

HOFH

Updates and Information
on **HoFH**

today

La **Rivista Italiana** della **Ipercolesterolemia Familiare Omozigote**

1 • 2020





Volume 2 • N. 1 • 2020

Editor in Chief

MAURIZIO AVERNA
Palermo

Editors Emeriti

STEFANO BERTOLINI
Genova

SEBASTIANO CALANDRA
Modena

Co-Editors

MARCELLO ARCA
Roma

PAOLO CALABRÒ
Caserta

ALBERICO L. CATAPANO
Milano

ANGELO B. CEFALU
Palermo

Reg. Trib. di Milano in corso

Editore

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

sommario

EDITORIALE

- 3 HoFH
Maurizio Averna

RASSEGNE

- 4 Opzioni terapeutiche nell'ipercolesterolemia familiare omozigote: il ruolo della lomitapide
Angelo Baldassare Cefalù
Antonina Giammanco
- 16 Le complicanze cardiovascolari nella HoFH
Il punto di vista del cardiologo
Paolo Calabrò, Felice Gragnano,
Elisabetta Moscarella, Fabio Fimiani,
Arturo Cesaro

CASO CLINICO

- 22 ARH
Angelo Baldassare Cefalù
Antonina Giammanco

IN BIBLIOTECA

- 25 Novità dalla letteratura
Marcello Arca

FOCUS ON

- 28 L'uso clinico di Lomitapide
Risultati di una indagine conoscitiva
tra i Clinici con esperienza sul farmaco
Board Editoriale

- 31 HoFH
PER IMMAGINI

Norme redazionali

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style). Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi. Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato .jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.



Realizzato con il contributo incondizionato di Amryt Pharma



© Copyright 2020 Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

Carissimi Colleghi,

il n. 1/2020 di HoFH Today si arricchisce di due nuovi spazi editoriali. I due articoli di fondo sono dedicati, il primo a cura del Prof. Cefalù e della Dott.ssa Giammanco, alle opzioni terapeutiche della HoFH con un'attenzione particolare alla Lomitapide, ed il secondo a cura del Prof. Calabrò e dei Dott.ri Felice Gragnano, Elisabetta Moscarella, Fabio Fimiani ed Arturo Cesaro al burden cardiovascolare nella HoFH. Il Caso clinico riguarda una paziente con una forma recessiva di HoFH e troverete lo spazio dedicato alle Novità della letteratura. Le novità sono rappresentate dalla sezione HoFH per immagini, dove a partire da questo numero troverete immagini paradigmatiche di HoFH, e dalla sezione Focus on che vuole aprire un dibattito interattivo con i lettori. L'argomento di questo numero è rappresentato dai risultati di un survey sulle problematiche cliniche e gestionali dei pazienti con HoFH. Il board editoriale si augura che questa iniziativa venga ben accettata dai nostri lettori e che sia lo spunto per iniziare un dibattito sull'argomento.

Prof. Maurizio Averna

Editor in chief

Opzioni terapeutiche nell'ipercolesterolemia familiare omozigote: il ruolo della lomitapide

Angelo Baldassare Cefalù, Antonina Giammanco

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile,
di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università di Palermo

RIASSUNTO

Background. La Lomitapide (Juxtapid® negli USA e Lojuxta® in Europa) è il primo inibitore della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) approvato come farmaco innovativo per la gestione dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Agisce legandosi direttamente e selettivamente a MTP riducendo così l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti apo-B sia nel fegato che nell'intestino.

Obiettivi. Questa rassegna ha lo scopo di riassumere le recenti conoscenze sulla lomitapide nella gestione della HoFH.

Risultati. L'efficacia e la sicurezza della lomitapide sono stati valutati in diversi studi clinici ed è stata dimostrata una riduzione media dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) superiore al 50%. Sebbene i più comuni eventi avversi siano gastrointestinali ed epatici, la lomitapide presenta generalmente una buona tollerabilità. Per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine della lomitapide, è stato istituito il registro LOWER (identificativo ClinicalTrials.gov: NCT02135705), allo scopo di acquisire informazioni sui pazienti HoFH trattati con lomitapide nell'ambito della pratica clinica di "real life".

Conclusioni. La lomitapide rappresenta un farmaco innovativo ed efficace per il trattamento della HoFH. Dati di sicurezza a lungo termine, l'utilizzo di lomitapide in età pediatrica e in gravidanza necessitano di ulteriori approfondimenti.

Keywords: HoFH, Lomitapide, Registro LOWER, inibizione di MTP, SNPs di MTP.

INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH) omozigote è un raro disordine del metabolismo lipoproteico caratterizzato da livelli molto elevati di LDL-C che se non

trattati sono responsabili di manifestazioni precoci di malattie cardiovascolari su base aterosclerotica. Difetti genetici nei geni coinvolti nel metabolismo intracellulare del colesterolo sono responsabili di questo disordine. Mutazioni con perdita di funzione nel gene codificante per il recettore delle LDL (LDLR) ne rappresentano la causa principale (ADH-1; OMIM 606945). Come risultato di diversi tipi di mutazioni, l'attività di LDL-R può variare, caratterizzando così sia mutazioni recettore-negative che

Autori corrispondenti

Angelo Baldassare Cefalù
E-mail: abaldassare.cefalu@unipa.it

Antonina Giammanco
E-mail: agiamman@gmail.com

mutazioni recettore-difettive sulla base dell'attività recettoriale residua (<5% o >5% della funzione fisiologica, rispettivamente). Meno frequentemente mutazioni a carico del gene APOB (ADH-2, conosciuta anche come apolipoproteine B familiare difettiva – FDB, OMIM 107730) (1-3) e mutazioni con guadagno di funzione della pro-proteina convertasi subtilisina-kexina tipo 9 (PCSK9) (ADH-3, OMIM 607786) causano tale disordine. I pazienti HoFH portatori della stessa mutazione su due alleli dello stesso gene sono omozigoti veri e si distinguono dai portatori di due diverse mutazioni nello stesso gene (eterozigote composto) e soggetti portatori di due diverse mutazioni in due geni candidati (doppio eterozigote) (4). Un'altra rara forma di HoFH è quella recessiva, causata da mutazioni del gene che codifica per la proteina-1 adattatrice del recettore delle LDL (LDLRAP1; nota anche come ARH), che è coinvolta nel meccanismo di endocitosi del recettore delle LDL epatico (ARH - OMIM 608813) (5). La prevalenza di HoFH è stata storicamente stimata pari a 1:1.000.000 a livello globale, anche se in alcune aree geografiche come Sudafrica (1:30.000), Quebec (1:275.000), Libano (1:100.000) e Giappone (1:171.167) la frequenza è molto elevata alta a causa di un effetto fondatore (6, 7). Nuovi dati suggeriscono che la prevalenza di HoFH potrebbe essere sottostimata e la reale prevalenza si attesterebbe su 1:160.000-300.000 (8). Le manifestazioni cliniche della HoFH sono eterogenee e si basano sull'attività residua del recettore delle LDL (recettore-negativa [<5%] versus recettore-difettiva [5-35%]) (9). I soggetti affetti solitamente hanno livelli plasmatici molto elevati di LDL-C (500-1000 mg/dl), xantomi (depositi tendinei di colesterolo), xantomi cutanei (papule giallastre, placche o noduli dovuti all'accumulo di colesterolo nel derma e nell'ipoderma) e malattia cardiovascolare su base aterosclerotica ad esordio precoce (prima-seconda decade di vita) che coinvolge principalmente le arterie coronarie e la valvola aortica (9). I pazienti affetti da HoFH con attività recettoria-

le di LDLR residua variabile mostrano una ampia variabilità di livelli plasmatici di LDL-C e di manifestazioni cliniche cardiovascolari (10).

Sebbene la terapia ipolipemizzante convenzionale, inclusa la LDL-afèresi, ha migliorato la gestione terapeutica della HoFH, il controllo a lungo termine degli *outcomes* rappresenta ancora una sfida aperta e pertanto sono necessari ulteriori approcci terapeutici. L'avanzamento delle conoscenze sui meccanismi di regolazione dei livelli del colesterolo LDL ha aperto nuovi scenari per la gestione della HoFH. MTP svolge un ruolo centrale nell'assemblaggio e nella secrezione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e dei chilomicroni (CM) nel fegato e nell'intestino e la sua inibizione è quindi un target farmacologico. La Lomitapide (Juxtapid® in US e Lojuxta® in Europa) è un inibitore selettivo della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) approvato dalle autorità regolatorie del farmaco in 35 Paesi per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (11-13). L'efficacia e la sicurezza di lomitapide sono state valutate e confermate in studi clinici di fase 2 e 3 (15) ed il suo uso nella pratica clinica ha mostrato una riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL di più del 50% (13). L'obiettivo di questa rassegna è di discutere le recenti novità su lomitapide e il suo utilizzo nella gestione della HoFH.

■ TERAPIE DISPONIBILI

I pazienti HoFH necessitano di una terapia ipolipemizzante impegnativa, basata sul trattamento farmacologico convenzionale associato alla LDL-afèresi (2, 16-18). Il trattamento intensivo con statine ad alta efficacia (rosuvastatina o atorvastatina) in associazione ad ezetimibe non consente di raggiungere i goals di LDL-C raccomandati (19-21) e la maggior parte dei pazienti HoFH ha la necessità di sottoporsi a procedure di LDL-afèresi a cadenza settimanale o bisettimanale (22-24). Tuttavia, circa il 50% dei pazienti mostra una progressione dell'aterosclerosi ed

eventi cardiovascolari maggiori (17, 18, 24-28). Inoltre, l'afèresi lipoproteica non è disponibile in tutti i Paesi e diversi fattori possono ostacolarne l'uso (ad esempio i costi, la presenza di personale sanitario qualificato per eseguire la procedura, la necessità di mantenere un accesso vascolare adeguato) (24). I sequestranti degli acidi biliari e la niacina rappresentano raramente un'opzione nel trattamento ipolipemizzante della HoFH (11, 19, 20) ed i fibrati possono essere usati nei pazienti con livelli plasmatici di trigliceridi elevati (22). Emerge la necessità di sviluppare ulteriori approcci per la gestione a lungo termine dei pazienti HoFH. Recentemente, sono state sviluppate nuove terapie per il trattamento della HoFH che si basano sull'inibizione di PCSK9 mediante anticorpi mono-

clonali (Alirocumab, Evolocumab) e oligonucleotidi antisenso (inclisiran); inibizione con oligonucleotidi antisenso di ApoB (Mipomersen), inibitori mediante anticorpi monoclonali di ANGPTL3 (evinacumab) e inibitori della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) (Lomitapide), che rappresenta il fulcro principale di questa rassegna (Tabella 1).

■ INIBITORI DI PCSK9

La pro-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) è una serino-proteasi espressa negli epatociti, nelle cellule mesenchimali renali, nell'intestino e nei neuroni telencefalici embrionali (29). PCSK9 gioca un ruolo centrale nella regolazione dell'omeostasi del

Farmaco	Meccanismo	Principale effetto negli HoFH	Eventi avversi	Commenti
Lomitapide	Ridotta secrezione di lipoproteine contenenti ApoB da parte del fegato tramite l'inibizione di MTP	Riduzione di: LDL-C (50%) ApoB (49%) TG (45%)	Steatosi epatica Disturbi gastrointestinali Incremento degli indici di funzionalità epatica	Approvazione da FDA ed EMA per la HoFH. Disponibile in Italia per i pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva in aggiunta alla terapia ipolipemizzante convenzionale o nell'ipercolesterolemia primitiva nei pazienti intolleranti alla terapia ipolipemizzante standard
Inibitori di PCSK9	Inibizione di PCSK9 mediante MAb	Riduzione di LDL-C (20%-30%)	Reazioni sul sito di iniezione Sintomi simil-influenzali	In Italia, Evolocumab è approvato in associazione ad altre terapie ipolipemizzanti negli adulti e negli adolescenti di almeno 12 anni di età con ipercolesterolemia familiare omozigote. Maggiore efficacia nei pazienti HoFH portatori di mutazioni difettive del gene LDLR. Alirocumab non è attualmente approvato per il trattamento della HoFH
Mipomersen	Inibizione della sintesi di ApoB	Riduzione di: LDL-C (20%-50%) TG (variabile) lipoprotein(a) (30%)	Reazioni sul sito di iniezione Sintomi simil-influenzali Incremento degli indici di funzionalità epatica Steatosi epatica	Approvazione da FDA per la HoFH in aggiunta alla terapia ipolipemizzante convenzionale. Non disponibile in Italia
Inclisiran	Inibizione di PCSK9 mediante siRNA	Riduzione di LDL-C (12%-37%)	Reazioni sul sito di iniezione	Trattati 4 pazienti nel corso del "Proof of Concept" trial Orion 2. Programmato studio di fase 3 a braccio unico in aperto
Evinacumab	Inibizione di ANGPTL-3	Riduzione di: LDL-C (~47%) TG (~50%)	Sintomi simil-influenzali	Studio Pilota di fase III. Somministrazione per via endovenosa

Abbreviazioni: ApoB, Apolipoproteina B; HeFH, ipercolesterolemia familiare eterozigote; HoFH, Ipercolesterolemia Familiare omozigote; LDL-C, colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità); HDL-C, colesterolo HDL lipoproteine ad alta densità; MTP, proteina di trasferimento microsomiale di trigliceridi; TG, trigliceridi; LLT, Lipid Lowering Therapy; FDA, Food and Drug Administration; EMA, European Medicines Agency; PCSK9, Pro-proteina convertasi subtilisin-kexine; CETP, proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo; ANGPTL-3, Angiopoietin-like protein 3.

colesterolo inducendo la degradazione endosomiale e lisosomiale di LDL-R (29). Mutazioni con guadagno di funzione a trasmissione autosomica dominante del gene PCSK9 causano ipercolesterolemia familiare (FH) (26), mentre varianti con perdita di funzione sono associate ad ipocolesterolemia con effetto protettivo nei confronti della malattia coronarica (30, 31). Il ruolo chiave di PCSK9 nella degradazione di LDL-R ha indirizzato l'interesse scientifico sullo sviluppo di farmaci per ridurre i livelli di colesterolo LDL. L'uso di anticorpi monoclonali anti-PCSK9 hanno eccezionalmente migliorato la gestione dell'ipercolesterolemia (32). Due anticorpi interamente umanizzati anti-PCSK9, evolocumab ed alirocumab, hanno mostrato di ridurre efficacemente il colesterolo LDL e gli eventi cardiovascolari in diversi gruppi di pazienti (pazienti FH, soggetti non adeguatamente controllati dalla massima dose tollerata di statina ed intolleranti alle statine) (33-35). Lo studio TESLA (Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects With LDL Receptor Abnormalities) è stato disegnato per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di evolocumab nei pazienti HoFH (36). Otto pazienti HoFH con mutazioni null o difettive di LDL-R sono stati arruolati e trattati con evolocumab (420 mg ogni 4 settimane) e dopo 12 settimane di trattamento i pazienti trattati hanno mostrato una riduzione media di LDL-C del 16,5% rispetto al basale. I pazienti che hanno mostrato una maggiore e significativa riduzione di LDL-C (fino al 43,6%) erano portatori di mutazioni difettive nel gene LDLR mentre i pazienti portatori di mutazioni null (pazienti recettore-negativi) non hanno mostrato alcuna riduzione significativa rispetto al basale (36). Ancora più recentemente nello studio in aperto TAUSSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders), Raal et al. hanno riportato una riduzione media di colesterolo LDL del 20,6%, in un gruppo di 106 pazienti HoFH trattati con evolocumab in aggiunta al trattamento ipolipemizzante standard con o senza LDL-afesi (37). Come precedentemente riporta-

to nello studio TESLA i pazienti che hanno mostrato una significativa riduzione di LDL-C erano portatori di mutazioni difettive di LDLR mentre i pazienti portatori di mutazioni recettore-negative ed i pazienti ARH hanno presentato una risposta nulla o inconsistente. Questi risultati suggeriscono che gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 possono essere utili nel ridurre LDL-C in pazienti HoFH portatori di mutazioni difettive del gene LDL-R.

■ MIPOMERSEN

Mipomersen è un inibitore della sintesi dell'apolipoproteina B (apoB) prodotto da Genzyme (Kynamro™, Genzyme, Cambridge, MA) ed approvato dalla FDA US a Gennaio 2013 per il trattamento della HoFH alla dose di 200 mg/settimana per via sottocutanea come terapia aggiuntiva a quella ipolipemizzante convenzionale. Mipomersen, è un oligonucleotide antisense (ASO) di seconda generazione che agisce attraverso il legame con il mRNA di apoB prevenendo così la sua traduzione e la conseguente produzione della proteina ApoB (2, 38). Mipomersen è stato valutato in numerosi studi clinici (fase I, II e III): ha ridotto significativamente apoB, LDL-C e il colesterolo non-HDL, ma ha evidenziato eventi avversi caratterizzati da reazioni sul sito di iniezione anche severe e sintomi simil-influenzali in circa il 70% dei pazienti trattati. Inoltre, molti soggetti hanno mostrato steatosi epatica e gli effetti a lungo termine sono ancora sconosciuti. Per tale motivo dall'Agenzia Medica Europea (EMA) non ha approvato l'utilizzo di Mipomersen in Europa.

■ STRATEGIE FARMACOLOGICHE EMERGENTI PER RIDURRE LDL-C NELLA HoFH5.1 INIBITORE DI ANGPTL-3 (EVINACUMAB)

ANGPTL-3 (Angiopoietin-like protein 3) è una proteina secreta dal fegato che inibisce la lipasi lipoproteica e la lipasi endoteliale, en-

zimi coinvolti nel metabolismo dei trigliceridi e del colesterolo HDL. Studi di randomizzazione mendeliana hanno dimostrato che la riduzione dei livelli di LDL-C associata a varianti di ANGPTL3 è correlata ad una minore prevalenza della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica. L'inibizione di ANGPTL3 con un anticorpo monoclonale umano (evinacumab) può rappresentare una strategia terapeutica innovativa per la riduzione di LDL-C con un meccanismo indipendente da LDLR (39). Sono stati recentemente presentati i dati di uno studio pilota di fase 3, in doppio cieco, controllato con placebo, sull'efficacia e la sicurezza di Evinacumab in pazienti con HoFH: rispetto al placebo, evinacumab ha dimostrato di ridurre del 47,1% i livelli di LDL-C dopo 24 settimane di trattamento con un buon profilo di sicurezza (39). Tuttavia sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia e la sicurezza di evinacumab a lungo termine.

Silenziamento genico di PCSK9 (Inclisiran)

Inclisiran è un oligonucleotide sintetico di RNA a doppio filamento (siRNA) disegnato per silenziare in modo selettivo PCSK9 a livello epatico (40). Studi di fase 1 condotti in volontari sani con livelli plasmatici di LDL-C ≥ 100 mg/dL hanno mostrato che il trattamento con inclisiran per 3 mesi riduce significativamente i livelli di PCSK9 (~70% con dosaggi >300 mg) e LDL-C (~50% con dosaggi >100 mg) (40). Durante il periodo di trattamento non sono stati riportati eventi avversi clinicamente rilevanti. Successivamente, inclisiran è stato testato in pazienti ad altissimo rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria e con livelli di LDL-C >70 mg/dL o >100 mg/dL in assenza di malattia cardiovascolare (41). È interessante sottolineare che la riduzione dei livelli di LDL-C si è mantenuta fino a 240 giorni dopo la prima somministrazione del farmaco (41). Lo studio ORION-2 (studio pilota multicentrico di fase 3, in aperto, a braccio singolo) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di inclisiran nei pazienti HoFH in ag-

giunta alla massima dose tollerata di terapia ipolipemizzante (statina/ezetimibe): si è assistito ad una riduzione media di LDL-C di circa il 30% (42). Inclisiran è attualmente in attivo sviluppo clinico. Sono stati recentemente pubblicati i dati relativi a studi di fase 3 su inclisiran (ORION-9, ORION-10, ORION-11) (39) che hanno mostrato come inclisiran riduca del 55% i valori di LDL-C in soggetti HeFH o con equivalenti di rischio cardiovascolare, mantenendo la sua efficacia con un regime posologico di 2 somministrazioni all'anno rispetto alle 12-16 somministrazioni annue degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 o la somministrazione giornaliera di altri farmaci ipolipemizzanti. Una differenza importante di inclisiran rispetto agli anticorpi monoclonali è che il farmaco riduce sia i livelli circolanti che quelli intracellulari (epatici) di PCSK9; l'effetto sui livelli intracellulari potrebbe contribuire a migliorare l'efficacia ma potrebbe anche smascherare effetti inattesi legati al blocco di PCSK9. Gli studi in corso saranno cruciali per rispondere a tali quesiti.

■ LOMITAPIDE

Lomitapide è un inibitore selettivo della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi recentemente autorizzato dalle autorità internazionali regolatorie come terapia aggiuntiva alla dieta ipolipidica e al trattamento ipolipemizzante convenzionale per il trattamento dei pazienti adulti affetti da HoFH. Rappresenta un farmaco innovativo approvato nel dicembre 2012 dalla FDA US come Juxtapid e a luglio 2013 dall'Agenzia Europea per la Valutazione dei Prodotti Medicinali (EMA) come Lojuxta (11). MTP (proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi) è una proteina coinvolta nel trasferimento intracellulare dei lipidi richiesti per l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) nel fegato e dei chilomicroni (CM) nell'intestino (*Figura 1*). Il suo ruolo è stato chiarito dagli studi sulla abetalipo-

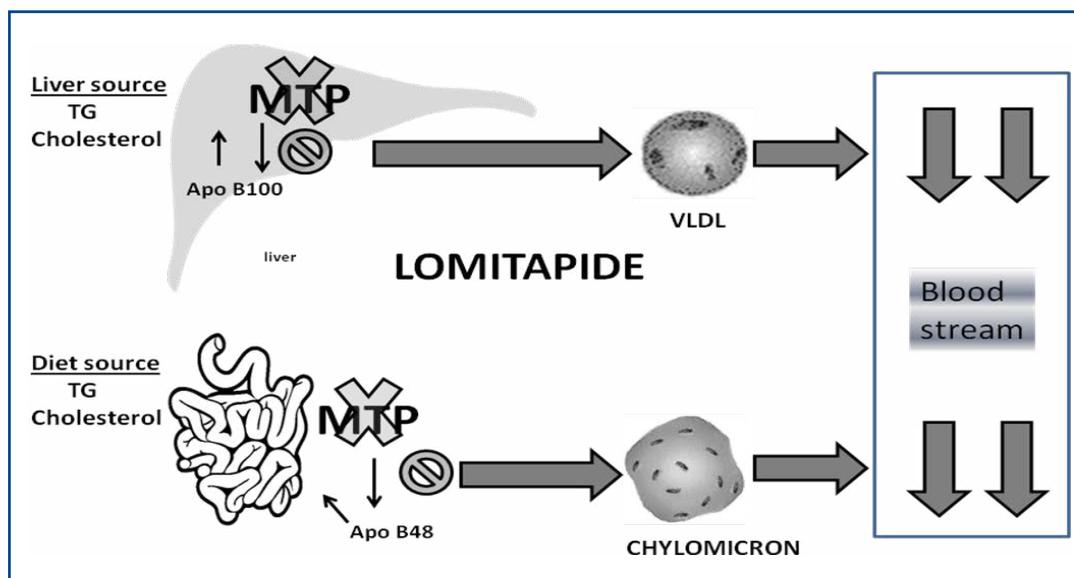


FIGURA 1 • Rappresentazione schematica dei meccanismi d'azione della Lomitapide. La proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) è localizzata nel reticolo endoplasmatico degli epatociti e degli enterociti dove è necessaria per l'assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti apoB sia nel fegato che nell'intestino. La Lomitapide è una piccola molecola che inibisce MTP e di conseguenza reduce la sintesi e la secrezione di chilomicroni e VLDL riducendo così i livelli plasmatici di LDL-C.

proteinemia, una malattia ereditaria rara caratterizzata dalla assenza di lipoproteine contenenti ApoB (VLDL e CM), accumulo di grassi nel fegato e nell'intestino associati a malassorbimento dei grassi, steatorrea e vitamine liposolubili (12). Il deficit delle vitamine A ed E è responsabile di neuropatie periferiche, degenerazione spinale-cerebellare e retinite pigmentosa e quindi la supplementazione di vitamine liposolubili in questa rara malattia è altamente raccomandata (12, 43). L'inibizione di MTP è emerso come possibile approccio per ridurre i livelli lipidici plasmatici attraverso l'inibizione dell'assemblaggio e secrezione delle VLDL e dei chilomicroni. Studi *in vitro* in cellule HepG2 hanno evidenziato una riduzione della secrezione di lipoproteine dopo trattamento con lomitapide (44). Queste osservazioni preliminari hanno suggerito che l'inibizione di MTP può rappresentare un eccellente candidato per la riduzione dei livelli di LDL-C in modo indipendente dalla via metabolica di LDL-R (45, 46). D'altra parte però l'inibizione di MTP nell'intestino può indurre problemi gastrointestinali come

diarrea e steatorrea (47). L'efficacia e la sicurezza di lomitapide sono stati valutati in uno studio di fase III, a singolo braccio, in aperto in pazienti HoFH, che sono stati trattati con graduali incrementi di dose di lomitapide "on top" alla terapia ipolipemizzante già praticata (inclusa l'afesi) (48). Lomitapide ha significativamente ridotto i livelli di LDL-C (il 50% di riduzione di LDL-C dopo 26 settimane di trattamento in 23 HoFH che hanno completato lo studio). Un sottogruppo di questi pazienti (19 su 23) hanno proseguito nello studio di estensione ed è stata confermata l'efficacia associata a una buona tollerabilità e profilo di sicurezza (49). Di nota, i livelli di proteina C reattiva ad alta sensibilità si sono ridotti progressivamente di circa il 60% per tutta la durata dello studio. Recentemente un'esperienza clinica di "real-world" in Italia ha confermato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con lomitapide in 15 pazienti HoFH seguiti in diversi Centri Italiani per lo studio delle dislipidemie (50). L'aggiunta di lomitapide alla terapia ipolipemizzante convenzionale ad un dosaggio più basso che nello

studio di fase III (19 mg/die) ha ridotto i livelli di LDL-C del $68,2 \pm 24,8\%$ e ha consentito nel 60% dei pazienti di raggiungere valori di LDL-C <100 mg/dl e nel 46,6% <70 mg/dl (51). Inoltre, durante il periodo di follow-up, 8 pazienti su 10 che praticavano la LDL-afesi (80%) hanno potuto sospendere tale trattamento. È importante notare che la riduzione di LDL-C non si correla con il genotipo suggerendo che lomitapide può essere usata in tutti i pazienti HoFH (50). Simili risultati di efficacia e sicurezza derivano da due ulteriori studi clinici di “real world” condotti rispettivamente in Italia e in Giappone (4, 51). Eventi avversi comuni della lomitapide sono disturbi gastrointestinali (GI) come nausea, vomito, crampi addominali, diarrea, che diventano progressivamente meno frequenti in termini di severità e di intensità dopo la fase di incremento della dose del farmaco e con l’aderenza alla dieta ipolipidica ($<20\%$ dell’apporto calorico giornaliero derivante dai grassi) e la supplementazione di 400 UI di vitamina E e acidi grassi essenziali (200 mg acido linoleico, 110 mg acido eicosapentaenoico (EPA), 210 mg acido alfa linoleico (ALA) e 80 mg acido docosaesaenoico (DHA). In alcuni casi la riduzione di dose di lomitapide rappresenta una valida strategia per mantenere un ragionevole equilibrio tra efficacia e sicurezza (52-54). Il trattamento con lomitapide può inoltre causare steatosi epatica e/o incremento delle transaminasi (55, 56). Gli effetti del trattamento a lungo termine con lomitapide sulla possibile evoluzione della steatosi epatica in steatoepatite/fibrosi e potenzialmente in cirrosi sono ancora sconosciuti (54, 55) e necessitano di una attenta valutazione in studi post-marketing (57-59). La lomitapide è metabolizzata in massima parte nel fegato tramite il citocromo P-450 (CYP) isoenzima 3A4 e l’aggiustamento della dose è necessaria quando è somministrata contemporaneamente a substrati del CYP3A4 come le statine (atorvastatina e simvastatina) o warfarin. La dose iniziale raccomandata è 5 mg una volta al giorno seguita da un incremento della

dose (fino a 60 mg) in base alla efficacia e tollerabilità. Lomitapide non è raccomandata in gravidanza e pertanto viene raccomandata l’uso della contraccezione nelle pazienti HoFH in età fertile (52, 57).

Sebbene l’efficacia e la sicurezza di lomitapide siano ben documentate, pochi dati esistono sugli *outcomes* cardiovascolari a lungo termine e sull’impatto sulla sopravvivenza. Una recente analisi derivante da studi osservazionali e di intervento su 149 pazienti HoFH Sudafricani ha mostrato i benefici della terapia con lomitapide in aggiunta alla terapia ipolipemizzante convenzionale in soggetti HoFH in termini di sopravvivenza e di riduzione di rischio di eventi cardiovascolari maggiori (MACEs) (60).

In base ai dati di efficacia e sicurezza disponibili, la lomitapide può essere considerata un farmaco di prima linea sia nel trattamento delle forme autosomiche dominanti che di quelle recessive di HoFH in aggiunta al trattamento ipolipemizzante massimale e/o alla LDL-afesi.

■ LOWER: UN REGISTRO DELLA LOMITAPIDE

Recentemente è stato ritenuto necessario acquisire informazioni sui pazienti HoFH trattati con lomitapide nella pratica clinica quotidiana. Le informazioni acquisite possono aiutare a valutare l’efficacia e la sicurezza a lungo termine della lomitapide, gli eventuali *outcomes* su eventuali gravidanze e attuare pertanto interventi indirizzati a ridurre potenziali rischi derivanti dal trattamento (11). Al fine di raggiungere questi obiettivi, le autorità internazionali regolatorie del farmaco hanno richiesto l’istituzione di un registro dei soggetti trattati con lomitapide. In Europa, Aegerion Pharmaceuticals ha istituito il registro LOWER (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02135705) che sta rendendo disponibili dati di efficacia e sicurezza a lungo termine nella pratica clinica, facilitando così l’approccio a pazienti HoFH. L’analisi dei dati relativi ai primi 5 anni (dall’istituzione del registro al febbraio 2019) conferma l’ef-

ficacia di lomitapide utilizzando dosaggi più bassi rispetto al trial di Fase III (Dose mediana: 10 mg vs 40 mg) [61]. Inoltre non sono stati segnalati eventi avversi inattesi e l'incidenza di SAE (eventi avversi seri) e di ipertransaminasemia è stata più bassa del trial di Fase III [61]. Un sottostudio del LOWER (CAPTURE - Effects of Lomitapide on Carotid and Aortic Atherosclerosis in Patients Treated with Lomitapide in Usual Care) sta valutando l'efficacia della lomitapide sugli *outcomes* vascolari come la riduzione e/o la stabilizzazione delle placche aterosclerotiche carotidee ed aortiche (11). Un registro indipendente è stato anche istituito per valutare gli effetti della lomitapide in donne che vanno incontro a una gravidanza durante il trattamento. A tal proposito, il Registro di Esposizione alla Gravidanza - Pregnancy Exposure Registry (PER) ha lo scopo di valutare le gravidanze in donne che hanno assunto lomitapide nei 30 giorni precedenti la positività al test di gravidanza e durante la gravidanza stessa (11).

■ LA LOMITAPIDE E VARIANTI GENICHE DI MTP

Nella pratica clinica, i pazienti HoFH trattati con lomitapide in aggiunta alla terapia ipolipemizzante standard, inclusa l'aferesi, mostrano una risposta variabile alla terapia. È stato dimostrato che alcuni pazienti con risposta più marcata (iper-responders) possono ottenere una riduzione maggiore di LDL-C rispetto agli altri (ipo-responders) (>50% vs <50% di riduzione di LDL-C). Recentemente Kolovou et al. hanno suggerito un possibile ruolo di varianti geniche di MTP (single nucleotide polymorphisms - SNPs) nella risposta al trattamento con lomitapide (59, 62). Sono state identificate 36 diverse varianti tramite sequenziamento diretto dei 26 esoni e delle regioni non codificanti del gene MTP. I soggetti iper-responders condividono sei SNPs di MTP, che non sono presenti negli ipo-responders. È stato ipotizzato che gli SNPs del gene MTP possano modulare le funzioni della proteina MTP attraverso

interazioni tra gene ed ambiente e/o gene-gene (62). Questa ipotesi potrebbe spiegare la variabilità della risposta alla terapia con lomitapide e potrebbe fornire informazioni sui pazienti che meglio beneficerebbero del trattamento con lomitapide. Ulteriori dati sono comunque necessari per supportare questa ipotesi (62).

■ CONSIDERAZIONI FINALI

Lomitapide è stata approvata a dicembre 2012 dalla FDA US e dall'EMA come nuovo farmaco per il trattamento degli adulti HoFH e come terapia aggiuntiva alla terapia ipolipemizzante standard. È disponibile in U.S.A. solo attraverso un programma chiamato "Juxtapid Risk Evaluation and Mitigation Strategy" (REMS). In Europa, lomitapide è distribuita da Amryt Pharma in accordo a Aegerion Pharmaceuticals e segue le normative di rimborso per ciascuna entità nazionale. In Italia è un farmaco approvato per il trattamento dei soggetti adulti con HoFH in aggiunta alla terapia ipolipemizzante convenzionale.

L'efficacia e tollerabilità di lomitapide sono state ampiamente documentate ma è necessaria una attenta valutazione a lungo termine della sicurezza. Mentre l'intensità dei disturbi gastrointestinali si riducono progressivamente con la titolazione della dose e all'aderenza alla dieta ipolipidica, la steatosi epatica e la sua eventuale progressione verso stadi più avanzati di malattia quali steatoepatite, fibrosi e/o cirrosi non deve essere sottovalutata nella gestione a lungo termine dei pazienti trattati con lomitapide farmaco. Gli studi post-marketing come i registri LOWER e REMS saranno utili nella valutazione degli *outcomes* a lungo termine. L'uso di lomitapide in gravidanza e durante l'allattamento è ancora in corso di valutazione. I dati provenienti dal registro PER potranno rispondere a domande riguardanti questa tematica. Ad oggi lomitapide non ha ancora indicazione di utilizzo nella popolazione HoFH pediatrica. La disponibilità di dati clinici e la valutazione di efficacia, sicurezza, tollerabilità e *out-*

comes clinici nei bambini con HoFH provengono da esperienze di pratica clinica “nel mondo reale” già pubblicate [63-65] e dovranno essere implementate dai futuri risultati di uno studio internazionale multicentrico di fase 3 già attivo. Probabilmente l’uso di lomitapide nei bambini dovrebbe essere considerato superando le limitazioni all’uso derivanti dall’età al fine di impattare sulla prevenzione delle complicanze cardiovascolari precoci che possono derivare dalla indisponibilità di efficaci trattamenti ipolipemizzanti. Un altro interessante argomento di discussione è la recente osservazione che SNPs di MTP possono influenzare la risposta al trattamento con lomitapide. Questa ipotesi potrebbe essere meglio analizzata estendendo lo studio ad un gruppo più numeroso di HoFH. In questo modo la decisione terapeutica dei clinici potrebbe essere facilitata nella selezione dei pazienti da trattare con lomitapide.

In conclusione, la terapia ipolipemizzante convenzionale per il trattamento della HoFH rappresenta una sfida. Sulla scorta dei dati disponibili, lomitapide rappresenta un trattamento aggiuntivo efficace e sicuro per la gestione dei pazienti HoFH. Sono necessari ulteriori dati sulla sicurezza a lungo termine.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJP, Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr. Opin. Lipid.* 2015; 26: 200-209.
2. Hartgers ML, Ray KK, Hovingh GK. New Approaches in Detection and Treatment of Familial Hypercholesterolemia. *Curr. Cardiol. Rep.* 2015; 17: 109.
3. Patel RS, Scopelliti EM, Savelloni J. Therapeutic Management of Familial Hypercholesterolemia: Current and Emerging Drug Therapies. *Pharmacotherapy.* 2015; 35: 1189-1203.
4. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S, Sovrano B, Mesce D, Grossi A, Management of homozygous familial hypercholesterolemia in real-world clinical practice: A report of 7 Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis. *J. Clin. Lipidol.* 2016; 10: 782-789.
5. Pisciotta L, Priore-Oliva C, Pes GM, Bellocchio A, Fresa R, Cantafora A, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis.* 2006; 188: 398-405.
6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2013; 34: 3478-3490a.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2146-2157.
8. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJ, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 560-565.
9. France M. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. *Paediatr. Int. Child. Health.* 2016; 36: 243-247.
10. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, Fasano T, et al. A Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis.* 2013; 227: 342-348.
11. Blom DJ, Fayad ZA, Kastelein JJ, Larrey D, Makris L, Schwamlein C, et al. LOWER investigators. LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: rationale and design. *J. Clin. Lipidol.* 2016; 10: 273-282.
12. Panno MD, Cefalù AB, Aversa MR. Lomitapide: a novel drug for homozygous familial hypercholesterolemia. *Clin. Lipidol.* 2014; 9: 19-32.
13. Davis KA, Miyares MA. Lomitapide: A novel agent for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2014; 71: 1001-1008.
14. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2014; 129: 1022-1032.

15. Averna M, Cefalù AB, Stefanutti C, Di Giacomo S, Sirtor CR, Vigna G. Individual analysis of patients with HoFH participating in a phase 3 trial with lomitapide: The Italian cohort. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016; 26: 36-44.
16. Farnier M, Bruckert E. Severe familial hypercholesterolemia: current and future management. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012; 105: 656-665.
17. Sanchez AP, Cunard R, Ward DM. The selective therapeutic apheresis procedures. *J. Clin. Apher.* 2013; 28: 20-29.
18. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. 1985; 291: 1671-1673.
19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2999-3058.
20. Robinson JG. Management of familial hypercholesterolemia: a review of recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Manag. Care Pharm.* 2013; 19: 139-149.
21. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. International FH Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: 148-172.
22. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation.* 2000; 101: 207-213.
23. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2010; 208: 317-321.
24. Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, Takegoshi T. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am. J. Cardiol.* 1998; 82: 1489-1495.
25. Stefanutti C, Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, Theron Hd, Marais AD, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigators. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia - a post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis.* 2015; 240: 408-414.
26. Thompson, GR. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atherosclerosis.* 2015; 18 (Suppl.): 16-20.
27. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin. Res. Cardiol.* 2012; 7 (Suppl.): 7-14.
28. Thompson GR. HEART-UK LDL Apheresis Working Group: Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2008; 198: 247-255.
29. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 928-933.
30. Fasano T, Cefalù AB, Di Leo E, Noto D, Pollaccia D, Bocchi L, et al. A novel loss of function mutation of PCSK9 gene in white subjects with low-plasma low-density lipoprotein cholesterol. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007; 27: 677-681.
31. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1264-1272.
32. Noto D, Giammanco A, Barbagallo CM, Cefalù AB, Averna MR. Anti-PCSK9 treatment: Is ultra-low LDL always good? *Cardiovasc. Res.* 2018; 114: 1595-1604.
33. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003; 34: 154-156.
34. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of Alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1489-1492.
35. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raai FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1500-1509.
36. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raai FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 2013; 128: 2113-20.
37. Raai FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5: 280-290.

38. Gouni-Berthold I, Berthold HK. Mipomersen and lomitapide: two new drugs for the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2015; 18 (Suppl.): 28-34.
39. Jia X, Al Rifai M, Liu J, Agarwala A, Gulati M, Virani SS. Highlights of studies in cardiovascular disease prevention presented at the 2020 American College of Cardiology Annual Scientific Session. *Curr Atheroscler Rep*. 2020; 22: 32.
40. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, Clausen V, et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*. 2017; 376: 41-51.
41. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1430-1440.
42. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D, Stoekenbroek RM, Wijngaard PLJ, Raal FJ. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation*. 2020; 141: 1829-1831.
43. Hussain MM, Rav P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple Functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2012; 21: 9-14.
44. Golberg CA. Emerging low-density lipoprotein therapies: Microsomal triglyceride transfer protein inhibitors. *J. Clin. Lipidol*. 2013; 7: S16-20.
45. Gordon DA, Jamil H. Progress towards understanding the role of microsomal triglyceride transfer protein in apolipoprotein-B lipoprotein assembly. *Biochim. Biophys. Acta*. 2000; 1486: 72-83.
46. Vuorio A, Tikkanen MJ, Kovanen PT. Inhibition of hepatic microsomal triglyceride transfer protein - a novel therapeutic option for treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Vasc. Health Risk Manag*. 2014; 10: 263-270.
47. Haghpassand M, Wilder D, Moberly JB. Inhibition of apolipoprotein B and triglyceride secretion in human hepatoma cells (HepG2). *J. Lipid. Res*. 1996; 37: 1468-1480.
48. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40-46.
49. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, du Toit Theron H, Sirtori CR, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017; 136: 332-335.
50. D'Erasmo L, Cefalù AB, Noto D, Giammanco A, Averna M, Pintus P, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv. Ther*. 2017; 34: 1200-1210.
51. Harada-Shiba M, Ikewaki K, Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, Yoshida M, et al. Efficacy and safety of Lomitapide in Japanese patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb*. 2017; 24: 402-411.
52. Aegerion Pharmaceuticals. Juxtapid prescribing information. 2015; www.aegerion.com.
53. Berberich AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin. Pharmacother*. 2017; 18: 1261-1268.
54. Cuchel M, Blom DJ, Averna MR. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2014; 15 (Suppl.): 33-45.
55. Won JI, Zhang J, Tecson KM, McCullough P.A. Balancing Low-density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Hepatotoxicity With Lomitapide Mesylate and Mipomersen in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Rev. Cardiovasc. Med*. 2017; 18: 21-28.
56. Sacks FM, Stanesa M, Hegele RA. Progression to hepatitis and fibrosis secondary to lomitapide use-reply. *JAMA Intern. Med*. 2014; 174: 1522-1523.
57. Brown WV, Bramlet DA, Ross JL, Underberg JA. JCL roundtable: Risk evaluation and mitigation strategy. *J. Clin. Lipidol*. 2016; 10: 1288-1129.
58. France M, Rees A, Datta D, Thompson G, Capps N, Ferns G, et al. for HEART UK Medical Scientific and Research Committee. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolemia in the United Kingdom. *Atherosclerosis*. 2016; 255: 128-139.
59. Roeters van Lennep J, Averna M, Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J. Clin. Lipidol*. 2015; 9: 607-617.
60. Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous fa-

- miliar hypercholesterolemia: a modeling analysis. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2017; 1-8.
61. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol* 2020. In Press Journal Pre-Proof Published online: August 18, 2020.
 62. Kolovou GD, Kolovou V, Papadopoulou A, Watts GFJ. MTP Gene Variants and Response to Lomitapide in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J. Atheroscl. Thromb.* 2016; 23: 878-883.
 63. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, Nóvoa FJ, Lund AM, Bogsrud MP, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther.* 2019; 36: 1786-1811.
 64. Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ, Santos RD. Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *Journal of Clinical Lipidology.* 2019; 13: 397-401.
 65. Kolovou G, Tsoutsinos A, Mastorakou I, Mavrogeni S, Hatzigeorgiou G. Xanthomas Regression in an 8-Year-Old Boy Treated With Lomitapide. *JACC: Case Reports.* 2019; 1: 414-416.

Le complicanze cardiovascolari nella HoFH Il punto di vista del cardiologo

Paolo Calabrò, Felice Gragnano, Elisabetta Moscarella, Fabio Fimiani, Arturo Cesaro
Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta, Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

■ INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara, potenzialmente pericolosa per la vita, e caratterizzata clinicamente da livelli di colesterolo plasmatico particolarmente elevati, in genere >13 mmol/L (>500 mg/dL), xantomi cutanei estesi, ed un severo coinvolgimento del sistema cardiovascolare, con patologia aterosclerotica precoce e rapidamente progressiva (1). Studi preclinici sui fibroblasti di pazienti con HoFH hanno mostrato un severo difetto nella capacità di legare e internalizzare le particelle di colesterolo LDL, difetto causato da mutazioni su entrambi gli alleli del gene che codifica per il recettore delle LDL (LDLR) (1). Mutazioni in altri geni, *APOB*, *PCSK9* e *LDLRAP1*, possono essere causa di HoFH (2). È importante ricordare che mutazioni in *LDLRAP1* sono causa di una forma recessiva (Autosomal Recessive Hypercholesterolemia - ARH) (3). Le manifestazioni cliniche della HoFH sono eterogenee e si basano sull'attività residua del recettore delle LDL (recettore-negativa [$<5\%$] versus recettore-difettiva [$>5-35\%$]) (4). L'attività recettoriale di *LDLR* residua variabile è responsabile di una ampia variabilità di livelli plasmatici di LDL-C e di manifestazioni cliniche cardiovascolari (4, 5). In assenza di te-

rapia medica, la maggior parte dei pazienti presenta livelli di LDL-C marcatamente elevati e sviluppa un'aterosclerosi severa in età giovanile - di solito prima dei 20 anni di età - con un'età media di circa 30 anni (1). Per questo motivo, gli obiettivi primari nella gestione di questi pazienti sono la prevenzione della malattia aterosclerotica, mediante la riduzione precoce e drastica dell'ipercolesterolemia, e la diagnosi tempestiva delle complicanze, con particolare attenzione alla patologia coronarica ed aortica (6). In una percentuale rilevante di casi, l'HoFH viene diagnosticata tardivamente, sottolineando la necessità di migliorare la diagnosi ed ottimizzare il trattamento fin dall'infanzia.

■ LA DIAGNOSI DI HOFH

La diagnosi di HoFH può essere fatta sulla base di criteri genetici o clinici. Anche se i test genetici possono fornire una diagnosi definitiva di HoFH, in alcuni pazienti la conferma genetica rimane elusiva, nonostante approfondimenti diagnostici estensivi (2). Per questo motivo, l'HoFH è tradizionalmente diagnosticata sulla base di una concentrazione plasmatica di LDL-C in assenza di terapia medica >13 mmol/L (>500 mg/dL), o di una concentrazione di LDL-C in terapia medica di ≥ 8 mmol/L (≥ 300 mg/dL), in associazione alla presenza di xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni di età, e/o in presenza di

Autore corrispondente

Paolo Calabrò
E-mail: paolo.calabro@unicampania.it

livelli elevati di LDL-C compatibili con una HeFH in entrambi i genitori. In considerazione dell'elevata eterogeneità fenotipica, spiegata almeno in parte dalla profonda eterogeneità genotipica, i livelli di LDL-C non dovrebbero essere l'unico marker diagnostico ed un approccio multidisciplinare alla diagnosi dovrebbe sempre essere implementato nei soggetti con sospetta HoFH (6). La presenza di xantomi cutanei o tuberosi in età pediatrica o giovanile è altamente suggestiva per la diagnosi. L'evidenza di arcus corneae rafforza ulteriormente una diagnosi clinica della patologia. Un'anamnesi familiare approfondita è essenziale per una completa valutazione dei pazienti con HoFH (2), e l'uso di uno screening sistematico "a cascata" offre la possibilità ai genitori di identificare alla nascita bambini affetti da HoFH, permettendo un inizio precoce del trattamento.

■ LA STORIA NATURALE E LE COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DELLA HoFH

La presenza di livelli plasmatici di LDL-C marcatamente elevati fin dalla nascita è alla base delle complicanze cardiovascolari tipi-

che dell'HoFH (2), ed influenza direttamente il deposito di colesterolo nei compartimenti vascolari ed extravascolari, e la gravità del fenotipo cardiovascolare. Nei pazienti con HoFH, alti livelli plasmatici di colesterolo sono rilevabili fin dalla nascita.

Questi livelli di colesterolo portano precocemente a depositi di colesterolo in tendini, tessuti cutanei e apparato cardiovascolare, in particolar modo al livello della radice aortica e della valvola (2). Un recente studio ha dimostrato che l'accumulo di colesterolo inizia fin dalle prime fase durante la formazione dell'aorta fetale con aumento della mortalità associata all'eredità materna di FH causata dalla mutazione V408M del gene LDLR, suggerendo che in utero l'esposizione all'ipercolesterolemia può influenzare la progressione e la gravità della malattia (7). L'aterosclerosi diffusa si verifica in tutti i principali letti arteriosi (coronarico, femorale, iliaco e carotideo) ed è spesso clinicamente significativa già in età giovanile (8). La gravità della aterosclerosi tende ad essere proporzionale all'entità e alla durata dell'esposizione ad elevati livelli di colesterolo LDL, calcolati come cholesterol-year score (9, 10).

Nei pazienti con HoFH, i primi eventi cardio-

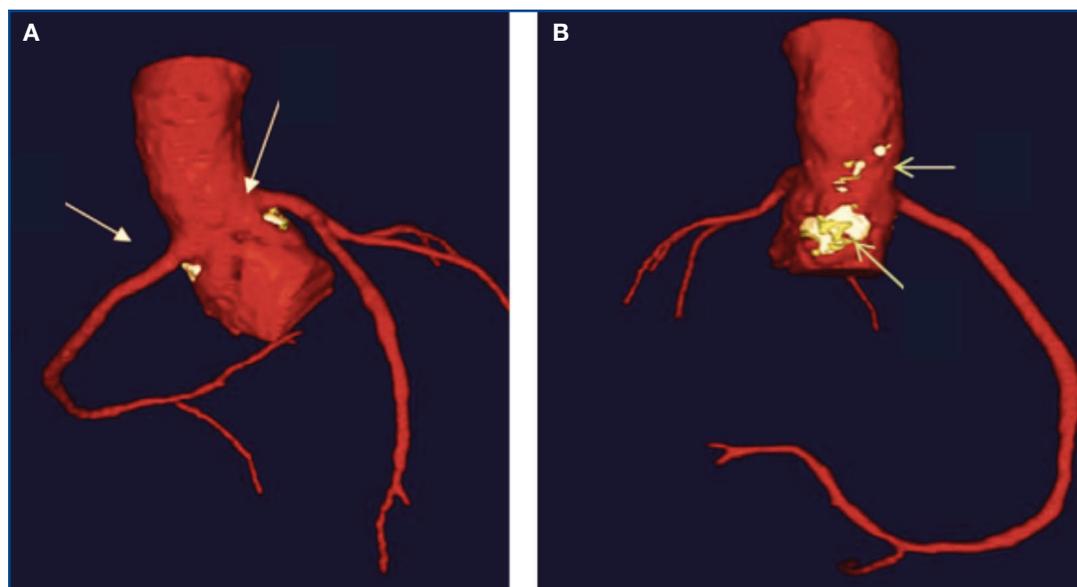


FIGURA 1 • Vista anteriore (A) e posteriore (B) dell'angiografia tomografica computerizzata a 64-detector di un giovane paziente maschio di 15 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote. Le placche sono adiacenti all'origine delle coronarie (frecce) nella vista anteriore.

vascolari manifesti si verificano spesso durante l'adolescenza (2, 11), anche se angina pectoris, infarto del miocardio, e morte improvvisa sono stati riportati anche nella prima infanzia. Sono stati riportati casi di bambini con infarto miocardico acuto, occlusioni coronariche, e morte improvvisa all'età di 4 anni (10), e casi in cui è stato necessario eseguire un intervento di bypass aorto-coronario all'età di 10 anni (7). La patologia si caratterizza per un'aterosclerosi diffusa ed accelerata, che colpisce tipicamente la radice aortica (*Figura 1 e 2*), compromettendo gli osti coronarici, ma anche altri territori, tra cui le carotidi (*Figura 3*), l'aorta discendente e le arterie ileo-femorali e renali (1, 12). Depositi di colesterolo e di calcio, nonché fibrosi tissutale e fenomeni infiammatori della radice e delle cuspidi valvolari aortiche, possono determinare una stenosi aortica sopra-valvolare (1, 12). Sebbene infatti l'arteriosclerosi coronarica multivasale grave (*Figura 4*) sia la causa principale di morte, la stenosi aortica ha dimostrato di essere una delle principali complicanze che mette in serio pericolo la vita dei pazienti con HoFH (13). L'ispessimento delle cuspidi aortiche evolve tipicamente attraverso l'accumulo di lipidi in combinazione con infiltrazione delle cellule infiammatorie, proprio come i cambiamenti istopatologici notati

nelle popolazioni non-FH con stenosi aortica calcifica correlata all'età (10), fino a richiedere un intervento di sostituzione della valvola (13). Un coinvolgimento precoce dell'aorta toracica nella sua porzione ascendente e discendente si osserva di frequente, e si accompagna di solito ad una grave e prematura calcificazione della parete aortica (14). È importante notare come la patologia aortica valvolare e sopra-valvolare possa progredire anche in presenza di livelli di colesterolo LDL relativamente sono ridotti, a causa dello stress emodinamico e della fibrosi progressiva dei territori interessati (12).

In età pediatrica, i primi sintomi e segni sono spesso legati alla stenosi ed al rigurgito aortico. L'angina pectoris, derivante sia dalla riduzione dell'apporto di ossigeno causata dall'arteriosclerosi coronarica che dall'ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro, può verificarsi a qualsiasi età, a seconda della velocità di progressione della malattia e della gravità del fenotipo. I pazienti HoFH LDLR-negativi non sottoposti a trattamento medico raramente sopravvivono oltre la seconda decade di vita; al contrario i pazienti con recettore LDLR difettoso hanno una prognosi migliore, e quasi tutti sviluppano una patologia cardiovascolare conclamata entro i 30 anni d'età.

Lifetime risk assessment

I calcolatori di rischio, come il sistema di calcolo europeo SCORE o il punteggio US Framingham Risk Score non sono appropriati per i soggetti FH, in quanto tali individui sono a rischio notevolmente più elevato a causa di livelli di colesterolo LDL elevati per tutta la vita. Tuttavia, sia che venga diagnosticata clinicamente o attraverso una mutazione causale, non tutti gli individui con FH sviluppano l'aterosclerosi e la malattia coronarica nella stessa misura. Così, come osservato per lo sviluppo di qualsiasi forma di coronaropatia (15) altri fattori di rischio oltre al colesterolo LDL agiscono per determinare la patologia aterosclerotica, e la valutazione dei fattori di rischio è fondamentale per determinare il rischio ischemico (16). Il concetto del burden cumulativo del colesterolo LDL spie-

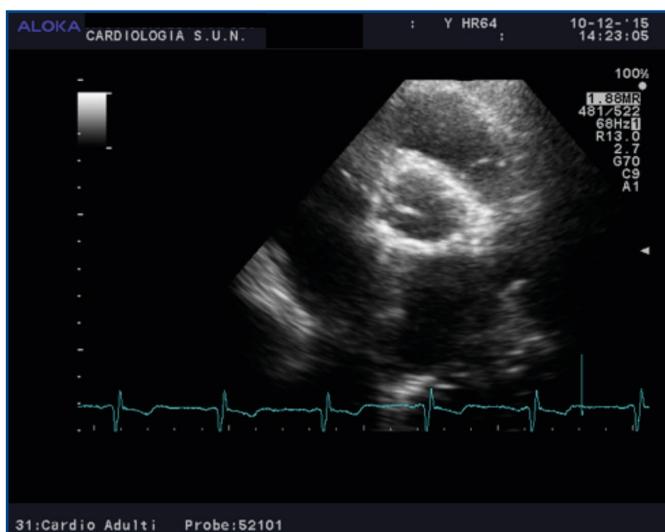


FIGURA 2 • Sclerosi valvolare aortica in paziente con ipercolesterolemia familiare omozigote in proiezione ecocardiografica parasternale short axis.

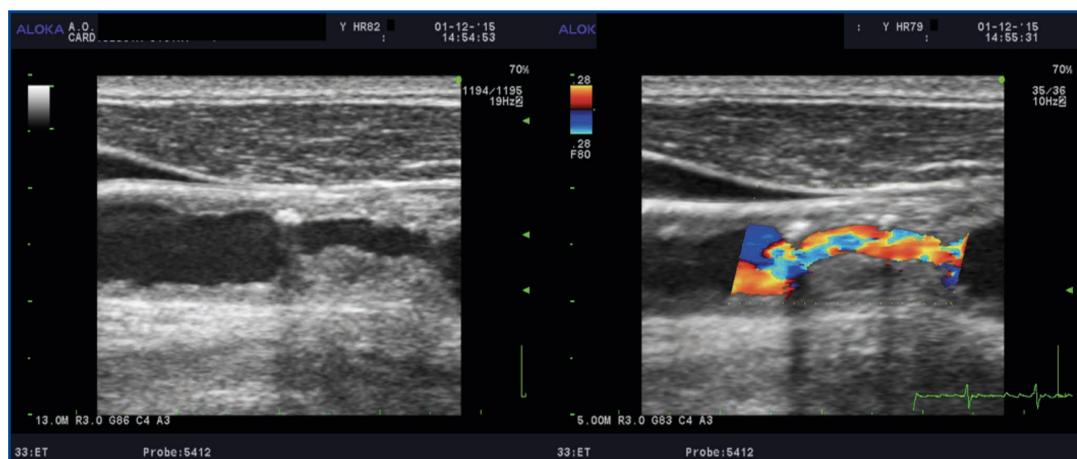


FIGURA 3 • Placca aterosclerotica realizzante stenosi significativa della carotide esterna destra in paziente con ipercolesterolemia familiare omozigote.

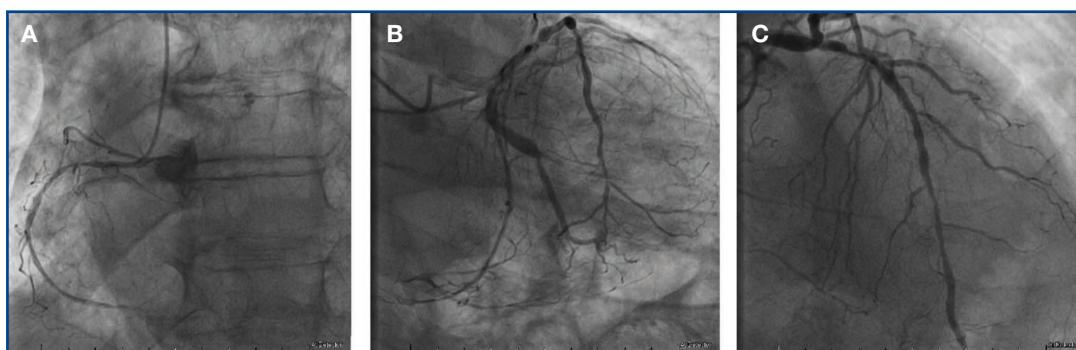


FIGURA 4 • Angiografia coronarica con evidenza di lesioni critiche a livello della coronaria destra (A), della discendente anteriore, e della arteria circonflessa (B, C) in paziente con ipercolesterolemia familiare omozigote.

ga l'importanza di un trattamento precoce. Il carico cumulativo di colesterolo LDL di una persona di 55 anni senza FH è tipicamente 160 mmol (6187 mg), sufficiente per lo sviluppo di malattia coronarica (17). Per un individuo con FH eterozigote, questo stesso carico di colesterolo LDL viene raggiunto entro i 35 anni di età se non trattato, 48 anni se trattato dall'età di 18 anni e 53 se trattato dall'età di 10 anni. Un paziente non trattato con FH omozigote raggiungerà questo livello di LDL all'età di 12,5 anni. La lipoproteina (a) [Lp(a)] può essere particolarmente elevata nei pazienti con diagnosi clinica di FH eterozigote o omozigote (18). La Lp(a) elevata è un fattore di rischio causale noto per le malattie cardiovascolari, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL (19).

Screening dell'aterosclerosi subclinica

In considerazione del rischio estremamente elevato di insorgenza precoce di malattia cardiovascolare aterosclerotica e della sua rapida progressione, nei pazienti con HoFH è importante eseguire uno screening sistematico per le malattie aortiche e coronariche in fase sub-clinica. Tutti i pazienti devono ricevere una valutazione cardiovascolare completa al momento della diagnosi, con una successiva rivalutazione ecocardiografica Doppler di cuore e aorta annuale e, se disponibile, una tomografia computerizzata per angiografia coronarica (CTCA) ogni 5 anni o più di frequente se clinicamente indicato. La calcificazione dell'arteria coronarica è un marker surrogato dell'aterosclerosi, con il calcium score proporzionale al burden atero-

sclerotico e al rischio di malattie cardiovascolari (15).

L'utilizzo di test da sforzo, sebbene non ottimale per la diagnosi di malattia in fase subclinica, può essere utilizzato in caso di accesso limitato alla CTCA o alla risonanza magnetica cardiaca (RM) (20). Il burden aterosclerotico dell'aorta può essere valutato anche mediante risonanza magnetica o ecocardiografia transesofagea (21). I test da sforzo e l'angiografia coronarica invasiva sono indicati in pazienti con sintomi clinici suggestivi di ischemia o malfunzionamento valvolare. Dato l'alto tasso di stenosi coronarica, il rischio di improvvisa morte, e l'incapacità di effettuare correttamente i test da sforzo stress a causa dell'età, l'angiografia coronarica invasiva può essere indicata in età pediatrica nelle forme più severe. In caso di necessità di un trattamento chirurgico della patologia coronarica o aortica, è importante prestare particolare attenzione allo stato della radice aortica, di solito è gravemente compromessa dalla presenza di placche aterosclerotiche e calcificazioni severe. La gestione di questi pazienti deve essere a carico di un team multidisciplinare di esperti, che includa un lipidologo ed un cardiologo clinico, con l'obiettivo di ottimizzare le misure terapeutiche atte a migliorare la qualità di vita e la prognosi dei pazienti.

Strategie terapeutiche nell'HoFH

L'obiettivo terapeutico primario nei pazienti con HoFH, è la drastica e tempestiva riduzione degli elevati livelli plasmatici di LDL-C. Una dieta a basso contenuto di grassi saturi e colesterolo dovrebbe essere raccomandata in tutti i pazienti con HoFH.

Va inoltre incoraggiata un'attività fisica regolare che, in considerazione dell'elevato rischio di patologia coronarica e valvolare aortica, dovrebbe sempre essere preceduta da un'attenta valutazione del coinvolgimento cardiovascolare. In aggiunta ad uno stretto controllo dei livelli di LDL, è fondamentale un trattamento aggressivo anche degli altri fattori di rischio come il fumo, l'ipertensione e il diabete.

■ CONCLUSIONI

L'HoFH è una malattia che a differenza di altre forme di ipercolesterolemia, provoca un'aterosclerosi accelerata in età molto giovane, ed è associata ad una mortalità prematura. L'alterazione genetica primaria della malattia è rappresentata dalla mutazione di entrambi gli alleli del LDLR. Rimane ad oggi fondamentale una maggiore conoscenza e consapevolezza della HoFH, che ne possa favorire un riconoscimento precoce. Una diagnosi tempestiva rappresenta l'unico modo per iniziare precocemente il trattamento ipolipemizzante, composto da statine ad alta intensità in combinazione con ezetimibe, lomitapide, ed inibitori di PCSK9. Ad oggi, il management della HoFH rimane sub-ottimale, e sono necessari ulteriori sforzi al fine di migliorare la gestione ed il trattamento di questi pazienti.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. eds, *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company. 2001: 2863-2913.
2. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2146-2157.
3. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4: 214-225.
4. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C, Cefalù AB, Noto D, Fasano T, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis*. 2013; 227: 342-348.
5. Moorjani S, Roy M, Torres A, Bétard C, Gagné C, Lambert M, et al. Mutations of low-density-lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1993; 341: 1303-1306.

6. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, McCrindle BW, Wieggers SE, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 1438-1443.
7. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15: 413e22.
8. Nemati MH, Astaneh B, Joubeh A. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 57: 94e7.
9. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, et al. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 575e80.
10. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009; 50 (Suppl.): S172e7.
11. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2011; 158: 167.
12. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011; 124: 2202-2207.
13. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012; 223: 262-268.
14. Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A. Hypercholesterolemic valvulopathy: an aspect of malignant atherosclerosis. *Ther Apher Dial.* 2003; 7: 439e43.
15. Koh TW. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia-transesophageal echocardiographic appearances of supra-valvular aortic stenosis. *Echocardiography.* 2005; 22: 859-860.
16. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis.* 2012; 223: 1-68.
17. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van BF, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler.* 2011; 12 (Suppl.): 221-263.
18. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46: 791-803.
19. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, Eriksson M, Fager G, Berglund L, Bondjers G. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 1990; 335: 1360-1363.
20. Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM, Hill SC, Jones EC, Busse MK, et al. Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998; 98: 509-518.
21. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2844-2853.

ARH

Angelo Baldassare Cefalù, Antonina Giammanco

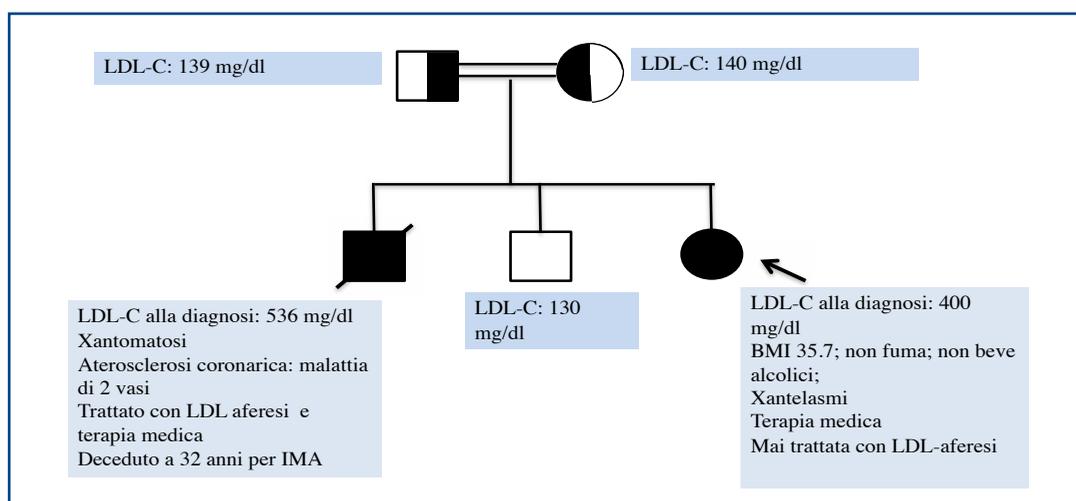
*Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile,
di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università di Palermo*

A.S. è una donna di 48 anni che è stata valutata per la prima volta presso l'ambulatorio delle Ipercolesterolemie Familiari e Dislipidemie Genetiche del Policlinico Universitario di Palermo nel 1992, all'età di 20 anni, in occasione di uno screening a cascata avviato in seguito al riscontro di ipercolesterolemia severa nel fratello maggiore. Genitori consanguinei non presentano alterazioni del profilo lipidico.

Il fratello maggiore con ipercolesterolemia severa (LDL-C=536 mg/dl) e xantomatosi tendinea è deceduto all'età di 32 anni per infarto miocardico acuto (Figura 1). La paziente ha una storia clinica personale muta per eventi cardiovascolari, non fuma, non beve

alcolici. Riferisce una storia di asma allergico ed è portatrice di trait talassemico. All'esame obiettivo presenta xantelasma, obesità (BMI: 35.7) e livelli di LDL-C 400 mg/dl.

L'analisi genetica-molecolare ha permesso di confermare la mutazione *ins432A* del gene *LDLRAP1* (nota come ARH1) in omozigosi già precedentemente identificata nel fratello. A.S. ha intrapreso inizialmente un trattamento ipolipemizzante standard con simvastatina 60 mg/die in associazione ad ezetimibe 10 mg/die; successivamente la simvastatina è stata sostituita con altra statina a più alta efficacia (atorvastatina 40 mg/die) in associazione ad ezetimibe 10 mg/die, con scarso beneficio (valore di LDL-C più basso: 308,2 mg/dl).

**FIGURA 1** • Pedigree della famiglia di A.S.*Autore corrispondente*Angelo Baldassare Cefalù
E-mail: abaldassare.cefalu@unipa.it

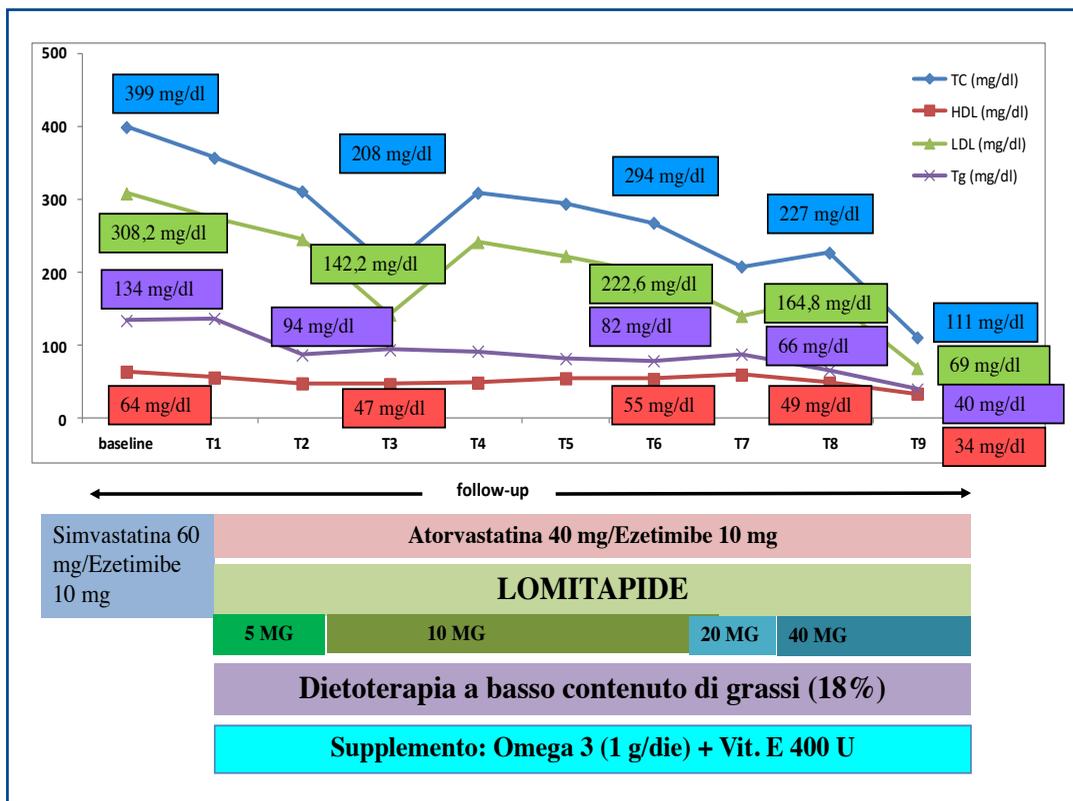


FIGURA 2 • Assetto lipidico in corso di follow-up.

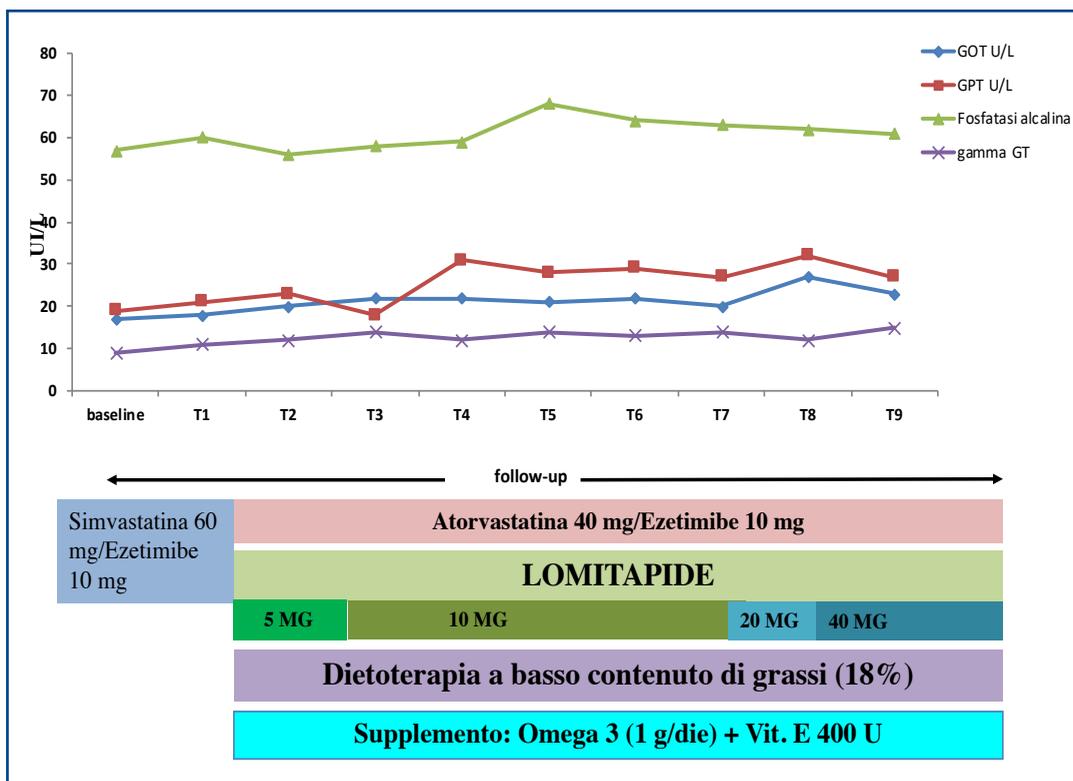


FIGURA 3 • Andamento degli indici funzionalità epatica in corso di terapia con lomitapide.

TABELLA 1 • Tollerabilità gastro-intestinale esibita da A.S.

	Eventi gastrointestinali	AST/ALT	Note
Baseline	Assenti	17/19	
5 mg	Lievi (tensione addominale e qualche episodio di diarrea)	18/21	Scarsa aderenza alle raccomandazioni dietetiche
10 mg (prime 4 settimane di trattamento)	Episodi di diarrea (4-5 scariche al giorno soprattutto dopo pasti ricchi in grassi)	20/23	Scarsa aderenza alle raccomandazioni dietetiche
10 mg (dopo 4 mesi di trattamento)	Occasionale sensazione di tensione addominale	21/23	Ha ridotto il consumo di snacks e in generale di cibi ricchi in grassi (pizza - formaggi)
20 mg	Assenti	19/22	
40 mg	Episodi di diarrea	21/23	Scarsa aderenza alle raccomandazioni dietetiche

La dieta che sta seguendo adesso la paziente:

Colazione: latte, pane, marmellata; Pranzo: pasta con ortaggi o verdure o salsa di pomodoro, frutta; Cena: carne o pesce con verdure, pane e frutta. Ha ridotto le calorie totali

È stata sottoposta ad esami strumentali non invasivi che hanno evidenziato steatosi epatica di grado lieve, aterosclerosi carotidea non stenosante (placche carotidiche bilaterali non emodinamicamente significative) per cui è stata posta indicazione a praticare terapia antiaggregante piastrinica.

Nel 2015, è stata avviata al trattamento con Lomitapide dapprima alla dose di 5 mg/die, poi progressivamente titolata a 40 mg/die in associazione al trattamento ipolipemizzante convenzionale già praticato, alla dietoterapia a basso contenuto di grassi saturi (<18% dell'apporto calorico giornaliero) ed alla supplementazione di omega 3 (EPA e DHA) e vitamina E (Figura 2). Tale trattamento è valso ad una significativa riduzione dei valo-

ri di LDL-C di oltre il 70% rispetto al basale (LDL-C: 69 mg/dl) con un buon profilo di tollerabilità. Gli indici di funzionalità epatica si sono mantenuti nel range di normalità (Figura 3).

Ha lamentato disturbi gastrointestinali lievi (tensione addominale e qualche episodio di diarrea) in occasione di scarsa aderenza alle raccomandazioni dietetiche (Tabella 1). Nel 2016 è stata formulata diagnosi di Diabete mellito di tipo 2 e da allora A.S. è in trattamento con metformina 850 mg TID.

Questo caso clinico descrive l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Lomitapide nella real life in una paziente in prevenzione primaria affetta da ipercolesterolemia familiare omozigote recessiva (ARH).

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'ipercolesterolemia familiare omozigote (homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) usualmente considerata come una malattia rara (un caso su un milione di individui) rappresenta, al contrario, una malattia genetica molto più frequente di quanto si ritenga (1 caso ogni 160.000-300.000 individui). Sebbene le sue caratteristiche fenotipiche (valori molto elevati di LDL-C, xantomatosi, ipercolesterolemia in entrambi i genitori), se ben valutate, la potrebbero rendere facilmente riconoscibile, essa rimane in molti casi non diagnosticata, soprattutto dai medici che operano nell'ambito delle cure primarie.

Questo aspetto è stato ancora una volta messo in evidenza da una indagine della National Lipid Association (NLA) americana che, tra il giugno ed il luglio 2018, ha sottoposto un questionario *ad hoc* a 504 medici di famiglia e specialisti internisti e cardiologi, distribuiti su tutto il territorio degli Stati Uniti, per valutare il loro approccio alla HoFH (1). Il risultato più evidente di questo *survey* è stato rappresentato dal fatto che sebbene circa il 70% dei medici riportava di avere pazienti che, in assenza di terapia mostravano valori molto elevati di LDL-C (>400 mg/dl), la diagnosi di HoFH veniva posta solo da circa il 50% dei medici (tale percentuale si riduceva al 40% tra coloro che seguivano pazienti con LDL-C>300 mg/dl). Ancora più importante appare, inoltre, il dato per cui solo il 24% dei

medici intervistati riferiva di iniziare, in un paziente di sesso maschile con diagnosi di HoFH, la terapia ipocolesterolemizzante prima dei 18 anni di età (tale percentuale si riduceva al 20% nel caso di un paziente donna). Inoltre, tra le terapie scelte, il 60% dei medici riferiva di usare gli inibitori del PCSK9 (iPCSK9), il 13% indirizzava i pazienti alla LDL aferesi e solo l'8% prescriveva statine ad elevata potenza e il 7% lomitapide. Ciò a dimostrare come, anche nel caso di diagnosi di HoFH, le scelte terapeutiche erano in larga parte misure inadeguate e non in linea con le raccomandazioni.

Pertanto molti sforzi si stanno compiendo in diverse parti del mondo per caratterizzare i pazienti con HoFH allo scopo di offrire sempre più informazioni e far crescere la consapevolezza dell'importanza di diagnosticare questa malattia. Di interesse al riguardo è segnalare il lavoro condotto sulle popolazioni dell'America Iberica (popolazioni di lingua spagnole e portoghese e abitante prevalentemente nei paesi dell'America Centrale e in Brasile) (2). In un gruppo di 134 pazienti con HoFH (tra cui 63 bambini di età media di circa 9 anni) individuati in queste aree, la stragrande maggioranza risultavano omozigoti "veri" per mutazioni nel gene codificante il recettore per le LDL (*LDLR*) (cioè mutazioni identiche su entrambi gli alleli). Un'osservazione particolarmente rilevante riportata in questo studio è quella per cui circa il 50% dei bambini con HoFH mostrava segni clinici di patologia cardiovascolare. Tale percentuale appariva solo appena superiore (67%) nel gruppo degli adulti. Ciò indi-

Autore corrispondente

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

ca come molto spesso i pazienti con HoFH arrivano all'età adulta già con una condizione vascolare già compromessa, cosa che rappresenta un serio ostacolo per arrestare la progressione della malattia aterosclerotica.

Come detto in precedenza la HoFH è una condizione che può mettere in serio pericolo la vita del paziente. Se ciò possa avere anche conseguenze sfavorevoli sullo stato psicologico di questi pazienti è poco noto. Uno studio recente prova a rispondere a questo quesito. Tunçel et al. (3) hanno valutato un gruppo di 68 pazienti con HoFH sottoposti a trattamento aferetico mediante l'impiego di questionari validati per l'individuazione di aspetti psicopatologici (SCL-90-R). I tratti psicopatologici più frequenti sono risultati essere rappresentati da atteggiamenti ossessivo-compulsivi, somatizzazione, sensibilità interpersonale e depressione. Come era da attendersi, i pazienti con storia di eventi cardiovascolari mostravano con più frequenza tali disturbi, anche se più precoce era l'evento e minore era la prevalenza di tali disturbi, a indicare forse un migliore adattamento alla condizione clinica. Livelli più elevati di attività fisica si associavano invece ad un minore rischio di disturbi mentali. Nell'insieme questi dati indicano come nella popolazione HoFH, è presente un'alta prevalenza di disturbi psichici che potrebbe in alcuni casi richiedere un opportuno *counseling* psichiatrico.

Sebbene alcune documentate revisioni della letteratura hanno indicato come negli ultimi 30-40 anni la sopravvivenza dei pazienti affetti da HoFH sia notevolmente migliorata, la valutazione dell'efficacia di farmaci ormai consolidati (iPCSK9 e lomitapide) e la ricerca di nuove e più efficaci strategie terapeutiche procede senza sosta. Di recente sono stati pubblicati risultati dello studio ODISSEY HoFH (4). In questo studio a doppio cieco, controllato con placebo, 69 pazienti sono stati randomizzati a ricevere l'anticorpo monoclonale anti-PCSK9 alirocumab, alla dose di 150 mg due volte al mese (n=45) o il placebo (n=24). Alla 12^a settimana di terapia, i livelli della LDL-C nei pazienti che ricevevano ali-

rocumab scendevano da 295 mg/dl a 220 mg/dl, una riduzione pari al 27% (rispetto ad un incremento del LDL-C del 8% osservato nel gruppo placebo). Il trattamento con alirocumab non si associava ad alcun effetto indesiderato. Nello stesso periodo, sono stati anche pubblicati i risultati a lungo termine dello studio TAUSSING (5), nel quale i 106 pazienti con HoFH che ricevevano evolocumab alla dose di 420 mg due volte al mese (oppure una volta al mese a discrezione del ricercatore) mostravano dopo 216 settimane di terapia una riduzione di circa 17% del LDL-C (a partire da livelli basali $329,0 \pm 136,7$ mg/dl). Risultati comparabili sono stati riportati anche in un trial preliminare condotto con inclirisan, un farmaco in grado di inibire la sintesi della proteina PCSK9 mediante la tecnologia del RNA *interference* (6).

Da questi dati appare evidente come la terapia con gli iPCSK9 non rappresenta una soluzione terapeutica pienamente soddisfacente nei pazienti con HoFH (7). Per tale motivo appare importante la continua verifica dell'efficacia, nella normale pratica clinica, di un altro importante farmaco usato nella cura di questi pazienti come la lomitapide. Koloïvou et al. (8) hanno riportato in 12 pazienti con HoFH che l'aggiunta di lomitapide alla terapia ipocolesterolemizzante convenzionale che comprendeva anche la LDL aferesi (n=9), era in grado di determinare un'ulteriore riduzione del 54% nei livelli di LDL-C (a partire da livelli di 288 mg/dl con la terapia convenzionale + LDL aferesi).

Nuovi farmaci per il trattamento della HoFH si stanno affacciando all'orizzonte. In occasione della ultima riunione dell'American College of Cardiology (9) sono stati riportati i risultati di un trial clinico che ha visto l'impiego dell'evinacumab, un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina ANGPTL3. In questo studio, 43 pazienti con HoFH hanno ricevuto l'anticorpo alla dose di 15 mg/kg i.v. e 22 il placebo. I livelli basali di LDL-C erano di 259,5 mg/dl e 246,5 mg/dl, rispettivamente nel gruppo a trattamento e a placebo. Dopo 24 settimane di trattamento, nel gruppo con evinacumab si osservava una ri-

duzione dei livelli di LDL-C del 47,1% in confronto ad un aumento del 1,95% nel gruppo a placebo. Sebbene questi dati richiedono ulteriori conferme, essi rappresentano una interessante prospettiva per immaginare terapie che, anche in associazione, possano consentire un controllo ottimale della LDL-C nei pazienti con HoFH al fine di ridurre l'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Hemphill L, Goldberg A, Hovingh K, Cohen J, Karalis DG. J Recognition and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia by Primary Care Physicians: a Survey from the National Lipid Association. *Gen Intern Med.* 2020; 35: 2225-2227.
2. Alves AC, Alonso R, Diaz-Diaz JL, Medeiros AM, Jannes CE, Merchan A, et al. Phenotypical, clinical, and molecular aspects of adults and children with homozygous familial hypercholesterolemia in Iberoamerica. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020: ATVBAHA120313722. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313722
3. Kuman Tunçel Ö, Kayıkçıoğlu M, Pırıldar Ş, Yılmaz M, Kaynar L, Aktan M, et al. Mental status and physical activity in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A subgroup analysis of a nationwide survey (A-HIT1 registry). *J Clin Lipidol.* 2020; 14: 361-370.e2.
4. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charng MJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 131-142.
5. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 565-574.
6. GK, Lepor NE, Kallend D, Stoekenbroek RM, Wijngaard PLJ, Raal FJ. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation.* 2020; 141: 1829-1831.
7. Thompson GR. PCSK9 inhibitors for homozygous familial hypercholesterolemia: useful but seldom sufficient. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 143-145.
8. 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.* 2020; 27: 157-165.
9. Jia X, Al Rifai M, Liu J, Agarwala A, Gulati M, Virani SS. Highlights of studies in cardiovascular disease prevention presented at the 2020 American College of Cardiology Annual Scientific Session. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22: 32.

L'uso clinico di Lomitapide

Risultati di una indagine conoscitiva tra i Clinici con esperienza sul farmaco

Board Editoriale

Il Board editoriale di HoFH Today, ha condotto una indagine mediante questionario sui problemi relativi all'uso clinico di lomitapide. Il questionario prevedeva le seguenti domande:

- 1 Cosa pensi della diagnosi clinica e genetica e sulle forme genetiche che identificano l'HoFH? (Figura 1)**
- 2 Utilizzo di lomitapide e PCSK9i. In associazione? In sequenza? Quale sequenza? (Figura 2)**
- 3 Come gestire i pazienti con diagnosi genetica di eterozigosi semplice e non responder ai PCSK9i? (Figura 3)**
- 4 È necessario utilizzare la lomitapide in associazione alle statine? Come gestire i pazienti intolleranti? (Figura 4)**
- 5 Lomitapide e aferesi. Meglio in associazione o in alternativa (Figura 5)**
- 6 Quali sono le difficoltà di accesso al farmaco? (Figura 6)**
- 7 Quali problemi clinici sono correlati al trattamento (Figura 7)**
- 8 Qual è la persistenza alla terapia? (Figura 8)**

Nelle figure da 1 a 8 sono riportate le risposte con le frequenze relative. È interessante notare come fatta eccezione per le risposte alle domande n. 1, 7 ed 8, che fanno registrare una buona concordanza da parte dei Clinici, per le altre 5 domande c'è una grande dispersione delle risposte.

Crediamo che questo risultato meriti un di-

battito e per questo vi invitiamo a mandare i vostri commenti alla seguente mail maurizio.averna@unipa.it. Tali contributi, per una condivisione fattiva, verranno pubblicati nel n. 2 di HoFH nello spazio "Focus On".

Un ringraziamento a tutti coloro che hanno partecipato alla indagine.

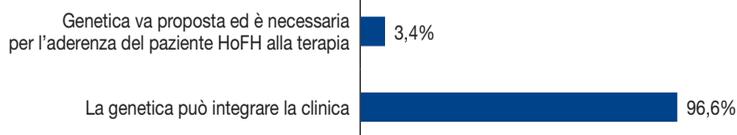


FIGURA 1

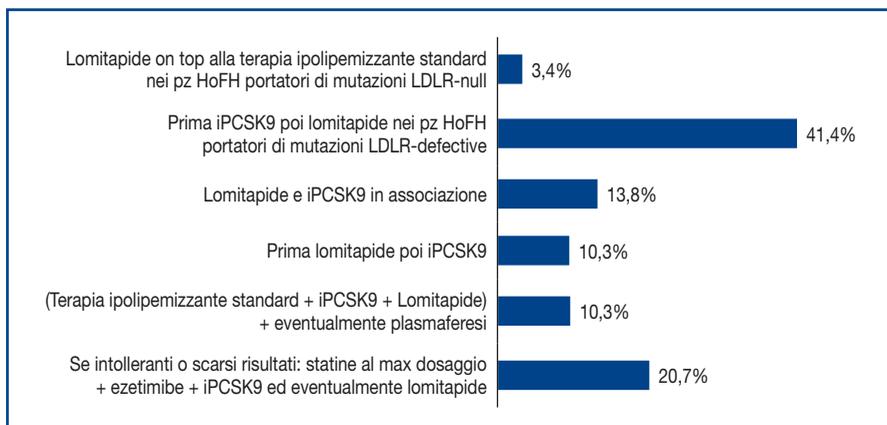


FIGURA 2

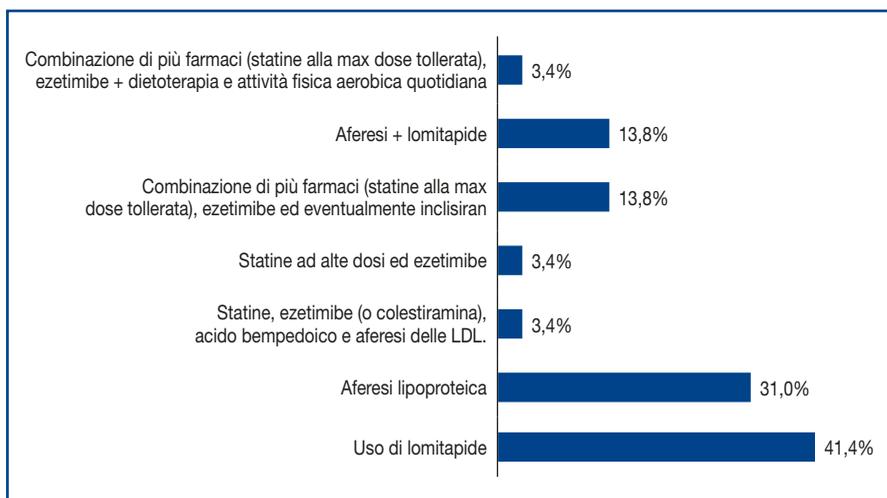


FIGURA 3

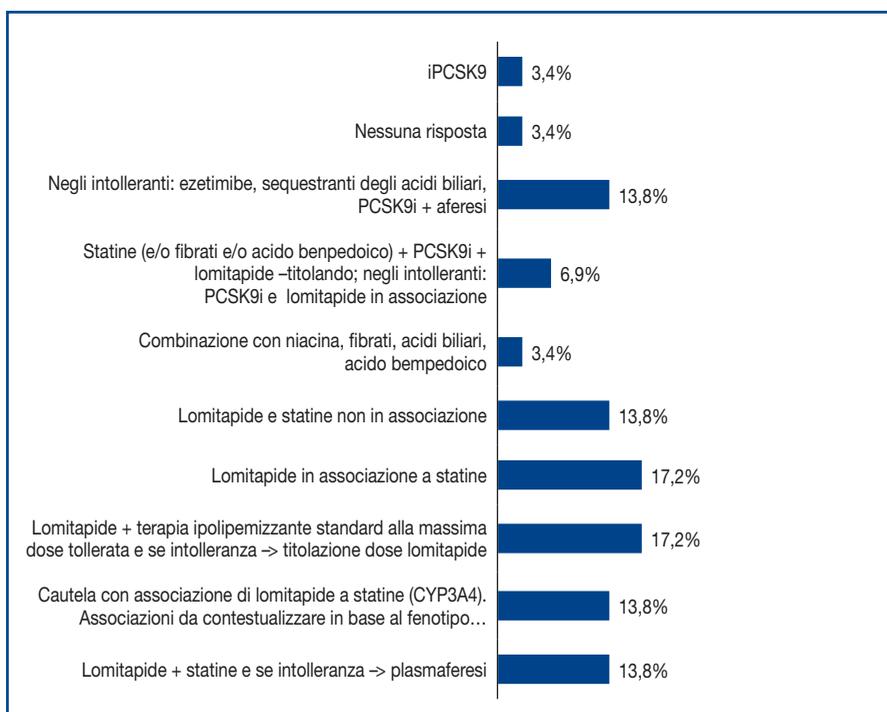


FIGURA 4

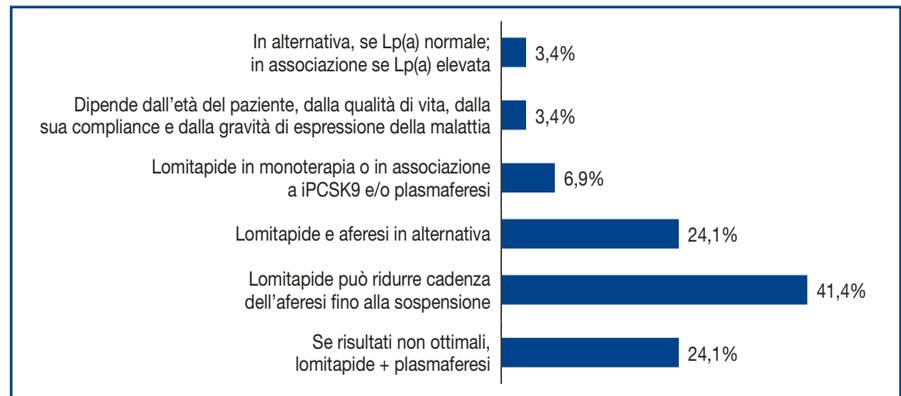


FIGURA 5

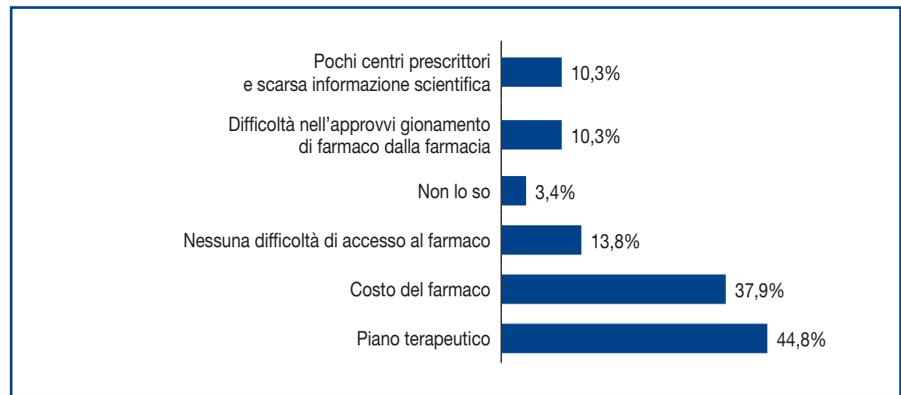


FIGURA 6

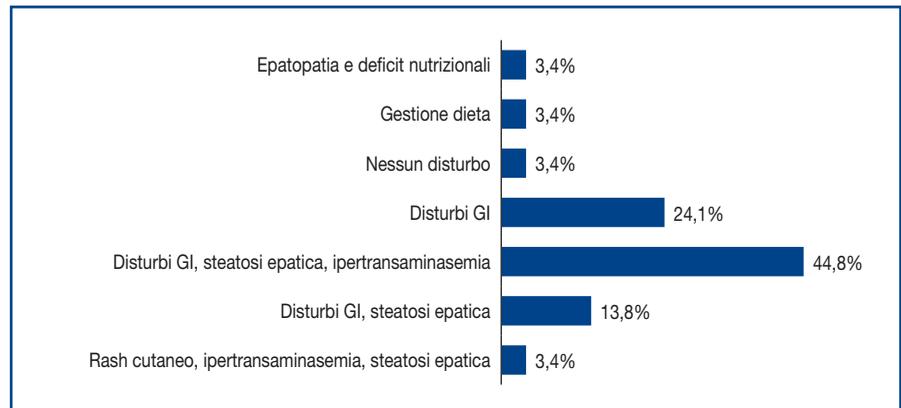


FIGURA 7

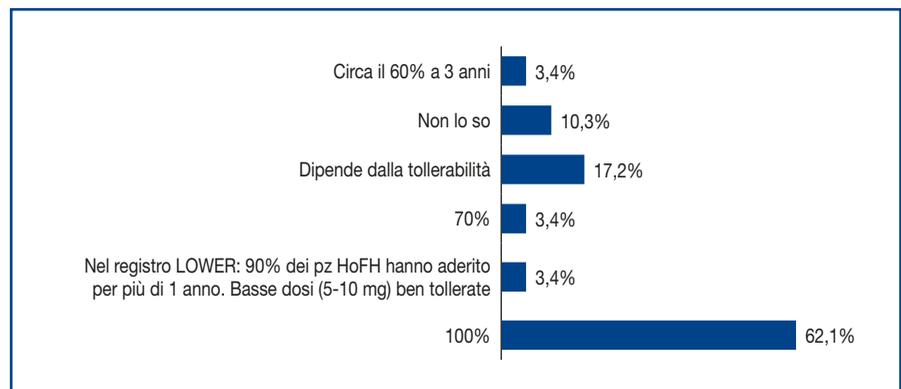


FIGURA 8

HoFH per immagini



Mutazione in omozigosi del recettore delle LDL (p.Gly549Asp), stenosi critica della coronaria sinistra e destra, morte improvvisa all'età di 7 anni.



EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia