

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELL'ATEROSCLEROSI (SISA)

I Congresso della Sezione Piemonte-Liguria e Valle d'Aosta Nuove sfide per la lipidologia del Nord-Ovest

Pollenzo (CN), 5 novembre 2016

L'incontro "Nuove Sfide per la lipidologia del nord-ovest" si è proposto di esplorare le nuove prospettive terapeutiche nel campo delle dislipidemie, secondo criteri di efficacia, sicurezza, appropriatezza e sostenibilità e di attivare una riflessione all'interno della Rete di Assistenza della nuova Sezione Regionale SISA Piemonte Liguria Valle d'Aosta, declinata tanto nella dimensione clinica quanto organizzativa, sul "valore" dell'innovazione terapeutica e delle misure di esito clinico nel trattamento delle dislipidemie. Accanto all'appropriatezza clinica, assume sempre maggiore significato, per garantire innovazione terapeutica e sostenibilità economica, l'appropriatezza organizzativa; per tale ragione il percorso formativo del Convegno "Nuove Sfide per la lipidologia del nord-ovest" ha previsto, accanto alle prime due sessioni dedicate rispettivamente alla terapia non farmacologica e farmacologica, nobilitata dalla gradita presenza di relatori di massimo riferimento scientifico e istituzionale nazionale SISA, di due successive sessioni dedicate rispettivamente all'approfondimento di tematiche di ordine organizzativo con lo sviluppo di modelli in rete e lo "Spazio" Il Gruppo Giovani Ricercatori SISA, per concludersi con l'assemblea dei soci ed il rinnovo delle cariche societarie. È quindi con soddisfazione che pubblichiamo i sei contributi scientifici selezionati e presentati nello "Spazio" Il Gruppo Giovani Ricercatori SISA delle Regioni Liguria e Piemonte Valle d'Aosta, ai quali rivolgiamo vivissime congratulazioni per gli apprezzati contributi scientifici e per la disponibilità a costruire insieme il Futuro Societario SISA. Un sentito ringraziamento al prof. Danilo Norata che ha generosamente coordinato la sessione, alla dr.ssa Isabella Russo e alla dr.ssa Maria Chantal Ponziani, che oltre ad affiancare il prof. Norata nella progettazione ed erogazione della sessione congressuale, si sono fatte carico di predisporre un puntuale commento ai contributi scientifici, al fine di valorizzarne il valore scientifico e agevolarne la loro traslazione nella pratica clinica.

Luigi Gentile

Presidente Sezione SISA Piemonte Liguria Valle d'Aosta
a nome del Comitato Scientifico del Convegno Regionale SISA 2016
e del Consiglio Direttivo 2016-2019

COMUNICAZIONI ORALI

EFFETTI DEL TRATTAMENTO PER 8 SETTIMANE CON TERAPIA MONOCLONALE ANTI-PCSK9 SULLA FUNZIONALITÀ PIASTRINICA IN SOGGETTI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

C. Barale, K. Bonomo, F. Nota, M. Traversa, F. Cavalot, M. Iozzia, C. Frascaroli, A. Guerrasio, I. Russo
SCDU Medicina Interna a Indirizzo Metabolico, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Premessa. L'ipercolesterolemia, in particolare la forma familiare, si configura come un importante fattore di rischio cardiovascolare e la riduzione del colesterolo LDL conduce ad una sostanziale riduzione del rischio di eventi e di mortalità cardiovascolari. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9) svolge un ruolo centrale nella regolazione della funzione del recettore della lipoproteina LDL, favorendone l'internalizzazione e la degradazione nei lisosomi. La terapia ipolipemizzante con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 ha mostrato grande effi-

cacia nella riduzione dei livelli del colesterolo LDL ma non sono noti gli effetti sulla funzione delle piastrine che svolgono un ruolo importante nella patogenesi dell'aterotrombosi.

Obiettivo dello Studio. Verificare, in soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare, gli effetti del trattamento con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 sulla funzione piastrinica.

Soggetti e Metodi. Sono stati valutati 21 soggetti (14M/7F, età 56,2±11.5 anni, BMI 25,5±4,5 kg/m²) affetti da ipercolesterolemia familiare, in gran parte (n=14) in terapia antiaggregante con aspirina. Prima e dopo trattamento per 8 settimane con Alirocumab (n=14) o Evolocumab (n=7), sono stati valutati il quadro metabolico e i seguenti parametri piastrinici:

1. test di aggregabilità in campioni di plasma ricco di piastrine (PRP) e sangue intero (WB) in risposta ad ADP (10-20 micromol/l), collagene (4 mg/L), acido arachidonico (1 mmol/l) ed epinefrina (5 micromol/l) (metodo di Born o ad impedenza);
2. test di sensibilità all'aspirina mediante adesione e aggregazione in condizioni di elevato shear stress (CEPI-PFA-100);
3. espressione sulla membrana del marcatore di attivazione CD62P (citofluorimetria).

Risultati. Il trattamento con Alirocumab o Evolocumab per 8 settimane ha determinato la riduzione dei seguenti parametri lipidici: colesterolo totale (da 283,6±81,1 a 166,7±63,6 mg/dl, p<0.001); col-LDL (da 206,5±75,8 a 92,7±57,8 mg/dl, p<0.001);

col-non-HDL (da 233,9±78,5 a 116,2±60,8 mg/dl, $p<0,001$), e trigliceridi (da 137,2±54,9 a 117,4±49,7 mg/dl, $p<0,016$). A livello delle piastrine:

1. nel gruppo in terapia con aspirina, si è osservata: una riduzione della risposta aggregante (maximal aggregation) all'ADP (da 65,3±8,5 a 43,9±6,3, $p<0,01$), al collagene (da 41,3±4,7 a 30,5±6,7, $p<0,001$), e all'epinefrina (da 14,3±3,4 a 4,2±1,3, $p<0,01$); un aumento dei tempi di chiusura al PFA-100 (secondi) (da 113±26 a 192±28, $p<0,02$); una riduzione dell'espressione di CD62P (fluorescenza media) (da 37,1±8,3 a 18,8±4,4, $p<0,03$);
2. nel gruppo non in terapia antiaggregante, si è osservata: una riduzione della risposta aggregante in PRP all'ADP (da 75,3±6,5 a 57,2±11,2, $p<0,05$), al collagene (da 77,5±6,2 a 53,8±13,4, $p=0,08$), e all'epinefrina (da 54,5±8,3 a 29,3±6,2, $p<0,01$); una riduzione della risposta aggregante in WB (ohm) all'ADP (da 9,7±2,8 a 4,8±2,0, $p<0,04$), al collagene (da 10,7±1,7 a 6,0±1,6, $p<0,02$), e all'acido arachidonico (da 19,7±8,3 a 29,3±6,2, $p<0,01$); una riduzione dell'espressione di CD62P (da 42,3±6,1 a 22,6±4,1, $p<0,003$). I pazienti trattati con Alirocumab o Evolocumab non presentavano differenze significative tra loro nei parametri metabolici e piastrinici al baseline e al termine del periodo di trattamento.

Conclusioni. In pazienti con ipercolesterolemia familiare, il trattamento per 8 settimane con terapia monoclonale anti-PCSK9 migliora significativamente il quadro lipidico, riduce la reattività delle piastrine agli agonisti e aumenta la sensibilità agli effetti inibitori dell'aspirina. I risultati dello studio suggeriscono che il trattamento con i nuovi farmaci ipolipemizzanti anti-PCSK9 potrebbe avere un impatto positivo sulla riduzione del rischio cardiovascolare anche per l'azione protettiva esercitata sulle piastrine.

COMMENTO. Lo studio ha valutato i benefici a breve termine del trattamento con terapia monoclonale anti-PCSK9 sui livelli di colesterolo e su alcuni parametri della funzionalità piastrinica in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare. La terapia ha confermato una notevole efficacia nel miglioramento del profilo lipidico associata a una sostanziale riduzione dell'aggregabilità delle piastrine e dell'espressione di marker di attivazione anche in corso di terapia antiaggregante con aspirina.

È ampiamente dimostrato che l'aspirina, inibitore irreversibile della cicloossigenasi-1 e farmaco ampiamente utilizzato nella pratica clinica per la prevenzione di disturbi trombotici e vascolari, presenta una variabilità inter-individuale nella risposta antiaggregante che ne riduce, in alcuni casi, gli effetti protettivi con conseguente aumento del rischio di eventi aterotrombotici (1). È altresì riconosciuto che l'ipercolesterolemia è responsabile di uno stato di iperreattività piastrinica (2) e di un ridotto effetto inibitorio dell'aspirina come conseguenza di un'alterata composizione e permeabilità della membrana piastrinica e attivazione di vie molecolari che assumono un importante ruolo nella regolazione della risposta piastrinica (3).

La terapia con statine si associa a un miglioramento della risposta piastrinica e a un'augmentata sensibilità all'aspirina non solo in virtù dei suoi effetti ipolipemizzanti ma anche delle sue azioni "pleiotropiche" (4). Non è escluso che anche i dati ottenuti con il trattamento con anticorpi monoclonali anti-PCSK9 sulla risposta piastrinica agli agonisti e all'aspirina siano attribuibili, oltre che alla drastica riduzione dei livelli circolanti di colesterolo totale e LDL, anche ad altri effetti del farmaco che si riflettono sulla funzionalità delle piastrine. D'altra parte, re-

centi studi hanno documentato un'associazione positiva tra i livelli circolanti di PCSK9 e la reattività piastrinica suggerendo un ruolo per PCSK9 nell'attivazione dei processi trombotici, indipendentemente dai suoi effetti sul metabolismo lipidico (5). Se gli effetti piastrinici della terapia monoclonale anti-PCSK9 dimostrati a breve termine venissero confermati per periodi più lunghi di trattamento, i risultati del presente studio suggerirebbero, per questa nuova classe di farmaci, un effetto protettivo sulle piastrine che contribuirebbe alla riduzione del rischio trombotico.

Bibliografia

1. Würtz M, EL. Grove, Interindividual variability in the efficacy of oral antiplatelet drugs: definitions, mechanisms and clinical importance, *Curr Pharm Des.* 2012; 18: 5344-5361.
2. Shattil SJ, et al. Platelet hypersensitivity induced by cholesterol incorporation, *J Clin Investigation.* 1975; 55: 636-643.
3. O'Donnel VB, et al. Platelet lipidomics: modern day perspective on lipid discovery and characterization in platelets, *Circ Res.* 2014; 114: 1185-1203.
4. Luzak B, et al. The effect of a platelet cholesterol modulation on the acetylsalicylic acid-mediated blood platelet inhibition in hypercholesterolemic patients. *Eur J Pharmacol.* 2011; 658: 91-97.
5. Navarese EP, et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study, *Int J Cardiol.* 2017; 227: 644-649.

LA LOMITAPIDE NEL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE. NOSTRA ESPERIENZA CLINICA

D. Citta¹, F. Nota¹, F. Napoli², C. Fascaroli¹, E. Pisu¹, P. Massucco¹, F. Cavalot¹, A. Guerrasio¹, K. Bonomo¹
¹SCDU Medicina Interna a Indirizzo Metabolico, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino;
²SCDO Servizio Trasfusionale, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Premessa. L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una grave alterazione del metabolismo lipidico correlata ad un elevato rischio di malattia cardiovascolare in giovane età. Le terapie convenzionali (dieta, statine, ezetimibe) non sono in grado di determinare un'adeguata riduzione della colesterolemia totale, motivo per cui la maggior parte dei soggetti affetti deve essere sottoposta cronicamente a procedure di LDL-afèresi. Con l'introduzione di Lomitapide (L) si è aperta una nuova prospettiva terapeutica.

Obiettivo dello Studio. Valutare l'efficacia clinica di L in termini di riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL e l'incidenza di effetti collaterali.

Materiali e Metodi. È stato valutato l'effetto di L in due fratelli affetti da HoFH (mutazione FH-Pavia), in trattamento aferetico dall'età di 4 anni ed in terapia farmacologica con rosuvastatina 20 mg/die ed ezetimibe 10 mg/die. Il primo paziente (A), di sesso femminile, ha iniziato la terapia con L all'età di 19 anni;

nel periodo precedente all'introduzione di tale terapia A presentava livelli medi di colesterolo LDL pari a 486 mg/dL. Il secondo paziente (B), di sesso maschile, ha iniziato la terapia con L all'età di 18 anni; nel periodo precedente all'introduzione di tale terapia B presentava livelli medi di colesterolo LDL pari a 435 mg/dL. Sono stati valutati tutti i parametri lipidici, gli indici di citolisi e colestasi prima e dopo l'introduzione di L, l'insorgenza di effetti collaterali a livello gastroenterico, la variazione dell'intervallo inter-afereitico e l'impatto sulla qualità della vita.

Risultati. In A l'introduzione di L, a dosaggi crescenti fino a 30 mg/die, ha consentito di ottenere un'importante riduzione dei valori lipidici nelle misurazioni pre-aferei: LDL-c 281 mg/dL (-42%), CT 321 mg/dL (-42%), trigliceridi 65 mg/dL (-60%); riduzione dei valori di HDL (-28%). Al dosaggio di 30 mg/die il valore medio di colesterolo LDL è stato di 200 mg/dL (-58%). Il principale effetto collaterale osservato è stato l'incremento delle transaminasi, in genere entro tre volte il limite superiore di normalità: tale incremento è sempre stato transitorio, in genere concomitante all'aumento della dose di L, e associato a scarsa compliance alimentare. L'elastografia epatica si è mantenuta sempre di norma. Non sono stati riferiti significativi effetti collaterali a livello gastroenterico. Si è verificato un discreto allungamento dell'intervallo inter-afereitico (da 9 a 21 giorni), il principale fattore responsabile del netto miglioramento della qualità di vita.

In B è stato possibile eseguire solo alcune valutazioni preliminari riguardo all'effetto di L, a causa del più breve follow-up. Al dosaggio di 10 mg/die sono stati ottenuti i seguenti valori medi lipidici pre-aferei: CT 405 mg/dl (-25%), LDL-c 351 mg/dl (-24%), trigliceridi 130 mg/dl (-37%), HDL 28 mg/dl (-24%). L'intervallo inter-afereitico è passato da 8 a 11 giorni. Non si sono verificati effetti collaterali di rilievo a livello gastroenterico.

Conclusioni. L'introduzione di Lomitapide ha determinato un importante miglioramento del controllo dei parametri lipidici consentendo di allungare l'intervallo inter-afereitico con conseguente miglioramento della qualità della vita. Gli effetti collaterali sono risultati modesti e non tali da indurre la sospensione del trattamento.

COMMENTO. L'ipercolesterolemia familiare omozigote è una malattia rara, motivo per cui risulta difficile estrapolare dai trials clinici dati significativi di popolazione sul profilo rischio-beneficio dell'uso della Lomitapide e sul suo impatto in termini di riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare. Risulta dunque importante osservare l'azione del farmaco nei singoli casi anche al di fuori dei trials clinici, ovvero nel cosiddetto setting real world (1). L'intento del presente studio real world è stato quello di valutare gli effetti del trattamento con Lomitapide, al fine di raccogliere informazioni su efficacia e sicurezza del farmaco, sulla variazione dell'intervallo inter-afereitico e sull'impatto sulla qualità della vita.

La riduzione dei livelli di colesterolo LDL ottenuta nel paziente A è risultata in linea con quella ottenuta nel principale studio di efficacia UP1002/AEGR-733-005, nel quale, al dosaggio medio di Lomitapide di 45 mg/die, la riduzione percentuale media di colesterolo LDL è stata del 40% (2). La transitoria elevazione delle transaminasi, rilevata anche in altri studi (1-4), è stata gestita conformemente alle raccomandazioni fornite dall'EMA. I pazienti sono entrati a far parte del Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER), registro internazionale che raccoglie informazioni su efficacia e sicurezza del far-

maco in almeno 300 pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote sottoposti a trattamento per almeno 10 anni (5). Questo studio, inoltre, pone l'accento sulla capacità della Lomitapide di migliorare l'aderenza al trattamento aferetico e la qualità della vita dei pazienti.

La possibilità di modificare il programma di aferesi grazie all'introduzione del farmaco getta le basi per un approccio multimodale in cui aferesi, statine e Lomitapide possono essere modulate a seconda della risposta individuale, della tollerabilità e dello stile di vita del paziente (6).

Bibliografia

1. Roeters J, van Lennep, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a Real-World Setting: Experiences with Lomitapide, *J Clin Lipidol.* 2015; 9: 607-617.
2. Pharmaceuticals A. A Safety and Efficacy Study of AEGR-733 to Treat Homozygous Familial Hypercholesterolemia (FH). <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00730236>, 2013.
3. Stefanutti C, et al. Management of homozygous familial hypercholesterolemia in real-world clinical practice: A report of 7 Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis, *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 782-789.
4. Raper A, et al. Long-Term Clinical Results of Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Use in a Patient with Homozygous Familial Hypercholesterolemia, *J Clin Lipidol.* 2015; 9: 107-112.
5. Blom DJ, et al. LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design, *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 273-282.
6. Stefanutti C, et al. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolemia - A post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis.* 2015; 240: 408-414.

GLI ANTICORPI ANTI-PCSK9 NEL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE: EFFICACIA NELLA RIDUZIONE DEI LIVELLI DI LDL-C E TOLLERABILITÀ CLINICA

M.D. Iozzia, F. Nota, M. Traversa, C. Frascaroli, I. Russo, C. Barale, A. Guerrasio, K. Bonomo
SCDU Medicina Interna a Indirizzo Metabolico, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino

Premessa. L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una patologia del metabolismo lipidico dovuta alla mutazione dei geni che regolano il metabolismo del colesterolo, presenta un'ereditarietà autosomica co-dominante dovuta a mutazioni di LDL-R, APOB o del più recentemente scoperto PCSK9. L'FH si contraddistingue per livelli di colesterolo LDL e un rischio cardiovascolare maggiori rispetto alla forma poligenica. Con la convenzionale terapia con statine ed altri agenti ipolipemizzanti la maggioranza dei pazienti con FH non raggiungono i livelli di LDL-c target. L'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti PCSK-9 ha consentito di raggiungere gli obiettivi terapeutici in molti pazienti.

Obiettivo dello Studio. Valutare l'efficacia clinica e la tollerabilità di Alirocumab ed Evolocumab.

Materiali e Metodi. 21 pazienti affetti da ipercolesterolemia monogenica non a target con la massima dose di statina tollerata associata ad ezetimibe sono stati trattati con Alirocumab (A) 75 mg o 150 mg ogni due settimane o con Evolocumab (E) 140 mg ogni due settimane. All'arruolamento sono stati valutati l'assetto lipidico e gli indici di citolisi epatica e muscolare. Dopo 12 settimane sono stati eseguiti gli esami ematochimici di controllo.

Risultati. All'arruolamento i pazienti del gruppo A e del gruppo E presentavano livelli medi di LDL-c rispettivamente di 206,7 mg/dl e 206,1 mg/dl (p=ns) e di colesterolo totale (CT) di 282,8 mg/dl e 285 mg/dl (p=ns). Nei pazienti trattati con A si è ottenuta una riduzione media dei valori di LDL-C di 103,1 mg/dL (p 0,001), pari al -49,9% rispetto ai valori baseline, e una riduzione media di CT di 103,5 mg/dL (p 0,002), -36,6% rispetto al basale. Nei pazienti trattati con E la riduzione media di LDL-C è stata di 135,14 mg/dL (p 0,0018), pari a -65,56% rispetto ai valori iniziali, e di 143,71 mg/dL di TC, pari a -50,4% rispetto al basale. Nessun paziente trattato con A o E ha manifestato eventi avversi legati alla via di somministrazione sottocutanea né effetti collaterali sistemici.

Conclusioni. Alirocumab ed Evolocumab si sono dimostrati efficaci nel ridurre i livelli di colesterolo LDL, sia in associazione alla convenzionale terapia ipolipemizzante che in monosomministrazione, permettendo il raggiungimento dei target terapeutici prefissati nella maggior parte dei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto. Tali farmaci si sono dimostrati sicuri e privi di effetti collaterali nel breve-medio termine.

COMMENTO. L'ipercolesterolemia familiare è una patologia di difficile gestione terapeutica, poiché la terapia ipolipemizzante convenzionale non permette il raggiungimento dei target terapeutici nella maggior parte dei soggetti trattati. Gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9, Alirocumab ed Evolocumab, hanno dimostrato in numerosi studi la loro efficacia nel ridurre i livelli di LDL-C, sia in mono-somministrazione (1, 2) sia in aggiunta ad una pre-esistente terapia ipolipemizzante (3, 4). Alirocumab ha condotto a una riduzione del 47,2% delle concentrazioni di LDL-C quando usato da solo (1), e del 48,8% quando somministrato in aggiunta alle statine (3). Sovrapponibili sono i risultati ottenuti nei trial che hanno studiato Evolocumab: in aggiunta alla terapia con statine, Evolocumab ha condotto ad una riduzione del 61% di LDL-C (4).

Lo studio da noi condotto ha valutato gli effetti della somministrazione di questi farmaci, in un gruppo di pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare. I risultati ottenuti si sono dimostrati in linea con quanto descritto in letteratura ed è stato possibile, nella maggioranza dei casi, raggiungere i target lipidici per la riduzione del rischio cardiovascolare. È noto che uno dei principali surrogati clinici della riduzione del rischio cardiovascolare sia rappresentato dal raggiungimento di basse concentrazioni ematiche di LDL-C, le quali correlano con una ridotta mortalità cardiovascolare (5). Ad oggi, però, non è presente un dato definitivo circa il reale impatto a lungo termine dell'introduzione di questi nuovi farmaci che, oltre a ridurre significativamente i livelli di LDL-C, si sono dimostrati sicuri e privi di effetti collaterali sia nella popolazione inclusa in questo studio che nelle più ampie sperimentazioni cliniche descritte in letteratura. Se tale impatto dovesse rivelarsi positivo, come già dimostrato da studi preliminari (6, 7), si aprirebbe un nuovo capitolo nel trattamento e nel follow-up dei pazienti affetti da ipercolesterolemia monogenica.

Bibliografia

1. Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks, *Future Cardiol.* 2015; 11: 27-37.
2. Koren MJ, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab, *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2531-2540.
3. Kastelein JJP, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia, *Eur Heart J.* 2015; 36: 2996-3003.
4. Raal FJ, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet.* 2015; 385: 331-340.
5. O'Keefe JH Jr, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: Lower is better and physiologically normal, *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 2142-2146.
6. Robinson JG, et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events, *N Engl J Med.* 2015; 372: 1489-1499.
7. Sabatine MS, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events, *N Engl J Med.* 2015; 372: 1500-1509.

LE STATINE FAVORISCONO L'INSORGENZA DI DIABETE? STUDIO RETROSPETTIVO IN UNA COORTE DI PAZIENTI DISLIPIDEMICI

C. Mele¹, M.C. Ponziani¹, I. Karamouzis¹, L. Chasseur¹, M. Zavattaro¹, M. Caputo¹, M.T. Sama¹, A. Busti¹, L. Pagano¹, G. Aimaretti¹, F. Prodham²

¹Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara;

²Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara

Introduzione. Dati recenti suggeriscono una possibile correlazione tra terapia statinica e insorgenza di diabete di tipo 2 (DM2). Scopo di questo studio è stato valutare il rischio di sviluppo di alterazioni glicemiche e diabete associato all'assunzione di statine in una popolazione trattata per dislipidemia in prevenzione primaria in follow-up da almeno 5 anni.

Metodi. È stato eseguito uno studio retrospettivo longitudinale su 308 pazienti dislipidemici (età media 53,9±12,6 anni) in terapia continuativa con statine (265 soggetti) o in sola dieta-terapia (43 soggetti) in follow-up da almeno 5 anni presso l'ambulatorio di Lipidologia dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara. Per una migliore caratterizzazione del fenotipo di rischio i soggetti sono stati suddivisi in gruppi in relazione alla tolleranza glicidica al basale e al follow-up.

Risultati. L'incidenza cumulativa di DM2 era del 13,6% (9,3% nei controlli e 13,5% nei pazienti trattati). Nei pazienti con normali livelli glicemici al basale, la familiarità per diabete (OR: 3,4, IC 95% 1,3-8,9), il BMI>30 kg/m² (OR: 8,5, IC95% 2,0-35,8) e l'assunzione di tiazidici (OR: 21,9, IC95% 1,2-384,2) aumentavano il rischio di sviluppare alterazioni glicemiche o DM2. In questo gruppo non sono stati osservati effetti legati all'assunzione di statine. Nei pazienti con alterazioni glicemiche al

basale, l'ipertensione (OR: 5,0, IC 95% 1,0-25,3) e l'ipertrigliceridemia (OR: 3,5, IC 95% 1,0-11,8) aumentavano il rischio di mantenere alterazioni glicemiche o di sviluppare DM2. In questo gruppo, l'assunzione di statine (OR: 7,5, IC 95% 1,5-37,4), in particolare atorvastatina, era associata ad un aumentato rischio. I pazienti che hanno sviluppato o mantenuto alterazioni glicemiche al follow-up o hanno sviluppato DM2, avevano un fenotipo metabolico predisponente al basale.

Conclusioni. Nel nostro studio la terapia statinica si associa ad un aumentato rischio di DM2 o alterati livelli glicemici, soprattutto in soggetti che presentano alterazioni glicemiche prima dell'avvio della terapia. Un fenotipo metabolico predisponente o la familiarità per diabete contribuiscono al rischio. Questi pazienti dovrebbero pertanto essere seguiti con un follow-up più attento.

COMMENTO. Numerosi studi hanno dimostrato che riducendo le concentrazioni di colesterolo LDL con le statine si determina una significativa riduzione del rischio cardiovascolare in soggetti con e senza diabete mellito di tipo 2. Sebbene le statine siano generalmente ben tollerate esistono osservazioni in Letteratura riguardo agli effetti di alcune statine sul rischio di diabete incidente. Lo studio che più ha posto l'accento sul possibile ruolo diabetogeno delle statine è stato lo studio JUPI-TER (1) che ha evidenziato un significativo aumento del 3,0% vs 2,4% nel diabete di tipo 2 incidente tra soggetti adulti sani che avevano assunto rosuvastatina 20 mg/die versus placebo per 1,9 anni (P=0,01). Al contrario uno studio precedente, il WOSCOPS (2), aveva documentato che, in confronto al placebo, la pravastatina era associata con una riduzione del 30% (P=0,042) nel rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 dopo 5 anni. In una meta-analisi di 13 studi (3) la terapia con statina (atorvastatina 10 mg, pravastatina 40 mg, simvastatina 40 mg o rosuvastatina 20 mg) era associata con un 9% di incremento del rischio per diabete mellito di tipo 2 in un periodo di 4 anni (odds ratio =1,09, 95% CI =0,02 to 1,17. Rispetto alla terapia con dosi moderate, la terapia intensiva (simvastatina 80 mg o atorvastatina 80 mg) era associata con una più alta incidenza di diabete mellito di tipo 2 (odds ratio =1,12) (4).

Sebbene questi risultati suggeriscano una correlazione tra terapia con statine e diabete incidente è bene ricordare che nessuno degli studi era stato disegnato per valutare tale rischio e che le meta-analisi utilizzano un ampio spettro di metodi per identificare tale condizione. Lo studio presentato, pur con i limiti di uno studio retrospettivo, è stato appositamente disegnato per valutare il rischio di sviluppo di alterazioni glicemiche e diabete associato all'assunzione di statine in una popolazione trattata per dislipidemia in prevenzione primaria in follow-up da almeno 5 anni. Nello studio la terapia con statine si è dimostrata responsabile di un peggioramento del quadro glicemico, contribuendo all'insorgenza di DM2 in quei soggetti che presentavano un fenotipo a rischio al momento dell'avvio della terapia mentre non ha avuto alcuna influenza in pazienti senza fattori di rischio. Pertanto in considerazione della provata efficacia delle statine nel ridurre il rischio cardiovascolare in prevenzione primaria e secondaria, risulta fondamentale un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare globale del paziente. Nei soggetti nei quali il rischio cardiovascolare globale ponga indicazione alla terapia con statine, dai dati della letteratura si può affermare come i benefici del trattamento siano superiori al rischio di sviluppare il diabete. Lo studio suggerisce peral-

tro, come sia molto importante assicurare regolare follow-up metabolico soprattutto nei pazienti che hanno sviluppato alterazioni glicemiche, dal momento che tali soggetti sono ad aumentato rischio di sviluppare il diabete mellito di tipo 2 nei successivi anni di terapia.

Bibliografia

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-2207.
2. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation.* 2001; 103: 357-362.
3. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statins trials. *Lancet.* 2014; 375: 735-742.
4. Waters DD, HO JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results of 3 large randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 1535-1545.

NEW THERAPEUTICAL STRATEGIES IN STATIN INTOLERANT HE-FH PATIENTS

G. Bruzzone, P. Dapino, A. Pende, R. Fresa, F. Dallegri, L. Pisciotta
Department of Internal Medicine, University of Genoa

Introduction. This is a case report of 4 patients affected by genetically characterized Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (He-FH), statin intolerant, treated with Alirocumab or Evolocumab (the new anti-PCSK9 monoclonal antibodies).

Methods. One patient (male) was in secondary prevention, three patients (one female and two males) were in primary prevention. At baseline two patients were free from any therapy, two patients assumed Ezetimibe 10 mg/die in one case in association to a nutraceutical pill with red rice, berberine and policosanol. Patients were treated with Alirocumab 75 mg or 150 every 14 days or Evolocumab 140 mg every 14 days.

Results. After two months of treatment the LDL-C was reduced only of 25-35% respect to baseline in the two patients free from pharmacological therapy with 140 mg of Evolocumab and 150 mg of Alirocumab (in our five He-FH patients in treatment with high intensity statin therapy+ezetimibe the LDL-C mean reduction after addition of PCSK9 inhibitor was -77%). We obtained a significant reduction of LDL-C adding plant sterols 1.6 g/die and yeast red rice with monacoline K 5 mg, well tolerated. In the two patients in treatment with only ezetimibe, the LDL-C reduction respect to baseline with Alirocumab 75 and Alirocumab 150 was -50% and -48% respectively.

Conclusions. The clinical reports of these 4 cases demonstrated not only the efficacy of PCSK9 inhibition but also the necessity of an inhibition of HMG-CoA reductase and of cholesterol absorption to obtain a significant reduction of LDL-C in genetically characterized He-FH.

COMMENTO. L'aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante rappresenta un elemento critico nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari. Il tasso di aderenza alla terapia dopo due anni è del 36,1% nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica e del 25,4% nei pazienti in prevenzione

primaria (1, 2). La non aderenza alla terapia con statine appare associata ad un significativo aumento del rischio di mortalità per tutte le cause e di mortalità cardiovascolare (3). Sebbene la sospensione della terapia con statine avvenga per il 78% dei casi in assenza di evidenti motivi clinici, per il restante 28% è attribuibile ad intolleranza prevalentemente a livello gastrico e muscolare (4). Per tali ragioni l'intolleranza alla terapia con statine è stata oggetto di grande attenzione da parte della comunità scientifica sia per la diagnosi sia per la terapia (5, 6). La recente disponibilità degli inibitori della PCSK9 apre un nuovo scenario terapeutico. Questi farmaci hanno dimostrato negli studi disponibili una elevata efficacia e un ottimo profilo di tollerabilità. Oggetto del presente studio è l'impiego di questi farmaci nei pazienti intolleranti alle statine con l'ottica di valutare non solo l'efficacia complessiva, ma la possibile differente efficacia tra monoterapia e associazione con la dose massima tollerata di altra terapia normolipemizzante. Su tale argomento una recente revisione sistematica ha esaminato 12 studi per un totale di oltre 10.000 pazienti (7). Il tasso di raggiungimento del target terapeutico è stato più alto quando gli inibitori PCSK9 sono stati utilizzati in combinazione con statine e quando il valori di LDLc erano più bassi al baseline. Per alirocumab la percentuale più elevata di raggiungimento del target (87%) è stata osservata nello studio OPTION I in associazione ad atorvastatina 20 mg e la percentuale più bassa (64%) nello studio ODYSSEY CHOICE II nel quale 1/3 dei pazienti non riceveva altra terapia normolipemizzante (8, 9). Per evolocumab la percentuale più alta (98%) è stata osservata nel YUKAWA 2 e la percentuale più bassa nel GAUSS 2 (tra 42 e 46% a seconda della posologia) nel quale i pazienti presentavano elevati valori di colesterolo LDL al baseline e i 2/3 erano senza terapia normolipemizzante (10, 11). Considerando globalmente gli studi effettuati in pazienti con utilizzo antiPCSK9 in monoterapia la percentuale bassa di ottenimento del target si è osservata nell'ODYSSEY ALTERNATIVE (42%) e la percentuale più alta nel DESCARTES (84%). I due studi presentavano una differenza nei valori medi di colesterolo LDL al baseline (191 mg vs 104 mg) (12, 13). Nello studio DESCARTES la percentuale più alta di ottenimento del target di cLDL è stata ottenuta nel gruppo con la più bassa proporzione di soggetti ad alto rischio secondo la classificazione NCEP III. Peraltro nei gruppi con elevata percentuale di pazienti ad alto rischio i 2/3 hanno raggiunto il target. Lo studio presentato conferma i dati della letteratura relativamente ad una maggiore efficacia degli anti PCSK9 in associazione ad altra terapia normolipemizzante. Sarà interessante valutare se oltre ai valori di colesterolo LDL al baseline e al RCV globale anche fattori genetici possano influenzare i risultati.

Bibliografia

- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002; 288: 462-467.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002; 288: 455-461.
- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008; 155: 772-779.
- Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke*. 2007; 38: 2652-2657.
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position Paper from an International LipidExpert Panel. *Arch Med Sci*. 2015; 11: 1-23.
- Lloyd-Jones D, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68: 92-125.
- Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, et al. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82: 1412-1443.
- Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 3140-8314.
- Stroes E, Guyton JR, Farnier M, et al. Alirocumab in patients with hypercholesterolemia not on statin therapy: the ODYSSEY CHOICE II study. Presented at 17th Triennial International Symposium on Atherosclerosis. 2015; 52.
- Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A Phase 3 study of evolocumab (AMG 145) in statin treated Japanese patients at high cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2016; 117: 40.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2541-2548.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs. ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*. 2015; 9: 758-769.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1809-1819.

EFFECT OF STATIN TREATMENT ON ARTERIAL STIFFNESS IN INDIVIDUALS WITH NEWLY-DIAGNOSED FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

C. Orlando, M. Canepa, N. Artom, C. Brunelli, F. Dallegri, A. Pende, L. Pisciotto
Department of Internal Medicine, University of Genoa

Background. Pulse wave velocity (PWV) is considered a major indicator of arterial stiffness, which quickly responds to therapeutic interventions, particularly antihypertensive medications. We sought instead to assess the short-term effect of HMG-CoA reductase inhibitors (statins) on PWV in individuals with newly diagnosed familial hypercholesterolemia. **Methods.** Individuals fulfilling the inclusion criteria (i.e. statin-naïve with LDL cholesterol ≥ 190 mg/dl and a Dutch Lipid Clinic Network score* ≥ 6) underwent physical examination, anthropometrics, blood lipids, and PWV at the screening visit and after a 3-month statin treatment. Carotid-femoral PWV was

measured with the Sphygmocor CPV device, using 80% of the direct carotid-femoral distance and averaging three consecutive measurements.

Results. From November 2014, we screened 450 individuals and found 22 that fulfilled our strict inclusion criteria. At the time of the present analysis, 20 individuals (7 men, 13 women, mean age 45.2±14.1 years) who were all given 10 mg rosuvastatin completed the study. At 3-month follow-up we found a significant 35.9% reduction in total cholesterol (from 336.5±44.6 to 215.3±51.6 mg/dL, $p<0.0001$) and 45.8% reduction in LDL cholesterol (from 255.8±42.1 to 138.6±41.2 mg/dL, $p<0.0001$). Peripheral blood pressure also significantly decreased (systolic from 126.6±13.4 to 121.1±13.4 mmHg, $p=0.007$; diastolic from 74.7±7.4 to 71.9±7.9 mmHg, $p=0.07$). Concomitantly, we observed a significant 14.1% reduction in PWV (from 8.30±1.4 to 7.13±0.97 m/sec, $p<0.0001$), which persisted after adjustments for mean blood pressure and heart rate. There was no significant change in anthropometrics, heart rate and central-pressure parameters.

Conclusions. Our preliminary results suggest that in individuals with familial hypercholesterolemia a 3-month treatment period with rosuvastatin determines a significant reduction in arterial stiffness, possibly through its pleiotropic vascular effect beyond lowering of plasma cholesterol.

COMMENTO. I soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare sono colpiti da malattia cardiovascolare in età precoce. La presenza di disfunzione endoteliale e di aumento della rigidità della parete arteriosa possono essere predittivi di aumentato rischio cardiovascolare in tali soggetti. Nella maggior parte degli studi la disfunzione endoteliale viene misurata mediante la valutazione della dilatazione endotelio-mediata dell'arteria brachiale (FMD), mentre la rigidità della parete arteriosa mediante la misurazione della velocità dell'onda di polso (PWV) (1). I dati della letteratura mostrano una precoce compromissione della FMD evidente già in bambini affetti da ipercolesterolemia familiare. L'aumentata rigidità della parete arteriosa sembra comparire più tardivamente nella storia naturale dell'ipercolesterolemia ad indicare dapprima una alterazione funzionale e poi strutturale delle arterie (2). Studi di metanalisi hanno dimostrato che la misurazione della PWV riveste un ruolo predittivo di malattia cardiovascolare in modelli che includano i classici fattori di rischio (3). Sebbene non esistono al momento dati inequivocabili che dimostrino una riduzione della mortalità cardiovascolare dovuta alla riduzione della rigidità della parete arteriosa si può ipotizzare che il miglioramento di tale parametro possa determinare una riduzione del rischio cardiovascolare globale con effetto favorevole sulla morbilità e mortalità cardiovascolare. In accordo con i dati della letteratura molti farmaci (antiipertensivi, ipoglicemizzanti orali, antiinfiammatori, normolipemizzanti) si sono dimostrati in grado di influenzare la rigidità della parete arteriosa (4). Relativamente all'effetto delle statine i dati sono controversi, in una meta-analisi del 2010 sono stati presi in considerazione 9 studi che hanno valutato l'effetto della terapia statinica sul PWV a livello aortico centrale o a livello brachiale. A livello aortico in 2 studi la fluvastatina ha mostrato effetto favorevole, in uno studio effetto neutro e in uno ha aumentato la PWV. A livello periferico l'effetto è stato favorevole in quattro studi su cinque (5). Altri dati hanno mostrato effetto favorevole dell'atorvastatina sia in pazienti in prevenzione secondaria

sia in pazienti con rilevanti fattori di rischio (ipertensione e ipercolesterolemia; malattia renale cronica) (6-8). Lo studio presentato aggiunge un interessante tassello ai dati disponibili mostrando un effetto favorevole sulla rigidità della parete arteriosa, misurata come PWV carotideo-femorale, dopo soli tre mesi di terapia con rosuvastatina. Poiché il meccanismo patogenetico responsabile della riduzione dell'arterial stiffness dovrebbe risiedere negli effetti pleiotropici e in particolare negli effetti antiinfiammatori ed antiossidativi il risultato favorevole osservato potrebbe essere ascrivibile alla molecola utilizzata, per la quale esistono significative evidenze di effetti indipendenti dalla riduzione del colesterolo (9). Il risultato ottenuto, se confermato in ulteriori studi, riveste particolare rilievo clinico. Infatti nei soggetti con FH la rigidità arteriosa a livello carotideo sembra comparire più precocemente rispetto ad altre sedi arteriose (10). La terapia con statina potrebbe quindi rappresentare un trattamento particolarmente precoce dell'aterosclerosi in grado di esercitare una efficace prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Bibliografia

1. Sethi S, Rivera O, Oliveros R, Chilton R. Aortic stiffness: pathophysiology, clinical implications, and approach to treatment. *Journal of Integrated Blood Pressure Control*. 2014; 7: 29-34.
2. Vlahos AP, Naka KK, A. et al. Endothelial dysfunction, but not structural atherosclerosis, is evident early in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35: 63-70.
3. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63: 636-646.
4. Janic M, Lunder M, Sabovic M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *Biomed Research International*. Vol. 2014 Article ID 621437.
5. Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review. *Current Vascular Pharmacology*. 2010; 5: 638-644.
6. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 367-372.
7. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *American Journal of Hypertension*. 2013; 26: 608-616.
8. Fasset RG, Robertson IK, Ball MJ, et al. Effects of atorvastatin on arterial stiffness in chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010; 17: 235-241.
9. McGuire TR, Kalil AC, Dobesh PP, et al. Anti-inflammatory effects of rosuvastatin in healthy subjects: a prospective longitudinal study. *Curr Pharm Des*. 2014; 20: 1156-1160.
10. Ershoval AI, Meshkov AN, Rozhkova TA, et al. Carotid and Aortic Stiffness in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *PLoS One*, 2016; 11.