



Simvastatina associata a ezetimibe nella nefropatie croniche

Data 20 novembre 2011
Categoria nefrologia

L'associazione simvastatina/ezetimibe migliora gli esiti cardiovascolari nei pazienti con nefropatia cronica.

Lo studio SHARP è un trial randomizzato e controllato in cui sono stati reclutati 9.270 pazienti (età media 62 anni, 63% uomini) con nefropatia cronica e anamnesi negativa per infarto miocardico acuto o rivascolarizzazione coronarica. I valori di creatinemia erano $\geq 1,7$ mg/dL negli uomini e $\geq 1,5$ mg/dL nelle donne. Dopo randomizzazione i partecipanti sono stati trattati con l'associazione simvastatina/ezetimibe oppure con placebo. L'endpoint primario dello studio era la comparsa di un primo evento maggiore aterosclerotico. Dopo un follow up medio di 4,9 anni l'endpoint primario si è verificato nell'11,3% del gruppo trattamento e nel 13,4% del gruppo controllo (RR 0,83; 0,74 - 0,94; $p = 0,002$). L'infarto non fatale e i decessi coronarici non differivano tra i due gruppi, mentre nel gruppo trattamento vi era una riduzione dell'ictus non emorragico e delle procedure di rivascolarizzazione (coronarica, carotidea, aortica o degli arti inferiori). La mortalità totale non era diversa tra i due gruppi: rispettivamente 24,6% nel gruppo trattamento e 24,1% nel gruppo placebo. L'analisi per sottogruppi ha evidenziato che l'occorrenza dell'endpoint primario non differiva tra i due gruppi per quanto riguarda i pazienti in dialisi che rappresentavano circa un terzo dei partecipanti: 15,2% con l'associazione e 15,9% con il placebo.

Fonte:

Baigent C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. Lancet. Pubblicato anticipatamente online il 9 giugno 2011.

Commento di Renato Rossi

Ci siamo già occupati dell'efficacia delle statine nei pazienti con insufficienza renale cronica quando abbiamo recensito lo studio AURORA, effettuato su 2.776 pazienti in emodialisi: la rosuvastatina, paragonata al placebo, non era stata in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari dopo un follow up di 3,8 anni. In quell'occasione ricordavamo anche lo studio 4D in cui l'atorvastatina era stata paragonata al placebo in 1.255 diabetici in emodialisi. Anche allora non si riuscì a ridurre, dopo un follow up medio di 4 anni, le complicanze cardiovascolari (infarto, ictus, etc.). Al contrario, una metanalisi del 2008 su oltre 30.000 pazienti, suggeriva che le statine, nei pazienti con insufficienza renale o in dialisi, riducono gli eventi cardiovascolari fatali e non fatali ma non la mortalità totale. La differenza di risultato rispetto agli studi AURORA e 4D potrebbe dipendere dal fatto che nella metanalisi di Strippoli e collaboratori gli studi inseriti erano piccoli e di qualità non ottimale.

Arrivano ora i risultati dello studio SHARP, ma non sono di interpretazione agevole.

Intanto va osservato che la riduzione dell'endpoint primario si è avuta soprattutto grazie all'effetto sulle procedure di rivascolarizzazione, un esito che i tecnici definiscono "physician driven", e da taluni contestato. Però ai critici va ricordato che l'associazione portava anche ad una riduzione dell'ictus non emorragico (2,8% versus 3,8%; RR 0,75; $p = 0,01$). E in questo caso non si può obiettare che l'ictus sia un endpoint soft. Rimane comunque la difficoltà di interpretazione quando l'endpoint è di tipo composto e non tutti i suoi singoli componenti vanno nello stesso senso.

Vi è poi da notare la non efficacia della terapia nel sottogruppo dei pazienti in dialisi. Tuttavia anche questo dato è di interpretazione problematica in quanto è noto che le analisi per sottogruppi possono portare a conclusioni non affidabili, anche se la non efficacia nei pazienti in dialisi conferma quanto già visto dagli studi AURORA e 4D.

Tuttavia la difficoltà maggiore per l'interpretazione dello studio SHARP ci sembra la scelta del trattamento di controllo. Avendo optato per il placebo non è possibile dire se la riduzione dell'endpoint primario dipenda dalla associazione oppure se si sarebbe ottenuta anche con l'uso della sola simvastatina.

Detto questo la domanda principale è: nei pazienti con insufficienza renale cronica si devono usare i farmaci ipocolesterolemizzanti? E' nostra opinione che la risposta debba essere positiva. Come ricorda la nota 13 dell'AIFA le malattie cardiovascolari sono la causa principale di morte in questi soggetti. Perciò



un controllo attento dei fattori di rischio cardiovascolare è indispensabile. In tal senso i farmaci rimangono un presidio importante quando non si riesce a controllare l'ipercolesterolemia con la sola dieta.

Referenze

1. <http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4581>
2. Wanner C, Krane V, März W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248
3. Strippoli GF et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008 Mar 22;336:645-51.