

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI**EAS 2023****MANUELA CASULA**

SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva,
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Nel mese di maggio 2023, si è tenuto il 91esimo meeting annuale dell'European Atherosclerosis Society (EAS) a Mannheim, in Germania.

SANTORINI: il raggiungimento del goal LDL è ancora un traguardo lontano

Un numero sempre maggiore di pazienti con rischio cardiovascolare elevato sta raggiungendo gli obiettivi di colesterolo LDL, probabilmente grazie alla terapia combinata di riduzione dei lipidi, ma c'è ancora molto lavoro da fare. Le evidenze derivano dal registro SANTORINI, uno studio su oltre 7200 pazienti con misurazioni del colesterolo al basale e a 1 anno.

I risultati hanno mostrato che la percentuale di pazienti che raggiungevano l'obiettivo di colesterolo LDL è aumentata dal 21% al 31%, con una riduzione media dei livelli di 0,4 mmol/L in entrambi i gruppi ad alto e altissimo rischio.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano
E-mail: manuela.casula@unimi.it

Questa diminuzione dei livelli di colesterolo LDL è in gran parte dovuta al fatto che le persone che non assumevano una terapia a base di lipidi hanno avviato il trattamento (aumento della monoterapia dal 50,9% al 55,4%, per lo più con statine), ma anche al fatto che molti più pazienti sono passati a terapie combinate (dal 27,5% al 41,7%), come una statina più ezetimibe. Tuttavia, a livello di popolazione, gli autori affermano che il mancato raggiungimento degli obiettivi dipende dal fatto che non si sta avviando un numero sufficiente di pazienti alla terapia combinata.

Elevata Lp(a) si associa a maggiore volume e progressione della placca coronarica

Uno studio presentato al 91° Congresso dell'EAS ha mostrato che i pazienti con alti livelli di lipoproteina(a) non solo hanno un carico di placche coronariche quasi due volte superiore rispetto a quelli con bassi livelli, ma anche un tasso più rapido di progressione delle stesse. Questo potrebbe

spiegare il maggior rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori osservato nei pazienti con alti livelli di Lp(a).

Il team ha eseguito un'angiografia coronarica TC di follow-up su quasi 275 pazienti che erano stati sottoposti a imaging circa 10 anni prima, scoprendo che quasi un terzo aveva livelli elevati di Lp(a).

Al basale, il volume della placca era 1,8 volte maggiore nei pazienti con livelli elevati di Lp(a) rispetto a quelli con livelli bassi. Dopo 10 anni, i volumi delle placche erano 3,3 volte maggiori nei pazienti con livelli elevati di Lp(a). In questo periodo, il tasso di aumento del volume della placca era 1,9 volte maggiore nei pazienti con livelli elevati di Lp(a). Inoltre, alti livelli di Lp(a) erano associati a un aumento di 2,1 volte dei tassi di eventi cardiovascolari maggiori (MACE).

Gli autori hanno dichiarato che questo risultato potrebbe essere legato all'aumento del signaling infiammatorio di Lp(a) nella placca, rendendola più incline alla rottura. Non è tuttavia chiaro l'esatto meccanismo di base, anche perché diversi studi di imaging in pazienti ad alta e bassa Lp(a) hanno dato risultati contrastanti in termini di relazione con il carico della placca.

In assenza di farmaci che mirino direttamente ai livelli di Lp(a), i risultati sottolineano la necessità di concentrarsi su altri mezzi di riduzione dei lipidi. Al momento, è importante trattare i pazienti con Lp(a) elevata con altre terapie di riduzione del rischio, come i farmaci per la riduzione del colesterolo LDL, e di gestire appropriatamente gli altri fattori di rischio.

Il sovrappeso nella FH eterozigote è legato a un rischio di CAD ancora più elevato

Contrariamente a quanto ci si aspettava, i soggetti affetti da ipercolesterolemia fa-

miliare (FH) presentano tassi di sovrappeso e obesità che rispecchiano quelli della popolazione generale. Questa problematica sembra avere un impatto sostanziale sul rischio già elevato di malattia coronarica di questi pazienti.

Tali evidenze emergono dall'analisi dei dati di quasi 36.000 individui affetti da FH, raccolti da un registro internazionale, in cui il 55% degli adulti e il 25% dei bambini e degli adolescenti con la forma omozigote di FH presentavano sovrappeso o obesità, mentre per la forma eterozigote le percentuali erano rispettivamente del 52% e del 27%. Stratificando per regione, il team ha riscontrato che il tasso più basso di sovrappeso o obesità tra i pazienti adulti con FH eterozigote era in Asia orientale, con il 27%, mentre il più alto era in Africa settentrionale/Asia occidentale (Medio Oriente), con l'82%. In Nord America, il 56% dei pazienti adulti presentava sovrappeso o obesità.

Il sovrappeso o l'obesità erano associati a un aumento sostanziale dei tassi di malattia coronarica, soprattutto negli FH eterozigoti: gli adulti affetti da obesità presentavano un rischio due volte maggiore, che saliva a più di sei volte nei bambini e negli adolescenti.

Inoltre, l'obesità è associata a un profilo lipidico peggiore, fin dall'infanzia, indipendentemente dal fatto che il paziente sia in trattamento farmacologico. Con l'aumento del rischio di malattia coronarica associato alla FH eterozigote, i risultati hanno dimostrato che, insieme alla terapia ipolipemizzante, è necessaria la gestione del peso.

Storicamente, pochi pazienti con FH erano in sovrappeso o obesi; piuttosto, tendevano a essere magri. Tuttavia, oggi si registra una tendenza verso una maggior prevalenza di diabete e malattie metaboliche negli FH, con la conseguenza che, essendo già a maggior rischio di malattia coronarica, il rischio aumenta ulteriormente.

La metà dei decessi per FH omozigote avviene prima dei 32 anni di età

I dati del registro HoFH International Clinical Collaborators (HICC) mostrano che la metà dei pazienti che muoiono di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) lo fa entro i 32 anni di età.

I ricercatori hanno esaminato 37 pazienti già deceduti al momento dell'inserimento nel registro, scoprendo che avevano un'età media alla diagnosi di 12 anni. La maggior parte (86%) è stata sottoposta a test genetico e il 92% presentava xantomi. Anche coloro che avevano ricevuto il trattamento riportavano elevati livelli di C-LDL e il 70% aveva sviluppato una malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) a un'età media di 28 anni.

Si è registrata un'elevata prevalenza di ASCVD, pari al 70% in totale, o al 41% per la stenosi aortica, al 30% per l'infarto miocardico, al 30% per l'angina pectoris e al 22% ciascuno per la sostituzione della valvola aortica e l'innesto di bypass aorto-coronario.

Inoltre, il 19% è stato sottoposto a intervento coronarico percutaneo.

Questi dati sottolineano l'importanza di una diagnosi precoce, e di un tempestivo accesso alle terapie, specialmente a quelle innovative.

La lomitapide si rivela promettente nell'ipercolesterolemia familiare omozigote in età pediatrica

La lomitapide potrebbe aiutare a gestire l'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) in età pediatrica, secondo i risultati di uno studio che ha mostrato un'ampia riduzione dei lipidi circolanti.

La lomitapide inibisce la proteina mi-

rosomiale di trasferimento dei trigliceridi (MTP, microsomal transfer protein), che svolge un ruolo chiave nell'assemblaggio e nella secrezione delle lipoproteine contenenti apolipoproteina B nel fegato e nell'intestino. Il farmaco agisce in modo indipendente dal recettore del colesterolo LDL.

È stato approvato nel dicembre 2012 dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per l'uso negli adulti con HoFH.

Lo studio attuale ha coinvolto più di 40 bambini e adolescenti con HoFH di età compresa tra i 5 e i 17 anni; sono stati trattati con il farmaco per 24 settimane, ottenendo una riduzione del C-LDL di quasi il 54%, da 435,8 mg/dL al basale a 176,5 mg/dL alla settimana 24, con quasi il 42% che ha raggiunto gli obiettivi di trattamento. Stratificando per età, la riduzione tra il basale e la settimana 24 è stata del 56,5% nei 20 bambini di età compresa tra 5 e 10 anni e del 50,9% nei 23 pazienti di età compresa tra 11 e 17 anni.

La lomitapide è stata associata a riduzioni significative di altri marcatori lipidici, tra cui una riduzione del 53,9% del colesterolo non-HDL, un calo del 50,1% del colesterolo totale e una riduzione del 50,2% del colesterolo HDL.

Tuttavia, il 67% dei pazienti ha manifestato anche eventi avversi gastrointestinali e circa il 25% ha visto aumentare i livelli di enzimi epatici, ma l'impatto di questi effetti nel medio termine è ancora da verificare.

Le serie di casi di utilizzo della lomitapide nei pazienti pediatrici affetti da HoFH ha mostrato risultati incoraggianti, in linea con quelli osservati negli adulti, con molti in grado di raggiungere l'obiettivo di colesterolo LDL e di interrompere o ridurre l'afesi.

Riduzione drastica del colesterolo LDL con siRNA contro ANGPTL3 nella HoFH

Un nuovo farmaco che ha come bersaglio la produzione di una proteina epatica coinvolta nel metabolismo dei lipidi sembra ridurre notevolmente i livelli di colesterolo LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), secondo i risultati dello studio di fase 2 GATEWAY.

Il farmaco, ARO-ANG3 (Arrowhead Pharmaceuticals), è uno small interfering ribonucleic acid (siRNA) mirato agli epatociti e progettato per silenziare l'espressione del gene della proteina simil-angiopoietina 3 (ANGPTL3). L'ANGPTL3 regola il metabolismo delle lipoproteine inibendo le lipasi endoteliali. È stato dimostrato che varianti con perdita di funzione aumentano l'attività della lipasi, portando a una riduzione dei livelli di lipidi e del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), senza effetti avversi apparenti.

Lo studio ha coinvolto 18 pazienti con HoFH confermata dal test genetico o che avevano ricevuto una diagnosi clinica, che già erano sottoposti a una terapia standard per la riduzione dei lipidi. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a ricevere due iniezioni, a distanza di 12 settimane l'una dall'altra, di una dose di ARO-ANG3 da 200 o 300 mg. Il livello medio di colesterolo LDL al basale era di 8,9 mmol/L nel gruppo da 200 mg e di 11,1 nel gruppo da 300 mg.

L'attuale analisi ad interim ha mostrato che dopo 20 settimane i livelli di C-LDL sono diminuiti rispettivamente del 48,1% e del 44,0% nei due gruppi. I risultati hanno anche mostrato che i livelli di apolipoproteina B sono diminuiti del 39,2% rispetto al basale

con la dose da 200 mg e del 34,5% nel gruppo da 300 mg. I trigliceridi sono diminuiti rispettivamente del 38,8% e del 28,3%.

Per quanto riguarda la sicurezza, ha dichiarato che non si sono verificati eventi avversi correlati al trattamento che abbiano portato all'interruzione del farmaco, all'interruzione della dose, al ritiro dallo studio o al decesso. Non si sono verificati eventi avversi correlati a livelli elevati di alanina aminotransferasi.

Inoltre, la terapia comporterebbe indubbi vantaggi per la qualità della vita del paziente, che invece di recarsi in clinica una volta al mese per un'infusione endovenosa, come richiesto da altri trattamenti, potrebbe ricorrere a iniezioni sottocutanee trimestrali.

Tuttavia, va notato che la terapia non determina un'inibizione completa della produzione di ANGPTL3, e potrebbe interagire con le terapie esistenti per la riduzione dei lipidi.

Quello presentato non è l'unico approccio terapeutico diretto contro ANGPTL3. Esistono almeno due approcci per colpire la proteina, tra cui un anticorpo monoclonale che riduce la forma circolante di ANGPTL3, evinacumab, approvato dalla FDA nel 2021 per l'uso in aggiunta ad altri farmaci che modificano il colesterolo per i pazienti con HoFH di età pari o superiore a 12 anni; all'inizio di quest'anno, l'indicazione è stata estesa ai pazienti di età compresa tra 5 e 11 anni.

L'altro approccio è quello del silenziamento genico. Il Vupanorsen è un oligonucleotide antisense che ha come bersaglio l'ANGPTL3. Il farmaco ha avuto successo, ma l'azienda ha deciso di interrompere lo sviluppo del prodotto a causa di alcuni effetti avversi sul fegato.