LPL).
- La minore disponibilità di acidi grassi costringe il fegato ad un minore rilascio di VLDL.

Effetti collaterali dei fibrati

- Sono generalmente ben tollerati. Effetti collaterali gastrointestinali relativamente frequenti ma modesti.
- Attenzione, però, alla interazione con le statine, come precedentemente descritto. Valgono le stesse raccomandazioni riportate per le statine riguardo la miolisi.
- Possono potenziare gli effetti degli anticoagulanti orali, per cui va aggiustato il dosaggio.

Tossicità

- Eruzioni cutanee, orticaria, perdita di capelli
- Mialgia
- Cefalea
- Impotenza
- Anemia
- Ipertransaminasemia
- Aumentato rischio litogeno

Associazione Statine e Fibrati

- Numerosi studi hanno documentato che la combinazione tra statine/fibrati utili in pazienti affetti da iperlipidemia mista
- Timore per aumentato rischio di miopatie in particolare con Gemfibrozil
- Fenofibrato rappresenta il fibrato di prima scelta

Statin drug interactions and related adverse reactions.
Expert Opinion drug Saf 2012; 11: 933-946

Safety of Statin: focus on clinical pharmacokineticsa and drug interactions.
Circulation . 2004; 109: III50-57

Statin/Fibrate Combination Therapy: Pharmacokinetic Interactions

	Gemfibrozil	Fenofibrate
Atorvastatin	↑ in C_{max} by 2.7-fold ¹	No effect ²
Simvastatin	↑ in C_{max} by 1.1-fold ^{3,4}	No effect ^{5,6}
Pravastatin	↑ in C_{max} by 1.8-fold ⁷	No effect ^{5,8}
Rosuvastatin	↑ in C_{max} by 2-fold ⁹	No effect ^{4,5}
Fluvastatin	No effect ⁵	No effect
Lovastatin	↑ in C_{max} by 2.8-fold ¹⁰	No effect

¹Backman JT et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:154-167.

²TriCor [package insert]. Abbott Park, Illinois: Abbott Laboratories; 2004.

³Backman JT et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68:122-129.

⁴Prueksaritanont T et al. *Drug Metab Dispos.* 2002;30:1280-1287.

⁵Davidson MH. *Am J Cardiol.* 2002;90(suppl):50K-60K.

⁶Bergman AJ et al. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:1054-1062.

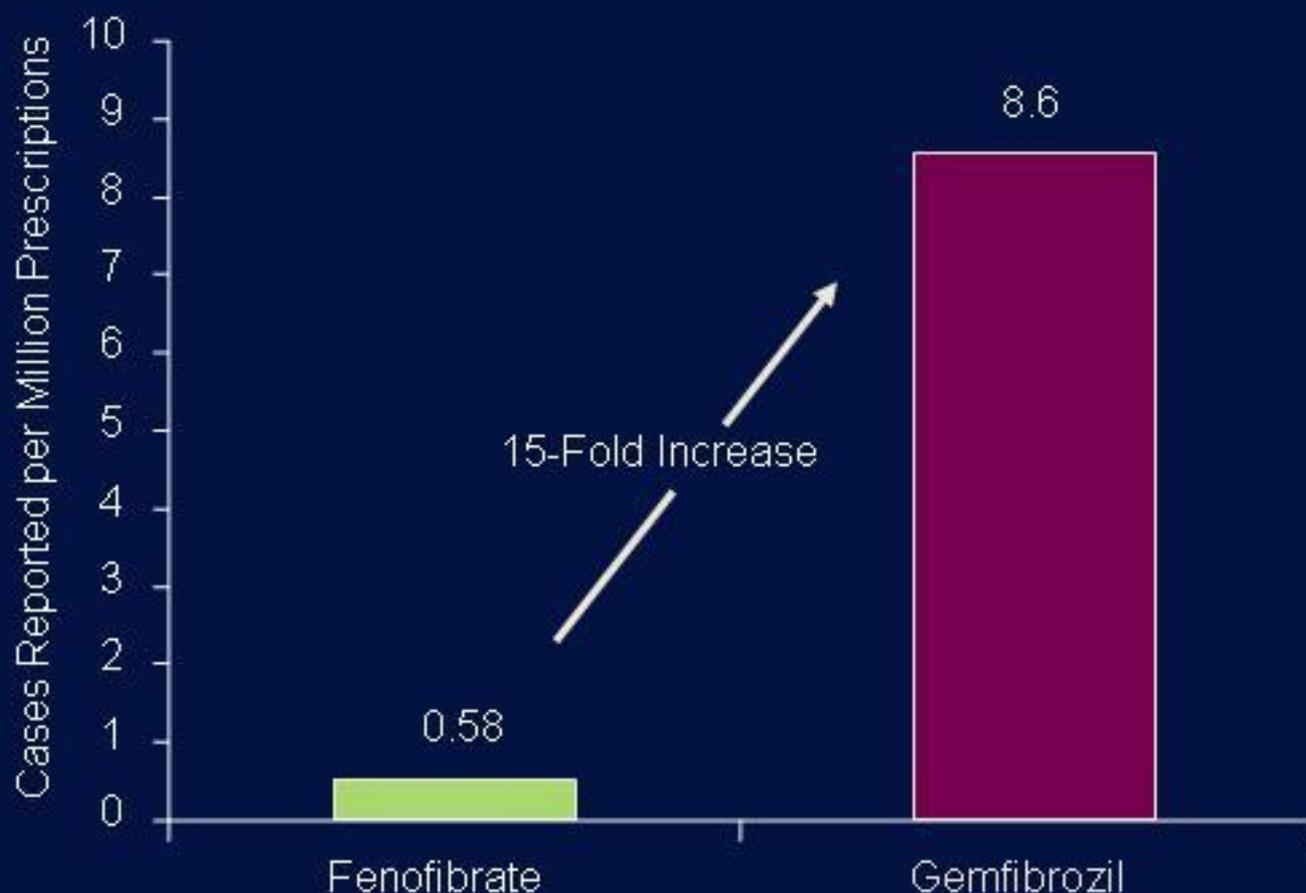
⁷Kyrklund C et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:538-544.

⁸Pan W-J et al. *J Clin Pharmacol.* 2000;40:316-323.

⁹Schneck DW et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:455-463.

¹⁰Kyrklund C et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69:340-345.

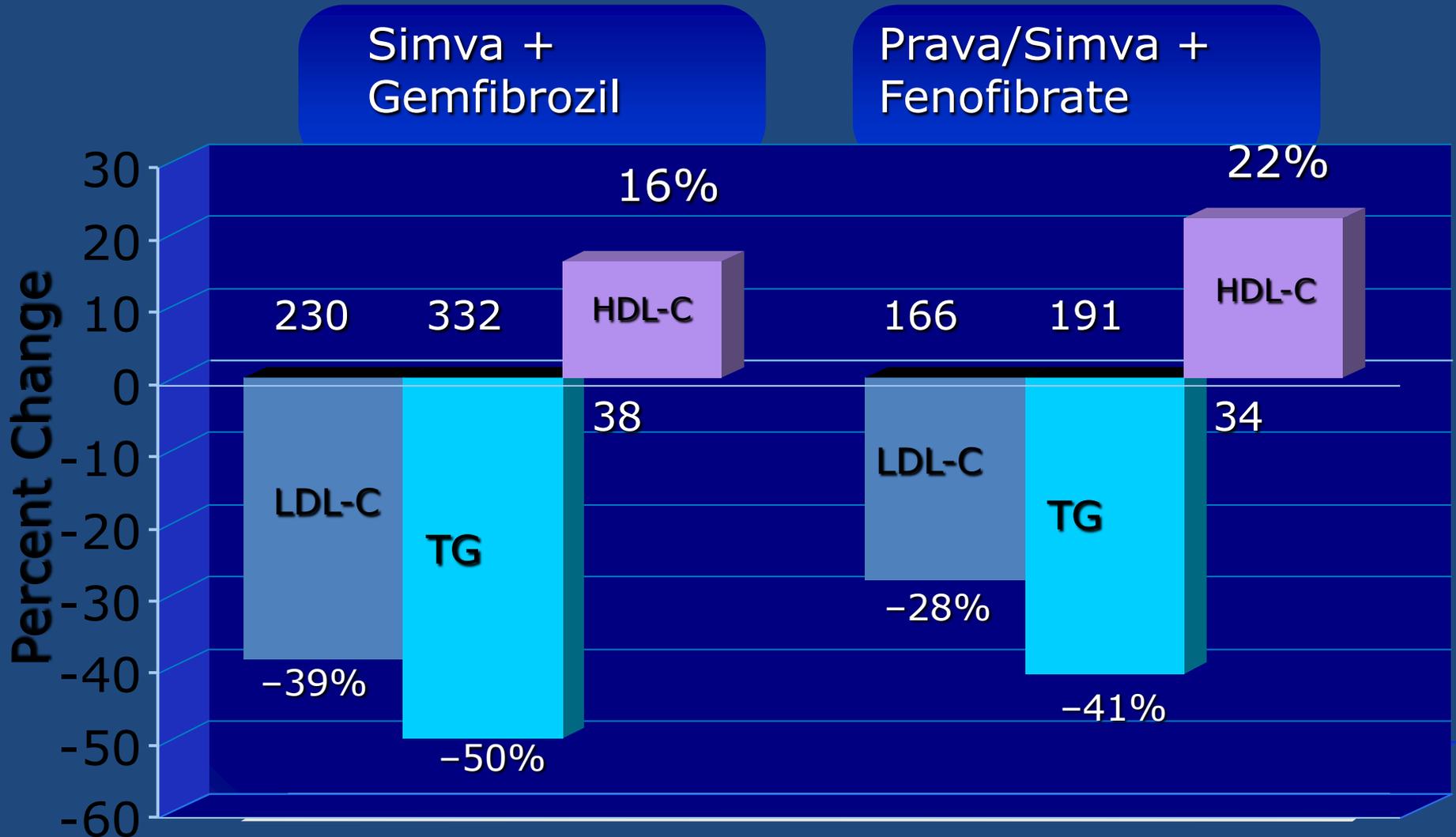
Number of Cases of Rhabdomyolysis With Combination Fibrate Plus Statin Therapy*



*Excludes cases involving cerivastatin.

Jones PH et al. *Am J Cardiol.* 2005;95:120-122.

Statin + Fibrate



Da Col PG et al. Curr Ther Res Clin Exp 1973;53:473-482.

Ellen RL et al. Am J Cardiol 1998;81:60B-65B.

Bergman AJ, Murphy G, Burke J, Zhao JJ, Valesky R,
Liu L, Lasseter KC, He W, Prueksaritanont T, Qiu Y,
Hartford A, Vega JM, Paolini JF.

**Simvastatin does not have a clinically significant
pharmacokinetic interaction with fenofibrate in
humans.**

J Clin Pharmacol. 2004 Sep;44(9):1054-62.

Your attention please !

Evita l'uso in associazione di statine e fibrati nelle seguenti condizioni:

- Insufficienza renale
- Insufficienza epatica
- Assunzione di immunosoppressori con particolare riguardo per la ciclosporina

L'associazione statine e fibrati:

- è legittima sotto il profilo scientifico e clinico
- è corretto prescriverla, ove sia necessaria
- può essere risolutiva in un individuo ad alto rischio
- deve essere prescritta con cautela selezionando i casi elegibili
- si scelga sempre il fibrato meno potenzialmente pericoloso in relazione alla statina usata.

Fibrati efficaci e sicuri nell'insufficienza renale cronica ?

- Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti con insufficienza renale cronica.
- La dislipidemia è un fattore di rischio di nefropatia progressiva.
- **La dislipidemia secondaria a malattia renale cronica è caratterizzata da elevati trigliceridi e bassi livelli di HDL, questo profilo lipidico sembra beneficiare particolarmente della terapia con fibrati.**
- ma la tendenza dei fibrati a provocare un aumento acuto della creatinina ha fatto sorgere preoccupazioni circa la loro sicurezza in questa popolazione di pazienti;
- gli studi sull'impatto di questi ipolipemizzanti sulla funzionalità renale hanno fornito dati contrastanti.

Effects of Fibrates in Kidney Disease

A Systematic Review and Meta-Analysis

J Am Coll Cardiol. 2012;60(20):2061-2071

Caratteristiche di questo studio:

- MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library dal 1950 al gennaio 2012
- tutti gli studi prospettici controllati e randomizzati che hanno valutato gli effetti della terapia con fibrati rispetto al placebo nei pazienti con insufficienza renale cronica.
- Hanno così identificato 10 studi, per un totale di 16 869 partecipanti; per lo più sotto-studi di ampi trial clinici che avevano arruolato anche soggetti con una nefropatia lieve moderata (velocità di filtrazione glomerulare stimata, eGFR, <60 ml/min/1,73 m² in fase iniziale trattati con Gemfibrozil e Fenofibrato.

Effects of Fibrates in Kidney Disease

A Systematic Review and Meta-Analysis

J Am Coll Cardiol. 2012;60(20):2061-2071

- Riduzione significativa ($I^2 = 48\%$, $p = 0.15$) [significant heterogeneity] ($I^2 = 72\%$, $p = 0.03$) dei livelli del colesterolo totale e dei trigliceridi
- Gemfibrozil, VS fenofibrate, risulta essere più efficace nel ridurre i trigliceridi
- Nei pazienti con nefropatia cronica (CKD), il trattamento con fibrati migliora il profilo lipidico e previene gli eventi cardiovascolari, riducendo i decessi del 40%. (RR 0,60; P = 0,03)
- Tuttavia, non vi è stato alcun effetto rilevabile sul rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale (RR 0,85; P = 0,575)



Questo studio ha considerato anche i pazienti diabetici con IRC

- Nei pazienti diabetici, i fibrati hanno ridotto il rischio di progressione dell'albuminuria di circa il 14% (RR 0,86; P = 0,02)
- ma hanno fatto salire di circa il 25% la creatinina sierica (P <0,001) e ridotto l'eGFR (-2,67 ml/min/1.73 m², p = 0.01).
- Tuttavia, non vi è stato alcun effetto rilevabile sul rischio di progressione verso l'insufficienza renale terminale (RR 0,85; P = 0,575).
- I fibrati sembrano offrire addirittura un beneficio cardiorenale riducendo il flusso ematico a livello dei reni e, in una certa misura, attenuando l'iperfiltrazione glomerulare e la microalbuminuria.

Conclusioni

- **Nel complesso, quindi, concludono gli autori, i risultati suggeriscono che i fibrati potrebbero essere utilizzati più diffusamente nei pazienti con insufficienza renale cronica lieve o moderata per prevenire le malattie cardiovascolari.**
- **..... i medici non dovrebbero avere timore nell'usare i fibrati nei pazienti nefropatici. "Ogni picco di creatinina rilevato all'inizio della terapia si abbasserà e la meta analisi mostra che i fibrati riducono la proteinuria, per cui potrebbero essere addirittura protettivi per il rene"**

Fenofibrate increases blood creatinine, but does not change the glomerular filtration rate in patients with mild renal insufficiency. *Nephrologie*. 1999;20:41-44.

Reversibility of fenofibrate therapy-induced renal function impairment in ACCORD type 2 diabetic participants. *Diabetes Care*. 2012;35:1008-1014.

Principali studi dal 1993 al 2012 sull'uso dei fibrati in pazienti con IRC

e in pazienti portatori di trapianto renale

- Creatinine rise after fibrate therapy in renal graft recipients. *Lancet*. 1993;341:840
- Effect of gemfibrozil on lipoprotein abnormalities in chronic renal insufficiency: a controlled study in human chronic renal disease. *Nephron*. 1997;75:286-294.
- A randomized placebo-controlled double-blind trial of lipid-lowering strategies in patients with renal insufficiency: diet modification with or without fenofibrate. *Clin Nephrol*. 2000;53:140-146.
- Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:832-839.
- Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis*. 2005;45:485-493.
- Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia*. 2011;54:280-290
- Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment. *Diabetes Care*. 2012;35:218-225