

Efficacia del trattamento a lungo termine con lomitapide nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare recessiva (ARH)

Maurizio Averna, Antonina Giammanco

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-infantile, di Medicina Interna e Specialistica di eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE)

L'ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH) è un raro disordine del metabolismo lipoproteico causato da varianti patogeniche nel gene LDLRAP1. L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) nella sua variante recessiva (definita anche con l'acronimo ARH, autosomal recessive hypercholesterolemia) è una malattia ereditaria del metabolismo lipidico che causa un aumento molto grave della colesterolemia totale e di quella trasportata dalle lipoproteine a bassa densità (LDL-C). Come indicato dal suo nome, essa si trasmette in modo autosomico recessivo ed è determinata dalla presenza di mutazioni in omozigosi nel gene che codifica per la proteina LDLRAP1. La Lomitapide sta emergendo come terapia efficace nell'HoFH classica, ma pochi dati sono disponibili per l'ARH.

Recentemente sono stati pubblicati i dati della sub-analisi eseguita nell'ambito dello studio "Pan-European Lomitapide Study" condotto da D'Erasmus et al. che ha evidenziato e puntualizzato l'efficacia e la sicurezza di lomitapide anche nei pazienti ARH.

I risultati della presente analisi hanno confermato, nell'ambito di oltre tre anni di trattamento, l'efficacia e il profilo di sicurezza ras-

sicurante della lomitapide nei pazienti affetti da ARH. Infatti l'aggiunta di lomitapide alla terapia ipolipemizzante standard ha consentito una riduzione fino al 70% di LDL-C rispetto al valore basale. Inoltre, in questi pazienti, nel corso dell'esposizione alla lomitapide, i test di funzionalità epatica e quelli indicativi di fibrosi epatica non hanno mostrato variazioni significative.

I pazienti ARH arruolati in questo studio hanno mostrato alcune differenze rispetto a quelli precedentemente descritti (1). A questo riguardo è interessante notare come nella coorte dello studio Pan-Europeo (2) sia stato osservato che i pazienti affetti da ARH abbiano mostrato un indice di massa corporea (BMI) più elevato rispetto ai pazienti affetti da FH omozigote null/null ($28,9 \pm 6,6$ vs $23,6 \pm 4,2$ rispettivamente), indipendentemente da età e genere. I dati di questa sotto-analisi confermano quelli precedentemente riportati sull'efficacia della lomitapide nei sei pazienti inclusi nello studio precedentemente condotto (1) dimostrando in tal modo che la lomitapide riduca fino a circa l'80% i livelli plasmatici di LDL-C rispetto ai valori basali con una media di dosaggio di circa 20 mg/die. Nel presente studio, sono stati inclusi dati più a lungo termine sull'efficacia e la sicurezza dell'uso di lomitapide nell'ARH rispetto ai dati precedentemente pubblicati,

Autore corrispondente

Maurizio Averna
E-mail: maurizio.averna@unipa.it

aggiungendo così informazioni sulla sicurezza epatica che mancava nella precedente osservazione. Inoltre, tutti i pazienti inclusi nello studio precedente provenivano dall'Italia. In questa raccolta, sono state anche recuperate informazioni su due ulteriori pazienti affetti da ARH trattati al di fuori dell'Italia: uno proveniente dalla Germania e un altro dai Paesi Bassi. C'è da notare che la dose di 10 mg/die di lomitapide riportata in questo studio è diversa da quella precedentemente riportata (1). Questa discrepanza può essere spiegata, almeno parzialmente, considerando che i due gruppi di pazienti ARH sono differenti. Infatti solo quattro hanno partecipato ad entrambi gli studi e due di questi sono stati arruolati nello studio di fase 3, in cui è stata eseguita la titolazione da 5 a 60 mg/die di lomitapide. Rispetto a quanto osservato nei pazienti HoFH (2, 3) questo studio ha mostrato un'ampia variabilità di risposta alla terapia ipolipemizzante, che risulta difficile da spiegare. Nella coorte Pan-Europea variazioni di LDL-C sono state ottenute con una dose media di lomitapide all'ultima visita pari a $21,2 \pm 14,4$ mg/die nel gruppo HoFH recettore difettivo/difettivo, $6,7 \pm 2,9$ mg/die nel gruppo recettore nullo/difettivo, $19,1 \pm 9,8$ mg/die in recettore nullo/nullo e $10 \pm 11,4$ mg/die nel gruppo ARH. Inoltre, la riduzione di LDL-C determinata dalla lomitapide era indipendente dall'attività recettoriale residua e l'eterogeneità dei risultati può essere spiegato da altri fattori. Possiamo solo ipotizzare che la discendenza (nullo/nullo e nullo/difettiva provengono principalmente dall'estero, mentre la maggior parte dei difettivi/difettivi e ARH sono italiani), le abitudini alimentari, l'aderenza alla terapia, i polimorfismi a carico del gene *MTP*, le caratteristiche del microbioma intestinale ed il metabolismo degli acidi biliari possano influenzare gli effetti ipolipemizzanti della lomitapide. L'analisi dei dati di sicurezza evidenzia che la lomitapide sia un farmaco maneggevole nei pazienti ARH. Gli effetti collaterali gastrointestinali sono stati gestiti con la prescrizione di una dieta a basso contenuto lipidico. Solo un paziente ha interrotto la terapia con la lomitapide a causa

della diarrea, ma in realtà i medici referenti del paziente hanno riferito una sua scarsa aderenza alle raccomandazioni alimentari. Il supporto nutrizionale può essere utile per la gestione dei pazienti trattati con lomitapide perché gli effetti collaterali gastrointestinali nella maggior parte dei casi sono prevenibili e gestibili con un piano dietetico. Anche se nella maggior parte dei pazienti è stato osservato un aumento complessivo del grasso epatico, valutato ecograficamente, la steatosi epatica è sempre stata descritta come di entità moderata e mai grave in tutte le valutazioni di follow-up. Nel gruppo di pazienti ARH che ha eseguito una valutazione fibroelastometrica mediante Fibroscan durante il follow-up, la rigidità epatica (stiffness) si è mantenuta nei limiti di normalità, suggerendo in tal modo che l'aumento della quota di grasso epatico non era necessariamente associato alla fibrosi. Inoltre, i risultati osservati nella coorte ARH valutata in questo studio, sono stati ottenuti nonostante la maggior parte dei pazienti ricevesse solo 5 mg/die di lomitapide all'ultima visita. La bassa dose di lomitapide (dose media, 10 mg/die) utilizzati in questa popolazione potrebbero aver minimizzato il rischio di effetti collaterali a lungo termine associati alla funzionalità epatica. Tuttavia, le piccole dimensioni del campione e il periodo relativamente breve di osservazione impediscono di trarre una conclusione definitiva. Un aspetto interessante da considerare è se la lomitapide possa causare effetti collaterali epatici diversi nei pazienti ARH vs HoFH (forma autosomica dominante). Sebbene non sia stata rilevata alcuna differenza nei test di funzionalità epatica tra HoFH e ARH in trattamento con lomitapide, la steatosi epatica è risultata particolarmente evidente tra i pazienti con ARH. Pertanto, questi ultimi hanno esibito un rischio maggiore di avere una steatosi moderata rispetto ad altri genotipi, indipendentemente dall'età, dal sesso e dalla dose di lomitapide. Inoltre, se l'aumento del contenuto di grasso epatico nei pazienti ARH possa tradursi in danno epatico è ad oggi sconosciuto. Tuttavia, la mancanza di variazioni della rigidità epatica fino a tre anni di fol-

low-up nel presente studio permette di scongiurare segnali di fibrosi epatica in pazienti con ARH esposti a lomitapide nell'intervallo temporale considerato. Nel presente studio è stata inoltre valutata l'insorgenza di malattia aterosclerotica cardiovascolare (ASCVD) nel corso dell'esposizione alla lomitapide. Non è stata osservata nessuna progressione di aterosclerosi carotidea. Solamente uno dei nove pazienti ha manifestato recidiva di ASCVD. Va notato che questo paziente era ad alto rischio in quanto aveva sessant'anni e già aveva una malattia cardiovascolare preesistente all'inizio della terapia con lomitapide, oltre ad avere altri fattori di rischio cardiovascolare (abitudine al fumo, ipertensione arteriosa e diabete mellito di tipo 2). Sebbene aneddotiche, queste osservazioni sono indicative del potenziale beneficio di lomitapide nell'arrestare la progressione del danno aterosclerotico. Pertanto, si rendono necessari ulteriori studi focalizzati sulla valutazione del beneficio cardiovascolare della lomitapide nei pazienti con ARH/HoFH per dare una risposta definitiva a questa domanda.

Questo studio ha presentato diverse limitazioni, in primis la sua natura retrospettiva. Inoltre, i pazienti non hanno ricevuto follow-up secondo un protocollo preesistente e la gestione di ogni paziente è stata interamente basata sul giudizio clinico del medico di riferimento. In aggiunta, questa analisi ha incluso solo una coorte relativamente piccola di pazienti ARH. Pertanto, è fortemente raccomandata l'estensione di una analisi simile

a coorti più ampie di pazienti ARH. Tuttavia, si deve considerare che l'ARH è una malattia ultrarara e la più grande coorte mondiale descritta ha riguardato 52 pazienti. Resta di fatto che il trattamento dell'ARH sia un'esigenza clinica insoddisfatta perché questi pazienti, con il solo trattamento ipolipemizzante standard, sono lontani dagli obiettivi di LDL-C raccomandati. Quanto è emerso da questo studio indica fortemente che la lomitapide dovrebbe essere considerata una terapia efficace e sicura per la riduzione di LDL-C nei pazienti ARH, e nei pazienti ARH, similmente a quanto già riportato per le altre forme HoFH.

■ BIBLIOGRAFIA

1. D'Erasmus L, Minicocci I, Nicolucci A, Pintus P, Roeters Van Lennep JE, Masana L, et al. Autosomal Recessive Hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 71 (3): 279-288. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.028.
2. D'Erasmus L, Steward K, Cefalù AB, Di Costanzo A, Boersma E, Bini S, et al. Efficacy and Safety of Lomitapide in Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: the Pan-European Retrospective Observational Study. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2021; 29: 832-841. doi: 10.1093/EURJPC/ZWAB229.
3. D'Erasmus L, Gallo A, Cefalù AB, Di Costanzo A, Saheb S, Giammanco A, et al. Long-term Efficacy of Lipoprotein Apheresis and Lomitapide in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): a Cross-National Retrospective Survey. *Orphanet J. Rare Dis.* 2021; 16 (1): 1167. doi: 10.1186/S13023-021-01999-8.

HoFH: la rivincita del nostro tempo

Patrizia Suppressa

*U.O.C. Medicina Interna "C. Frugoni", Responsabile U.O.S. Centro Sovraziendale Malattie Rare,
Ambulatorio Dislipidemie e Aterosclerosi Centro LIPIGEN, Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico di Bari*

D.M. è un paziente di anni 76 che giunge per la prima volta presso il Centro di dislipidemie e aterosclerosi della Medicina Interna "C. Frugoni" di Bari (Centro LIPIGEN), nel maggio 2016.

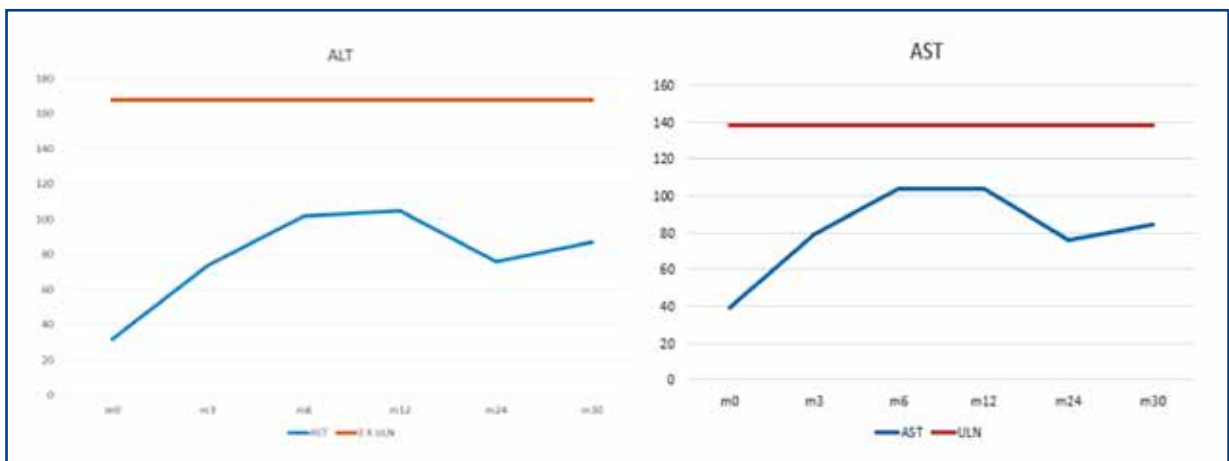
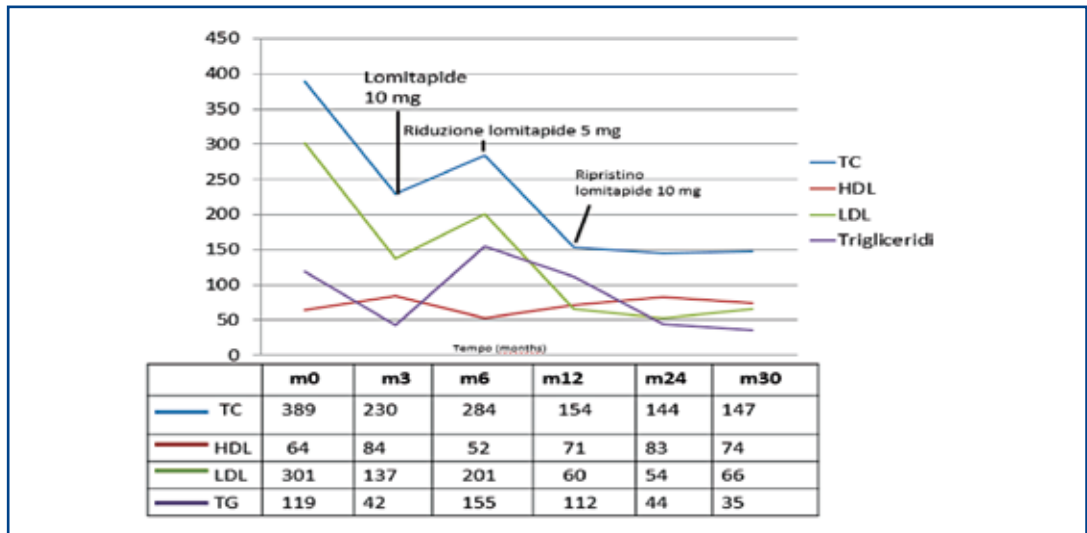
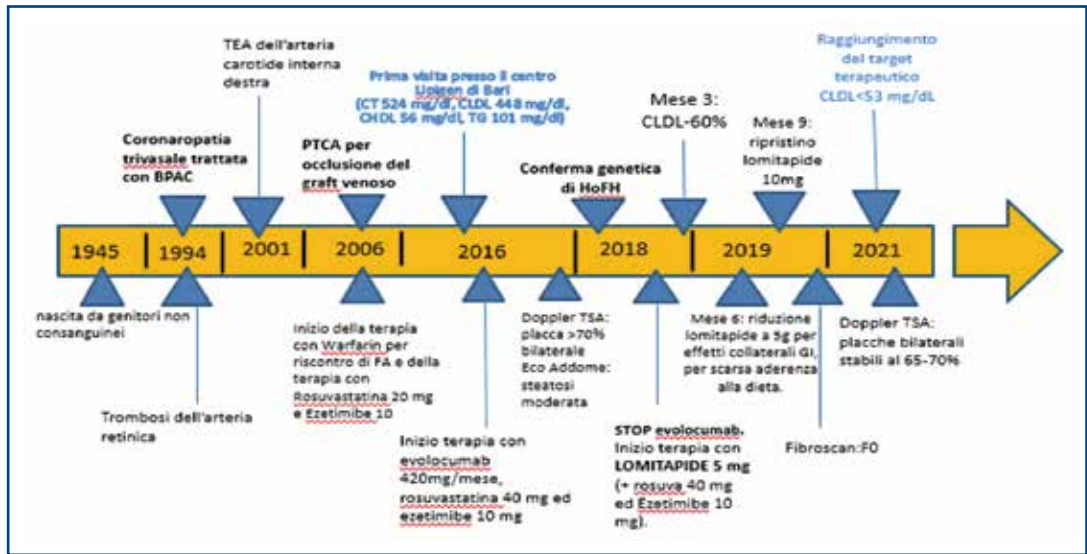
La sua anamnesi familiare appare da subito fortemente suggestiva per una forma di ipercolesterolemia familiare, poiché 4 dei cinque fratelli, sono deceduti per un evento cardiovascolare maggiore prima dei 60 anni, il più giovane a 43 anni. Fumatore per circa trent'anni, iperteso e dislipidemico, presenta un'anamnesi personale densa di eventi cardiovascolari. All'età di 49 anni presenta il primo episodio di angina da sforzo con riscontro di una coronaropatia trivasale trattata con bypass aortocoronarico, seguito da embolia dell'arteria centrale retinica da verosimile trombosi atriale sinistra.

Nel 2001 è sottoposto ad intervento di tromboendarterectomia dell'arteria carotide interna destra. A distanza di due anni viene documentata alla scintigrafia miocardica, l'occlusione del graft venoso che viene trattato con PTCA e stent metallico. Nello stesso anno riscontro di fibrillazione atriale parossistica per cui inizia terapia anticoagulante con warfarin. L'ecocolordoppler carotideo evidenzia di steno-occlusione dell'arteria ca-

rotide comune destra fino alla biforcazione, riducente il lume vasale oltre l'80% circa, emodinamicamente significativa e a sinistra un'ateromasia fibrocalcifica della carotide comune fino alla biforcazione riducente il lume vasale del 75% circa, emodinamicamente significativa con necessità di intervento di endoarterectomia, che non è stato possibile eseguire a causa delle elevate comorbilità cardiologiche del paziente. Giunge alla nostra osservazione con valori di colesterolemia suggestivi di ipercolesterolemia familiare omozigote: CT 524 mg/dl, C-LDL 448 mg/dl, C-HDL 56 mg/dl, TG 101 mg/dl, in trattamento con rosuvastatina 20 mg ed ezetimibe. Veniva pertanto impostata terapia con iPCSK9 (evolocumab) ad un dosaggio di 140 mg 3 fiale al mese in aggiunta a rosuvastatina 40 mg ed ezetimibe 10 mg senza tuttavia il raggiungimento del target terapeutico per un paziente a rischio molto alto cardiovascolare: CT 264 mg/dl, C-LDL 170 mg/dl, C-HDL 71 mg/dl, TG 117 mg/dl. Intanto l'indagine molecolare ci conferma la presenza della mutazione in omozigosi a carico del gene dell'LDLR (c.1567G>A, p Val523Met). Nell'agosto 2018 inizia terapia con Lomitapide 5 mg, in aggiunta a rosuvastatina 40 mg, ezetimibe 10 mg e supplemento di acidi grassi e vitamina E. Dopo tre mesi di terapia con lomitapide gradualmente aumentato a 10 mg abbiamo registrato un notevole miglioramento del profilo lipidico con una riduzione

Autore corrispondente

Patrizia Suppressa
E-mail: patrizia.suppressa@gmail.com



del CT e C-LDL rispettivamente del 46% e del 60% rispetto al baseline (C-LDL 69 mg/dl). Nel periodo successivo, per una scarsa aderenza al regime dietetico e conseguenti eventi avversi gastrointestinali (diarrea) con lieve incremento delle AST ($>2x$ ULN) e delle ALT ($<2x$ ULN) in più determinazioni, è stata necessaria una riduzione del dosaggio a 5 mg con conseguente peggioramento del profilo lipidico (CT 275 mg/dl, C-LDL 192 mg/dl, CHDL 65 mg/dl, TG 92 mg/dl dopo nove mesi di terapia).

È stato effettuato monitoraggio della steatosi epatica e l'eventuale progressione in fibrosi (fibroscan F0) e, ribadita la necessità di un corretto regime alimentare, è stato nuovamente incrementato il dosaggio di lomitapide a 10 mg, con indicazione ad eseguire follow up stretto delle transaminasi che restano stabili con un lieve incremento rispetto al *range* di normalità ($<2x$ ULN $>3x$) in assenza di modificazioni degli altri parametri di funzionalità epatica.

In seguito all'aumento del dosaggio a 10 mg/die, dal dodicesimo mese di terapia il paziente ha raggiunto valori di colesterolemia prossimi al target terapeutico (CT 147 mg/dl, C-HDL 62 mg/dl, C-LDL 66 mg/dl, TG 24 mg/dl) mantenuti nel tempo. Non è stato possibile un ulteriore incremento della dose del farmaco per evitare un ulteriore peggioramento delle transaminasi ($x2$ ULN).

Il caso clinico riportato evidenzia il successo terapeutico di Lomitapide, tenuto conto dell'andamento attuale del suo profilo lipidico, in un paziente che se avesse avuto una diagnosi e un trattamento precoce probabilmente avrebbe potuto presentare una storia clinica più favorevole. Lo screening a cascata invece, ci ha permesso di trattare precocemente e prevenire eventi cardiovascolari maggiori nei tre figli del paziente (eterozigoti obbligati) e nei nipoti che hanno ereditato la mutazione, tutti attualmente seguiti presso il nostro Centro.