

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ATEROSCLEROSI (SISA)

Convegno Interregionale SISA Sezione Piemonte, Liguria, Valle d'Aosta

IL GOVERNO CLINICO DELLE DISLIPIDEMIE
TRA INNOVAZIONE, APPROPRIATEZZA E SOSTENIBILITÀ

Genova, 12 Ottobre 2019

Il Governo Clinico delle dislipidemie tra innovazione, appropriatezza e sostenibilità

L'erogazione dell'assistenza alle Persone con dislipidemie e con patologie endocrino-metaboliche richiede una gestione organizzata, omogenea ed efficiente, che permetta una cura personalizzata in risposta agli specifici bisogni, coerente al razionale fisiopatologico e attenta ai progressivi mutamenti della cronicità.

Il percorso diagnostico terapeutico assistenziale suggerisce attività di provata efficacia che devono essere integrate in prestazioni articolate e realizzabili nei diversi contesti locali, in coerenza ai criteri di costo-efficacia-beneficio-utilità, al fine di assicurare appropriatezza ed innovazione diagnostico-terapeutica, per una crescita sostenibile della rete di assistenza.

In questa prospettiva, in una visione strategica di popolazione e di piena valorizzazione delle competenze dei decision makers, si rende necessario integrare l'evidence-based practice con l'evidence-based health care ed assicurare il governo clinico delle dislipidemie e delle patologie metaboliche, al fine di prevenire l'aterosclerosi, cogliendo con questo la sfida delle cronicità per integrare medicina di precisione e complessità delle cure.

L'incontro "Il Governo Clinico delle dislipidemie tra innovazione, appropriatezza e sostenibilità" dopo un dettagliato e puntuale approfondimento sulla sfida dell'innovazione, declinata nelle dimensioni scientifica, clinica ed organizzativa, provvederà pertanto a condividere le strategie per il Governo del Sistema, coerentemente al Piano Nazionale Cronicità e ad esplorare le nuove prospettive terapeutiche nel campo delle dislipidemie, secondo criteri di efficacia, sicurezza, appropriatezza e sostenibilità, attivando una riflessione all'interno della Rete di Assistenza della Sezione Interregionale, declinata tanto nella dimensione clinica quanto organizzativa, sul "valore" dell'innovazione terapeutica e delle misure di esito clinico nel trattamento delle dislipidemie. Inoltre il convegno annuale SISA focalizzerà la propria attenzione sull'innovazione in diabetologia, sul filo conduttore del cambio di paradigma rappresentato dalle nuove terapie anti-iperlipidemiche, come risorse per la prevenzione delle patologie cardiovascolari.

Prima dell'Assemblea dei Soci ed il rinnovo delle cariche Societarie, che prevede l'elezione del Presidente e del Consiglio Direttivo Regionale per il triennio 2019-2022, cui porgo l'affettuoso augurio di buon lavoro e di perseguimento dell'obiettivo di ulteriore crescita della Compagnie Societaria, si terrà la tradizionale Sessione "IL FUTURO SOCIETARIO: IL GRUPPO GIOVANI RICERCATORI SISA" riservato al contributo scientifico, già selezionato da parte del Consiglio Direttivo Regionale per la presentazione orale, da parte di cinque giovani ricercatori SISA, ai quali esprimo gratitudine ed apprezzamento per l'eccellenza dei loro contributi, ben lieti di poter offrire loro, grazie alla generosa disponibilità dell'Editor e del Comitato di Redazione, l'opportunità della pubblicazione dei loro contributi scientifici sul Giornale Italiano dell'Aterosclerosi.

Asti, 7 ottobre 2020

Luigi Gentile

Presidente Sezione Interregionale SISA Piemonte, Liguria e Valle d'Aosta 2016-2019
a nome del Consiglio Direttivo Interregionale 2016-2019

COMUNICAZIONI ORALI

I LIVELLI DI LIPOPROTEINA(A) NELLA MODULAZIONE DEL RISCHIO DI ATEROSCLEROSI CAROTIDEA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON SINDROME METABOLICA IN PREVENZIONE PRIMARIA

A. Pasta¹, L. Visconti¹, A. Cremonini¹, N. Artom², F. Carbone^{1,3}, F. Montecucco^{1,3}, A. Pende^{1,3}, L. Pisciotta^{1,3}

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

²Ospedale San Paolo, ASL 2 Savonese;

³IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

Background e Obiettivi. La sindrome metabolica (SM) è una patologia multifattoriale caratterizzata da accumulo di grasso viscerale, iperglicemia a digiuno, ipertensione, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL. La Lipoproteina(a) [Lp(a)], è una lipoproteina costituita dal legame tra apolipoproteina B e apo(a). Lp(a) e SM sono considerati fattori di rischio emergenti di aterosclerosi e giocano un ruolo fondamentale nel determinare il rischio residuo nei soggetti trattati per i fattori di rischio cardiovascolari maggiori modificabili. Obiettivo primario di questo studio è valutare se esiste una correlazione indipendente tra i livelli plasmatici di Lp(a) e il livello di gravità dell'aterosclerosi carotidea in una coorte di pazienti affetti da SM. Obiettivo secondario è valutare il ruolo dei fattori determinanti SM, non considerati nelle carte del rischio SCORE, nella modulazione della gravità dell'aterosclerosi carotidea in relazione al rischio cardiovascolare stimato.

Pazienti e Metodi. Sono stati inclusi 106 pazienti affetti da SM e sono stati valutati parametri demografici, antropometrici, ematochimici. La Lp(a) è stata misurata con tecnologia nefelometrica, mentre l'aterosclerosi carotidea è stata valutata con tecnica ecocolor Doppler. Il rischio cardiovascolare è stato calcolato utilizzando l'algoritmo SCORE. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS.

Risultati. Complessivamente soltanto età, fumo e rischio score sono risultati significativamente associati con la gravità dell'aterosclerosi carotidea. Analizzando 34 soggetti a rischio cardiovascolare moderato-alto e con patologia carotidea, la Lp(a) è risultata l'unico fattore di rischio direttamente correlato alla maggior gravità del quadro clinico (Lp(a) 3 mg/dl (2-4) vs 8 mg/dl (5-10) con $p=0,036$). In questo gruppo di pazienti la curva ROC evidenzia per valori di Lp(a) superiori a 4 mg/dL, l'associazione con condizioni più gravi di aterosclerosi carotidea (sensibilità 77%, specificità 7%).

Conclusioni. Il livello di Lp(a) è risultato l'unico fattore di rischio significativamente associato alla maggiore gravità dell'aterosclerosi carotidea in soggetti affetti da SM ma solo se il loro rischio SCORE è moderato-alto. Nella nostra casistica, i fattori determinanti la SM non compresi nelle carte del rischio non influenzano significativamente la gravità del quadro clinico carotideo.

PCSK9 INIBITORI NELLA VITAREALE: ESPERIENZA CLINICA IN PAZIENTI A RISCHIO CARDIOVASCOLARE MOLTO ELEVATO E AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE

T. Semino¹, A. Pasta¹, A. Cremonini¹, L. Pisciotta^{1,2}

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova;

²IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova

Background. Nei trials clinici gli inibitori di PCSK9 (PCSK9I) associati alle statine e ad ezetimibe hanno dimostrato un'ottima efficacia nel ridurre i livelli di colesterolo LDL (LDL-C) ed il rischio cardiovascolare.

Scopo dello studio: valutare efficacia, sicurezza e problematiche di gestione di PCSK9I prescritti nella comune pratica clinica.

Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato i dati clinici ed ematochimici dei 62 pazienti che dal 2016 ad oggi hanno iniziato la terapia con Evolocumab 140 mg o Alirocumab 75/150 mg presso il Centro Dislipidemie Familiari dell'IRCCS Policlinico San Martino. Un'analisi multivariata è stata fatta per vedere se vi siano dei fattori in grado di influenzare la riduzione percentuale di LDL-C con PCSK9I. L'endpoint primario è stata la variazione percentuale di LDL-C rispetto ai valori basali e rispetto ai valori in terapia ipolipemizzante orale precedenti l'introduzione dell'anticorpo monoclonale. È stata valutata anche la percentuale di pazienti che raggiungono il target raccomandato per livello di rischio.

Risultati. Si osserva una differenza significativa nelle percentuali di riduzione di LDL-C in relazione all'intensità della terapia orale con un OR di 3,3 (IC95% 1,4-7,5; $p=0,005$) di avere una riduzione percentuale maggiore di LDL-C all'aumentare d'intensità della terapia orale, dimostrando una sinergia di azione tra inibizione di PCSK9 e inibizione dell'HMG-CoA reduttasi, soprattutto nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (He-FH). Non sono stati evidenziati altri fattori che hanno influenzato significativamente l'efficacia della riduzione del LDL-C da parte degli anticorpi monoclonali. I pazienti He-FH intolleranti alle statine risultano i più difficili da trattare. Nel corso del follow-up alcuni pazienti hanno modificato il dosaggio della terapia orale perdendo il target di LDL-C. La tollerabilità è risultata ottimale.

Conclusioni. Al fine di ridurre al massimo il LDL-C è fondamentale associare i PCSK9I agli inibitori di HMG-CoA reduttasi, soprattutto nei pazienti He-FH altrimenti risulta più difficile mantenere i targets terapeutici appropriati.

ANALISI RETROSPETTIVA DELLA CAPACITÀ PREDITTIVA DEL DUTCH LIPID CLINIC NETWORK SCORE NELLA DIAGNOSI GENETICA DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

R. Senkeev, F. Nota, C. Frascaroli, C. Barale, F. Cavalot, K. Bonomo

SSD Malattie del Metabolismo e Diabetologia, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano

Il Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) è lo score clinico prevalentemente utilizzato in Italia per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare (FH). La seguente analisi retrospettiva si prefigge di valutare la capacità diagnostica del test di individuare i soggetti portatori di mutazioni causative di FH.

Per lo studio è stato valutato un campione di 100 pazienti selezionati in base alla presenza di un'analisi genetica relativa ai geni responsabili di ipercolesterolemia familiare.

Il DLCNS (Dutch Lipid Clinic Network Score) dei pazienti è stato prima valutato senza considerare il punteggio derivante dall'analisi genetica. Tale valutazione ha evidenziato che la diagnosi di FH risulta improbabile (DLCN 1-2) nel 6% dei pazienti, possibile (DLCN 3-5) nel 35%, probabile (DLCN 6-7) nel 24% e certa (DLCN ≥ 8) nel 35%.

Successivamente i soggetti sono stati rivalutati considerando il DLCNS complessivo tenendo conto anche del punteggio derivante dall'analisi genetica.

L'analisi genetica ha evidenziato mutazioni causative di FH nel 52% dei pazienti, nel 9% ha evidenziato mutazioni di geni FH ritenute non responsabili di FH e nel 39% è invece risultata negativa. In base alle indicazioni del laboratorio i soggetti con mutazioni non causative sono stati considerati come negativi per mutazione.

Il DLCNS complessivo ha indicato un 63% di soggetti con diagnosi certa di FH (DLCN ≥ 8) e 37% di soggetti con diagnosi non certa (rispettivamente: 6% improbabile (DLCN 1-2), 10% possibile (DLCN 3-5), 11% probabile (DLCN 6-7)).

Dei pazienti valutati con DLCNS calcolato senza considerare il punteggio relativo all'analisi genetica il 31% dei soggetti positivi per diagnosi certa di FH (DLCN ≥ 8) è risultato negativo per mutazioni responsabili di FH mentre rispettivamente il 54% dei soggetti con FH probabile (DLCN 6-7) e il 43% dei soggetti con FH possibile (DLCN 3-5) sono risultati positivi per mutazioni eziologiche di FH. Laddove il dato era disponibile i soggetti negativi per mutazione sono stati valutati in base al LDLc SNP Score al fine di determinare la possibile natura poligenica della loro ipercolesterolemia. Del 48% dei soggetti negativi per mutazione causativa di FH il 27% risultava positivo al LDLc SNP Score. I soggetti positivi al LDLc SNP Score non hanno evidenziato differenze significative in termini di DLCNS e dei componenti dello score rispetto sia ai soggetti negativi per mutazione causativa e LDLc SNP Score sia ai soggetti positivi per mutazione suggerendo la possibilità che i soggetti con valori di DLCNS diagnostici per FH negativi per mutazione potrebbero essere affetti da forme di ipercolesterolemia poligenica.

La valutazione di sensibilità, specificità, valore prognostico positivo (VPP) e valore prognostico negativo (VPN) in relazione alla capacità del DLCNS di predire la diagnosi genetica di FH ha evidenziato rispettivamente 100% (Sens.),

15% (Spec.), 65% (VPP), 100% (VPN) per DLCN ≥ 3 , 69% (Sens.), 56% (Spec.), 71% (VPP), 54% (VPN) per DLCN ≥ 6 e 46% (Sens.), 82% (Spec.), 80% (VPP), 49% (VPN) per DLCN ≥ 8 suggerendo che il cut-off più bilanciato nel predire una mutazione sia di DLCNS ≥ 6 . L'analisi della curva ROC ha evidenziato un'area sotto la curva (AUC) di 0,692 indicando una concordanza valida ma non ottimale tra i risultati del DLCNS e i risultati dell'analisi genetica.

Il confronto per i parametri che compongono il DLCNS ha evidenziato che i soggetti positivi per mutazioni causative di FH presentano un'anamnesi positiva per malattia coronarica prematura (CHD) significativamente superiore rispetto ai soggetti negativi per mutazione ($p=0,009$) e livelli significativamente maggiori di C-LDL pre-trattamento ($236\pm 58\text{mg/dL}$ vs $270\pm 80\text{ mg/dL}$, $p=0,02$) mentre non vi sono differenze significative relative agli altri parametri valutati dallo score. Inoltre, i soggetti positivi per mutazione hanno evidenziato una presenza significativamente maggiore di anamnesi positiva per ipercolesterolemia prima dei 18 anni di età rispetto ai soggetti negativi per mutazione ($p=0,05$).

In conclusione, il DLCNS si conferma un valido strumento diagnostico nel predire la diagnosi genetica di FH soprattutto in relazione alle componenti relative ai livelli di C-LDL, CHD prematura e ipercolesterolemia in età inferiore a 18 anni e per un cut-off ≥ 6 .

ADERENZA E APPROPRIATEZZA COME SFIDE ALLA CRONICITÀ NELLA GESTIONE DELLE DISLIPIDEMIE

B. Velpini¹, A. Pasta¹, A. Cremonini¹, G. Noberasco², L. Pisciotta^{1,3}

¹Dipartimento Medicina Interna, Università Genova;

²MMG convenzionato ASL2-Savonese;

³IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

Introduzione. La riduzione del rischio cardiovascolare determinata dalle terapie che riducono il "low-density lipoprotein" colesterolo (LDL-C) si perde con la sospensione delle stesse. Lo studio mira a indagare il livello di aderenza alla terapia con statina e/o ezetimibe e i fattori che la influenzano nel contesto di vita reale.

Pazienti e Metodi. Sono stati contattati mediante lettera o telefonata 179 pazienti in cura fino al 2014 presso l'Ambulatorio Dislipidemie del Dipartimento di Medicina Interna dell'Ospedale Policlinico S. Martino di Genova. L'aderenza è stata valutata attraverso una misura soggettiva con questionario specifico.

Risultati. Il 43,6% dei pazienti ricontattati con lettera e l'83,3% dei ricontattati telefonicamente ha dato il consenso a partecipare all'indagine. Nel campione totale il 72,3% era aderente, il 13,3% aveva modificato e il 14,4% sospeso la terapia prescritta. Rispetto al comportamento di aderenza, la presenza di eventi cardiovascolari (O.R. 9,2 I.C.95% 1,6-9,25 $p=0,013$) e l'assunzione di una terapia ad alta intensità (O.R. 7,5 I.C.95% 0,9-58,8 $p=0,058$) rispetto ad una di minor efficacia su LDL-C sono maggiormente associate alla modificazione della intensità della terapia mirata a raggiungere il target terapeutico. Invece l'ipertensione (O.R. 10,35 I.C.95% 2,1-52,6 $p=0,004$) e una terapia di media intensità (O.R. 4,3 I.C.95% 1,0-17,9 $p=0,048$) rispetto ad una più efficace sono maggiormente associate alla sospensione del trattamento. Il mantenimento del target è risultato significativamente differente ($p=0,02$) nei vari gruppi di comportamento.

Conclusioni. È necessario sensibilizzare e monitorare il paziente a rischio cardiovascolare ridotto che rappresenta la categoria a maggior rischio di abbandono terapeutico e in cui la non aderenza è un fattore di rischio occulto, per evitare che si trasformi in un paziente a rischio cardiovascolare maggiore.

L'UTILIZZO DELLA PLASMAFERESI NEL PAZIENTE PEDIATRICO AFFETTO DA IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE: UN CASE REPORT

F. Vinci, C. Longo, C. Olcese, M. Risso¹, N. Minuto,
M. Maghnie, G. d'Annunzio

*Clinica Pediatrica e ¹Servizio di Immunoematologia e Medicina
Trasfusionale, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*

Background. Il termine ipertrigliceridemia in età pediatrica indica un incremento dei livelli sierici di trigliceridi oltre il 95esimo percentile per genere ed età. La presenza aumentata di lipoproteine ricche in trigliceridi può essere causata da una abbondante produzione epatica ed intestinale, dovuta ad un'up-regolazione dei *pathways* di sintesi o di secrezione, o da un'insufficiente catabolismo periferico, più frequentemente per ridotta attività dell'enzima lipoprotein lipasi (LPL).

Le evidenze disponibili suggeriscono che elevati livelli di trigliceridi contribuiscano in modo indipendente ad accrescere il rischio cardiovascolare e sono associati ad un'aumentata probabilità di sviluppare pancreatite acuta, anche nel paziente pediatrico.

L'ipertrigliceridemia severa rappresenta un'indicazione all'esecuzione di una procedura di plasmaferesi, il cui utilizzo in età pediatrica è talora limitato.

Caso clinico. Giunge per la prima volta alla nostra osservazione a settembre 2018 un bambino caucasico di 12 anni, affetto da una forma severa di ipertrigliceridemia familiare dovuta a mutazione in eterozigosi composta di LPL (pMet1Val/pLeu274His) in associazione a mutazione in eterozigosi di ApoE e ad un polimorfismo di ApoA5, diagnosticata all'età di 5 anni in altra Sede, in seguito al riscontro incidentale di ipertrigliceridemia (1715 mg/dL). In anamnesi sono riportati ricoveri all'età di 10 anni per peggioramento della ipertrigliceridemia (2.589 mg/dL) risoltasi con sola terapia reidratante, e ad 11 anni, per comparsa di pancreatite acuta con incremento di amilasi (480 U/l), lipasi (661 U/L), trigliceridi (2.239 mg/dl) in quadro ecografico negativo, trattato con reidratazione endovena ed antibioticotera.

Era stata avviata dieta ipolipidica e terapia con omega 3, olio MCT ma con scarso beneficio, pertanto era stato aggiunto Fenofibrato. A marzo 2019, per il riscontro di un incremento dei livelli di trigliceridi (1.200 mg/dL), il paziente è stato ricoverato per ottimizzazione della terapia in atto con l'introduzione di Ezetimibe e rigorosa dieta ipolipidica. A causa dei valori persistentemente elevati di trigliceridi caratterizzati da andamento altalenante (lente discese e successivi repentini incrementi), in associazione alla comparsa di due episodi di trombosi venosa superficiale, è stata iniziata plasmaferesi, ben tollerata e senza effetti collaterali di rilievo. Nel corso del follow up sono stati effettuati altre 3 sedute con riduzione significativa dei livelli sierici di trigliceridi, che si è mantenuta fino all'ultimo controllo di luglio 2019.

Commento. La opzione terapeutica della plasmaferesi, di non frequente applicazione in età pediatrica, è stata valutata anche come prevenzione di possibili complicanze dell'ipertrigliceridemia in un paziente pediatrico con severa ipertrigliceridemia familiare e pregressa pancreatite acuta.