

# Novità dalla letteratura

Marcello Arca

*Dipartimento di Medicina Traslationale e di Precisione - Sapienza Università di Roma  
Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare del Metabolismo Lipidico*

L'efficace trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), allo scopo di ridurre l'elevatissimo rischio cardiovascolare che affligge questi pazienti, rappresenta ancora oggi una sfida molto impegnativa. Tuttavia i dati più recenti apparsi nella letteratura scientifica ci fanno ben sperare. Infatti, è stata di recente pubblicata una serie di studi e di osservazioni che dimostrano come un'adeguata terapia basata sulla combinazione di vecchi e nuovi approcci possa migliorare la prognosi dei pazienti affetti da questa grave forma di ipercolesterolemia. Inoltre, l'armamentario terapeutico si sta progressivamente arricchendo di nuovi farmaci.

A tale riguardo, gli studi che hanno descritto la storia naturale della malattia in diverse popolazioni o in serie storiche di pazienti esposti a diversi approcci terapeutici, possono rappresentare un'utile fonte di informazioni.

Nello studio di Stefanutti C et al. (1) sono state confrontate le complicanze cardiovascolari e la mortalità di pazienti affetti da HoFH in due paesi, Italia e Cina, caratterizzati da possibilità di accesso molto diversi alle tecniche di LDL aferesi (LA) e alle altre moderne terapie ipocolesterolemizzanti. Si è trattato di uno studio retrospettivo che ha confrontato l'incidenza di complicanze cardiovascolari in 44 pazienti trattati con statine ma non con LA da un centro di Pechino in Cina e in 18 pazienti trattati con LA in combinazione con le nuove terapie in un centro italiano a Roma. Il confronto delle due

coorti ha dimostrato che, nel corso di un periodo di osservazione lungo oltre 30 anni, la sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari e i tassi di sopravvivenza sono stati significativamente inferiori nei pazienti trattati in Cina rispetto a quelli trattati in Italia.

Un importante aspetto emerso da quest'analisi è rappresentato dal fatto che la sopravvivenza è stata tanto migliore quanto più precoce era l'inizio del trattamento ipocolesterolemizzante.

Nell'insieme questi dati suggeriscono come la prognosi cardiovascolare dei pazienti HoFH possa essere migliorata in modo significativo a condizione però di garantire un intervento precoce e con terapie ipocolesterolemizzanti molto efficaci.

Altri dati interessanti derivano anche dall'analisi di una serie storica di pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare trattati con LA aferesi (2). Tale analisi è stata condotta utilizzando il registro dei trattamenti aferetici istituito nel 2011 nel Regno Unito su raccomandazione del National Institute of Health and Care Excellence (NICE) e ha riguardato 129 pazienti inseriti nel registro nel periodo compreso tra il 2011 e il 2017. La maggior parte dei pazienti presentava ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) (45,0%), ma il 23,3% era affetto da HoFH. Informazioni dettagliate sul trattamento aferetico erano disponibili in 63 pazienti nei quali la durata del trattamento per paziente variava da 1 a 15 anni. Rispetto al basale, la riduzione media della colesterolemia LDL (C-LDL) nell'intervallo tra i trattamenti aferetici è stata del 43,14%. Ma il dato più significativo è rappresentato da una riduzione del 62,5% nei principali eventi

*Autore corrispondente*

Prof. Marcello Arca  
E-mail: marcello.arca@uniroma1.it

avversi cardiovascolari (MACE) tra i 2 anni precedenti e i primi 2 anni successivi all'inizio della terapia con LA. Nell'insieme questi risultati hanno dimostrato che LA rappresenta una strategia efficace per ridurre che il tasso di incidenza di MACE nei pazienti con HoFH (così come in quelli affetti da forme resistenti di FH) e che tale beneficio sembra manifestarsi anche in tempi abbastanza rapidi.

In aggiunta a questi dati che confermano come le terapie convenzionali (ad es. la LA) possono migliorare la protezione cardiovascolare negli HoFH, si stanno accumulando sempre maggiori evidenze circa l'utilità delle nuove terapie, in particolare di quelle che si basano sull'impiego della lomitapide. La lomitapide è un inibitore della proteina di trasferimento dei trigliceridi (MTTP) che in studi clinici precedenti aveva dimostrato di possedere un'efficace azione ipocolesterolemizzante nei pazienti con HoFH. I dati che derivano da esperienze di uso della lomitapide nella pratica clinica, stanno sempre più confermando l'importante ruolo che questo farmaco può rivestire nell'armamentario terapeutico della HoFH (3).

In 12 pazienti con HoFH trattati con terapia ipocolesterolemizzante convenzionale associata a LA (in 9), la aggiunta della lomitapide ha determinato, in un arco di tempo di circa 13 mesi, una riduzione addizionale della C-LDL del 56,8% rispetto ai soli farmaci ipocolesterolemizzanti e del 54% rispetto alla combinazione dei soli farmaci ipocolesterolemizzanti con la LA. In altre parole, se i pazienti in assenza di qualsiasi terapia mostravano livelli di C-LDL di 900 mg/dl, l'aggiunta della lomitapide alla terapia ipocolesterolemizzante convenzionale (statine + ezetimibe) era in grado di portare il livello della C-LDL a 173 mg/dl, una riduzione evidentemente molto marcata, superiore a quella ottenibile con la aggiunta della LA (C-LDL 288 mg/dl).

Inoltre di grande interesse appare l'osservazione derivata da una serie di casi pediatrici di HoFH in cui la lomitapide è stata impiegata a scopo compassionevole (4). In questo gruppo di 6 bambini è stato osservato che la lomitapide è in grado di mostrare una notevole

efficacia ipocolesterolemizzante accompagnata ad un buon profilo di sicurezza. Sebbene la lomitapide non abbia ad oggi ricevuto indicazioni all'uso in età pediatrica, queste osservazioni appaiono molto promettenti per immaginare un uso molto precoce della lomitapide: approccio che rappresenta, senza alcun dubbio, la strada più efficace per migliorare la prognosi cardiovascolare della HoFH.

Infine nuovi farmaci si affacciano all'orizzonte. È stato dimostrato che la somministrazione di un anticorpo diretto contro la proteina ANGPTL3 denominato evinacumab è stata in grado di ridurre di circa il 50% i livelli di C-LDL nei pazienti con HoFH (5), risultato ancora più importante perché si è dimostrato indipendente dal tipo e dalla severità della mutazione nel gene del recettore LDL alla base della HoFH.

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Stefanutti C, Pang J, Di Giacomo S, Wu X, Wang X, Morozzi C, Watts GF, Lin A cross-national investigation of cardiovascular survival in homozygous familial hypercholesterolemia: The Sino-Roman Study. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 608-617.
2. Pottle A, Thompson G, Barbir M, Bayly G, Cegla J, Cramb R, et al. Lipoprotein apheresis efficacy, challenges and outcomes: A descriptive analysis from the UK Lipoprotein Apheresis Registry, 1989-2017. *Atherosclerosis.* 2019; 290: 44-51.
3. Kolovou G, Diakoumakou O, Kolovou V, Fountas E, Stratakis S, Zacharis E, et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 2047487319870007.
4. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, Nóvoa FJ, Lund AM, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther.* 2019; 36: 1786-1811.
5. Banerjee P, Chan KC, Tarabocchia M, Benito-Vicente A, Alves AC, Uribe KB, et al. Functional Analysis of LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor) Variants in Patient Lymphocytes to Assess the Effect of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With a Spectrum of LDLR Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39: 2248-2260.