

AFERESI

AFERESI LIPOPROTEICA E PCSK9I: QUALE INTEGRAZIONE?

Lipoprotein Apheresis and PCSK9inhibitors: which integration?

MARIA GRAZIA ZENTI, MD, PHD

UOC Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOUI Verona

SUMMARY

A combination therapy with PCSK9-inhibitors (PCSK9-i) and lipoprotein-apheresis (LA) may have synergistic effects on circulating lipid and lipoprotein levels. In patients with therapy-refractory hypercholesterolemia, coexisting elevated Lp(a) and progressive cardiovascular disease the combination of LA and PCSK9i could provide a strong risk management and attenuate the LDL-C rebound following LA sessions. Data from both randomised controlled trials and real-world cohorts have reported that the combined treatment with PCSK9 monoclonal antibodies and apheresis may be preferable in certain hypercholesterolaemic patients because of the combined benefits of both approaches in lowering LDL-cholesterol, inflammation, hemorheology and Lp(a). Therefore, LA preserve its valuable role also in the new lipid-lowering era.

Key words: *Lipoprotein Apheresis, PCSK9, Lipoprotein (a).*

Introduzione

La dislipidemia, in particolare quando caratterizzata da elevati livelli di colesterolo LDL e/o di Lipoproteina(a), rappresenta il principale fattore causale della malattia cardiovascolare e della sua progressione. L'armamentario farmacologico ipolipemizzante di cui oggi disponiamo (statine, fibrati, ezetimibe, inibitori di PCSK9, lomitapi-

de) ci permette di realizzare un approccio personalizzato in ciascun paziente per ottenere la riduzione delle lipoproteine aterogene e degli eventi cardiovascolari. Tuttavia, in pazienti con forme genetiche di dislipidemia e negli intolleranti alla terapia farmacologica, non sempre si raggiungono i *target* raccomandati per una efficace prevenzione o arresto della progressione dell'aterosclerosi. In questo contesto, l'afèresi lipoproteica rappresenta ancora una irrinunciabile opzione terapeutica.

Indirizzo per la corrispondenza

Maria Grazia Zenti
UOC Endocrinologia, Diabetologia e
Metabolismo, AOUI Verona.
E-mail: mgzenti@gmail.com

Aferesi Lipoproteica: attuali indicazioni

L'Aferesi Lipoproteica (AL) promuove la rimozione selettiva, da plasma o da sangue intero, delle lipoproteine contenenti

Tabella 1 - Indicazione all'Aferesi Lipoproteica secondo le Linee Guida ASFA 2019 (1).

Patologia	Indicazione	Tecnica Aferetica	Classe di indicazione	Grado di evidenza
Ipercolesterolemia Familiare	Omozigote	Aferesi Lipoproteica	I	IA
	Eterozigote	Aferesi Lipoproteica	II	IA
	Omozigote/Eterozigote	Scambio plasmatico	II	IB
Lp(a)iperlipoproteinemia	Malattia Aterosclerotica Cardiovascolare Progressiva	Aferesi Lipoproteica	II	IB

apoB100 [VLDL, IDL, LDL, Lp(a)] con metodiche chimico-fisiche o immunologiche. Le più recenti Linee Guida della Società Americana di Aferesi Terapeutica (ASFA 2019) (1) considerano l'aferesi lipoproteica una terapia appropriata per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare con diverso grado di raccomandazione secondo la forma genetica (Tabella 1).

Un singolo trattamento aferetico determina una riduzione di oltre il 50% delle lipoproteine aterogene, tuttavia già nelle 24-48 ore successive all'aferesi si assiste ad un graduale innalzamento della colesterolemia che raggiunge valori prossimi a quelli pre-aferesi dopo 10-13 giorni: ciò è dovuto sia alla mobilitazione del colesterolo dai depositi periferici, sia alla sintesi epatica di nuovo colesterolo. La terapia di combinazione dell'aferesi con statine e altri farmaci ipolipemizzanti ne aumenta l'efficacia terapeutica permettendo di rallentare la risalita della colesterolemia nei giorni successivi al trattamento. Con l'introduzione nella pratica clinica di nuove classi di farmaci ipolipemizzanti (in particolare gli inibitori di PCSK9 e lomitapide), un gran numero di pazienti con ipercolesterolemie familiari ha potuto ridurre la frequenza dei trattamenti aferetici e in alcuni casi sospenderli.

Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 (PCSK9)

PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) è una proteina di 692 aminoaci-

di appartenente alla famiglia delle proproteine convertasi che è in grado di legare il recettore LDL (LDLR) sia a livello intracellulare, sia sulla superficie della membrana plasmatica degli epatociti. Attraverso questo meccanismo, PCSK9 favorisce la degradazione di LDLR in epatociti, fibroblasti e macrofagi. Mutazioni del gene PCSK9 che ne aumentano l'attività (*gain of function*, GOF) sono state riscontrate in pazienti con ipercolesterolemia autosomica dominante, mentre mutazioni con perdita di funzione sono state associate a bassi livelli di colesterolo LDL (LDL-C) e ridotto rischio cardiovascolare (CV), rivelando un ruolo importante di PCSK9 nella regolazione dei livelli di LDL-C (2-3). Queste osservazioni hanno stimolato un'intensa attività di ricerca su PCSK9, rendendo questa proteina un *target* per lo sviluppo di nuove terapie per il trattamento dell'ipercolesterolemia.

Gli approcci terapeutici approvati o in sviluppo clinico per l'inibizione della proteina sono attualmente due: gli *short interfering RNA* (siRNA) per PCSK9 che agiscono a livello intracellulare riducendo la sintesi di PCSK9 (inclisiran) (4), e gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 (5-6).

Tra i diversi anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9, Alirocumab ed Evolocumab, approvati a fine 2015 dall'Agenzia Europea del farmaco, hanno dimostrato la loro efficacia nel ridurre in modo massivo i livelli di LDL-C e il rischio CV nei pazienti con ipercolesterolemia familiare (HeFH), ad

alto rischio cardiovascolare o intolleranti alle statine (7-8).

Esperienze di integrazione dell'Aferesi Lipoproteica con gli inibitori di PCSK9 (PCSK9i)

L'introduzione nella pratica clinica dei PCSK9i ha prospettato la possibilità di una nuova gestione terapeutica dei pazienti con forme genetiche di ipercolesterolemia in trattamento cronico con AL. Per questo, alcuni studi clinici randomizzati controllati sono stati disegnati per valutare l'effetto di questa classe di farmaci sulla gestione della terapia aferetica in termini di variazioni della frequenza di trattamento e possibilità di sospensione.

Lo studio ODISSEY ESCAPE (9) ha randomizzato 62 pazienti HeFH, in regolare trattamento aferetico, a ricevere Alirocumab 150 mg sc ogni 2 settimane o placebo, per 18 settimane. A partire dalla VII settimana la frequenza del trattamento aferetico poteva essere modulata in base ai livelli di LDL-C, e veniva sospesa quando la riduzione di LDL-C risultava > del 30% rispetto ai valori basali (pre-aferesi). Nel braccio di trattamento con alirocumab, l'AL è stata sospesa nel 63,4% dei pazienti e la frequenza di trattamento è stata almeno dimezzata nel 93% dei soggetti.

Evolocumab è stato valutato nello studio multicentrico DE LAVAL (10) che ha coinvolto 15 centri in Australia, Europa e Stati Uniti, con lo scopo di valutarne l'effetto sulla possibilità di ridurre/sospendere i trattamenti aferetici in pazienti in trattamento cronico con AL. Sono stati arruolati 39 pazienti trattati stabilmente con AL, randomizzati a proseguire il trattamento aferetico (n=20) o a sospendere l'AL e avviare terapia con evolocumab 140 mg sc ogni 2 settimane (n=19), per 6 settimane. Dopo 6 settimane tutti i pazienti sono stati trattati con evolocumab *open-label* per altre 18 settimane. L'end-

point primario era la sospensione dell'AL sulla base del raggiungimento di valori pre-aferesi di LDL-C <2.6 mmol/L ottenuti alla IV settimana. Al termine delle 6 settimane l'84% dei pazienti in trattamento con evolocumab ha potuto sospendere l'aferesi, e alla fine dello studio (24 settimane) l'aferesi è stata sospesa in 30 pazienti (77%).

Anche nella nostra esperienza clinica l'introduzione dei PCSK9i ha permesso di sospendere l'AL mantenendo un adeguato controllo dei livelli di LDL-C (11), tuttavia il nostro studio ha anche messo in evidenza come l'aferesi sia più efficace dei PCSK9i nel ridurre i livelli di Lp(a) (-69% vs -12%) e i livelli di PCR (-60,1% vs +36,4%).

Un altro ambito di interesse clinico è rappresentato dal trattamento di pazienti intolleranti alle statine che risultano "poor-responder" o "non-responder" ai PCSK9i.

Nello studio di Sbrana et al (12) su 18 pazienti HeFH intolleranti alle statine, l'aggiunta in terapia degli anticorpi monoclonali anti PCSK9 (15 evolocumab e 3 alirocumab) ha ottenuto valori di LDL-C <70 mg/dl solo in 5 pazienti su 18 (28%), mentre in 7 pazienti (39%) i valori di LDL-C erano compresi fra 71 e 100 mg/dl, e in 6 pazienti (33%) i valori di LDL-C risultavano >100 mg/dl. Pertanto in questi pazienti, che sono a rischio CV molto alto, l'AL rimane una irrinunciabile opzione terapeutica e la strategia di associazione con i PCSK9i offre il vantaggio di un significativo effetto sinergico nella riduzione del LDL-C (13).

L'utilità della terapia di combinazione AL + PCSK9i è stata confermata in un ampio studio osservazionale "real world" che ha raccolto l'esperienza di 10 centri di aferesi in Germania (14). In 110 pazienti HeFH o con Lp(a) iperlipoproteinemia e malattia aterosclerotica-CV la terapia ipolipemizzante è stata progressivamente intensificata con l'uso sia dei PCSK9i che dell'AL. In questo contesto, il 55.5% dei pazienti ha

mantenuto la terapia di combinazione di AL + PCSK9i; il 15.5% dei pazienti ha potuto sospendere l'aferesi e proseguire con i PCSK9i, mentre nei 32 pazienti (29.1%) che hanno sospeso i PCSK9i per effetti collaterali (22.7%) o perché non responder (6.4%) si è mantenuto solo il trattamento con AL.

Nell'esperienza di Tselmin et al (15) su 40 pazienti in terapia aferetica in cui è stata avviata anche il trattamento con PCSK9i, in 10 pazienti (25%) è stato possibile sospendere l'aferesi, 4 pazienti hanno sospeso il PCSK9i per effetti avversi, e pertanto hanno proseguito con l'AL, mentre la maggior parte dei pazienti (65%) ha mantenuto la terapia di combinazione,

Nell'insieme i dati di "real world" mostrano come nei pazienti con forme genetiche di ipercolesterolemia e malattia aterosclerotica CV, l'aferesi rappresenta un indi-

spensabile strumento per il raggiungimento dei target raccomandati di LDL-C.

L'Aferesi Lipoproteica e PCSK9i nel trattamento della Lipoproteina (a) iperlipoproteinemia

Studi clinici randomizzati (6-7) e studi di coorte "real world" hanno dimostrato che il trattamento con PCSK9i può determinare una riduzione di Lp(a) del 20-25%, con una risposta terapeutica variabile e apparentemente in relazione ai livelli basali di Lp(a) (12, 16).

In una sottoanalisi dello studio FOURIER (17) è stata evidenziata una riduzione di Lp(a) del 16% nei pazienti che presentavano valori basali di Lp(a) > a 66 mg/dL.

Nell'analisi *post hoc* dello studio ODYSSEY OUTCOMES (18), alirocumab determinava una riduzione assoluta di Lp(a) pro-

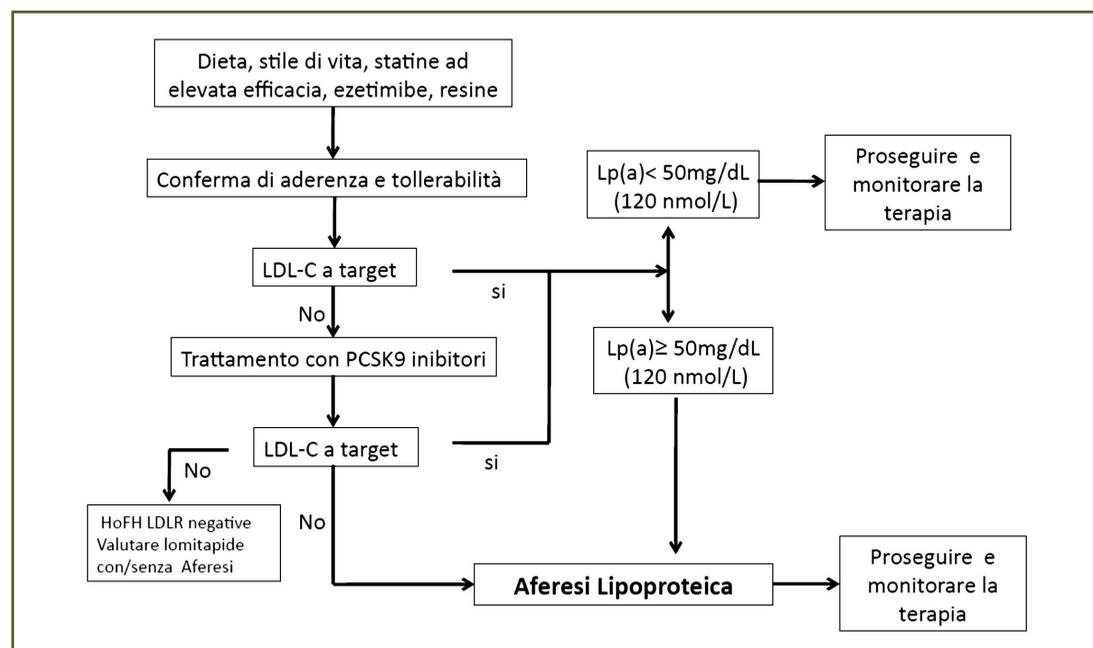


Figura I - (Adattata da Stefanutti, Zenti. Current Pharmaceutical Design 2018; 24: 1-4.).

Algoritmo di trattamento nei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto. Il dosaggio di Lp(a) risulta cruciale per l'indicazione al trattamento aferetico. L'effetto sinergico dell'aferesi con le nuove classi di farmaci ipolipemizzanti (Lomitapide o PCSK9i) permette di raggiungere i target raccomandati e può consentire di ridurre la frequenza dei trattamenti aferetici (dal trattamento settimana al trattamento ogni 2 settimane).

gressivamente maggiore nei 4 quartili di Lp(a) basale (-5.1 mg/dL per il secondo quartile, -9.9 mg/dL per il terzo quartile e -20.2 per il quarto quartile) e ogni riduzione di 5 mg/dL di Lp(a) prediceva una riduzione relativa del 2.5% degli eventi CV. Gli autori concludevano che la riduzione di Lp(a) contribuisce indipendentemente alla riduzione degli eventi CV, supportando il concetto che Lp(a) rappresenta un *target* di intervento nei pazienti dopo Sindrome Coronarica Acuta.

Queste conclusioni sono una conferma che i rischi associati a LDL-C e a Lp(a) sono indipendenti e che, quando il rischio associato al colesterolo LDL viene controllato dalla terapia con statine e altri agenti ipolipemizzanti, il rischio residuo associato a Lp(a) diviene cruciale (19).

Pertanto per i pazienti con malattia aterosclerotica CV progressiva ed elevati livelli di Lp(a) è necessario ricorrere a strategie di intervento di dimostrata efficacia. Attualmente l'AL rappresenta ancora l'unica terapia per i pazienti con iperLp(a) e cardiopatia ischemica come dimostrato anche nell'esperienza italiana del GILA (Gruppo Interdisciplinare aferesi Lipoproteica) (20). In attesa che nuove strategie farmacologiche specifiche per la riduzione di Lp(a) diventino disponibili, l'associazione dell'AL con i PCSK9i risulta una strategia efficace

che consente di ridurre la frequenza dei trattamenti aferetici migliorando la qualità di vita dei pazienti (21).

Pertanto il dosaggio dei livelli di Lp(a), che è raccomandato in tutti i soggetti ad alto rischio cardiovascolare, diviene uno strumento per personalizzare la strategia di cura integrando l'AL con i farmaci attualmente disponibili secondo un algoritmo proposto nella *figura 1* (22).

Conclusioni

Le attuali linee guida EAS/ESC (23), per le categorie di soggetti a rischio CV molto alto raccomandano la terapia con statina ad elevata efficacia in associazione con ezetimibe e, se il target di LDL-C (<55 mg/dl) non viene raggiunto, è prevista la terapia con PCSK9i. Per i pazienti con Lp(a) iperlipoproteinemia e malattia aterosclerotica CV progressive e per i pazienti ad alto rischio che sono intolleranti alle statine e/o "non-responder" ai PCSK9i, l'AL mantiene il ruolo di prezioso strumento terapeutico.

L'indubbio ulteriore vantaggio dell'AL è il costante controllo medico: la frequentazione periodica e regolare di un centro di terapia aferetica costituisce una solida "alleanza" medico-paziente che può rappresentare un plus da non sottovalutare in particolari condizioni.

RIASSUNTO

La terapia di combinazione dei PCSK9 inibitori con l'aferesi lipoproteica (LA) può avere un effetto sinergico nel ridurre i lipidi circolanti. In pazienti ipercolesterolemici, refrattari al trattamento ipolipemizzante e in presenza di elevati livelli di Lp(a) e di malattia CV progressiva, la combinazione dell'aferesi con i PCSK9i può attenuare il rebound del colesterolo-LDL al termine della sessione aferetica con un migliore impatto nella gestione del rischio.

Studi clinici controllati e studi di coorte *real world* hanno dimostrato che l'associazione dei PCSK9i con l'aferesi può essere preferibile in alcuni *setting* clinici per l'effetto combinato di riduzione del colesterolo LDL, dei livelli di Lp(a), dell'infiammazione e miglioramento dell'emoreologia. Pertanto, l'AL mantiene il suo prezioso ruolo anche nell'era dei nuovi farmaci ipolipemizzanti.

Parole chiave: Aferesi Lipoproteica, PCSK9, Lipoproteina (a).

Bibliografia

1. Padmanabhan A, Connely-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-based Approach from the Writing Committee of American Society for Apheresis: The Eight Special Issue. *J Clin Apher*. 2019; 34: 171-354.
2. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1264-1272.
3. Kathiresan S. A PCSK9 missense variant associated with a reduced risk of early-onset myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2299-2300.
4. Ray KK, Phil M, Scott Wright R, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1507-1519.
5. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1489-1499.
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1500-1509.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *Engl J Med*. 2017; 376: 1713-1722.
8. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2097-2107.
9. Moriarty PM, Pahofer KG, Babirak SP et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J*. 2016; 37: 3588-3595
10. Baum SJ, Sampietro T, Datta D et al. Effect of Evolocumab on lipoprotein apheresis requirement and lipid levels: Results of the randomized, controlled, open-label DE LAVAL study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2019; 13: 901-909.
11. Zenti MG, Altomari A, Lupo MG et al. From lipoprotein apheresis to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: impact on low-density lipoprotein cholesterol and C reactive protein levels in cardiovascular disease patients. *European J of Preventive Cardiology*. 2018; 25: 1843-1851.
12. Sbrana F, Dal Pino B, Bigazzi F et al. Statin intolerance in heterozygous familial hypercholesterolemia with cardiovascular disease: After PCSK9 antibodies what else? *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017; 24: 1528-1531.
13. Zenti MG, Stefanutti C, Sanga V et al. Evolocumab and lipoprotein apheresis combination therapy may have a synergic effect to reduce low-density lipoprotein cholesterol levels in heterozygous familial hypercholesterolemia: A case report. *J Clin Apher* 2018; 33: 546-550.
14. Spithhöver R, Röseler T, Julius U et al. Real-world study: Escalating targeted lipid-lowering treatment with PCSK9-inhibitors and lipoprotein apheresis. *J Clin Apher*. 2019; 34: 423-433.
15. Tselmin S, Julius U, Weinert N et al. Experience with proprotein convertase subtilisin/kexine type 9 inhibitors (PCSK9i) in patients undergoing lipoprotein apheresis. *Atherosclerosis Supplements* 40. 2019; 38e-43e.
16. Kaufman TM, Warden BA, Minnier J, et al. Application of PCSK9 inhibitors in practice. *Circ Res*. 2019; 124: 32-37.
17. O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, et al. Lipoprotein (a), PCSK9 inhibition and cardiovascular risk: insights from the FOURIER Trial. *Circulation*. Epub ahead of print 30 November 2018. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184.
18. Bittner V, Szarek M, Aylward PE, et al. Lp(a) and cardiovascular outcomes: an analysis from the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Arterioscler Suppl*. 2018; 32: 24.
19. Watts GF and Boffa MB. Lipoprotein (a): lodestar for future clinical trials. *Lancet*. 2018; 392: 1281-1282.
20. Bigazzi F, Sbrana F, Berretti D et al. Reduced incidence of cardiovascular events in hyper-Lp(a) patients on lipoprotein apheresis. The G.I.L.A. (gruppo Interdisciplinare Aferesi Lipoproteica) pilot study. *Transfusion and Apheresis Science* 2018. doi: 10.1016/j.transci.2018.07.015.
21. Ruscica M, Watts GF, and Sirtori C. PCSK9 monoclonal antibodies and lipoprotein apheresis for lowering lipoprotein (a): making choice in an era of RNA-based Therapies. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019; 26: 998-1000.
22. Stefanutti C and Zenti MG. Lipoprotein Apheresis and PCSK9-Inhibitors. Impact on atherogenic lipoproteins and anti-inflammatory mediators in Familial Hypercholesterolaemia. *Current Pharmaceutical Design*. 2018; 24: 1-4.
23. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 140-205.