

**MARCATORI DI MALATTIA**

# LIPOPROTEINA(a) È ATEROSCLEROSI: È TEMPO DI TRATTARE!

## Lipoprotein(a) and Atherosclerosis: it is high time to treat!

**MARIA GRAZIA ZENTI, ANNA ALTOMARI, ENZO BONORA***Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo,  
Dipartimento di Medicina, Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona***SUMMARY**

Lipoprotein(a) [Lp(a)] is a lipoprotein consisting of an LDL particle covalently bound by disulfide bridges to apolipoprotein(a) [apo(a)], which is under tight genetic regulation. Apo(a) is genetically polymorphic, presenting a variable number of repeats of a protein domain called "kringle" IV-2. This polymorphism accounts for 40-70% of the Lp(a) plasma levels variability. Lp(a) is involved in the biology of atherosclerotic plaque, for its proatherogenic effect due to the similarities of Lp(a) and LDL molecules, and its prothrombotic effect due to the homology of Lp(a) to plasminogen. Accordingly, elevated plasma levels of Lp(a) have been associated with an increased cardiovascular risk in large epidemiological retrospective, prospective and genetic studies. For such reasons, treatment of patients with Lp(a) hyperlipoproteinemia is currently recommended by many guidelines. Lp(a) levels are refractory to life-style changes and there are no approved medications which specifically lower Lp(a). Lipoprotein apheresis is a procedure capable to acute lowering Lp(a) plasma levels of 60-80% during a single session. Implementation of regular lipoprotein apheresis in very high risk subjects with high Lp(a) resulted in a reduction in cardiovascular disease. Recently approved proprotein convertase subtilisin/kexin-type9 inhibitors and mipomersen yield a 20-30% reduction in Lp(a) levels. Emerging treatment with antisense oligonucleotide anti-apo(a) mRNA lower Lp(a) of more than 80%. These therapies are very promising for the future whereas the most effective and safe treatment currently available is lipoprotein apheresis.

**Keywords:** *apolipoprotein (a); lipoprotein (a); atherogenesis; cardiovascular risk; lipoprotein apheresis.*

*Indirizzo per la corrispondenza*

Maria Grazia Zenti  
Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo,  
AOUI di Verona  
Piazzale A. Stefani, 1 - 37126 Verona  
e-mail: mariagrazia.zenti@aovr.veneto.it

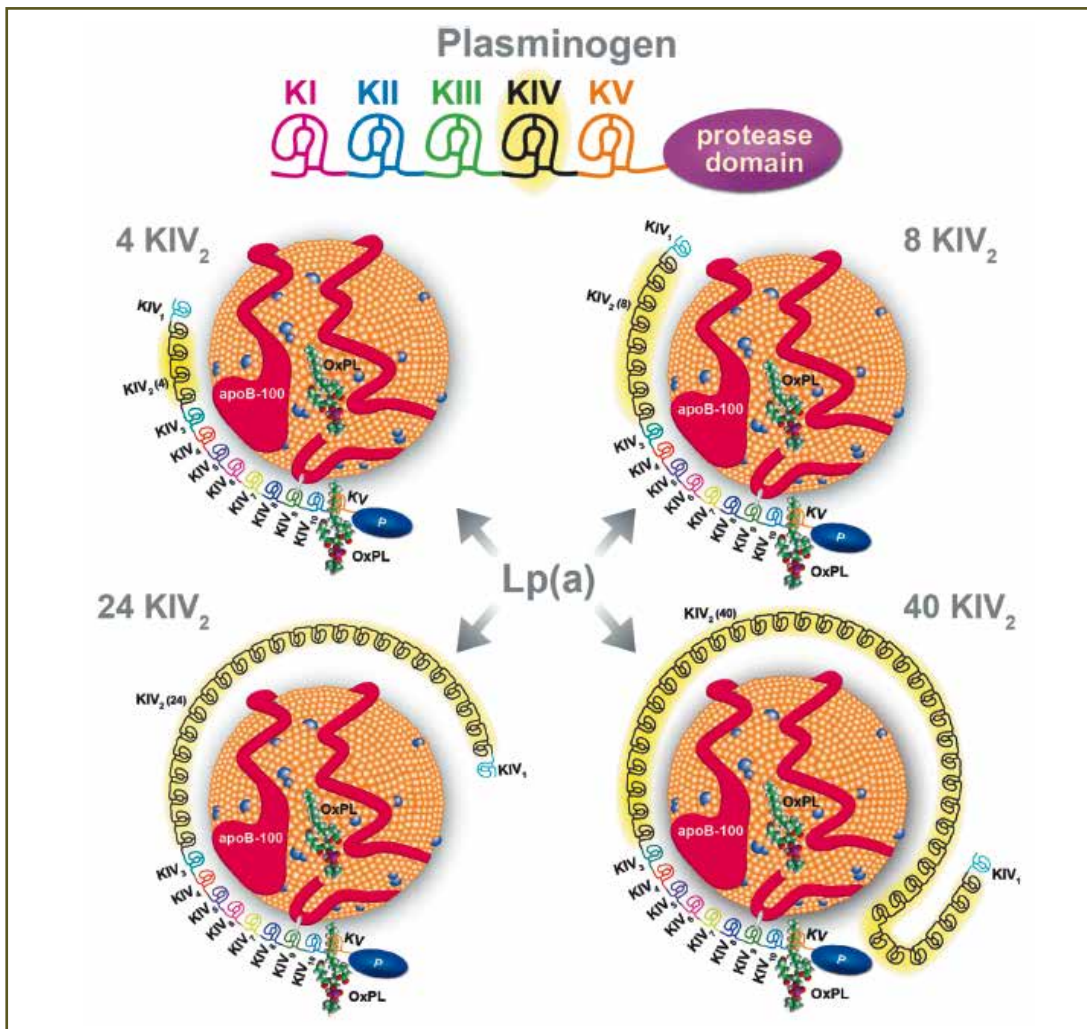
**Introduzione**

La lipoproteina(a) [Lp(a)], identificata per la prima volta da Berg nel 1963 (1) come variante delle lipoproteine a bassa densità (LDL), è costituita da un core di colesterolo e fosfolipidi e da una componente proteica, apoB, legata con un lega-

me disolfuro all'apoproteina(a) [apo(a)], che le conferisce caratteristiche peculiari.

L'apo(a) presenta una notevole omologia strutturale con il plasminogeno (2), proteina a singola catena, costituita da una sequenza con attività proteasica e da 5 frammenti di 80-90 aminoacidi ciascuno, molto simili fra loro, con struttura a ciambella, definiti "kringle"(KI-KV). La mo-

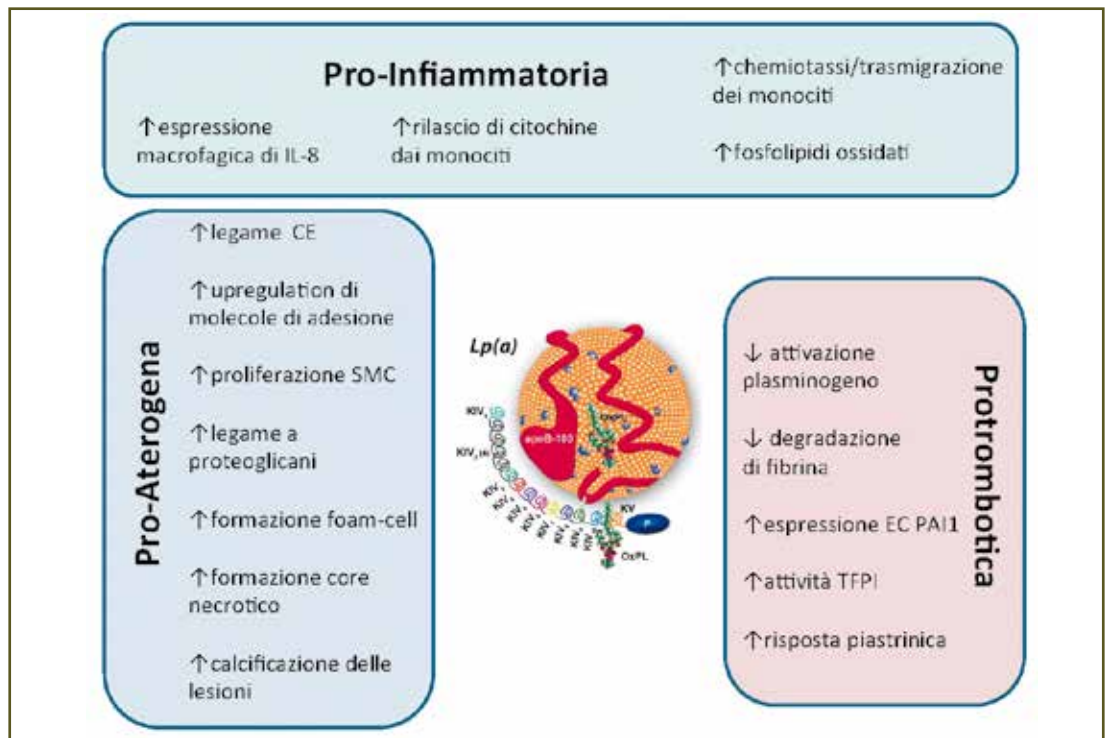
lecola di apo(a) contiene 10 sottotipi del kringle IV del plasminogeno ( $KIV_1$  e  $KIV_{3-10}$  presenti in singola copia, mentre  $KIV_2$  è presente in copie multiple variabili da 1 fino a >40), una copia del kringle V e un frammento ad attività proteasica inattivo. Per tale ragione apo(a) è caratterizzata da una notevole variabilità inter-individuale (3) (Figura 1).



**Figura 1** - Struttura della Lipoproteina(a).

Figura da Tsimikas S, (9). La lipoproteina (a) è costituita da una Lipoproteina LDL a cui si aggiunge la apolipoproteina (a) che si lega mediante formazione di un ponte disolfuro all' apo B100.

Apo(a) deriva dal Kringle IV ( $KIV_1$ ) e KV, e dal dominio proteasico del plasminogeno. Il plasminogeno ha una sola copia di ciascun kringle (I-V) e un dominio proteasico attivo. Apo(a) contiene sottotipi di  $KIV_1$ , ripetuti, composti ciascuno da 1 copia di  $KIV_1$ , multiple copie di  $KIV_2$ , e una copia di  $KIV_{3-10}$ , KV, e un dominio P protease-like, inattivo. In questi esempi sono mostrate le isoforme di apo(a) di 4, 8, 24, e 40  $KIV_2$  ripetizioni.



**Figura 2** - Meccanismi patogenetici della Lipoproteina(a).

Figura da Tsimikas S, (9). L'aterogenicità di Lp(a) può essere classificata in 3 categorie: proaterogena, proinfiammatoria e potenzialmente antifibrinolitica. Vengono elencati i maggiori meccanismi individuati per ciascuna categoria.

EC = cellule endoteliali, IL = interleuchina, MCP = monocyte chemoattractant protein, PAI = plasminogen activator inhibitor, SMC = smoothmuscle cell, TFPI = tissue factor pathway inhibitor.

Esiste una forte correlazione inversa tra peso molecolare delle isoforme e livelli circolanti di Lp(a) (4): i soggetti omozigoti per le isoforme a peso molecolare minore hanno livelli di Lp(a) 10 volte superiori ai soggetti omozigoti per le isoforme a peso molecolare maggiore. Studi di popolazione hanno evidenziato che i livelli circolanti di Lp(a) non hanno una distribuzione normale, ma sono distribuiti secondo una curva “skewed” con la netta prevalenza di valori bassi e una coda di valori molto alti (5).

I livelli circolanti di Lp(a) sono principalmente determinati dal gene LPA, senza effetti significativi della dieta o di altri fattori ambientali (6). Apo(a) viene sintetizzata quasi esclusivamente nel fegato, ma il sito di assemblaggio non è ancora confermato,

e potrebbe essere all'interno dell'epatocita, nello spazio di Disse, o nel compartimento plasmatico (5). L'assemblaggio di apo(a) alla LDL prevede la formazione del legame covalente disolfuro fra KIV<sub>9</sub> di apo(a) e l'apoB della LDL. Il genotipo di apo(a) determina sia la velocità di sintesi sia le dimensioni della molecola di Lp(a) (7, 8). Il meccanismo di clearance dal plasma di Lp(a) rimane controverso. La rimozione per via recettoriale mediante LDLR potrebbe avere un ruolo modesto: le statine, che per il loro meccanismo d'azione aumentano il numero dei LDLR, di fatto non riducono i livelli di Lp(a), mentre gli inibitori di PCSK9, che pure aumentano il numero dei LDLR, determinano una apprezzabile riduzione di Lp(a) (9). Lo studio di Raal FJ e

collaboratori (10) ha mostrato, con un test in vitro in cellule HepG2, che la riduzione dei livelli di Lp(a) ottenuta con gli inibitori di PCSK9 è in parte dovuta all' aumento di uptake LDLR mediato. Pertanto, sebbene nella maggior parte delle situazioni, Lp(a) sembra competere debolmente con le LDL per il legame al LDLR e l'internalizzazione, quando l'espressione di LDLR viene incrementata da evolocumab, in un setting di bassi livelli di LDL circolanti, Lp(a) si riduce attraverso tale via recettoriale.

Anche il modello di deficit di LDLR nei pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH), che presentano valori più elevati di Lp(a) rispetto ai parenti non-FH, suggerisce un ruolo del LDLR nel catabolismo della Lp(a) (11). Più recentemente, nello studio di Li et al. (12), condotto per valutare l'associazione tra Lp(a) e il fenotipo FH in 8.050 pazienti sottoposti ad angiografia coronarica, si è dimostrato un aumento dei livelli della Lp(a) nei pazienti con diagnosi clinica di FH.

Lp(a) contribuisce al rischio CV con molteplici meccanismi patogenetici proaterogeni, protrombotici e proinfiammatori (13). La Lp(a) infatti è più aterogena delle LDL, perchè oltre a contenere tutti i componenti delle LDL, l'apo(a) le conferisce attività proinfiammatoria per il contenuto in fosfolipidi ossidati e un potenziale effetto antifibrinolitico per la sua omologia con il plasminogeno (14). Inoltre Lp(a) possiede una maggiore affinità per la parete vascolare rispetto alle LDL avendo una maggiore affinità per i proteoglicani e la fibronectina presenti sulla superficie endoteliale (13) *Figura 2*.

### **Lp(a)iperlipoproteinemia: perché trattare**

Dagli anni 2000, numerose evidenze scientifiche hanno portato a riconoscere il

ruolo della Lp(a) come fattore di rischio per la malattia coronarica (CHD), l'infarto del miocardio (IMA), la stenosi valvolare aortica e lo stroke ischemico.

Per quanto riguarda lo stroke ischemico, una metanalisi del 2007, che ha valutato 56.000 soggetti da 31 studi (15), ha dimostrato che l'incidenza di stroke, negli studi prospettici, era più frequente nei pazienti del terzile più alto di distribuzione dei livelli di Lp(a) rispetto a quelli del primo terzile, portando gli autori a concludere che elevati livelli di Lp(a) sono un fattore di rischio per l'incidenza di stroke.

Nel 2008, sono stati pubblicati i dati di 10 anni di follow up dei 9.330 soggetti della popolazione generale del Copenhagen City Heart Study. In questo studio sono stati osservati 498 casi di infarto del miocardio, con un incremento del rischio di IMA all'aumentare dei livelli di Lp(a) senza l'evidenza di un effetto soglia. I valori più elevati di Lp(a) (>120 mg/dl) predicevano un aumento di 3-4 volte del rischio di IMA nella popolazione generale (16). Anche Erqou et al. (17), su oltre 126.000 soggetti di 36 studi prospettici che riportavano i livelli di Lp(a) e dati di morbilità e mortalità cardiovascolare, ha evidenziato che vi era una associazione continua e indipendente fra i livelli di Lp(a) con il rischio di CHD e stroke. Il concetto che Lp(a) sia un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare è stato ulteriormente avvalorato da numerosi studi di biologia molecolare. In particolare, lo studio del gruppo PROCARDIS (18) analizzando il genotipo di 16.000 soggetti europei, ha dimostrato che 2 particolari varianti del gene PLA (rs10455872 e rs3798220) sono associate ad un aumento del livello plasmatico di Lp(a) e svolgono un ruolo causale nello sviluppo della malattia coronarica e dell'infarto. Una persona su sei è portatrice di queste due

varianti e ha di conseguenza livelli più elevati di lipoproteina(a) ed un rischio di infarto raddoppiato rispetto ai soggetti con genotipo normale; i soggetti portatori di entrambe le varianti hanno un rischio elevato di più di quattro volte.

L'insieme di tali evidenze sono riportate nel documento di consenso dell'EAS del 2010 (19), che ribadiva il ruolo di Lp(a) quale fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare, e concludeva con la raccomandazione di misurare i livelli di Lp(a) in pazienti a rischio intermedio/elevato e con malattia CV prematura, suggerendo valori desiderabili di Lp(a) <50 mg/dl.

Più recentemente Lp(a) è stata riconosciuta anche come potente fattore di rischio per la stenosi valvolare aortica calcifica (20) essendo il polimorfismo LPA SNP rs10455872, che si associa a livelli marcatamente elevati di Lp(a), il solo fattore monogenico di rischio per la stenosi valvolare aortica (21, 22). L'insieme di queste evidenze rende ragione della necessità di trovare adeguate misure terapeutiche per ridurre i livelli di Lp(a) in strategie di prevenzione cardiovascolare.

### **Lp(a)iperlipoproteinemia: come trattare**

Non esiste ancora un trattamento farmacologico specificamente approvato per la riduzione dei livelli di Lp(a) e l'attuale armamentario farmaceutico (rappresentato da niacina, mipomersen, inibitori di PCSK9), pur dimostrando di ridurre i livelli di Lp(a), non è stato valutato in studi clinici disegnati per pazienti con Lp(a)iperlipoproteinemia.

Nell'AIM HIGH trial, la niacina ha ridotto i livelli di Lp(a) del 19% (portando i valori medi basali da 13.5 mg/dl a ~11 mg/dl), con effetto di trascurabile beneficio clinico (19).

Mipomersen, inibitore della sintesi di apoB, ha dimostrato in diversi studi su pazienti con dislipidemia e a rischio cardiovascolare, di ridurre Lp(a) del 19-31% (23).

Gli inibitori di PCSK9, recentemente introdotti nella pratica clinica, riducono i livelli di Lp(a) del 20-30%. Un recente studio ha valutato gli effetti dell'Alirocumab sui livelli sierici di Lp(a) utilizzando un pool di dati provenienti dagli studi ODYSSEY di fase 3 (24). Sono stati considerati 4.915 pazienti affetti da ipercolesterolemia inclusi in 10 studi di fase 3. Otto studi hanno valutato l'effetto di dosi da 75 mg di alirocumab ogni due settimane, con un possibile aumento a dosi da 150 mg a partire dalla 12<sup>a</sup> settimana in base ai livelli di LDL-C, mentre gli altri due studi hanno valutato l'effetto di dosi da 150 mg dall'inizio dello studio. I dati hanno mostrato un'associazione tra Alirocumab e riduzione significativa dei livelli di Lp(a) indipendentemente dalla dose iniziale e dall'uso concomitante delle statine. Alla 24<sup>a</sup> settimana di trattamento è stata osservata una riduzione dal 23% al 27% in quei pazienti che avevano iniziato la terapia con 75 mg di Alirocumab e del 29% nei pazienti che avevano iniziato la terapia con dosi da 150 mg di Alirocumab. È stato inoltre osservato che la riduzione dei livelli di Lp(a) è indipendente da razza, sesso, presenza di ipercolesterolemia familiare, concentrazioni basali di Lp(a) e LDL-C e uso di statine. Per quanto riguarda Evolocumab, dall'analisi dei dati ricavati da 10 trials clinici (10), su 3.278 pazienti, si è osservata una significativa riduzione dei livelli di Lp(a) del 24,7% per i soggetti trattati con evolocumab 140 mg ogni 2 settimane, e del 21,7% per i soggetti trattati con la dose mensile di 420 mg.

Anche Anacetrapib, un inibitore della cholesteryl ester transfer protein (CETP), in trial clinici, ha ridotto i livelli di Lp(a) (25-26) ed è stato recentemente dimostrato da Thomas et al. (27), mediante studi cinetici

di misura della “fractional catabolic rate” e della “production rate” di apo(a), che Anacetrapib riduce i livelli di Lp(a) riducendone la sintesi. Un approccio mirato per ridurre Lp(a) è rappresentato dallo sviluppo di oligonucleotidi antisenso (ASO) in grado di inibire l'espressione della apo(a) (28, 29). Gli ASO anti apo(a), iniettati sottocute, si legano alle proteine plasmatiche e vengono captati a livello epatico dove si legano al loro mRNA target. Le particelle LDL sintetizzate negli epatociti, vengono secrete nel circolo, e pertanto non si verificano fenomeni di accumulo e di steatosi, mentre per l'inibizione di entrambi gli alleli di apo(a), viene bloccato l'assemblaggio di Lp(a) e i livelli plasmatici di Lp(a) si riducono di oltre l'80% (30). Nello studio di Viney et al. (29) l'oligonucleotide IONIS-APO(a) è stato utilizzato, in un trial randomizzato di fase 2, su 64 soggetti con Lp(a) iperlipoproteinemia: 51 soggetti arruolati nella coorte A con livelli di Lp(a) compresi fra 50 e 175 mg/dl, e 13 soggetti arruolati nella coorte B con livelli di Lp(a) >175 mg/dl. Dopo 12 settimane si è ottenuta una riduzione dei livelli plasmatici di Lp(a) del 66,8% nella coorte A e del 71,6% nella coorte B. Nello stesso studio sono stati riportati i risultati dell'impiego, in 58 volontari, di un ASO coniugato ad una molecola di N-acetil-galattosamina (IONIS-APO(a)-L<sub>RX</sub>), che presenta una maggiore selettività di captazione da parte degli epatociti, e ha ottenuto una riduzione media dei livelli di Lp(a) del 66-92%, con una riduzione fino al 99% in alcuni soggetti (29). Questa nuova classe di farmaci sembra pertanto aprire promettenti prospettive di trattamento per i pazienti con Lp(a) iperlipoproteinemia. Ulteriori studi sono necessari per confermarne l'efficacia e tollerabilità e per valutarne l'effetto sugli eventi cardiovascolari.

Attualmente il trattamento di elezione per gli elevati livelli di Lp(a) in soggetti

ad alto rischio è rappresentato dall'afesi lipoproteica che ha dimostrato di ridurre del 60-70% i livelli di Lp(a) e di migliorare l'outcome cardiovascolare di questi pazienti (31, 32). Le linee guida dell'American Society for Apheresis (ASFA) dal 2013 hanno inserito la Lp(a) iperlipoproteinemia fra le indicazioni all'afesi lipoproteica (33). In Germania e nel Regno Unito, valori di Lp(a) >60 mg/dl rappresentano il cut-off per la rimborsabilità dell'afesi (34, 35). In Italia, con la seconda Consensus Conference sulla LDL-afesi (36) è stata posta l'indicazione al trattamento aferetico dei pazienti con Lp(a) iperlipoproteinemia, isolata o in associazione all'ipercolesterolemia familiare, in prevenzione secondaria. Nel 2009 venivano pubblicati i dati di uno studio multicentrico italiano (37) che mostrava la stabilizzazione della malattia cardiovascolare in 19 soggetti (età 53,8±9,3 anni) con iperLp(a) sintomatica, in trattamento a lungo termine con afesi lipoproteica (3,1±2,7 anni). Nel 2010 Stefanutti et al. (38), in uno studio randomizzato-controllato su 21 pazienti con iperLp(a) isolata e malattia coronarica documentata angiograficamente, ha confrontato il trattamento aferetico con il trattamento “standard”. I livelli di Lp(a) si riducevano del 57,8±9,5% nei pazienti in trattamento con afesi lipoproteica, mentre nel gruppo controllo aumentavano del 14,7±36,5%. Il limitato periodo di osservazione (12 mesi) non ha permesso di riscontrare differenze in nuovi eventi cardiovascolari nei 2 gruppi. Un secondo trial randomizzato (39) ha esaminato l'effetto acuto del trattamento aferetico sulla perfusione miocardica valutata con Risonanza Magnetica, mediante il test “adenosina stress/rest”, in 20 pazienti con coronaropatia e Lp(a) >60 mg/dl (12 trattati e 8 controlli). I livelli di Lp(a) si riducevano del 55% con un singolo trattamento e, dopo 24 ore dalla procedura aferetica, la frazione di eiezione e la perfusione mio-

cardica dimostravano un miglioramento significativo per tornare ai valori basali dopo 96 h. In Germania, un trial multicentrico controllato, disegnato per valutare l'effetto della riduzione dei livelli di Lp(a) sulla progressione della malattia coronarica, ha arruolato 120 pazienti con CHD e iperLp(a), in regolare trattamento aferetico in associazione alla massima dose di terapia ipolipemizzante tollerata (31). L'aferesi ha ridotto le concentrazioni di Lp(a) del 73,3% con una riduzione di nuovi eventi coronarici maggiori dell'86,4% per paziente/anno.

Lo studio osservazionale prospettico di Leebmann et al. (40), su 170 pazienti con elevati livelli di Lp(a) e malattia cardiovascolare progressiva, in regolare trattamento con aferesi, ha confermato l'efficacia dell'aferesi nel ridurre l'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari avendo dimostrato una riduzione a 2 anni degli eventi maggiori del 78,1%. Il beneficio CV dell'aferesi è stato osservato anche da Safarova et al. (41) in uno studio di intervento randomizzato prospettico, che ha valutato l'effetto della riduzione dei livelli di Lp(a), ottenuta mediante aferesi, sull'ateromasia coronarica. In 30 pazienti, randomizzati in 2 gruppi (15 trattati con atorvastatina e aferesi settimanale, e 15 del gruppo controllo trattati con sola atorvastatina), il trattamento con aferesi per 18 mesi, ha mostrato una riduzione dei livelli di Lp(a) del  $73 \pm 12\%$  e all'analisi angiografica quantitativa delle coronarie, una regressione delle lesioni aterosclerotiche (riduzione media percentuale del diametro di stenosi di -2,0 nel gruppo trattato con aferesi vs l'incremento di 3,5 del gruppo controllo in trattamento con atorvastatina).

Sulla Base di tali evidenze, possiamo concludere che la riduzione dei livelli plasmatici di Lp(a) mediante aferesi lipoproteica si è dimostrata sicura ed efficace nella prevenzione di eventi cardiaci avversi maggiori in pazienti con grave malattia

coronarica in cui la terapia farmacologica da sola, anche a dosi massimali, non era stata in grado di modificare il rischio cardiovascolare. L'associazione di nuove terapie emergenti con l'aferesi lipoproteica potrebbe attenuare gli effetti rebound tipici del trattamento aferetico e permettere di ridurre la frequenza dei trattamenti aferetici, come auspicato in una recente review di Stefanutti et al. (42).

### **Lp(a)iperlipoproteinemia e malattia cardiovascolare: quando trattare**

Secondo le raccomandazioni dell'EAS (43), Lp(a) dovrebbe essere misurata in tutti i pazienti a rischio intermedio/alto: pazienti FH, pazienti con malattia cardiovascolare prematura, e pazienti con storia di malattia cardiovascolare in assenza di elevati valori di LDL colesterolo o con recidiva di malattia coronarica nonostante il trattamento con statine (*Tabella 1*). Tuttavia, è auspicabile promuovere la valutazione dei livelli di Lp(a) non solo nei pazienti che hanno già avuto una diagnosi di malattia cardiovascolare, ma anche in programmi di screening di popolazione. Riconoscere pazienti con iperLp(a) ancora esenti da complicanze cardiovascolari, consente di intervenire sullo stile di vita e di intensificare il trattamento di altri fattori di rischio come la riduzione

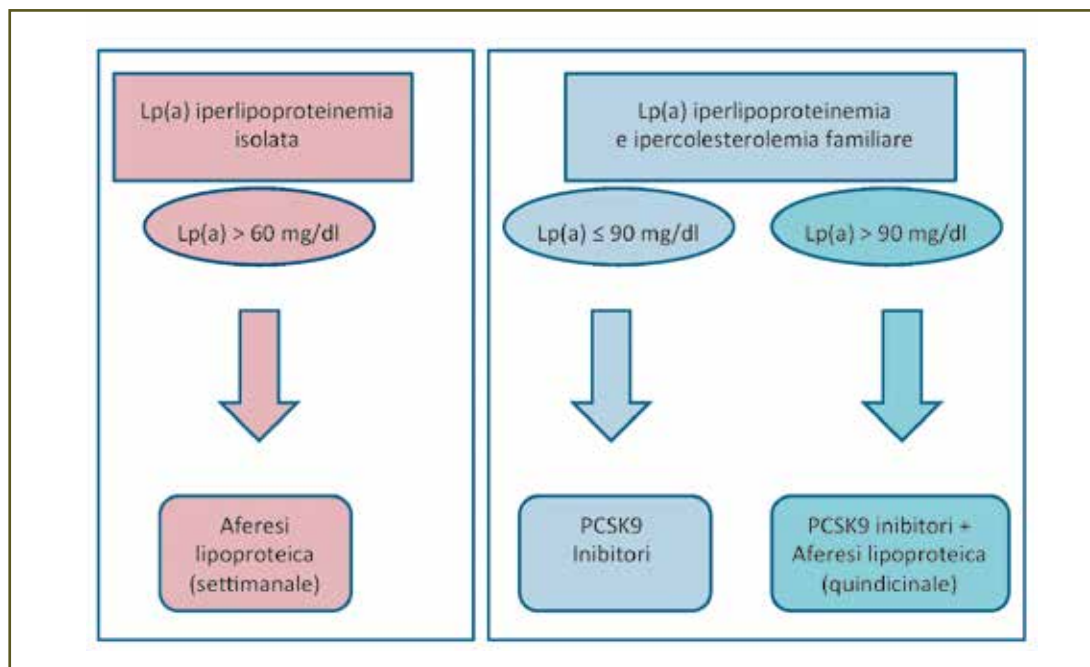
**Tabella 1 - Soggetti in cui dovrebbe essere valutata Lp(a) secondo le linee guida EAS (43).**

Soggetti con
Malattia CV prematura
Ipercolesterolemia Familiare
Storia familiare di malattia CV prematura / o elevata Lp(a)
Ricorrenza di malattia CV nonostante trattamento ipolipemizzante ottimale
Rischio SCORE a 10 anni $\geq 5\%$

del colesterolo LDL, il controllo dei valori pressori, e il trattamento del diabete.

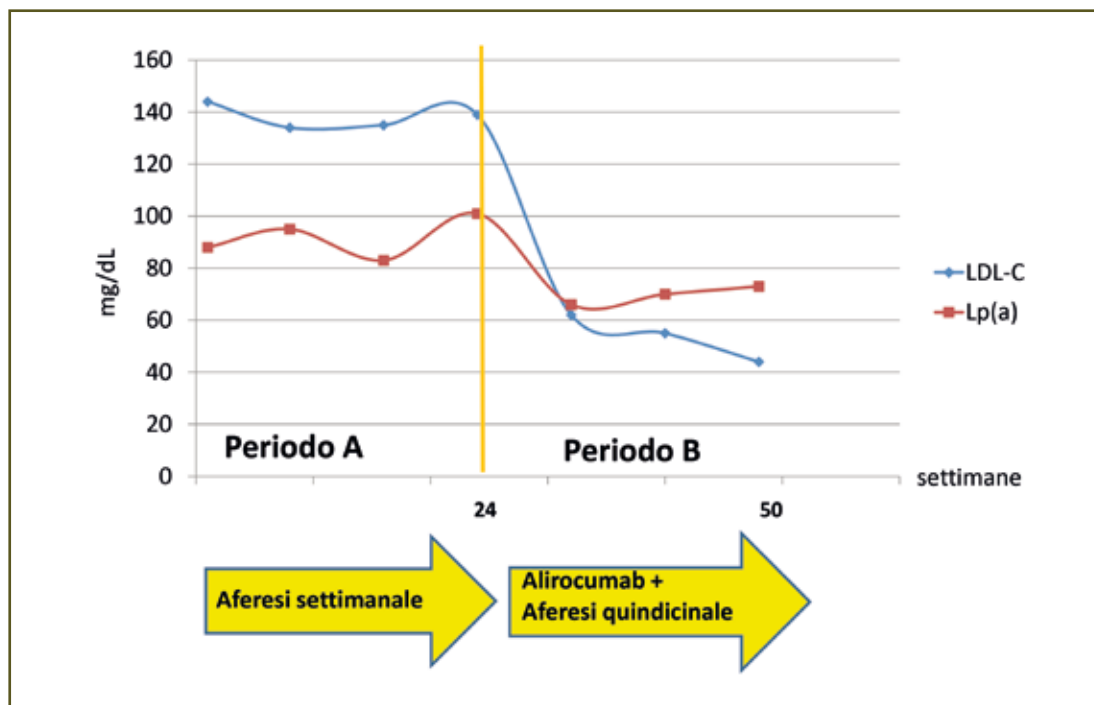
Il riscontro di elevati livelli di Lp(a) in pazienti in prevenzione secondaria, pone indicazione ad un trattamento “efficace” della Lp(a) iperlipoproteinemia. Il trattamento aferetico è riconosciuto come la terapia più efficace e sicura, sia per la riduzione dei valori di Lp(a) sia per la prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari, e in Italia ci sono numerosi centri di aferesi con esperienza nella cura di questi pazienti. In occasione del congresso Nazionale SISA del 2016, sono stati presentati i dati di uno studio pilota che ha valutato, in pazienti con Lp(a) iperlipoproteinemia e cardiopatia ischemica, l’incidenza di eventi avversi cardiovascolari prima e durante il periodo di trattamento aferetico (44). Sono stati valutati 23 pazienti (età  $63 \pm 9$  anni, maschi 77%) dei centri di Pisa, Pistoia, Verona, Padova e Ferrara, tutti in terapia con la massima dose tollerata di statine ed ezetimibe e in trattamento

cronico con aferesi lipoproteica (mediana 7 anni, range 3-9 anni). Fra il primo evento cardiovascolare e l’inizio dell’aferesi il tempo trascorso era in media di 6 anni (range 1-12 anni). Il trattamento aferetico ha significativamente ridotto i livelli plasmatici di Lp(a) del 73% con una riduzione media interaferetica del 12%. Questa riduzione era associata con un chiaro miglioramento nella prognosi di questi pazienti ad alto rischio: gli eventi cardiovascolari osservati prima dell’aferesi sono stati 40 e durante il corso del trattamento aferetico 10 ( $p < 0,05$ ) con una riduzione dell’incidenza di eventi cardiovascolari/anno del 74%. Questo studio pilota ha confermato l’efficacia a lungo termine e l’impatto positivo sulla morbilità dell’aferesi lipoproteica nei pazienti con Lp(a) iperlipoproteinemia. Tale opportunità di trattamento deve poter essere offerta il più precocemente possibile dopo l’evento cardiovascolare a tutti i pazienti con elevati valori di Lp(a).



**Figura 3** - Algoritmo di trattamento per i pazienti con Lp(a) iperlipoproteinemia in prevenzione secondaria.





**Figura 4** - Valori plasmatici interaferetici\* di Lp(a) e di LDL-colesterolo in un paziente (M, età 56 anni) con Lp(a)iperlipoproteïnemia, in prevenzione secondaria, in trattamento con aferesi lipoproteica a cadenza settimanale (per le prime 24 settimane, periodo A) e dopo l'avvio di alirocumab 150 mg ogni 2 settimane in associazione all'aferesi con frequenza quindicinale (dalla 25<sup>a</sup> alla 50<sup>a</sup> settimana, periodo B).

Periodo A, valori medi Lp(a) preaferesi 108 mg/dl; post aferesi 48 mg/dl; interaferesi 92 mg/dl.

Periodo B, valori medi Lp(a) preaferesi 82 mg/dl; post aferesi 37 mg/dl; interaferesi 69 mg/dl.

$\Delta\%$  LDL-colesterolo (periodo A-periodo B) =-62%;

$\Delta\%$  Lp(a) (periodo A-periodo B) =-24%;

\*[calcolati con la formula di di Kroon:  $CAVG = CMIN + 0.73 (CMAX - CMIN)$ ] (45).

Le nuove terapie emergenti possono aumentare le opzioni di cura di questi pazienti. Gli inibitori di PCSK9 hanno dimostrato di ridurre i livelli di Lp(a) del 25-30%, pertanto può essere considerato il loro impiego nei pazienti ad alto rischio CV con valori di Lp(a) <90 mg/dl. Per Livelli di Lp(a) >90 mg/dl rimane l'indicazione all'aferesi lipoproteica con frequenza settimanale; tuttavia, la terapia combinata aferesi-inibitori di PCSK9 potrebbe permettere di ridurre la frequenza del trattamento aferetico (da settimanale a quindicinale) anche nei soggetti con più elevati livelli di Lp(a) (Figura 3).

Attualmente non vi è indicazione all'uso di Alirocumab e di Evolocumab per

Lp(a)iperlipoproteïnemia, ma tale strategia terapeutica può essere proposta ai pazienti con malattia cardiovascolare che presentano elevati livelli di Lp(a) in associazione all'ipercolesterolemia familiare, e che, nonostante il trattamento con la massima dose tollerata di statine +ezetimibe hanno valori di LDL-colesterolo >100 mg/dl.

La Figura 4 descrive l'andamento dei valori plasmatici interaferetici di Lp(a) e di LDL-colesterolo di un paziente (M, età 56 anni) con storia di malattia cardiovascolare precoce (IMA all'età di 49 anni, con coronaropatia bivasale trattate con PTCA e stent, restenosi coronarica a 54 anni), intollerante

alle statine, che dopo il secondo evento coronarico ha iniziato il trattamento aferetico con cadenza settimanale. Con l'avvio di alicocumab 150 mg ogni 2 settimane in associazione all'aferesi, si è ottenuta una riduzione dei livelli interaferetici medi di Lp(a) del 24% (da 92 a 69 mg/dl) e una riduzione dei livelli interaferetici di LDLcolesterolo del 61,6% ottenendone il raggiungimento del target (LDL-C di 53 mg/dl). Sulla base di questi risultati si è ritenuto di ridurre la frequenza dei trattamenti aferetici (da un trattamento alla settimana, ad un trattamento ogni 2 settimane). Questa esperienza mette in risalto l'opportunità della terapia combinata dell'aferesi con altri farmaci ipolipemizzanti per ottenere adeguati valori di colesterolo LDL e di Lp(a) per la prevenzione di nuovi eventi CV.

## Conclusioni

Nonostante sia ampiamente riconosciuto che elevati valori di Lp(a) (>50 mg/dl) rappresentano un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare, non vi è ancora una adeguata consapevolezza nella classe medica della necessità di misurare i livelli di Lp(a) nei pazienti a rischio.

È auspicabile che in tutti i pazienti ricoverati per malattia coronarica (Sindrome coronarica acuta, Infarto del miocardio) o per ictus ischemico, vengano misurati i livelli di Lp(a) per identificare quelli con Lp(a)iperlipoproteinemia da avviare il più precocemente possibile al trattamento.

In Italia ci sono numerosi centri di Aferesi Lipoproteica che possono farsi carico della gestione multidisciplinare dei pazienti con Lp(a)iperlipoproteinemia.

L'inserimento dell'aferesi lipoproteica nei nuovi LEA (G.U. n. 65-18 marzo 2017) dovrebbe favorire la possibilità di offrire a tutti i pazienti che ne hanno necessità questa "terapia salvavita".

## Glossario

**Aferesi lipoproteica:** Procedura di rimozione extracorporea delle lipoproteine aterogene. Le metodiche di aferesi selettiva rimuovono le lipoproteine contenenti apo B 100 [VLDL, LDL, Lp(a)], lasciando sostanzialmente inalterati i livelli di HDL. Sul portale SISA, nella sezione GILA (gruppo interdisciplinare LDL aferesi) è pubblicata la mappa dei centri italiani di aferesi lipoproteica.

**ASO (oligonucleotidi antisenso):** L'ASO è una piccola sequenza di acido nucleico complementare ad un RNA messaggero, che viene riconosciuto dalla cellula come errato e quindi eliminato. Tale tecnologia mira ad annullare la produzione di una proteina il cui eccesso è correlato ad una patologia. La riduzione del mRNA determina una riduzione della proteina prodotta dalla cellula e quindi un miglioramento del quadro fenotipico della malattia.

**Kringle:** Struttura proteica caratterizzata da una catena aminoacidica avvolta in un modo che ricorda un dolcetto danese chiamato "Kringle". Questa conformazione è mantenuta da 3 ponti disolfuro intracatenari presenti in posizioni fisse della sequenza aminoacidica primaria.

**LDLR:** Recettore delle LDL. Ha un ruolo cruciale nel controllo dei livelli plasmatici di colesterolo-LDL. L'espressione dei LDLR aumenta in corso di terapia con statine e con gli anticorpi monoclonali anti PCSK9.

**PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin-type9):** è un enzima, una serin-proteasi, deputato alla degradazione dei recettori LDL. Le mutazioni con guadagno di funzione di PCSK9 determinano una maggiore degradazione del LDLR con conseguente accumulo in circolo delle LDL che si manifesta fenotipicamente come ipercolesterolemia familiare (la terza forma di FH). Al contrario, mutazioni con perdita di funzione di PCSK9 si associano ad una maggiore espressione del LDLR e a bassi livelli circolanti di LDL-colesterolo.

**Valori interaferetici di Lp(a):** Una singola procedura di aferesi lipoproteica determina una riduzione acuta dei livelli plasmatici di Lp(a) del 60-80%. Vi è un successivo rebound della curva dei livelli plasmatici di Lp(a) con un recupero di 1/2 dopo 3 giorni, di 2/3 dopo 6 giorni e completo dopo 12 giorni dal trattamento aferetico. Le concentrazioni di Lp(a) a cui il soggetto è esposto durante il trattamento in cronico con aferesi lipoproteica vengono meglio espresse come concentrazioni interaferetiche, calcolate secondo la formula di Kroon (45), che tiene conto dei livelli pre e post-aferesi. [Formula di di Kroon:  $C_{AVG} = C_{MIN} + 0.73 (C_{MAX} - C_{MIN})$ ].

**RIASSUNTO**

La lipoproteina(a) [Lp(a)], è una lipoproteina a bassa densità (LDL), la cui componente proteica, apoB, è legata con un legame disolfuro all'apoproteina(a) [apo(a)]. Apo(a) è geneticamente polimorfica, con un variabile contenuto di un dominio proteico, definito "kringle IV-2", che spiega il 40-70% della variabilità dei livelli plasmatici di Lp(a). Per la sua peculiare composizione, Lp(a) è coinvolta nei processi di danno vascolare: la porzione LDL le conferisce proprietà proaterogene, mentre, l'omologia di apo(a) con il plasminogeno, ne media gli effetti protrombotici. Studi epidemiologici retrospettivi, prospettici e genetici hanno mostrato una associazione fra elevati livelli di Lp(a) e rischio cardiovascolare (CV), pertanto le attuali evidenze ci impongono di trattare i soggetti con Lp(a)iperlipoproteinemia. I livelli di Lp(a) non possono essere modulati con interventi sullo stile di vita e non esiste ancora un trattamento farmacologico specificamente approvato per la Lp(a)iperlipoproteinemia. L'afèresi lipoproteica determina una riduzione di Lp(a) del 60-80% con una singola seduta di trattamento, e ha dimostrato di ridurre il rischio CV in soggetti con Lp(a)iperlipoproteinemia regolarmente trattati. Farmaci di recente introduzione, come gli inibitori di PCSK9 e mipomersen, hanno dimostrato di ridurre Lp(a) del 20-30%, mentre trattamenti emergenti con gli oligonucleotidi antisenso anti apo(a)mRNA, determinano una riduzione di Lp(a) >80%. Queste strategie terapeutiche sono sicuramente promettenti per il futuro, tuttavia, per il momento, l'afèresi lipoproteica rappresenta il trattamento disponibile, efficace e sicuro, per la Lp(a)iperlipoproteinemia.

**Parole chiave:** *apolipoproteina (a); lipoproteina (a); aterogenesi; rischio cardiovascolare; afèresi lipoproteica.*

**Bibliografia**

- Berg K. A new serum type system in man - the Lp system. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1963; 59: 369-82.
- Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein(a). *J Lipid Res.* 2016; 57: 1339-59.
- Marcovina SM, Albers JJ, Gabel B, et al. Effect of the number of apolipoprotein(a) kringle 4 domains on immunochemical measurements of lipoprotein(a). *Clin Chem.* 1995; 41: 246-55.
- Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *J Clin Invest.* 1987; 80: 458-65.
- Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med.* 2013; 273: 6-30.
- Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016; 30: 87-100.
- Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, Talley G, Zech LA, Usher D, Brewer HB Jr. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein (a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *J Clin Invest.* 1994; 93: 2758-63.
- Koschinsky ML, Marcovina SM. Structure-function relationships in apolipoprotein(a): insights into lipoprotein(a) assembly and pathogenicity. *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15: 167-74.
- Tsimikas S. A test in context: Lipoprotein(a). Diagnosis, Prognosis, Controversies and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69: 692-711.
- Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. PCSK9 inhibition-mediated reduction in Lp(a) with evolcumab: an analysis of 10 clinical trials and the LDLreceptor's role. *J Lipid Res.* 2016; 57: 1086-96.
- Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) Levels in Familial Hypercholesterolemia. An Important Predictor of Cardiovascular Disease Independent of the Type of LDL Receptor Mutation. *JACC.* 2014; 63: 1982-9.
- Li S, Wu NQ, Zhu CG, et al. Significance of lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia and coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2017; 260: 67e74.
- Kiechl S, Willeit J. The Mysteries of Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease Revisited. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 2168-70.
- Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 2311-6.
- Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. *Stroke.* 2007; 38: 1959-66.
- Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation.* 2008; 117: 176-84.
- Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di AE, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA.* 2009; 302: 412-23.
- Clarke R, Penden JF, Hopewell JC et al. PRO-CARDIS Consortium. Genetic Variants Associated with Lp(a) Lipoprotein Level and Coronary Disease. *N Eng J Med.* 2009; 361: 2518-28.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor:

- current status. *Eur Heart J.* 2010; 31:2 844-53.
20. Yeang C, Wilkinson MJ, Tsimikas S. Lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in calcific aortic valve stenosis. *Curr Opin Cardiol.* 2016;3 1: 440-50.
  21. Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al., CHARGE Extracoronary Calcium Working Group. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2013; 368: 503-12.
  22. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 470-7.
  23. Santos RD, Raal FJ, Catapano AL, et al. Mipomersen, an antisense oligonucleotide to apolipoprotein B-100, reduces lipoprotein(a) in various populations with hypercholesterolemia: results of 4 phase III trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35: 689-99.
  24. Gaudet D, Watts GF, Robinson JG, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) Over 1.5 Years (from the Phase 3 ODYSSEY Program). *Am J Cardiol.* 2017; 119: 40e46.
  25. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2406-15.
  26. Bowman L, Hopewell JC, Chen F et al. HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med.* 2017 Aug 28.
  27. Thomas T, Zhou H, Karmally W, et al. CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) Inhibition with Anacetrapib decrease production of Lipoprotein(a) in mildly hypercholesterolemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37: 1770-5.
  28. Tsimikas S, Viney NJ, Hughes SG, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet.* 2015; 386: 1472-83.
  29. Viney NJ, van Capelleveen JC, Geary RS, et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein(a) in people with raised lipoprotein(a): two randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. *Lancet.* 2016; 388: 2239-53.
  30. Graham MJ, Viney N, Crooke RM, et al. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans. *J Lipid Res.* 2016; 57: 340-51.
  31. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, Heigl F, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009; 6: 229-39.
  32. Roeseler E, Julius U, Heigl F, et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein(a)-associated cardiovascular disease: prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein(a) characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36: 2019-27.
  33. Schwartz J, Padmanabhan A, Aquilino N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. *Journal of Clinical Apheresis.* 2016; 31: 149-338.
  34. Schettler V, Neumann CL, Hulpke-Wette M, et al. Current view: indications for extracorporeal lipid apheresis treatment. *Clin Res Cardiol.* 2012; (Suppl.) 7: 15-9.
  35. Thompson GR. LDL Apheresis. 2003; 167: 1-13.
  36. Stefanutti C. The 2009 2nd Italian Consensus Conference on LDL-apheresis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010; 20: 761-2.
  37. Stefanutti C, D'Alessandri G, Russi G, et al. Treatment of symptomatic hyperLp(a) lipoproteinemia with LDL-apheresis: a multicentre study. *Atheroscler.* 2009; (Suppl.) 10: 89-94.
  38. Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, et al. Treatment of symptomatic hyperLp(a) lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfus Apher Sci.* 2010; 42: 21-6.
  39. Bohl S, Kassner U, Eckardt R, et al. Single lipoprotein apheresis session improves cardiac microvascular function in patients with elevated lipoprotein(a): detection by stress/rest perfusion magnetic resonance imaging. *Ther Apher Dial.* 2009; 13: 129-37.
  40. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation.* 2013; 128: 2567-76.
  41. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI, et al. Effect of specific lipoprotein(a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. *Atheroscler.* 2013; (Suppl.) 14: 93-99.
  42. Stefanutti C, Julius U, Watts GF, et al. Toward an international consensus - Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol.* 2017; 11: 858-71.
  43. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis.* 2016; 253: 281-344.
  44. Bigazzi F, Sbrana F, Berretti D, et al. The incidence of Cardiovascular events is largely reduced in hyper-lp(a) patients on lipoprotein apheresis. The G.I.L.A. (Gruppo Interdisciplinare LDL Aferesi) Pilot Study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2017; 27: e9
  45. Kroon AA, van't Hof MA, Demacker PN, Stalenhoef AF. The rebound of lipoproteins after LDL-apheresis. Kinetics and estimation of mean lipoprotein levels. *Atherosclerosis.* 2000; 152: 519-26.