Συνδυασμένη φαρμακευτική αγωγή στην Δυσλιπιδαιμία .Στα ιδια βήματα με την Αρτηριακή Υπέρταση??

Χάρης Γράσσος MD,FESC,PhD,EHS
Διευθυντής Καρδιολόγος Γ.Ν.Α "ΚΑΤ"
Υπεύθυνος τμήματος Προληπτικής Καρδιολογίας
Adjunct Professor of Medicine- European University of Cyprus

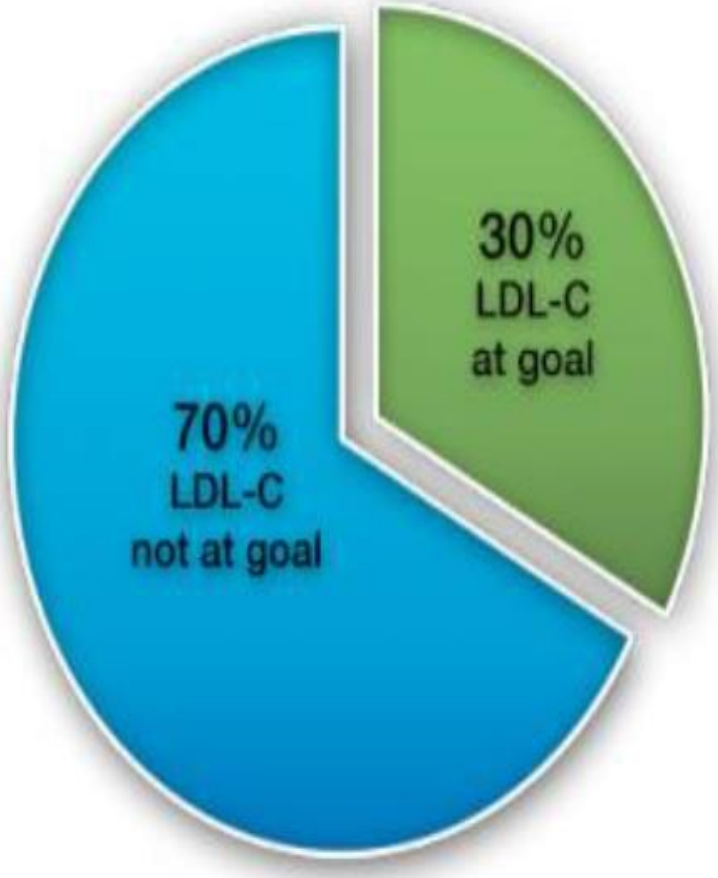
ELPEN Satellite symposium

Conflict of Interest

- **Speaker honoraria and/or Advisory Boards:**
  - Bayer Hellas
  - Boehringer Ingelheim
  - Elpen
  - Menarini
  - Sanofi
  - Mylan
  - Win Medica

Update of dyslipidemia in 2019

- High potency statins were the sole focus of the 2013 guidelines due to lack of RCT for other therapies
- HDL has lost ground as a therapeutic target but remains a critical marker of CVD risk
- CETP is almost out (waiting for anacetrapib REVEAL study) since ACCELERATE / evacetrapib was halted
- Residual risk is well defined
- Statin intolerance is now well defined (Gauss 2/3 studies)
- Combination therapy with niacin / fibrates is out
- Combination therapy with ezetimibe , BAS and PCSK9 is recommended

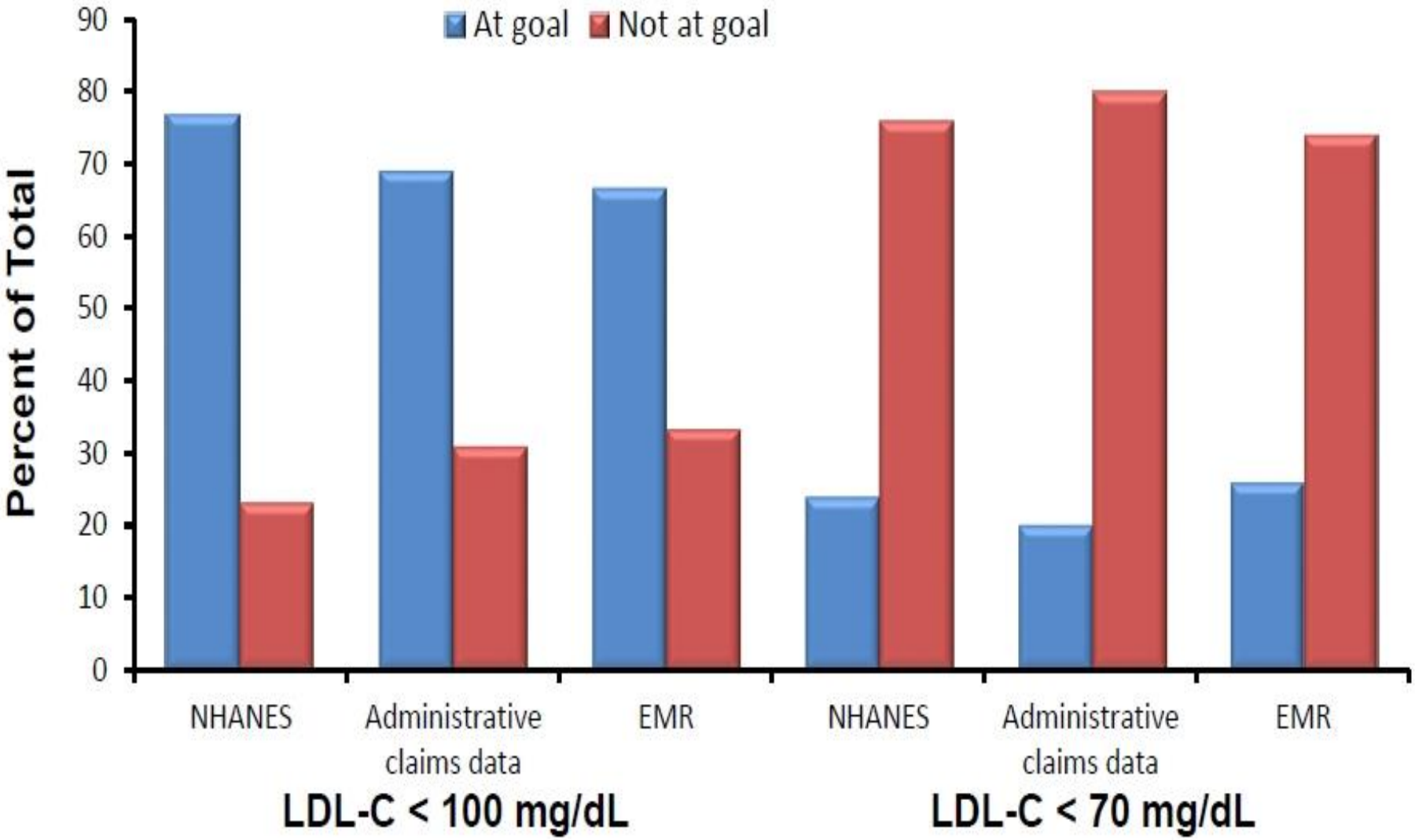


Approximately 70% of patients at the highest risk* are not at optional < 70 mg/dL (< 1.8 mmol/L)LDL-C goal†

* Very high risk defined as: CHD plus ≥ 2 major risk factors. Data shown are from a 2006-2007 multinational survey, of which 2,334 patients were considered very high risk. Countries in this analysis included the United States, Canada, Spain, the Netherlands, France, Taiwan, Korea, Brazil, and Mexico.

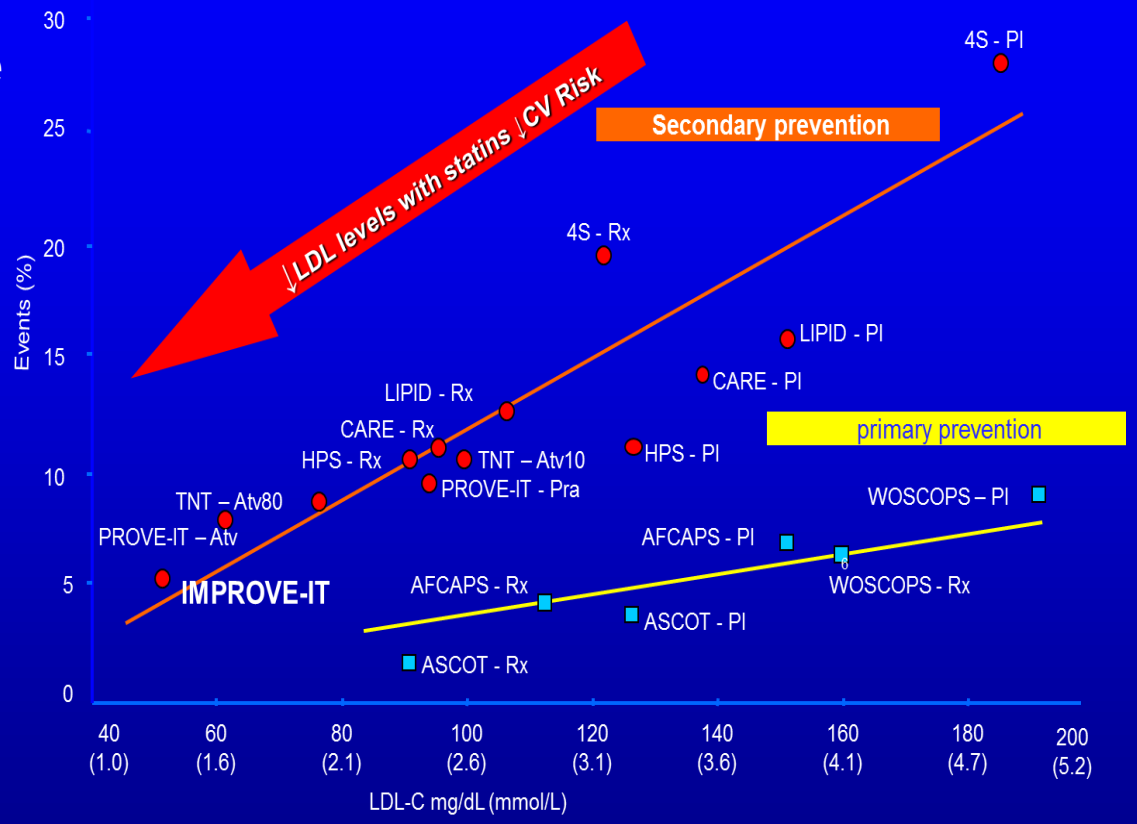
† National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) US optional goal < 70 mg/dL (1.8 mmol/L)

Number of High Risk US Adults Achieving LDL-C Levels of < 100 mg/dL or LDL-C Levels of < 70 mg/dL, AN EVEN BIGGER PROBLEM FOR HIGH RISK PATIENTS



CTT (metanalysis with 90.056 patients**):**
Low LDL-C Levels are associated with decreased CV events

- High LDL levels increase the risk for CAD[1]
- Decrease of LDL levels with statins decrease CV risk in patients **with or without CAD** [2,3]
- For every 1 mmol/L decrease of LDL-C, HR for CV events decrease by 21%. p <0.001



1. Grundy SM et al. *Circulation*. 2004;110:227–239. **2.** Cannon CP et al. *Am Heart J*. 2008;156:826–832. **3.** Cannon CP et al. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.

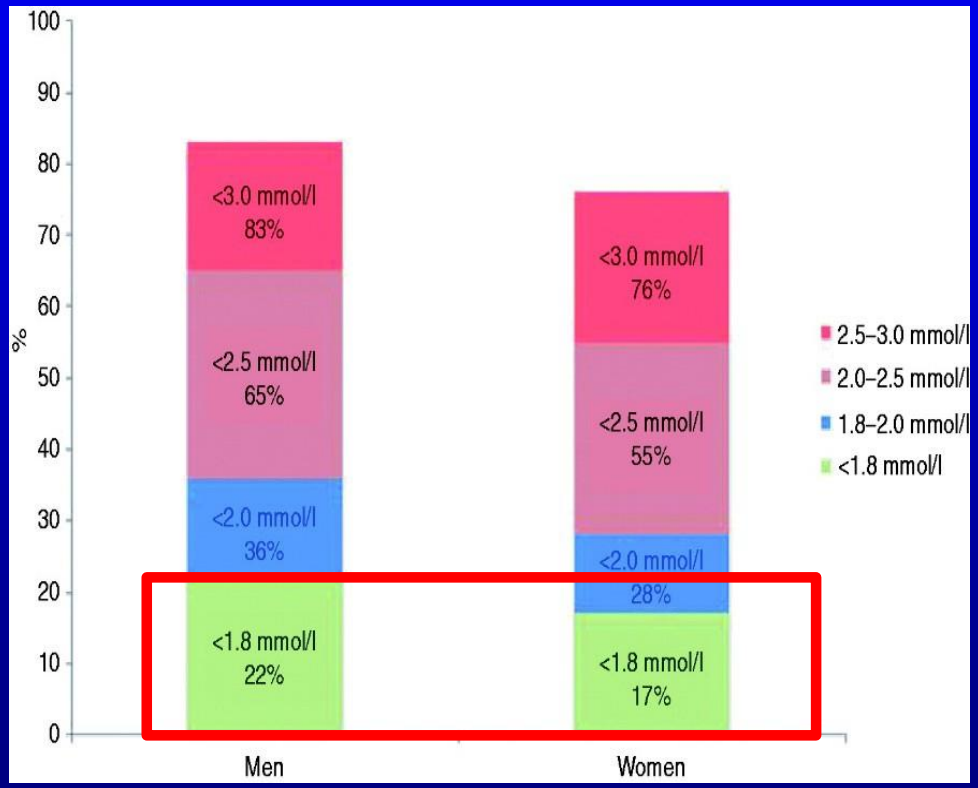
Recommendations for treatment goals for lowdensity lipoprotein-cholesterol (LDL-C)

Recommendations	Class [a]	Level [b]	Ref [c]
In patients at VERY HIGH CV risk[d], an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C[e] is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
In patients at HIGH CV risk[d], an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C[e] is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B	65, 129
In subjects at LOW or MODERATE risk[d] an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058

EUROASPIRE IV:

LDL-C levels in patients under treatment with CAD



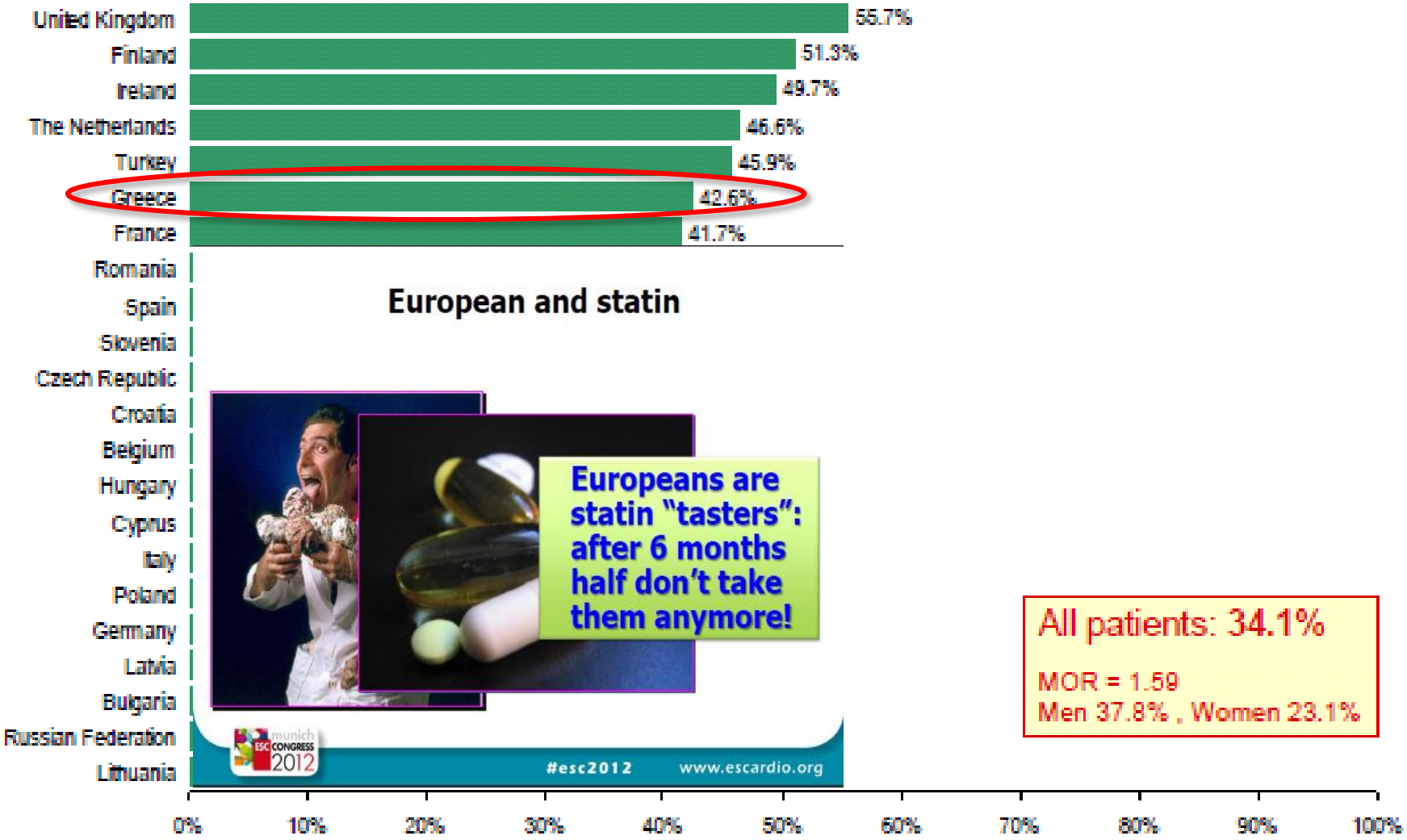
Only 19,5% of the patients with CAD had LDL-C <70mg/dL In Europe…

Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. Eur J Prev Cardiol. 2016 Apr;23(6):636-48

EuroASPIRE III

Therapeutic control of total cholesterol*

Interview



* Total cholesterol < 4 mmol/L among patients using lipid-lowering drugs

Patient Populations with HIGH Unmet Need for Additional LDL-C Lowering

FH Population in EU	High / Very High CV Risk Population	Statin-Intolerant Population
• Genetic disorder • High risk of early CHD • HeFH prevalence 1:200 to 1:250[1,2] • Untreated LDL-C of 200-400 mg/dL[3]	• Previous MI /stroke / CVD or multiple CV risk factors incl. T2DM • Difficult to achieve LDL-C goals, despite current therapies[5]	• 10-15% on high-intensity statins show intolerance[6] • Many discontinue due to muscle pain and/or weakness
79% with HeFH not at goal (<100 mg/dL [2.6 mmol/L])[4]	**• 20% with CHD not at goal (<100 mg/dL [2.6 mmol/L])** **• 59% at very high CV risk not at goal (<70 mg/dL [1.8 mmol/L])**	**Nearly all patients who need considerable LDL-C reductions will not reach goal**

[1]Nordestgaard et al. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90. [2]Sjouke et al. *Eur Heart J.* 2015 Mar 1;36(9):560-5.
[3] 2011 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias Eur Heart J. 2011;32(14):1769-818.
[4] Pijlman et al. *Atherosclerosis* 2010;209:189-94. [5] Virani et al. *Am Heart J* 2011;161:1140-6.
[6] Arca et al. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011;4:155-66.

EUROASPIRE IV: Data from Greece

	Blood pressure*		LDL-cholesterol**			HbA1c***	
	<130/80 mmHg (%)	<140/90 mmHg (<140/80 mmHg in diabetes (%)	<2.5 mmol/L (%)	<2.0 mmol/L (%)	<1.8 mmol/L (%)	<6.5%	<7.0%
By country							
Belgium	38.4	55.9	67.3	25.6	14.4	44.4	65.3
Bosnia Herzegovina	10.5	44.1	45.5	20.2	14.1	33.3	45.8
Bulgaria	41.7	64.3	44.2	17.4	8.1	30.6	44.4
Croatia	28.3	49.3	60.5	36.0	21.9	19.3	43.0
Cyprus	17.6	45.9	62.1	28.8	21.2	20.8	45.8
Czech Republic	24.6	50.7	63.9	36.3	23.4	30.1	48.3
Finland	41.8	66.3	83.5	53.2	33.2	62.3	71.9
France	33.2	57.0	68.7	40.4	26.8	25.4	41.2
Germany	30.7	53.7	52.1	25.0	12.1	36.8	54.9
Greece	45.6	69.6	56.8	34.1	15.9	42.1	63.2
Ireland	52.3	76.2	74.6	47.5	34.8	31.0	51.7
Latvia	18.0	58.6	68.0	44.4	30.9	40.7	55.9
Lithuania	[illegible]	41.5	41.9	14.7	5.3	33.3	55.1
Netherlands	24.2	46.6	62.6	30.2	20.9	30.6	57.6
Poland	26.6	49.6	65.4	37.3	22.6)	51.3	64.1
Romania	53.0	71.5	66.4	37.6	22.0	39.0	54.3
Russian Federation	50.4	74.7	49.8	25.6	15.9	39.3	53.6
Serbia	37.4	65.4	47.4	21.1	12.1	43.4	56.6
Slovenia	25.8	55.0	78.8	49.5	33.7	27.0	46.1
Spain	33.5	58.7	80.4	54.4	40.5	44.6	64.3
Sweden	37.8	62.2	70.1	33.1	19.9	37.9	56.8
Turkey	32.1	58.7	53.4	19.3	10.2	14.8	27.2
Ukraine	26.7	55.0	44.6	21.0	15.1	32.1	50.0
United Kingdom	34.8	55.4					

More than 50%

	Blood pressure*		LDL-cholesterol**		
	<130/80 mmHg (%)	<140/90 mmHg (<140/80 mmHg in diabetes (%)	<2.5 mmol/L (%)	<2.0 mmol/L (%)	<1.8 mmol/L (%)
Greece	45.6	69.6	56.8	34.1	15.9

Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. Eur J Prev Cardiol. 2016 Apr;23(6):636-48

EUROASPIRE IV: Data from Greece

…Despite the use of statins.

Pharmacological treatment % in patients with CAD

	Antiplatelets %	Beta-blockers %	ACE inhibitors/ARBs %	Statins %
By country				
Belgium	95.6	79.9	49.0	94.2
Bosnia Herzegovina	97.8	86.7	85.4	87.6
Bulgaria	90.8	83.3	78.3	75.0
Croatia	96.5	74.9	79.8	80.7
Cyprus	98.9	80.0	81.1	95.6
Czech Republic	91.8	85.5	82.2	93.0
Finland	91.3	79.5	60.1	81.9
France	97.9	82.0	82.0	94.2
Germany	89.0	83.4	81.7	83.2
Greece	96.1	78.4	62.7	96.1
Ireland	98.5	78.6	73.1	92.5
Latvia	96.9	87.9	81.0	93.1
Lithuania	85.1	84.3	79.3	73.5
Netherlands	96.4	74.5	66.7	86.5
Poland	91.7	82.7	77.9	81.9
Romania	92.1	87.5	71.0	87.3
Russian Federation	93.4	80.1	64.0	74.6
Serbia	98.2	94.1	86.7	92.3
Slovenia	94.3	86.1	79.1	88.9
Spain	97.1	89.5	72.1	91.9
Sweden	97.5	88.9	81.6	90.0
Turkey	95.8	84.0	75.6	78.6
Ukraine	93.4	77.7	74.0	79.9
United Kingdom	88.7	67.8	75.7	84.1

	Antiplatelets %	Beta-blockers %	ACE inhibitors/ARBs %	Statins %
Greece	96.1	78.4	62.7	96.1

Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. Eur J Prev Cardiol. 2016 Apr;23(6):636-48

Importance of adherence to treatment

Metanalysis of 44 prospective studies comprising **1,978,919** non-overlapping participants with CVD:

- **135,627 CVD events**
- **94,126** cases of **all-cause mortality**.

Study promoted by ESC
with almost 2.000.000 patients included

- Only **60%** of the included patients were **good adherents***

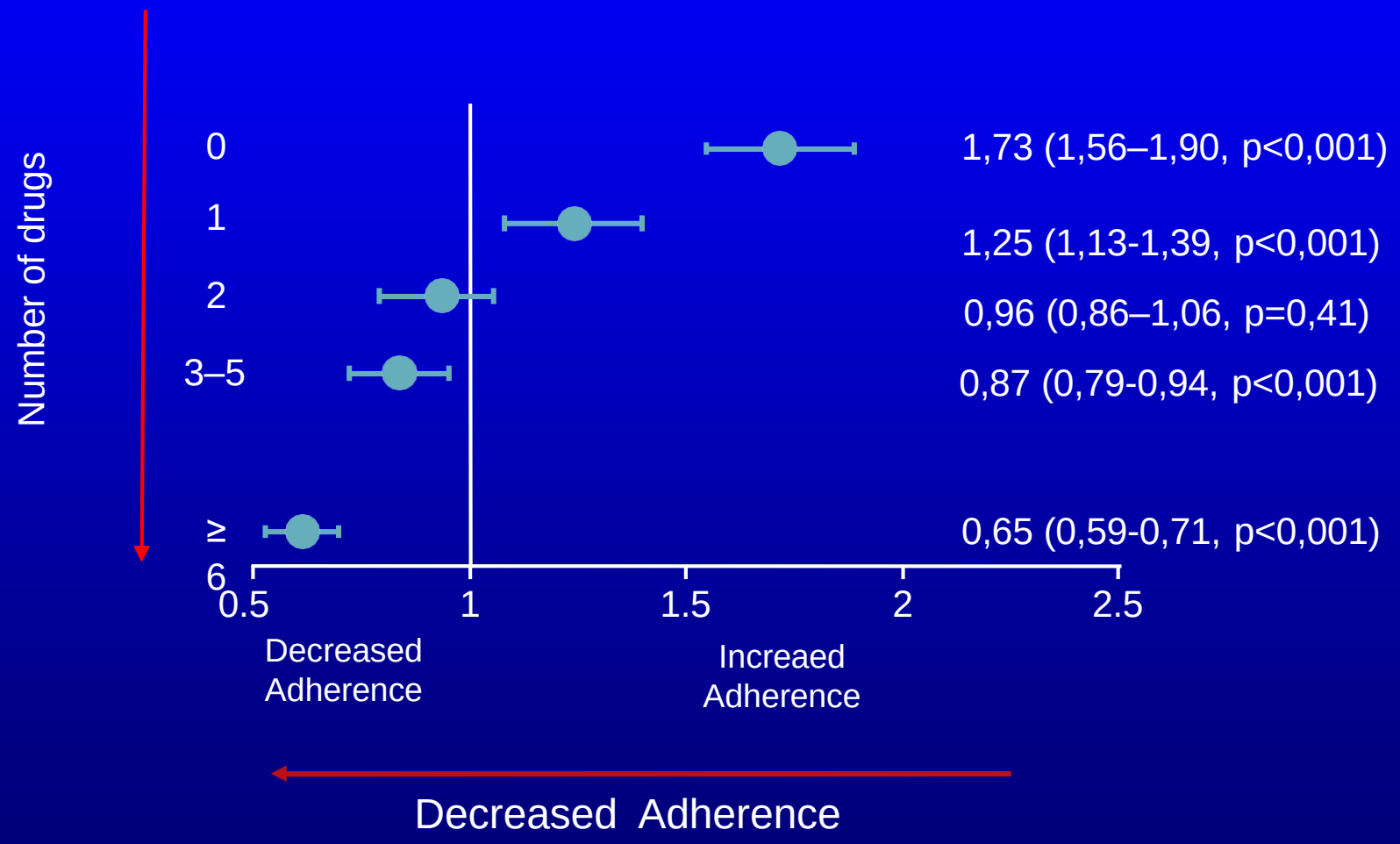
- **The good adherence to CV medication led to:**
- **20% reduction of CVD risk**
- **35% reduction of all-cause mortality**

- **9,1% of all events that occur are due to poor adherence** in patients with prescribed cardiovascular medications

***Good adherence: ≥80% taking medication**.

Chowdhury et al. Eur Heart J 2013

Adherence to treatment



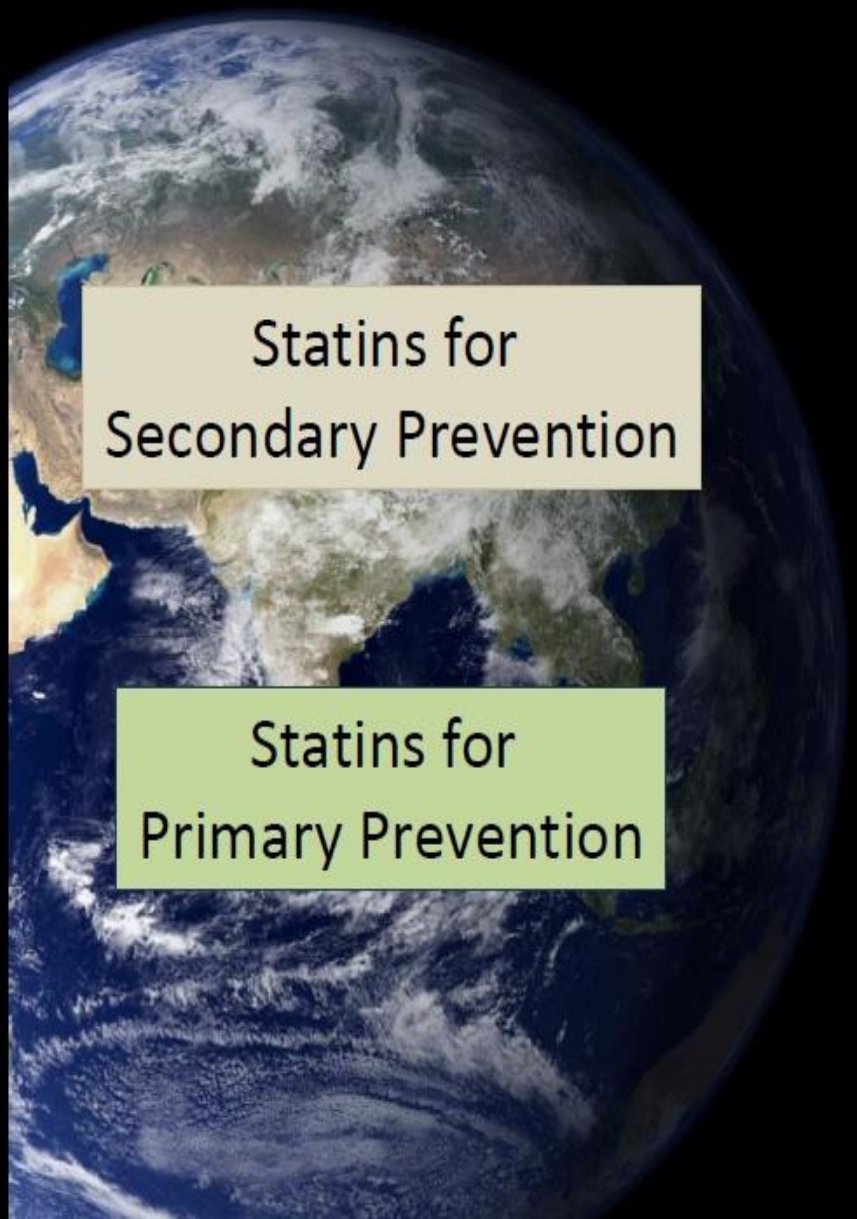
Chapman et al. Arch Intern Med 2005;165:1147–52

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Box 12 Tips to aid adherence to multiple drug therapies

1. 'Agree' on rather than 'dictate' a drug regimen to your patient and tailor it to his/her personal lifestyle and needs.
2. Back up verbal instructions with clear written instructions.
3. Simplify the dosing regimen and consider a fixed dose combination pill where available.
4. Perform a regular review of medicines to minimize polypharmacy (or ask the pharmacist to assist).
5. Encourage self-monitoring and use cues and technologies to act as reminders.
6. Provide information on common side effects and discuss management strategies.
7. Involve the partner, other family members or the caregiver in the patient's treatment.

Catapano A. et al. European Heart Journal (2016) 37, 2999–3058

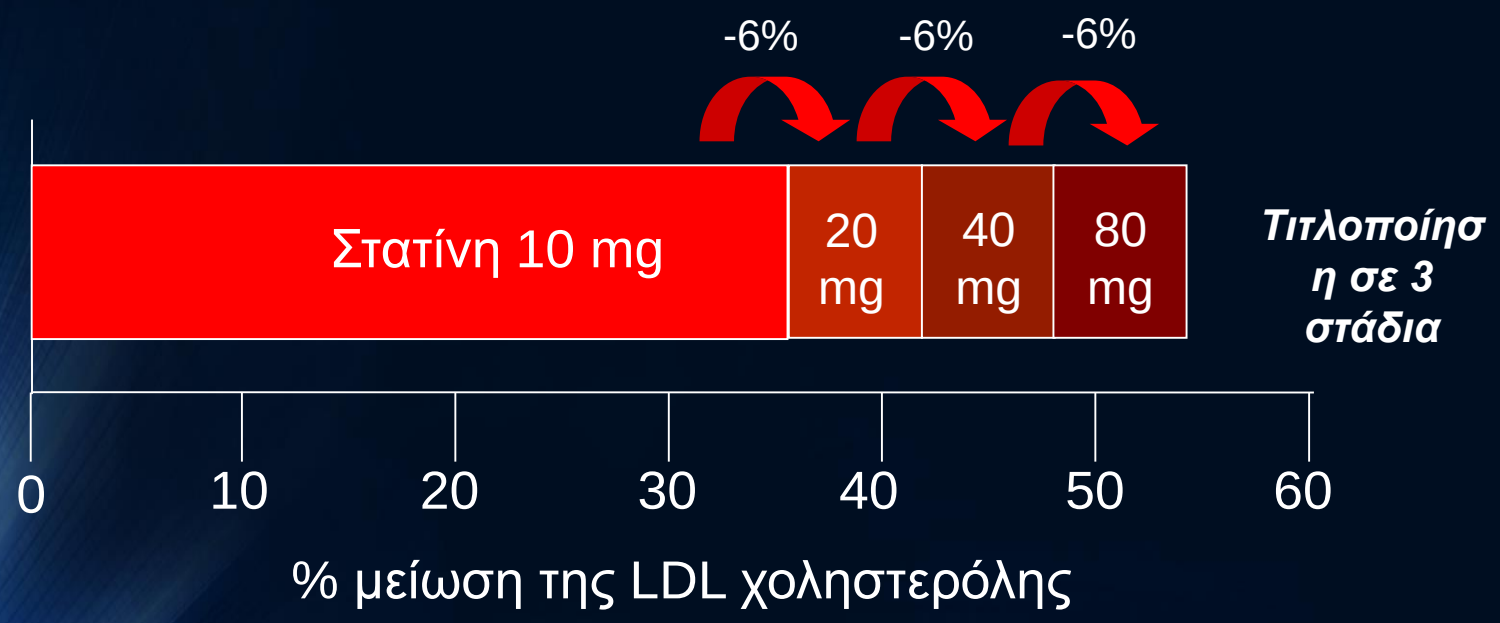

Statins for
Secondary Prevention
Statins for
Primary Prevention

Fenofibrates

Niacin
(HDL Hypothesis

Γιατί οι ασθενείς δεν πετυχαίνουν το στόχο?

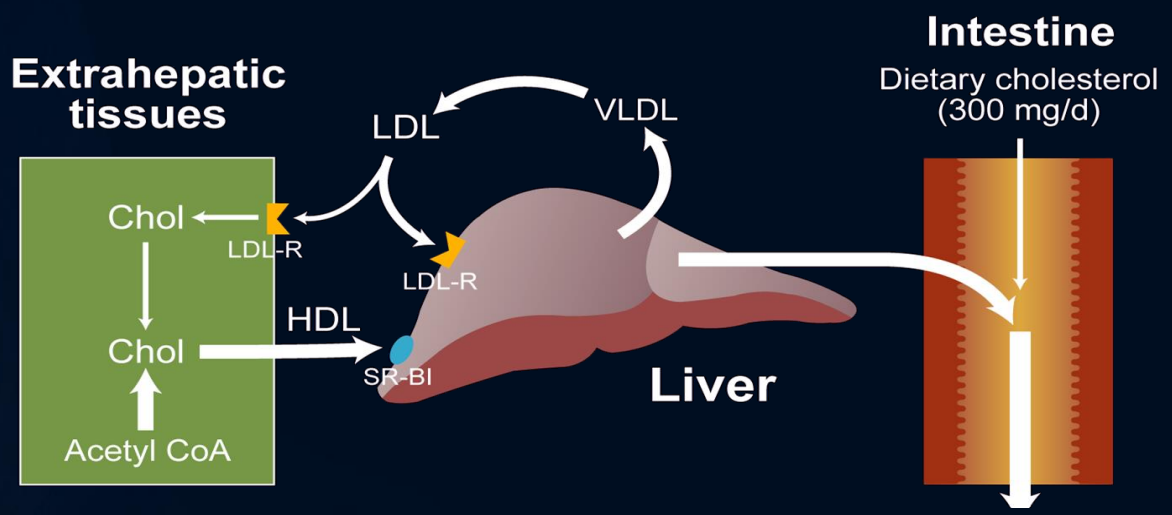
Επίδραση των στατινών στα επίπεδα LDL-C: "Ο κανόνας των 6"



Προσαρμοσμένο από Stein E Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E11-E16.

Το ισοζύγιο χοληστερόλης στον άνθρωπο

Διατροφική χοληστερόλη
(300 mg/day)



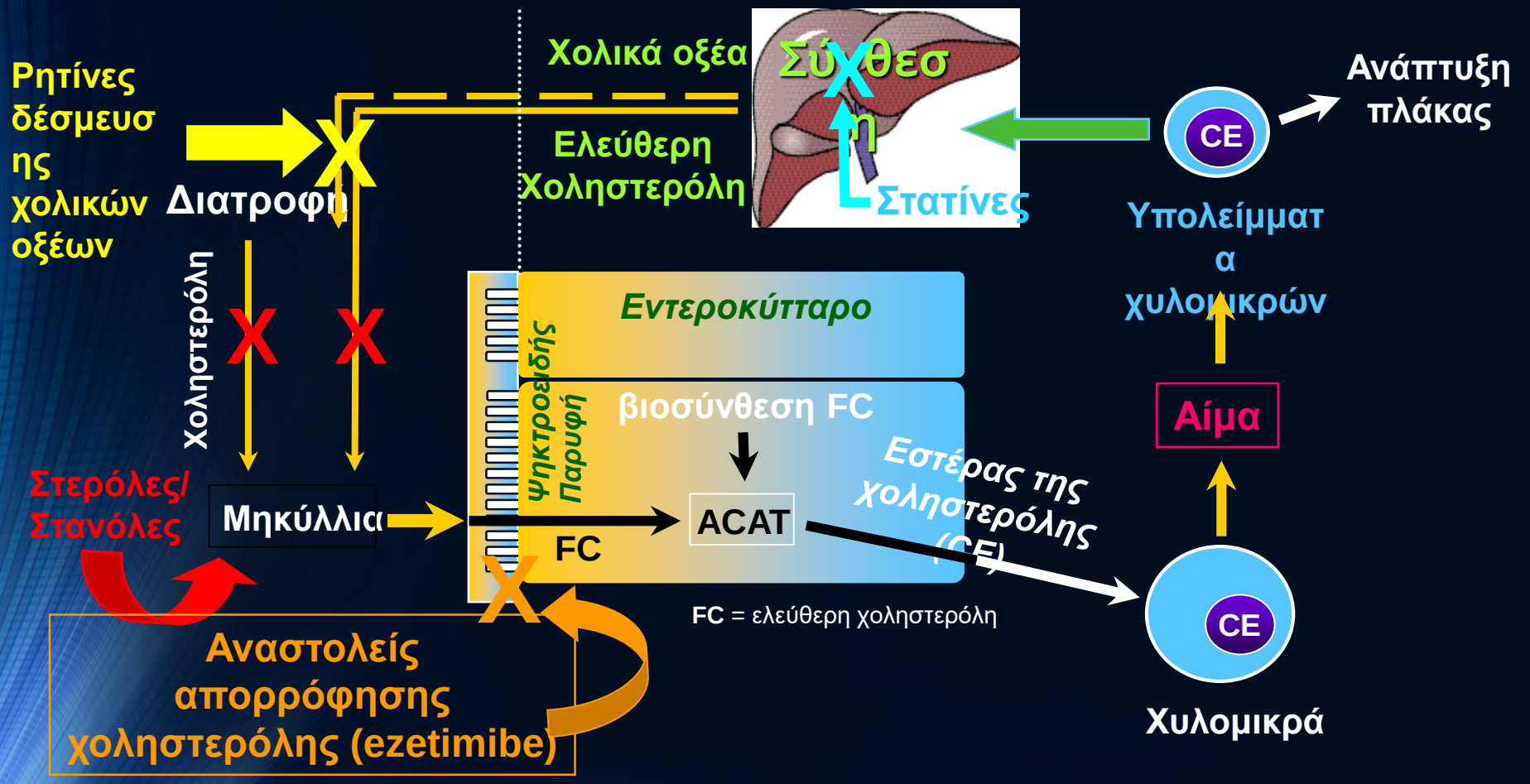
Βιοσύνθεση χοληστερόλης
(1000 mg/day)

Στερόλες κοπράνων
(1300 mg/day)

Chol = χοληστερόλη, **VL** ς πυκνότητας, **LDL** = λιποπρωτεϊνες υψηλής πυκνότητας, **CoA** = συνένζυμο Α; **SR-BI** = υποδοχέας HDL (class B type 1 scavenger receptor)

Προσαρμοσμένο από Mahley RW et al. In: Williams Textbook of Endocrinology. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002:1099-1153; Hopfer U. In: Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:1082-1115; Shepherd J Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E2-E5; Champe PC, Harvey RA Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1994; Mahley RW, Bersot TP. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:971-1001.

Το Ezetimibe αναστέλλει την απορρόφηση της χοληστερόλης σε μία νέα θέση



Προσαρμοσμένο από Mahley RW, Bersot TP. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001:971-1001; van Heek M et al Br J Pharmacol 2001;134:409-417; Miettinen TA Int J Clin Pract 2001;55:710-716.

Ezetimibe: Μηχανισμός Δράσης

- Πολύ ισχυρός, εκλεκτικός αναστολέας απορρόφησης της διατροφικής και της χολικής (προερχόμενης από τη χολή) χοληστερόλης
  - Αναστέλλει την πρόσληψη της χοληστερόλης από το εντερικό τοίχωμα και εντοπίζεται στις ψηκτροειδείς παρυφές
  - Πιθανώς δρά σε μεταφορέα χοληστερόλης *(υπό έρευνα)*
  - Εκτεταμένες προκλινικές μελέτες έχουν δείξει διαφορετικό μηχανισμό από αυτόν των ρητινών, φυτικών στερολών ή των φιμπρατών
- Το Ezetimibe σε συνδυασμό με άλλους υπολιπιδαιμικούς παράγοντες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης θα πρέπει να προκάλει **επιπρόσθετη μείωση της LDL-C**

Προσαρμοσμένο από Catapano A Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E6-E10; van Heek M et al Br J Pharmacol 2000;129:1748-1754; Worldwide Product Circular (ezetimibe), MSP; Miettinen TA Int J Clin Pract 2001;55:710-716;
Bays H Expert Opin Investig Drugs 2002;11:1587-1604.

Πρόγραμμα Ezetimibe Φάση II/III: Περίληψη των αποτελεσμάτων της μονοθεραπείας

- Αποτελεσματικότητα της εφ' άπαξ δόσης 10mg ημερησίως έναντι της αρχικής κατάστασης
  - Η LDL-C μειώθηκε κατά 18%
  - Η HDL-C αυξήθηκε κατά 1%
  - Τα τριγλυκερίδια μειώθηκαν κατά 8%
- Η LDL-C μειώθηκε ομοιογενώς σε όλες τις υποομάδες, σε μόλις 2 εβδομάδες
- Καλώς ανεκτή, με προφίλ ανεπιθυμήτων ενεργειών παρόμοιο με αυτό του placebo, χωρίς εμφανείς επιδράσεις στις λιποδιαλυτές βιταμίνες, και χωρίς επίδραση στην ανταπόκριση της κορτιζόλης στην κορτικοτροπίνη

Προσαρμοσμένο από Worldwide Product Circular (ezetimibe), MSP;
Bays HE et al Clin Ther 2001;23:1209-1230.

Σχεδιασμός μελέτης συγχορήγησης

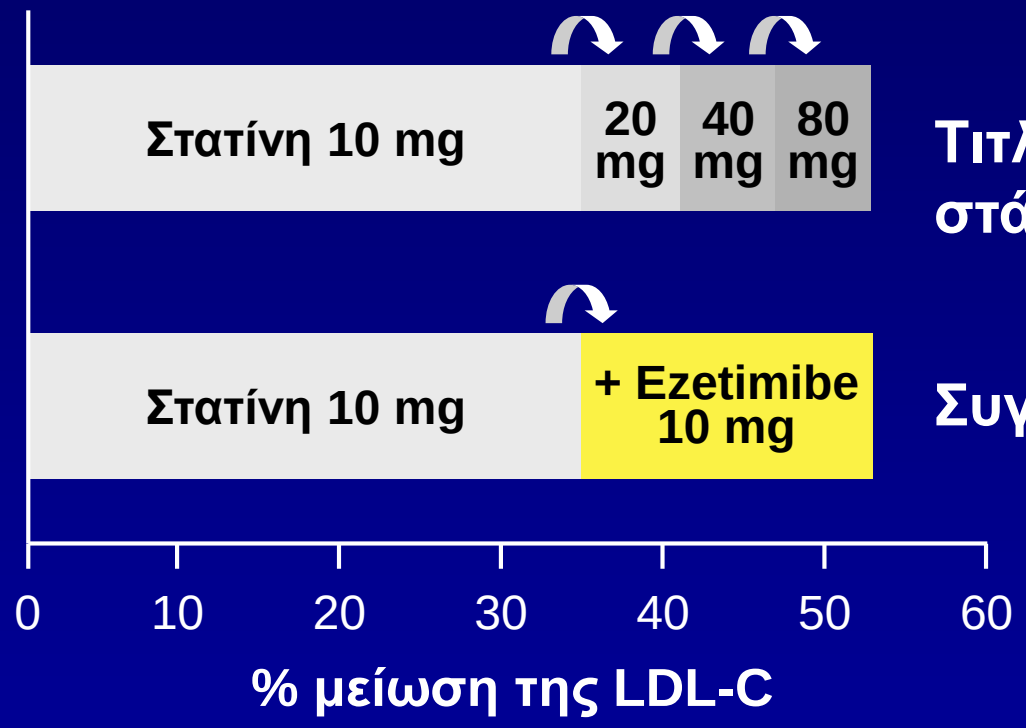
	Placebo	Στατίνη 10 mg	Στατίνη 20 mg	Στατίνη 40 mg	Στατίνη 80 mg*
Placebo	✓	✓	✓	✓	✓
Ezetimibe 10 mg	✓	✓	✓	✓	✓

- Στατίνες: ατορβαστατίνη*, σιμβαστατίνη*, πραβαστατίνη και λοβαστατίνη
- >2300 ασθενείς, 65 ασθενείς ανά ομάδα
- Πρωτεύων στόχος: % μείωση της LDL-C σε σχέση με την αρχική κατάσταση
  - Μονοθεραπεία με στατίνη έναντι ezetimibe + στατίνη
  - Κατά ζεύγη συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων θεραπείας

* Μόνο η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη χορηγήθηκαν σε δόση 80 mg

Προσαρμοσμένο από Ballantyne CM et al Circulation 2003;107:2409-2415; Davidson MH et al J Am Coll Cardiol 2002;40:2125-2134; Melani L et al Eur Heart J 2003;24:717-728; Kerzner B et al Am J Cardiol 2003;91:418-424.

Η λογική της συγχορήγησης Ezetimibe με Στατίνες



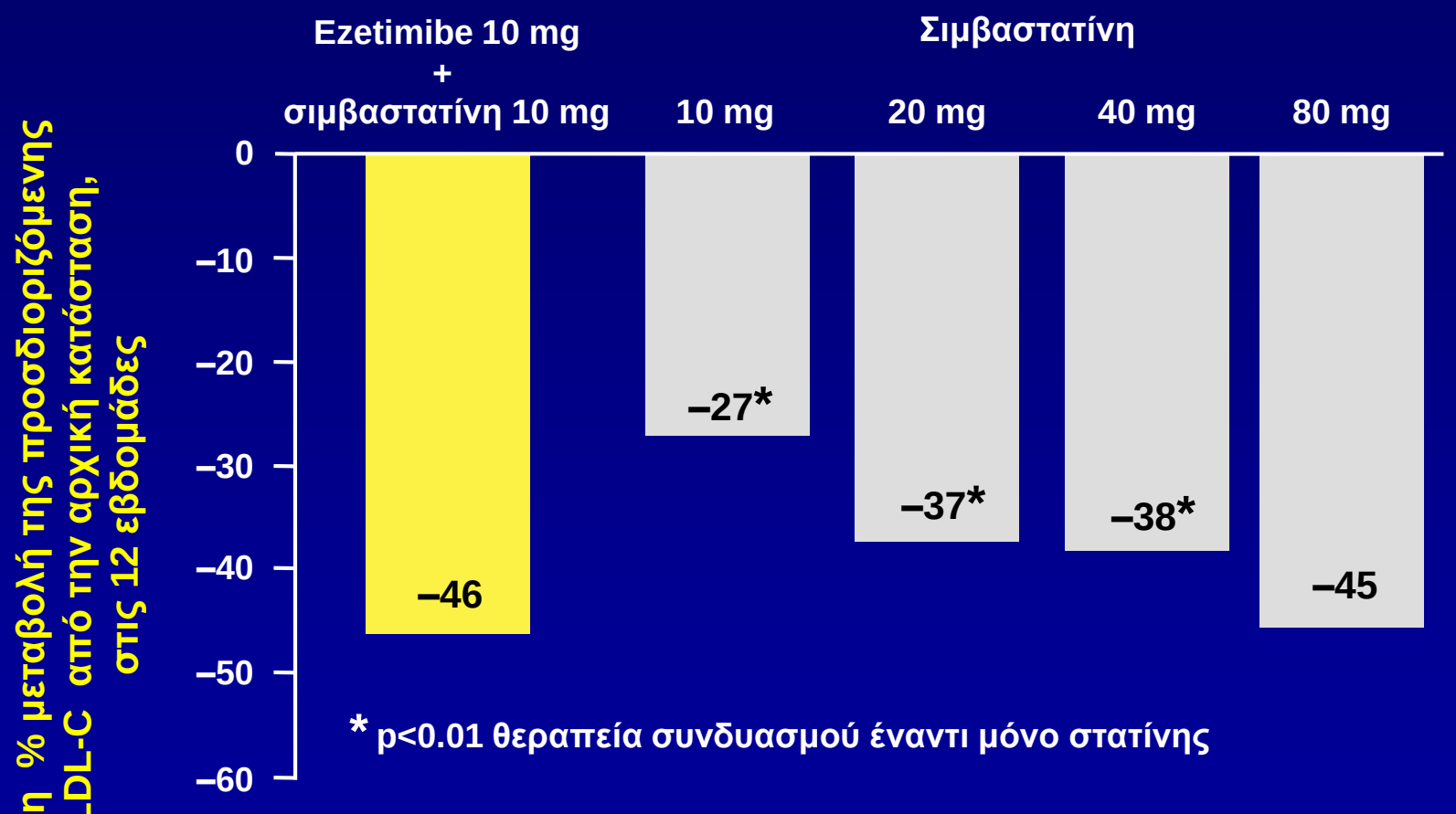
Τιτλοποίηση σε τρία στάδια

Συγχορήγηση σε ένα στάδιο

Η συγχορήγηση του ezetimibe σε ένα στάδιο έχει παρόμοια αποτελέσματα με την τιτλοποίηση στατίνης, σε τρία στάδια

Προσαρμοσμένο από Stein E Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E11-E16.

Συγχορήγηση Ezetimibe με Σιμβαστατίνη: Αποτελέσματα δραστικότητας στην LDL-C



* p<0.01 θεραπεία συνδυασμού έναντι μόνο στατίνης

Προσαρμοσμένο από Davidson MH et al J Am Coll Cardiol 2002;40:2125-2134.

Σκοπός της Μελέτης IMPROVE-IT

- **Η μείωση της LDL-C από χαμηλά (<70 mg/dL) σε πολύ χαμηλά επίπεδα (<55 mg/dL) θα αποφέρει επιπρόσθετο όφελος στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου;**
  Αυτό το πολύ χαμηλό εύρος μείωσης της LDL χοληστερόλης δεν έχει αξιολογηθεί άμεσα σε προηγούμενες μελέτες θεραπείας με υψηλές δόσεις στατινών[2,3]

- **Σε ασθενείς με Οξύ Στεφανιαίο Σύνδρομο η προσθήκη εζετιμίμπης σε αγωγή με στατίνη, ως συνδυασμός εζετιμίμπη/σιμβαστατίνη, βελτιώνει τις ΚΑ εκβάσεις συγκριτικά με τη μονοθεραπεία σιμβαστατίνης;**[1]

ΣΝ = στεφανιαία νόσος, ΟΣΣ = οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ΚΑ = καρδιαγγειακός.

1. Cannon CP et al. *Am Heart J*. 2008;156:826–832. **2.** Califf RM et al. *Am Heart J*. 2010;159:705–709. **3.** Blazing MA et al. *Am Heart J.* 2014; doi: 10.1016/j.ahj.2014.05.004.

IMPROVE-IT: Σχεδιασμός της Μελέτης[1-3]

Ασθενείς Υψηλού Κινδύνου με Οξέα Στεφανιαία Σύνδρομα

(NSTEMI, Ασταθής Στηθάγχη και STEMI Υψηλού Κινδύνου

(STEMI όχι πάνω από το 30% του πληθυσμού)

↓

Χορήγηση Τυχαιοποιημένης Θεραπείας ≤10 Ημέρες από την Προσέλευση στο Νοσοκομείο

EZ/Simva
10/40 mg

Simva
40 mg

N = 18.141[2]
Ελάχιστη Διάρκεια Παρακολούθησης
2,5 Έτη

[α]Διακόπηκε η τιτλοποίηση μετά την τυχαιοποίηση ακολούθως της επικαιροποίησης της επισήμανσης από τον FDA για τη σιμβαστατίνη 80 mg.
Η αρχική τιμή (κατά την έναρξη) της LDL χοληστερόλης ήταν 97 mg/dL στους πρώτους 10.000 ενταχθέντες ασθενείς.
IMPROVE IT = IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial.

1. Cannon CP et al. *Am Heart J*. 2008;156:826-832. 2. Califf RM, et al. *Am Heart J*. 2010;159:705-709.
3. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00202878?term=improve-it&rank=1

Τελικά Σημεία της Μελέτης[1]

Πρωτεύον τελικό σημείο

- ✓ ΚΑ θάνατος
- ✓ μείζον καρδιακό συμβάν
  - μη θανατηφόρο ΕΜ
  - επανεισαγωγή στο νοσοκομείο για ΑΣ
  - στεφανιαία επαναγγείωση τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση
- ✓ μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)

ΚΑ = καρδιαγγειακός, ΕΜ = έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΑΣ = ασταθής στηθάγχη, ΣΝ = στεφανιαία νόσος, PCI = διαδερμική αγγειοπλαστική στεφανιαίων αρτηριών, CABG = αορτοστεφανιαία παράκαμψη με μόσχευμα.

1. Cannon CP et al. *Am Heart J*. 2008;156:826–832.

Τελικά Σημεία της Μελέτης[1]

Δευτερεύοντα τελικά σημεία

- ✓ Θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, μείζον στεφανιαίο συμβάν ή μη θανατηφόρο ΑΕΕ
- ✓ Θάνατος λόγω ΣΝ, μη θανατηφόρο ΕΜ, ή επείγουσα στεφανιαία επαναγγείωση με PCI ή CABG τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση
- ✓ ΚΑ θάνατος, μη θανατηφόρο ΕΜ, τεκμηριωμένη ΑΣ που απαιτεί εισαγωγή στο νοσοκομείο, όλες οι επεμβάσεις επαναγγείωσης (συμπεριλαμβανομένων των μη στεφανιαίων) τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τυχαιοποίηση, και μη θανατηφόρο ΑΕΕ

Αρχικά χαρακτηριστικά ασθενών

	Σιμβαστατίνη (N=9077) %	Εζετιμίμπη/Σιμβαστατίνη (N=9067) %
Ηλικία (έτη)	64	64
Γυναίκες	24	25
Διαβήτης	27	27
Ιστορικό Εμφράγματος	21	21
STEMI / NSTEMI / Ασταθής Στηθάγχη	29 / 47 / 24	29 / 47 / 24
Ημέρα τυχαιοποίησης μετά το ΟΣΣ (IQR)	5 (3, 8)	5 (3, 8)
Καθετ. / PCI για το ΟΣΣ συμβάν	88 / 70	88 / 70
Προηγούμενη υπολιπιδαιμική ανωνή	35	36
LDL-C στο ΟΣΣ (mg/dL, IQR)	95 (79, 110)	95 (79,110)

http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf

LDL-c κατά την Ένταξη[1]

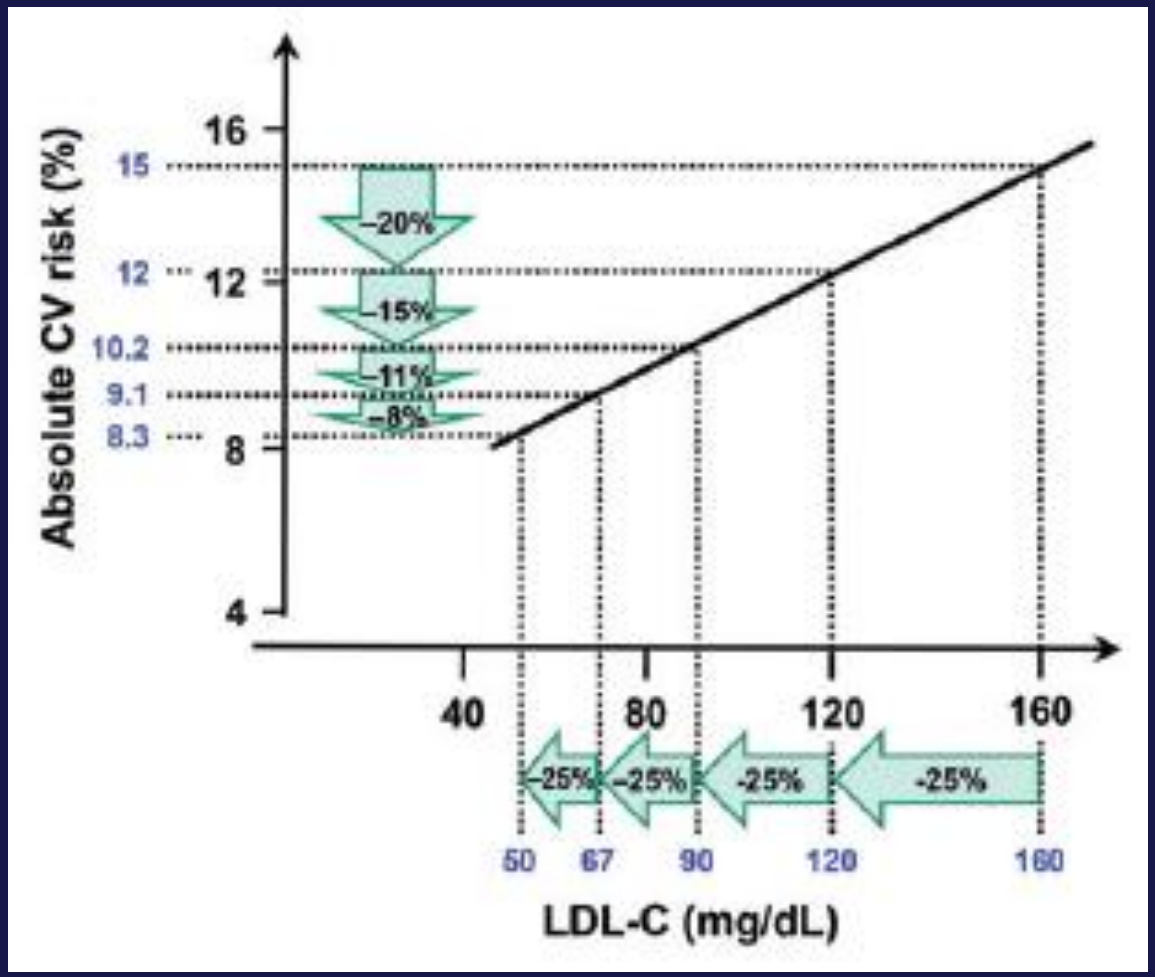
Ασθενείς κατά την Ένταξη	Διάμεση LDL-C[α]
Όλοι οι ασθενείς	95 mg/dL (2,5 mmol/L)
Πρωτοθεραπευόμενοι με υπολιπιδαιμική αγωγή	104 mg/dL (2,7 mmol/L)
Προηγούμενη υπολιπιδαιμική αγωγή	80 mg/dL (2,1 mmol/L)

[α]Οι τιμές είναι συναθροισμένες στις ομάδες θεραπείας που παραμένουν τυφλοποιημένες.

[β]Η σιμβαστατίνη μπορούσε να τιτλοποιηθεί στα 80 mg σε αμφότερα τα σκέλη εάν η LDL-C ήταν >79 mg/dL, η τιτλοποίηση σταμάτησε σύμφωνα με την τροποποίηση του πρωτοκόλλου τον Ιούνιο του 2011.

1. Blazing MA et al. *Am Heart J.* 2014; doi: 10.1016/j.ahj.2014.05.004**.**

Συσχέτιση του απόλυτου ΚΑ κινδύνου με τη σχετική ελάττωση της LDL-C βάσει της μεταανάλυσης CTT

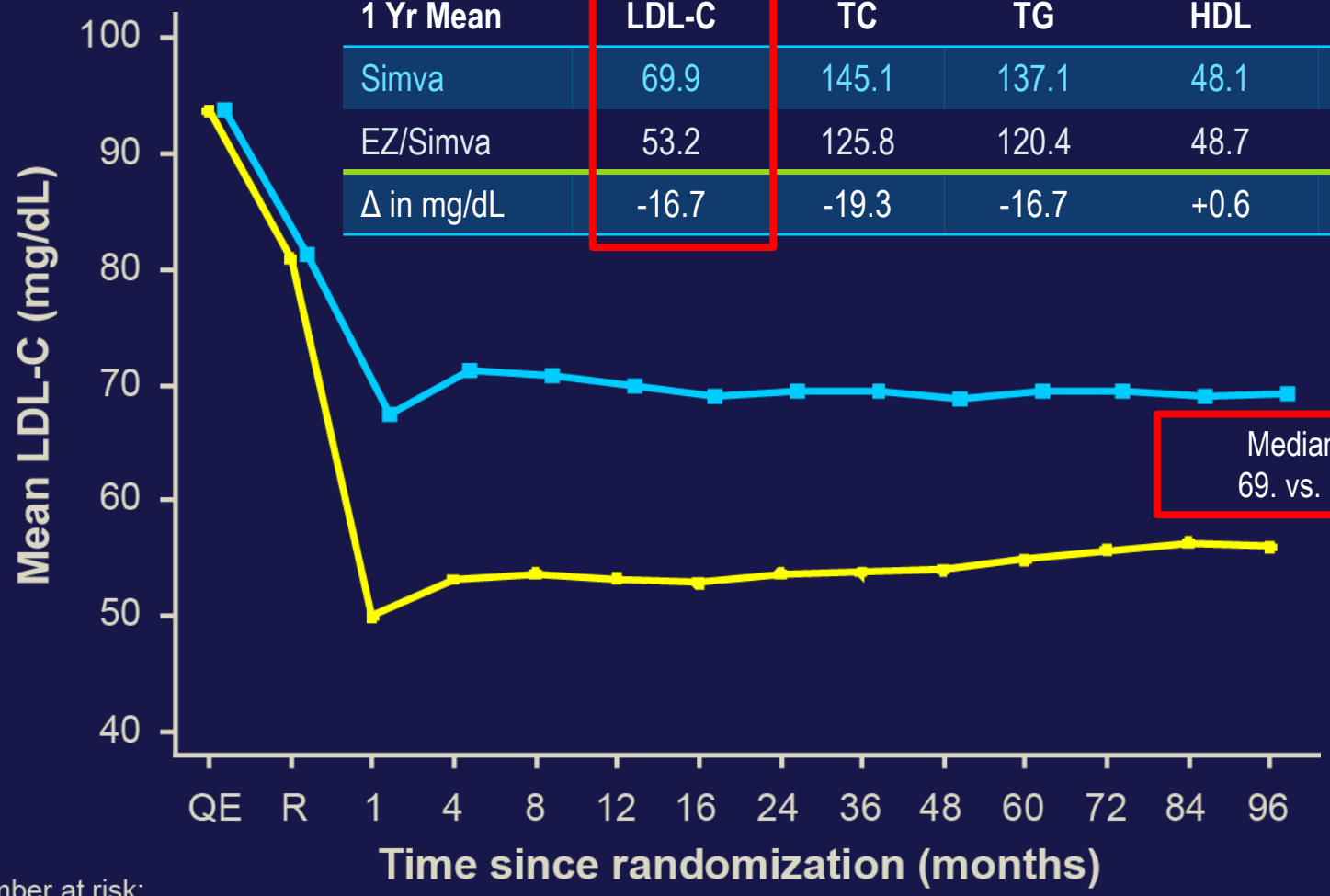


- ✓ Για την <u>ίδια σχετική ποσοστιαία</u> ελάττωση της LDL-C η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου συνεχώς ελαττώνεται.
- ✓ Δηλαδή όταν ξεκινάμε από <u>χαμηλά επίπεδα LDL-C</u> αναμένουμε μικρό ποσοστό ελάττωσης του απόλυτου καρδιαγγειακού κινδύνου

Laufs U et al. *Eur Heart J*. 2014;doi:10.1093/eurheartj/ehu228.

Αλλαγές της LDL-C και άλλων λιπιδαιμικών παραμέτρων

1 Yr Mean	LDL-C	TC	TG	HDL	hsCRP
Simva	69.9	145.1	137.1	48.1	3.8
EZ/Simva	53.2	125.8	120.4	48.7	3.3
Δ in mg/dL	-16.7	-19.3	-16.7	+0.6	-0.5



Median Time avg
69. vs. 53.7 mg/dL

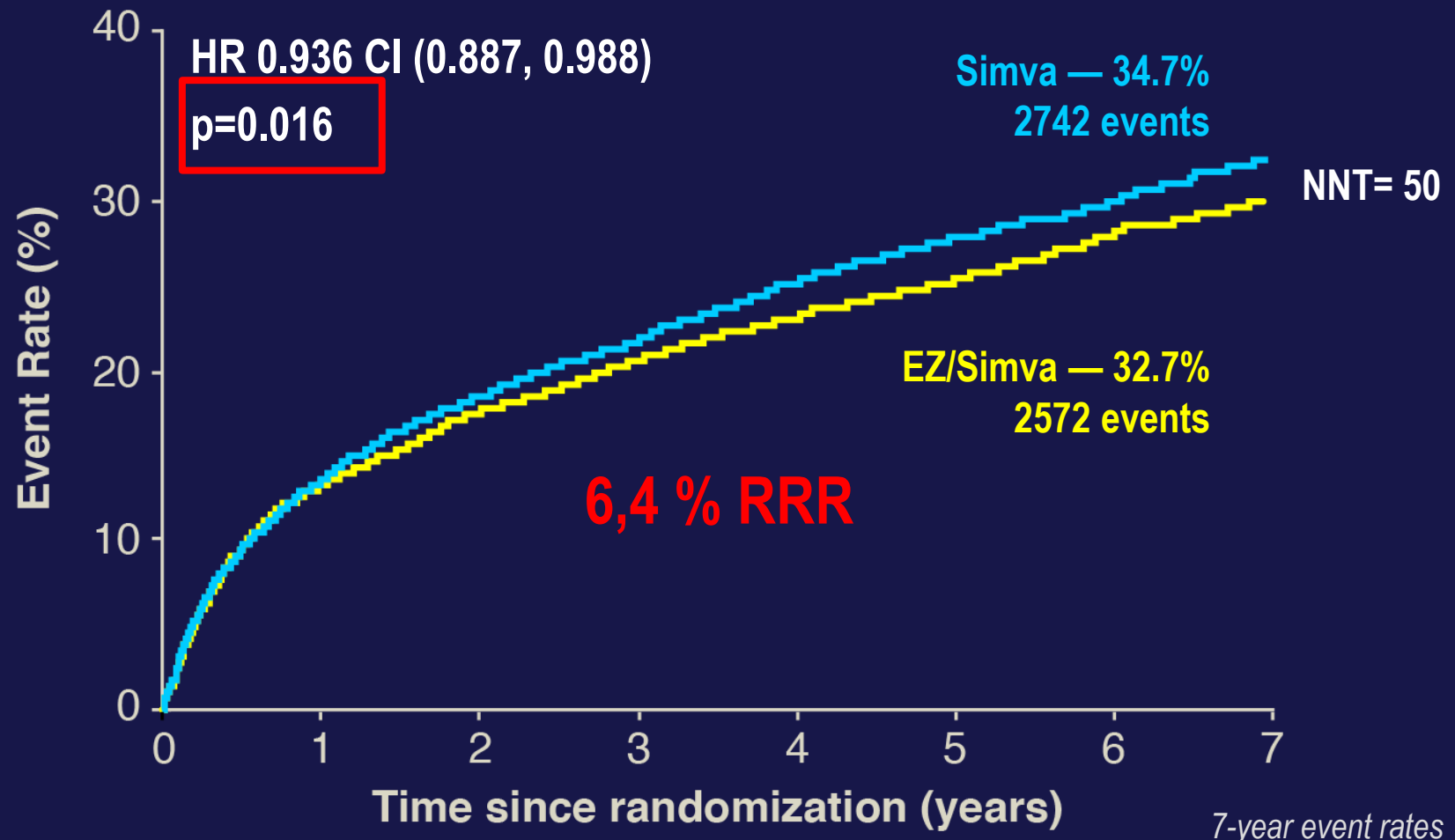
Number at risk:

	QE	R	1	4	8	12	16	24	36	48	60	72	84	96
EZ/Simva	8990	8889	8230	7701	7264	6864	6583	6256	5734	5354	4508	3484	2608	1078
Simva	9009	8921	8306	7843	7289	6939	6607	6192	5684	5267	4395	3387	2569	1068

http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf

Πρωταρχικό Τελικό σημείο — ανάλυση ITT

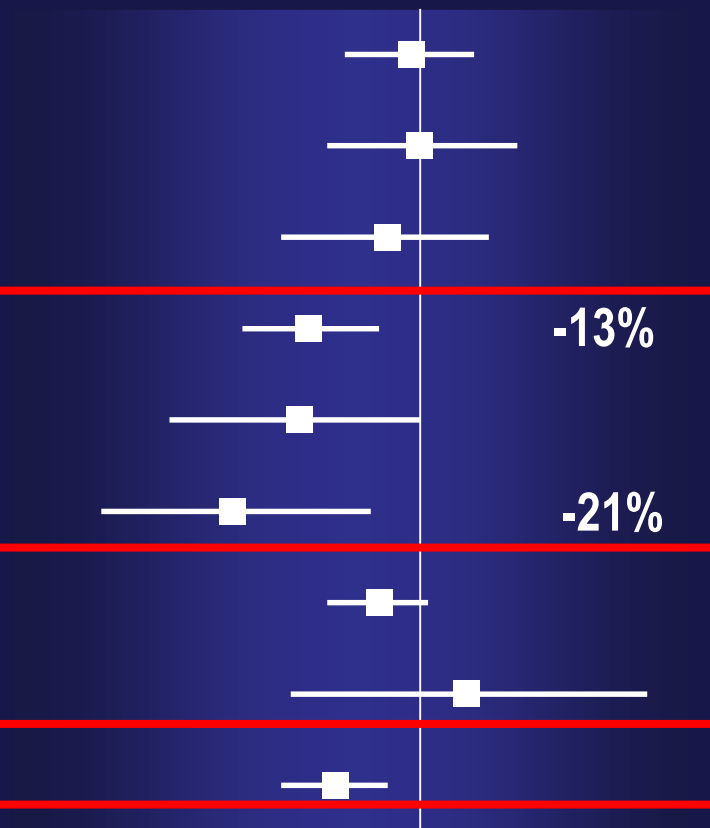
Cardiovascular death, MI, documented unstable angina requiring rehospitalization, coronary revascularization (≥30 days), or stroke



7-year event rates

http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf

Μεμονωμένα Καρδιαγγειακά Τελικά σημεία και ΚΑ θάνατος/Έμφραγμα Μυοκαρδίου/Εγκεφαλικό Επεισόδιο



	HR	Simva*	EZ/Simva*	p-value
All-cause death	0.99	15.3	15.4	0.782
CVD	1.00	6.8	6.9	0.997
CHD	0.96	5.8	5.7	0.499
MI	0.87	14.8	13.1	0.002
Stroke	0.86	4.8	4.2	0.052
Ischemic stroke	0.79	4.1	3.4	0.008
Cor revasc ≥ 30d	0.95	23.4	21.8	0.107
UA	1.06	1.9	2.1	0.618
CVD/MI/stroke	0.90	22.2	20.4	0.003

*7-year event rates (%)

Ezetimibe/Simva Better

Simva Better

http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf

Συμπεράσματα

Μελέτη IMPROVE-IT: Η πρώτη μελέτη που έδειξε επιπρόσθετο όφελος με την προσθήκη εζετιμίμπης σε θεραπεία με στατίνη:

- **Ναι:** Η ελάττωση της LDL-C με εζετιμίμπη ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάντα
- **Ναι:** Ακόμα Χαμηλότερα είναι Ακόμα Καλύτερα (επίτευξη μέσης τιμής LDL-C 53 vs. 70 mg/dL στον 1 χρόνο)
- **Ναι:** Επιβεβαίωση του προφίλ ασφάλειας της εζετιμίμπης

- ✓ Επιβεβαίωση της υπόθεσης για την LDL-C, σχετικά με το ότι η ελάττωση προλαμβάνει καρδιαγγειακά συμβάντα
- ✓ Τα αποτελέσματα μπορούν να ληφθούν υπ' όψιν για μελλοντικές συστάσεις

http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf

European Heart Journal Advance Access published May 23, 2016

Combination Therapy Updates:

- Data indicate that combination therapy with ezetimibe also brings a benefit that is in line with the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration meta-analysis supporting the notion that LDL-C reduction is key to the achieved benefit independent of the approach used.

- **They are recommended as combination therapy with statins in selected patients when a specific goal is not reached with the maximal tolerated dose of a statin.**

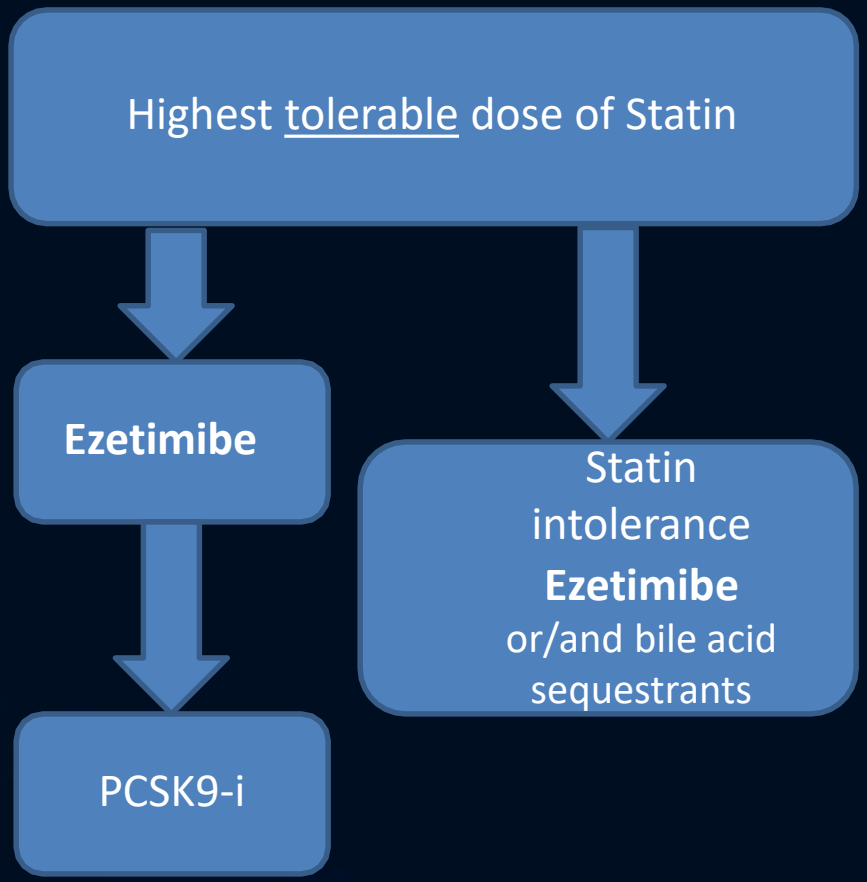
- **Patients with dyslipidaemia, particularly those with established CVD, DM or asymptomatic high-risk individuals, may not always reach treatment goals, even with the highest tolerated statin dose.**

- Therefore, combination treatment may be needed. **It must be stressed, however, that the only combination that has evidence of clinical benefit (one large RCT) is that of a statin combined with ezetimibe**

Downloaded from http://eurheartj.oxfordjournals.org/ by guest on May 24, 2016

Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class [a]	Level [b]
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C



Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058

"The nurse looked at my cholesterol results and then just fainted. Do you think that's a good or bad Sign?"

JAVIPREN®
Εζετιμίμπη / Σιμβαστατίνη
ELPEN
30 δισκία
10mg/10mg

JAVIPREN®
Εζετιμίμπη / Σιμβαστατίνη
ELPEN
30 δισκία
10mg/20mg

JAVIPREN®
Εζετιμίμπη / Σιμβαστατίνη
ELPEN
30 δισκία
10mg/40mg

ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ vs OFF PATENT

ΟΝΟΜΑ ΔΡΑΣΤΙΚΗ	Κ.Α.Κ	ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ	ΗΜΕΡΗΣΙΑ ΔΟΣΗ	ΗΜΕΡΕΣ. ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	Λ.Τ	ΣΥΜΜ + ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗ 28 / 30 ΗΜΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΜΗΝΙΑΙΑ ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗ ΜΕ ΤΗ ΛΗΨΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ELPEN	ΣΥΜΜ+ ΕΠΙΒΑΡ. ΕΤΗΣΙΑ 365 ΗΜΕΡΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΕΤΗΣΙΑ ΕΞΟΙΚΟΝΟΜΗΣΗ ΜΕ ΤΗ ΛΗΨΗ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ELPEN
JAVIPREN	**ELPEN**	**BTx30**	**10+10MG**	**30**	**30,45**	**7,61**	**-15,54**	**91,32**	**-186,48**
INEGY	MERCK	BTx28	10+10MG	28	45,17	23,15		277,80	
JAVIPREN	**ELPEN**	**BTx30**	**10+20MG**	**30**	**31,37**	**7,84**	**-16,01**	**94,08**	**-192,12**
INEGY	MERCK	BTx28	10+20MG	28	46,52	23,85		286,20	
JAVIPREN	**ELPEN**	**BTx30**	**10+40MG**	**30**	**33,10**	**8,28**	**-16,88**	**99,36**	**-202,56**
INEGY	MERCK	BTx28	10+40MG	28	49,09	25,16		301,92	

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Φαίνεται ότι και την χρονιά που διανύουμε η Εζετιμίμπη αποτελει μια ελκυστική επιλογή στην υπολιπιδαιμική αγωγή .
- Στο ερώτημα αν στην δυσλιπιδαιμία η εναρξη με συνδυασμένη αγωγή σαν **πρωτη επιλογή είναι ενδεδειγμένη** ,φαίνεται ότι μάλλον προς τα εκεί βαδίζουμε μια και οι στόχοι μείωνονται ,χωρις **ΠΡΟΣΟΧΗ** να εχει αποτυπωθεί σε Κατευθυντήριες οδηγίες .
- Τέλος ο συνδυασμός **Eze plus Simva** αποτελεί την αμεση λυση στην επιτευξη των λιπιδαιμικών στόχων σε ατομα Υψηλου και όχι μόνο Καρδιαγγειακού κινδύνου .

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ!!!!!!