

NOTIZIE DA CONGRESSI INTERNAZIONALI

EAS 2026

MANUELA CASULA

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

*Nel mese di maggio 2026, si è tenuto ad Atene il meeting annuale
della European Atherosclerosis Society (EAS).*

Ipercolesterolemia familiare pediatrica: la nuova Consensus EAS

In occasione del Congresso, è stato presentato il nuovo Consensus Statement EAS sull'ipercolesterolemia familiare (FH) in bambini e adolescenti, che aggiorna le raccomandazioni del 2015.

Il documento sottolinea che l'FH continua a essere largamente sottodiagnosticata e sotto-trattata. In Europa, secondo l'EAS, meno del 10% dei bambini affetti viene attualmente identificato. La presenza di alterazioni vascolari già durante l'infanzia rafforza l'argomento a favore di una diagnosi e di un trattamento precoci.

Il nuovo documento propone criteri diagnostici aggiornati, con l'obiettivo di migliorare la sensibilità diagnostica, incoraggia il ricorso al test genetico e suggerisce di considerare l'avvio della terapia ipolipemizzante anche intorno ai 6 anni di età, in funzione del fenotipo e del rischio individuale. Vengono inoltre proposti

obiettivi LDL-C più bassi rispetto al precedente consenso, resi possibili dalla disponibilità di un numero maggiore di terapie ipolipemizzanti.

Il principio che emerge è quello della riduzione dell'esposizione cumulativa a LDL-C: quanto maggiore è la durata dell'esposizione a concentrazioni elevate di LDL-C, tanto maggiore sarà il rischio cardiovascolare nel corso della vita.

Inclisiran: una strategia basata sull'intervento precoce aumenta nettamente il raggiungimento dell'obiettivo di LDL-C: il trial VICTORION-Difference

Nello studio VICTORION-Difference, l'aggiunta di inclisiran a una terapia ipolipemizzante individualmente ottimizzata ha consentito all'84,9% dei pazienti di raggiungere il proprio goal di LDL-C a 90 giorni, rispetto al 31,0% con la sola ottimizzazione terapeutica.

Indirizzo per la corrispondenza

Manuela Casula
manuela.casula@unimi.it

Uno dei messaggi più rilevanti riguarda non soltanto l'efficacia farmacologica dell'inibizione di PCSK9, ma anche il problema dell'inerzia terapeutica e del mancato raggiungimento dei goal di LDL-C. Lo studio VICTORION-Difference, di fase 4, ha randomizzato 1770 adulti a rischio cardiovascolare alto o molto alto a una strategia basata su inclisiran oppure a una terapia ipolipemizzante individualmente ottimizzata. Quest'ultima prevedeva, quando necessario, l'intensificazione con rosuvastatina fino al raggiungimento del goal individuale o della dose massima tollerata.

Il risultato principale è stato particolarmente netto: a 90 giorni, il 84,9% dei pazienti trattati con inclisiran aveva raggiunto il proprio obiettivo di LDL-C, rispetto al 31,0% nel gruppo sottoposto alla sola ottimizzazione della terapia. L'odds ratio per il raggiungimento del goal è risultato pari a 12,09 ($p < 0,001$).

Il vantaggio si è mantenuto nel tempo. A 360 giorni, la riduzione media dell'LDL-C rispetto al basale era del 59,5% con inclisiran, contro il 24,3% con la terapia individualmente ottimizzata, con una differenza tra i gruppi di circa 35 punti percentuali.

Particolarmente interessante anche il dato relativo alla tollerabilità: gli eventi avversi muscolo-correlati sono stati riportati nell'11,9% dei pazienti trattati con inclisiran rispetto al 19,2% nel gruppo di controllo. Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza.

I dati suggeriscono che il problema del mancato raggiungimento del goal LDL-C non dipende esclusivamente dalla potenza dei singoli farmaci. La velocità e la modalità con cui la terapia viene intensificata sono altrettanto importanti. Una strategia che prevede l'introduzione precoce di una terapia altamente efficace può ridurre il periodo durante il quale il paziente rimane esposto a concentrazioni di LDL-C superiori all'obiettivo. Questo aspetto è particolarmente rilevante nei pazienti ad alto e molto alto rischio, nei quali il principio "lower for longer" assume un'importanza crescente.

Il dato sugli eventi muscolari è inoltre clinicamente interessante, soprattutto nella gestione dei pazienti che riferiscono sintomi durante la terapia con statine. Non dimostra che inclisiran debba sostituire le statine, ma suggerisce che una strategia basata su meccanismi complementari può contribuire a mantenere l'intensificazione ipolipemizzante anche nei pazienti nei quali la terapia convenzionale è difficilmente ottimizzabile.

Olezarsen: riduzione dell'85% del rischio di pancreatite nell'ipertrigliceridemia severa: trial CORE e CORE2

Nei pazienti con trigliceridi ≥ 880 mg/dL, l'inibizione di APOC3 con olezarsen ha ridotto dell'85% il rischio relativo di pancreatite acuta.

L'ipertrigliceridemia severa rappresenta una condizione nella quale il trattamento non è finalizzato esclusivamente alla riduzione del rischio aterosclerotico, ma anche alla prevenzione della pancreatite acuta. L'analisi presentata ad Atene ha riunito 455 pazienti con trigliceridi basali ≥ 880 mg/dL, corrispondenti a circa 10 mmol/L. I dati provenivano dagli studi di fase 3 CORE e CORE2.

A sei mesi, la dose di olezarsen 80 mg ha determinato una riduzione dei trigliceridi, rispetto a placebo, del 66%; con 50 mg la riduzione è stata del 59%. Complessivamente, l'85% dei pazienti trattati con olezarsen ha raggiunto un valore di trigliceridi < 10 mmol/L.

Il dato più rilevante riguarda tuttavia gli eventi clinici: il trattamento ha determinato una riduzione relativa dell'85% degli eventi di pancreatite acuta rispetto al placebo ($p < 0,001$). Secondo l'analisi presentata, il numero necessario da trattare per prevenire un caso di pancreatite in un anno era circa 9.

Rimane tuttavia più complessa la questione del ruolo di queste terapie nella prevenzione dell'aterosclerosi. La riduzione dei trigliceridi e delle lipoproteine ricche in trigliceridi è biolo-

gicamente plausibile come strategia per ridurre il rischio cardiovascolare residuo, ma l'entità del beneficio cardiovascolare di olezarsen dovrà essere definita da studi con endpoint cardiovascolari.

È inoltre importante distinguere la gestione dell'ipertrigliceridemia severa dalla più comune ipertrigliceridemia moderata, nella quale la priorità rimane la valutazione complessiva del rischio cardiovascolare e il controllo dei fattori modificabili, in particolare LDL-C, diabete, peso corporeo, dieta e consumo di alcol.

Enlicitide: l'inibitore orale di PCSK9 raggiunge una riduzione dell'LDL-C superiore al 60%: il trial CORALreef AddOn

Un nuovo inibitore orale di PCSK9 potrebbe offrire un'alternativa alle formulazioni iniettive nei pazienti che non raggiungono il goal LDL-C con statine e altri farmaci orali. I dati di fase 3 su enlicitide, molecola sperimentale somministrata una volta al giorno, mostrano infatti una marcata efficacia ipolipemizzante quando il farmaco viene aggiunto alla terapia con statina.

Nel trial CORALreef AddOn sono stati randomizzati 301 pazienti a rischio cardiovascolare alto o molto alto, già in trattamento con statine ma non a target, a enlicitide 20 mg, acido bempedoico, ezetimibe oppure alla combinazione di acido bempedoico ed ezetimibe. Dopo 56 giorni, la riduzione media dell'LDL-C rispetto al basale è stata del 64,6% con enlicitide, contro il 6,3% con acido bempedoico, il 27,8% con ezetimibe e il 36,5% con la combinazione dei due farmaci. Enlicitide è risultato significativamente superiore a tutti i comparatori ($p < 0,001$ per ciascun confronto).

L'effetto non si è limitato all'LDL-C. Sono state osservate riduzioni significativamente maggiori anche di ApoB e colesterolo non-HDL. Inoltre, il 78,2% dei pazienti trattati con enlicitide ha raggiunto contemporaneamente una riduzione dell'LDL-C $\geq 50\%$ e un valore < 55 mg/dL,

rispetto al 20% con la combinazione acido bempedoico/ezetimibe. I risultati sono coerenti con quelli dello studio CORALreef Lipids, nel quale enlicitide aveva determinato una riduzione dell'LDL-C del 57,1% a 24 settimane rispetto al basale, con una differenza rispetto al placebo di 55,8 punti percentuali.

Il gene editing di PCSK9 produce una marcata e prolungata riduzione dell'LDL-C: il trial Heart-2

Una singola infusione di VERVE-102 ha determinato, alla dose più elevata, una riduzione dell'88% dei livelli di PCSK9 e del 62% dell'LDL-C.

Lo studio di fase 1b ha arruolato 35 pazienti con ipercolesterolemia, inclusi soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote o malattia coronarica prematura. I partecipanti hanno ricevuto una singola infusione endovenosa di VERVE-102 a dosi comprese tra 0,3 e 1,0 mg/kg. L'effetto è risultato dose-dipendente: alla dose di 1,0 mg/kg, la riduzione media di PCSK9 è stata dell'88%, mentre quella dell'LDL-C ha raggiunto il 62%, corrispondente a una riduzione assoluta di circa 78 mg/dL. Nel sottogruppo con almeno un anno di follow-up, la riduzione è risultata sostanzialmente persistente; in 15 partecipanti il follow-up ha raggiunto almeno 12 mesi.

Il profilo di sicurezza iniziale non ha evidenziato tossicità dose-limitanti. Sono state osservate prevalentemente reazioni infusionali di entità lieve-moderata e aumenti transitori delle transaminasi; è stato inoltre riportato un caso di polmonite ab ingestis in un partecipante con malattia da reflusso gastroesofageo.

VERVE-102 introduce un paradigma terapeutico radicalmente diverso rispetto alle attuali strategie di riduzione del colesterolo. Statine, ezetimibe, anticorpi monoclonali anti-PCSK9 e inclisiran richiedono infatti una somministrazione ripetuta nel tempo; il gene editing mira invece a ottenere una modificazione permanente della funzione di PCSK9 dopo una singola

somministrazione. È proprio questa caratteristica a rappresentare contemporaneamente il principale vantaggio e la principale incognita. Una riduzione stabile dell'LDL-C potrebbe eliminare problemi di aderenza e persistenza terapeutica, ma un effetto irreversibile richiede standard di sicurezza estremamente elevati. I dati al momento disponibili derivano da un numero molto limitato di pazienti e da uno studio di fase iniziale.

Semaglutide ed esercizio fisico: dati preclinici suggeriscono maggiore perdita di massa grassa e migliore conservazione della massa magra

L'associazione tra semaglutide e attività fisica potrebbe ottimizzare la composizione corporea durante il trattamento dell'obesità. L'impiego degli agonisti del recettore del GLP-1 ha modificato profondamente il trattamento farmacologico dell'obesità. Rimane tuttavia aperta la questione relativa alla composizione della perdita di peso: una quota della riduzione ponderale indotta da semaglutide può infatti interessare anche la massa magra, rendendo particolarmente rilevante il ruolo dell'esercizio fisico nel preservare la funzione muscolare.

All'EAS 2026 sono stati presentati i risultati di uno studio sperimentale condotto in topi con obesità indotta dalla dieta, insulino-resistenza, disfunzione metabolica, steatoepatite associata

a disfunzione metabolica e aterosclerosi. Gli animali sono stati trattati per 14 settimane con semaglutide, esercizio fisico, la combinazione dei due interventi oppure nessun trattamento.

Semaglutide da sola ha determinato una riduzione della massa grassa pari a circa il 31%, accompagnata da una riduzione dell'11% della massa magra. L'associazione con l'esercizio ha prodotto una perdita di massa grassa ancora maggiore, pari a circa 45%, mentre la riduzione della massa magra è risultata più contenuta, circa 8%. Inoltre, soltanto la combinazione dei due interventi ha determinato un miglioramento significativo della forza di presa e del diametro delle fibre del gastrocnemio.

I risultati hanno inoltre suggerito effetti complementari sul metabolismo e sull'infiammazione: sia semaglutide sia la combinazione con esercizio hanno migliorato la sensibilità insulinica e il profilo lipidico, mentre l'associazione ha mostrato effetti più marcati sull'infiammazione del tessuto adiposo e del fegato, sulla steatosi epatica e sull'area delle lesioni aterosclerotiche nel modello sperimentale.

Il dato non può essere direttamente trasferito alla pratica clinica, essendo stato ottenuto in un modello murino. Tuttavia, rafforza un concetto sempre più rilevante nella gestione dell'obesità: l'obiettivo non dovrebbe essere soltanto la riduzione del peso corporeo, ma il miglioramento della composizione corporea e della funzione fisica.