

HOFH

Updates and Information
on **HoFH**

today

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

1 • 2022





Volume 4 • N. 1 • 2022

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

- 5 Lipoproteina (a) nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote
Marta Gazzotti, Alberico Luigi Catapano
- 10 Efficacia del trattamento a lungo termine con lomitapide nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare recessiva (ARH)
Maurizio Averna, Antonina Giammanco

CASO CLINICO

- 13 HoFH: la rivincita del nostro tempo
Patrizia Suppressa

IN BIBLIOTECA

- 16 Novità dalla letteratura
Antonina Giammanco

FOCUS ON

- 20 Analisi di una survey tra i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare
Report dell'evento (webinar) "Dislipidemie genetiche: partnership paziente-medico & common viewpoints" del 04 Luglio 2022

Board Editoriale

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 2022

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.

Cari Lettori,

con piacere vi presento il quarto numero della nostra rivista HoFH Today. Dopo la favorevole accoglienza dei primi tre numeri ci auguriamo che anche questo numero susciti l'interesse dei colleghi ed esperti del settore.

Il primo dei due articoli di fondo a cura del Prof. Alberico Catapano e dell'Editor in Chief. Il prof. Catapano descrive il ruolo di Lp(a) nella HoFH ed i rapporti di Lp(a) con la malattia aterosclerotica. Il secondo articolo a cura del Prof. Averna e della Dott.ssa Giammanco passa in rassegna i dati più recenti sul trattamento long-term con lomitapide nella HoFH.

Lo spazio dedicato alle Novità della letteratura è a cura della Dott.ssa Giammanco; da segnalare gli articoli sulla epidemiologia globale della malattia nuove terapie e sulle tecniche di imaging. Nella sezione HoFH per immagini, sono presentate quadri radiologici che riguardano la stenosi aortica, complicità cardiovascolare tipica della HoFH. Nella sezione Focus on continua l'interazione con i nostri esperti: in questo numero i risultati di una survey che si è tenuta lo scorso luglio; vengono qui presentati i risultati commentati di un questionario rivolto ai pazienti. Il board editoriale si augura che anche questo numero della rivista riscuota il vostro l'interesse.

Prof. Maurizio Averna

Editor in chief

Lipoproteina (a) nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote

Marta Gazzotti¹, Alberico Luigi Catapano^{2,3}

¹Fondazione SISA, Milano;

²Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

³IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI)

■ INTRODUZIONE

La lipoproteina (a), descritta per la prima volta nel 1963 da Berg, risulta essere strutturalmente simile ad una lipoproteina a bassa densità (LDL), la cui parte proteica, apolipoproteina B, è legata mediante un legame disolfuro alla glicoproteina apolipoproteina(a) [apo(a)] (1, 2). Apo(a) ha un'elevata omologia strutturale con il plasminogeno e contiene una copia del Kringle V, un frammento ad attività proteasica inattivo e 10 sottotipi del Kringle IV del plasminogeno: KIV₁ e KIV₃₋₁₀ in singola copia mentre KIV₂ in copie multiple che possono variare da 1 a più di 40, determinando un'elevata variabilità interindividuale (Figura 1). Il peso molecolare delle isoforme è inversamente correlato alla concentrazione plasmatica di Lp(a) (3-7). Le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) sono per il 75-90% determinate geneticamente e cambiamenti nella dieta e nello stile di vita/attività fisica hanno un impatto minimo sulla sua diminuzione. La maggior parte degli individui caucasici presenta livelli plasmatici di Lp(a) inferiori a 50 mg/dL con una distri-

buzione asimmetrica scodata verso destra, e circa il 20/30% degli individui risulta avere dei livelli maggiori a questo cut-off (7). Negli ultimi decenni evidenze da studi epidemiologici, genetici e di randomizzazione mendeliana hanno confermato come Lp(a) sia un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne di differenti etnie (9-16). Elevati livelli di Lp(a) risultano infatti associati a malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), infarto del miocardio, stroke

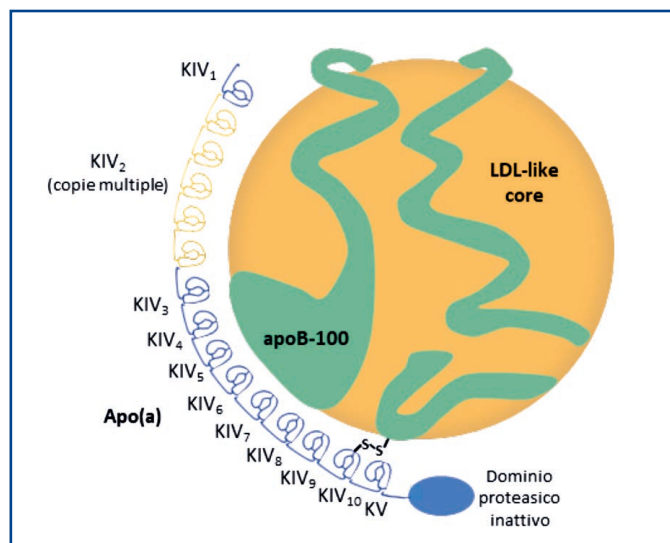


FIGURA 1 • Lipoproteina(a): struttura [Adattata da Tsimikas et al., 2017 (8)].

Autori corrispondenti

Alberico Luigi Catapano
E-mail: alberico.catapano@unimi.it

Marta Gazzotti
E-mail: marta.gazzotti@unimi.it

ischemico, malattia periferica (PAD) ma anche a calcificazione e stenosi della valvola aortica (13, 17-20), così come a mortalità cardiovascolare e per tutte le cause; tuttavia i meccanismi fisiopatologici sottostanti devono essere ulteriormente indagati (13, 15, 21). Studi di coorte hanno dimostrato come livelli di Lp(a) maggiori del 95° percentile o comunque superiori da 50 mg/dL incrementano di 2-3 volte il rischio di infarto miocardico e fino a 5 volte nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare (22, 23).

Le linee guida del 2016 raccomandano di misurare i livelli Lp(a) almeno una volta nella vita, specialmente in caso di eventi cardiovascolari prematuri, eventi ricorrenti nonostante l'ottimale terapia ipolipemizzante, severa ipercolesterolemia, ipercolesterolemia familiare (FH) o presenza di storia familiare di eventi ASCVD prematuri in assenza di altri fattori di rischio tradizionali, assumendo che le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) non siano soggetti a naturali e significativi cambiamenti negli anni poiché principalmente determinati geneticamente (7, 10, 22, 24).

■ LP(a) NEI SOGGETTI HOFH

Sebbene l'ipercolesterolemia familiare e gli elevati livelli di Lp(a) siano entrambi dei disordini ereditabili associati ad un aumentato rischio di ASCVD, presentano delle basi genetiche differenti. La maggior parte dei soggetti con una diagnosi genetica di FH presenta varianti causative nei geni che codificano per il recettore LDL (*LDLR*), apolipoproteina B (*APOB*) e/o mutazioni *gain-of-function* sul gene di PCSK9, mentre la variabilità interindividuale dei livelli plasmatici di Lp(a) è determinata da variazioni genetiche nel gene LPA. Di conseguenza, elevati livelli di Lp(a) risultano essere un fattore di rischio ereditabile che viene trasmesso in modo indipendente da FH e che potrebbe essere utilizzato per un'ulteriore stratificazione del rischio dei soggetti FH da valutare, ad esempio, durante i programmi di screening (25-30). Elevati livelli di Lp(a), infatti, aumenterebbero ulteriormente il rischio di malattia cardiovas-

colare prematura in soggetti già a rischio alto e molto alto per la presenza di FH, richiedendo fin da subito un approccio farmacologico ancora più aggressivo (31, 32). Recentemente, i dati del registro SAFEHEART in Spagna hanno permesso di identificare un'equazione di rischio (SAFEHEART-RE) in cui fossero inclusi tra i parametri anche i livelli di Lp(a), permettendo di predire eventi ASCVD in pazienti FH con una maggior precisione rispetto alle altre equazioni di rischio di malattia cardiovascolare (33).

L'ipercolesterolemia familiare è anche associata a un aumento dei livelli plasmatici di Lp(a) rispetto alla popolazione generale tramite meccanismi non ancora chiariti completamente (31). Inoltre, tra i soggetti affetti da FH, i livelli di Lp(a) tendono ad essere più elevati nella forma omozigote (HoFH) rispetto che nella forma eterozigote (HeFH), e sono indipendenti da variazioni genetiche della apolipoproteina(a) (25, 34).

Le prime osservazioni di maggiori livelli di Lp(a) nei soggetti HoFH erano state ottenute su due soggetti con HoFH (Lp(a) >60 mg/dL) negli anni '80 (35), e successivamente confermate in un gruppo maggiore composto da otto soggetti affetti da HoFH, appartenenti a diverse famiglie, con età compresa tra 8 e 29 anni (3 soggetti di sesso femminile e 5 di sesso maschile). Questi presentavano livelli plasmatici medi di Lp(a) significativamente più elevati di 2,5 volte rispetto ai controlli sani di sesso maschile di età tra 23-54 anni (50±32 mg/dl vs 20,6±5,2 mg/dL, p<0,001). La differenza diventava ancora più marcata escludendo 3 degli HoFH che venivano regolarmente sottoposti ad aferesi (Lp(a) = 60±14,9 mg/dL) (36).

Una coorte più ampia di soggetti HoFH è stata descritta da Kraft et al. e comprendeva un totale di 26 HoFH e 43 rispettivi parenti (genitori, fratelli, e figli) affetti da HeFH, permettendo così un confronto dei livelli di Lp(a) nelle due diverse condizioni di FH. I valori medi e mediani di Lp(a) erano significativamente più elevati negli HoFH rispetto ai HeFH (49,9 mg/dL e 36,6 mg/dL vs 29,9 mg/dL e 14,4 mg/dL) (25). Inoltre, gli stessi

autori negli anni precedenti avevano identificato la presenza di valori mediani maggiori di Lp(a) in 103 soggetti HeFH rispetto a 57 parenti non FH (27,7 mg/dL vs 16,3 mg/dL, $p < 0,001$) (37).

Un trend simile è stato anche confermato in una coorte di 119 soggetti olandesi, appartenenti a 26 differenti famiglie, i cui valori mediani di Lp(a) erano di 47,3 [14,9-111,7] mg/dL nei soggetti HoFH per mutazioni su *LDLR*, 24,4 [5,9-70,6] mg/dL nei soggetti HeFH su *LDLR*, e 19,9 [11,1-41,5] mg/dL nei familiari non affetti, anche dopo aver aggiustato per età, sesso e categorie di KIV₂ [38]. Anche i valori mediani di Lp(a) tra i portatori di una variante causativa su *APOB* in omozigosi [N=2] erano più elevati rispetto ai soggetti con varianti causative in eterozigosi su *APOB* [N=13] (205,5 mg/dL vs 50,3 mg/dL). I soggetti doppi eterozigoti (*LDLR-APOB*) presentavano un valore mediano di Lp(a) uguale a 27,0 [23,5-45,0] mg/dL, senza differire significativamente da quello identificato in soggetti omozigoti su *LDLR* e *APOB* (38). Per quanto riguarda la realtà italiana, negli ultimi anni il Gruppo Italiano per lo Studio dell'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote ha descritto un valore mediano di Lp(a) in più di 80 soggetti omozigoti veri o eterozigoti composti pari a 19,0 [8,0-38,0] mg/dL. Il 38,4% dei soggetti presentava un valore maggiore di 30 mg/dL e il 17,4% > di 50 mg/dL. In dettaglio, il valore mediano risultava essere maggiore tra i soggetti omozigoti veri rispetto agli eterozigoti composti (26,0 vs 13,0 mg/dL, $p=0,02$) e contribuiva alla presenza di un fenotipo più grave tra i soggetti portatori di mutazioni che determinano un'attività recettoriale di *LDLR* nulla rispetto alle mutazioni "recettore difettive" (49,5 vs 14,0 mg/dL, $p=0,0001$) (39). Inoltre, i soggetti con un pregresso evento ASCVD avevano livelli maggiori rispetto a chi non aveva sviluppato un evento (32,0 vs 12,0 mg/dL, $p=0,002$) con una percentuale maggiore di soggetti con valori >50 mg/dL (50% vs 6,3%) a sostegno del ruolo causale di Lp(a) nello sviluppo di ASCVD anche in una coorte di pazienti già ad elevato rischio per la presenza di una con-

dizione di FH. Infine, i soggetti con un valore di Lp(a) nei quartili più alti presentavano una stenosi della valvola aortica più severa o erano già stati sottoposti alla sostituzione della valvola rispetto ai soggetti con valori di Lp(a) inferiori (39).

■ CONCLUSIONE

In conclusione, come riportato anche nel recente *Consensus Statement* dell'*European Atherosclerosis Society*, negli ultimi decenni le evidenze relative all'associazione tra Lp(a) e ASCVD si sono sempre più consolidate, raccomandando la valutazione di lipoproteina (a) nella pratica clinica e stimolando la conduzione di studi clinici per l'identificazione di farmaci in grado di ridurre i livelli. Inoltre, considerando come HoFH sia una patologia che interessa un numero limitato di soggetti, l'implementazione della valutazione e della raccolta dati su Lp(a) anche tramite i registri di patologia nazionali (ad esempio Gruppo Italiano per lo Studio dell'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote LIPIGEN in Italia) ed internazionali (HICC - *HoFH International Clinical Collaborators registry*), risulta cruciale per indagare maggiormente il ruolo di Lp(a) nei soggetti con HoFH e come una condizione di iperLp(a) possa contribuire a peggiorarne il quadro clinico, ed in particolare anche per lo sviluppo di stenosi aortica, e per valutare in futuro i possibili benefici che potrebbero derivare da un approccio farmacologico al momento ancora in fase di studio.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Berg K. A New Serum Type System in Man--the Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963; 59: 369-382.
2. Ehnholm C, et al. Purification and quantitation of the human plasma lipoprotein carrying the Lp(a) antigen. *Biochim Biophys Acta*. 1971; 236 (2): 431-439.
3. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res*. 2016; 57 (4): 526-537.
4. Schmidt K, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016; 57 (8): 1339-1359.

5. Zenti MG AA, Bonora E. Lipoproteina (a) e aterosclerosi: è tempo di trattare! *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*. 2017; 8 (3): 50-61.
6. Marco-Benedi V, et al. Lipoprotein(a) in hereditary hypercholesterolemia: Influence of the genetic cause, defective gene and type of mutation. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 211-218.
7. Nordestgaard BG, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31(23): 2844-2853.
8. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (6): 692-711.
9. Mehta A, et al. Lipoprotein(a) and ethnicities. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 42-52.
10. Kronenberg F, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022.
11. Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol*. 2004; 33 (1): 30-42.
12. Clarke R, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361 (26): 2518-2528.
13. Emerging Risk Factors C, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009; 302 (4): 412-423.
14. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019; 40 (33): 2760-2770.
15. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 7-16.
16. Lamina C. Mendelian Randomization: Principles and its usage in Lp(a) research. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 36-41.
17. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (1): 54-66.
18. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32 (7): 1732-1741.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (5): 470-477.
20. Kaltoft M, et al. Elevated lipoprotein(a) in mitral and aortic valve calcification and disease: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 166-174.
21. Thanassoulis G, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013; 368 (6): 503-512.
22. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37 (39): 2999-3058.
23. Averna M. Ruolo dei Lipidi. Aterosclerosi - Numero Monografico *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*. 2021; 12 (1).
24. Wilson DP, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019; 13 (3): 374-392.
25. Kraft HG, et al. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20 (2): 522-528.
26. Alonso R, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (19): 1982-1989.
27. Chan DC, et al. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2015; 201: 633-638.
28. Langsted A, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4 (7): 577-587.
29. Alonso R, et al. PCSK9 and lipoprotein (a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 249-253.
30. Ellis KL, et al. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (9): 1029-1039.
31. Nordestgaard BG, et al. 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 (45): 3478-90a.
32. Cuchel M, et al. 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 (32): 2146-2157.
33. Perez de Isla L, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017; 135 (22): 2133-2144.
34. Wiklund O, et al. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1990; 335 (8702): 1360-1363.

35. Luc G, et al. A study of the structural heterogeneity of low-density lipoproteins in two patients homozygous for familial hypercholesterolaemia, one of phenotype E2/2. *Eur J Clin Invest.* 1986; 16 (5): 329-337.
36. Guo HC, et al. Lipoprotein Lp(a) in homozygous familial hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein(a) phenotype. *Atherosclerosis.* 1991; 86 (1): 69-83.
37. Lingenhel A, et al. Concentrations of the atherogenic Lp(a) are elevated in FH. *Eur J Hum Genet.* 1998; 6 (1): 50-60.
38. Sjouke B, et al. Plasma lipoprotein(a) levels in patients with homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11 (2): 507-514.
39. Bertolini S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis.* 2020; 312: 72-78.

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.

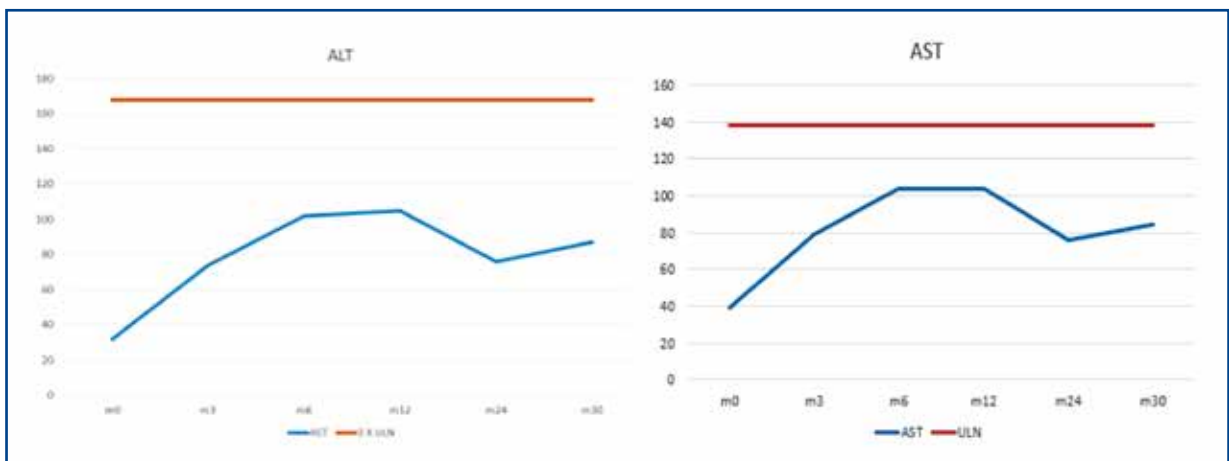
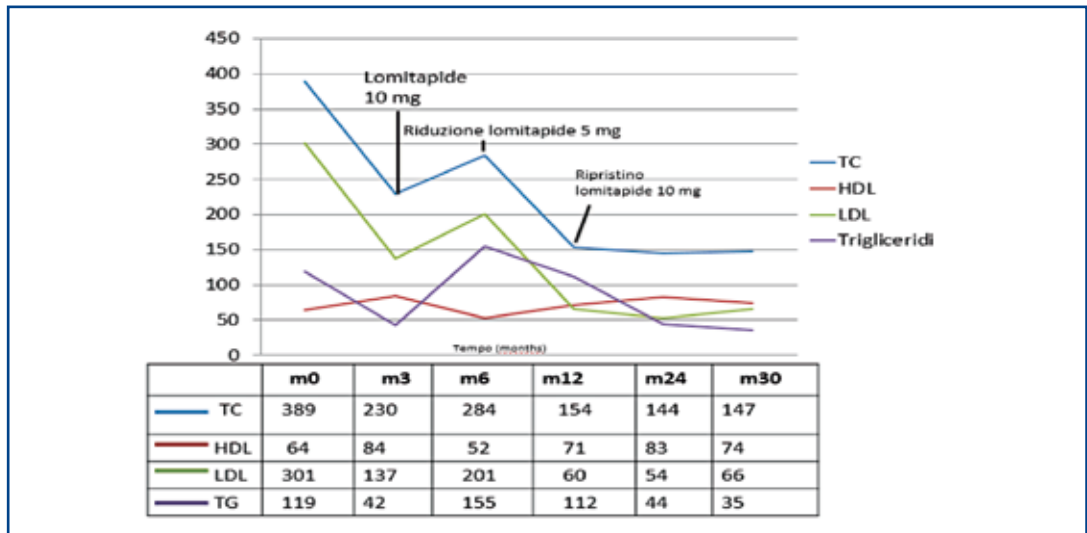
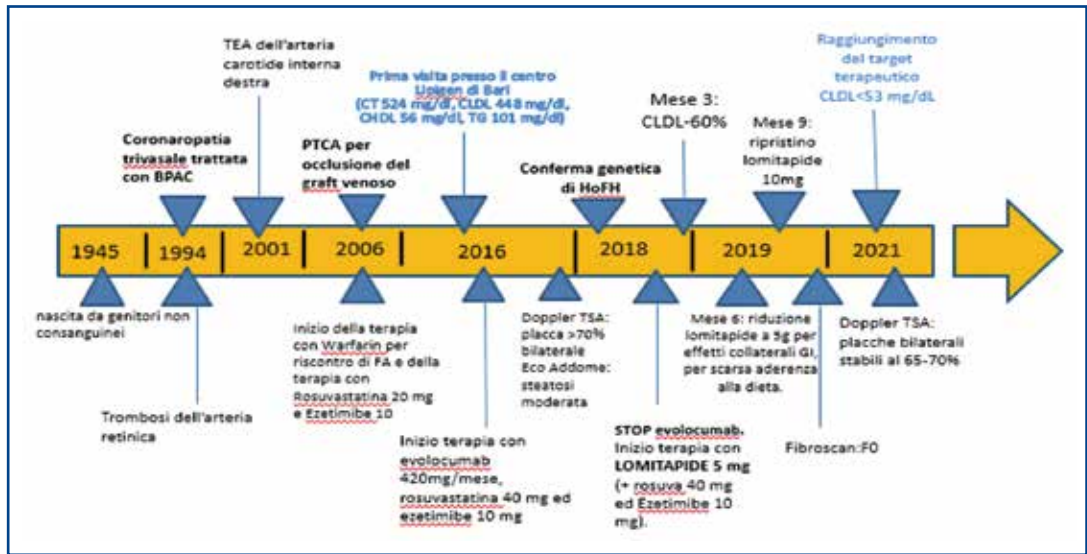
La sua anamnesi familiare appare da subito fortemente suggestiva per una forma di ipercolesterolemia familiare, poiché 4 dei cinque fratelli, sono deceduti per un evento cardiovascolare maggiore prima dei 60 anni, il più giovane a 43 anni. Fumatore per circa trent'anni, iperteso e dislipidemico, presenta 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 ($\times 2$ 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.

Novità dalla letteratura

Antonina Giammanco

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

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è un raro disordine genetico del metabolismo lipidico caratterizzato da livelli estremamente elevati di colesterolo LDL (LDL-C) e malattie cardiovascolari aterosclerotiche premature (ASCVD) già a partire dall'infanzia. I centri che si occupano della gestione dei pazienti affetti da HoFH si basano sulla riduzione aggressiva e adeguata dei livelli plasmatici di LDL-C al fine di rallentare lo sviluppo e la progressione verso la ASCVD (1). I pazienti HoFH, essendo ad altissimo rischio di ASCVD, sono regolarmente sottoposti a screening per l'individuazione dell'aterosclerosi subclinica. Per questi soggetti le linee guida raccomandano l'esecuzione di ecocardiografia e di angiografia TC coronarica almeno ogni 5 anni; la misurazione dello spessore intima-media carotideo (cIMT), valutato mediante ecocolordoppler dei tronchi sovraortici, rappresenta un metodo sicuro e non invasivo, utilizzato anche in bambini e adolescenti HoFH ed è considerato un marcatore surrogato di aterosclerosi (2). L'aterosclerosi subclinica in una fase precoce può essere valutata in base agli scores relativi al calcio coronarico e/o aortico (3). In particolare, il calcium score delle arterie coronariche (CAC) aiuta a definire la stratificazione del rischio per ASCVD. La valutazione della

presenza e del possibile sviluppo di ASCVD in soggetti HoFH, che di solito si verifica durante l'adolescenza, può essere ottenuto anche dalla valutazione della rigidità arteriosa attraverso la stiffness brachiale-caviglia (4). Narverud et al. hanno recentemente pubblicato un lavoro riguardante gli aspetti immunologici e infiammatori coinvolti nell'aterosclerosi precoce, dimostrando che il LDL-C svolge un ruolo chiave nel modulare l'espressione di diversi geni immuno-correlati (5). Dati innovativi sul coinvolgimento di questi pathways nell'aterosclerosi precoce possono rappresentare futuri targets terapeutici per la prevenzione della progressione aterosclerotica (5). Negli ultimi decenni, sono stati condotti diversi studi sull'utilità di nuovi biomarcatori cardiovascolari nella stratificazione del rischio cardiovascolare in pazienti pediatriche HoFH. Tuttavia, i risultati non sono generalizzabili in considerazione delle piccole dimensioni del campione analizzato e dal disegno dello studio e non hanno consentito di trarre conclusioni di utilità prognostiche (5). Recentemente sono stati pubblicati dati relativi alla qualità della vita correlata alla salute (HRQL) in pazienti HoFH. Tali dati sono stati ricavati dall'analisi di sei diversi studi, per i quali i pazienti HoFH hanno dimostrato uno score molto basso sui questionari HRQL nell'ambito dei 36 items del "Short-Form Health Survey-36 (SF-36) tra cui funzionalità fisiche, limitazioni delle attività legate allo stato di salute, interazioni sociali, dolore

Autore corrispondente

Antonina Giammanco
E-mail: agiamman@gmail.com

fisico e stato di salute generale rispetto alla popolazione generale (6). Nessuna differenza è stata rilevata per quanto riguarda i domini di salute mentale, benessere emotivo o limitazioni legate a problemi emotivi (6). I pazienti hanno presentato elevati oneri di trattamento legati all'afèresi lipoproteica che hanno compromesso il livello di istruzione e l'occupazione. Tuttavia, pochi pazienti hanno ricevuto supporto psicologico nell'affrontare le loro sfide di trattamento. Nessuno degli studi esaminati ha valutato l'associazione tra HoFH e ansia incidente, depressione o altra psicopatologia (6).

Recentemente sono stati pubblicati i dati raccolti nell'ambito del registro HICC (7) e di quello dell'Atherosclerosis Society FH Studies Collaboration (EAS FHSC), un Registro FH parzialmente finanziato dall'Unione europea (8). Il registro HICC è uno studio di coorte globale unico internazionale su pazienti affetti da HoFH. Entrambe le iniziative mirano a generare dati solidi e su larga scala sull'onere di HoFH in tutto il mondo. Questa prima analisi dell'HICC riguarda dati per 751 individui provenienti da 38 paesi, sia ad alto reddito (n=20) che di paesi non ad alto

reddito (n=18). Nel complesso, la diagnosi ritardata è la norma, di solito nella seconda decade (mediana complessiva 12 anni). Per questo motivo, quasi una persona su 10 aveva già sperimentato un evento coronarico o aveva stenosi della valvola aortica al momento della diagnosi (7). Nonostante siano più giovani alla diagnosi (10 vs 16 anni), i pazienti nei paesi meno ricchi avevano significativamente più alti livelli di LDL-C non trattati rispetto a quelli dei paesi ad alto reddito (15,8 vs 13,5 mmol/L), e di solito un fenotipo più grave (7). L'accesso alla terapia ipolipemizzante raccomandata dalle linee guida rappresenta un fattore importante limitante nel controllo di LDL-C, specialmente tra le regioni meno ricche (dati riportati per 534 pazienti). Mentre nel complesso quasi tutti i pazienti (92%) hanno ricevuto una statina, i pazienti nei paesi non ad alto reddito avevano meno probabilità di ricevere un trattamento aggiuntivo come ezetimibe (54% contro il 72% nei paesi ad alto reddito), raramente un inibitore di PCSK9 (17% contro 26%), e quasi mai lomitapide (2% contro 14%) (9). Mentre l'accesso all'afèresi lipoproteica è stato simile tra i paesi ad alto e non alto reddito (38-40%),

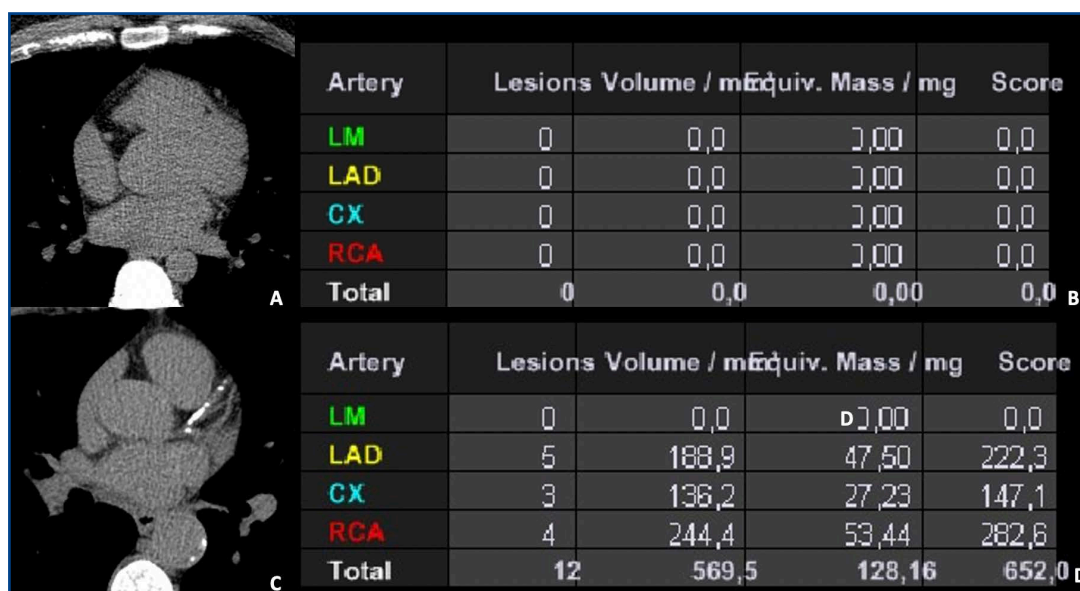


FIGURA 1 • TC Calcium Score di un paziente senza calcificazioni coronariche (A) e Agatston score pari a 0 (B); TC Calcium Score di un paziente con calcificazioni coronariche severe (C) e Agatston score >400 (D).

Immagine ottenute grazie alla collaborazione della Dott.ssa Patrizia Toia* e del Dr. Ludovico La Grutta dell'University of Palermo - Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Radiological Sciences Section, Palermo

l'inizio di tale trattamento è stato ritardato in meno regioni ricche (età media 17,5 contro 13 anni). Nonostante le terapie ipolipemizzanti, tra cui l'afèresi lipoproteica, solo il 12% di pazienti HoFH nella popolazione complessiva dello studio e quasi nessuno (3%) nei paesi non ad alto reddito, ha raggiunto l'obiettivo di LDL-C (9). I dati del registro HICC hanno comunque delle limitazioni legate principalmente alla composizione dei pazienti nel registro. La maggior parte erano di razza caucasica, con una sottorappresentazione di pazienti dall'Asia, dall'Africa e dall'America Latina. Il Sudafrica era il principale recruiter in Africa, con caratteristiche diverse rispetto a molti paesi africani, e ha anche rappresentato una percentuale significativa del numero totale di pazienti (9). La disuguaglianza del trattamento è un problema importante che influenza la salute cardiovascolare. Pazienti in paesi non ad alto reddito hanno meno probabilità di ricevere una terapia ipolipemizzante di combinazione. Non c'è quasi nessun accesso alle nuove terapie ipolipemizzanti. I primi eventi cardiovascolari si verificano circa un decennio prima tra i pazienti dei paesi a reddito non elevato. Sfruttare questi dati dal registro HICC sarà fondamentale per migliorare a livello globale la politica sanitaria e permettere l'accesso al trattamento a tutti i pazienti affetti da HoFH (9).

La gestione dei pazienti HoFH rimane una sfida per l'assistenza sanitaria odierna, ma nuovi modelli aggiunti agli approcci terapeutici disponibili danno motivo di ottimismo. La riduzione dell'elevata morbilità e della mortalità nei pazienti HoFH sono fortemente legati al successo della riduzione del colesterolo LDL (10). Per raggiungere i goals di LDL-C contemplati dalle Linee guida internazionali, i pazienti HoFH richiedono quasi universalmente molteplici approcci terapeutici, spesso in associazione all'afèresi lipoproteica. Le statine in combinazione con ezetimibe rimangono il trattamento di prima linea in questa popolazione e devono essere intrapresi al momento della diagnosi, fin dalla prima infanzia (2). Tuttavia, la terapia di combinazione da sola di solito non è suf-

ficiente a determinare un'adeguata riduzione del LDL-C, pertanto devono essere considerate opzioni terapeutiche aggiuntive. Gli inibitori di PCSK9 si sono dimostrati efficaci e sicuri in molti pazienti HoFH nei Paesi in cui sono disponibili. Altre opzioni terapeutiche prevedono l'afèresi lipoproteica, la lomitapide e l'evinacumab; la scelta del trattamento dipende in larga misura dalla disponibilità della terapia e dalla preferenza del paziente. Evinacumab, un inibitore di ANGPTL3 è stato recentemente approvato in Europa e negli Stati Uniti e ha mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza nella riduzione di LDL-C (10). Infine, studi preclinici in corso di valutazione relativi al trasferimento e all'editing genico (trasferimento genico mediato da virus adeno-associato e editing del genoma basato su CRISPR, rispettivamente) sembrano promettenti di fronte al futuro panorama del trattamento dei pazienti HoFH. Considerate le disparità nel trattamento e negli esiti della patologia a livello globale, sarà importante garantire che questi nuovi approcci terapeutici siano accessibili a tutti i pazienti HoFH (10). Recentemente Kramer et al. hanno condotto una revisione sistematica della letteratura e una metanalisi che ha incluso 94 studi per determinare la prevalenza e l'età di esordio dei principali eventi cardiovascolari tra i pazienti HoFH (11). La mancanza di dati relativi al raggiungimento dei goals terapeutici non ha consentito però un'analisi appropriata. Dal 1990, l'età media di insorgenza dell'infarto miocardico è aumentata da 16 anni a 27 anni, e la mortalità cardiovascolare (CV), è aumentata da 20 a 31 anni. Mentre queste tendenze stanno progredendo nella giusta direzione, c'è ancora chiaramente un urgente bisogno di migliorare gli outcomes per questi pazienti, soprattutto perché la prevalenza complessiva di infarto miocardico (1/7 individui con HoFH) non si è modificato nel tempo (11). Questi dati sono di fondamentale importanza per vedere se sarà possibile osservare ulteriori progressi con i nuovi farmaci dell'era "statin plus". Kramer et al. concludono che MI e altri eventi CV sono comuni nei pazienti

HoFH. Tuttavia, considerando i dati molto limitati, risulta necessaria una collaborazione internazionale urgente grazie allo sviluppo di registri internazionali; l'utilizzo delle statine e dell'afèresi lipoproteica è stato associato al "ritardo dell'inevitabile" (cioè alla morte per infarto miocardico o CV) piuttosto che ad una riduzione della prevalenza delle malattie aterosclerotiche (11). Inoltre, le terapie sono sicuramente sottoutilizzate e adesso che abbiamo a disposizione dei farmaci ipolipemizzanti abbastanza efficaci e sicuri, è essenziale che tali trattamenti possano essere disponibili in uguale misura a tutti i pazienti HoFH a livello globale (11).

■ BIBLIOGRAFIA

1. Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29: 000-000. <http://doi.org/10.5551/jat.RV17065>
2. Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Biomedicines.* 2022; 10: 1043. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051043>
3. Okada H, Tada H, Hayashi K, Kawashima H, Takata T, Sakata K, MA. Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018; 25: 634-642.
4. Tada H, Kawashiri M, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12: 397-402. e2
5. Narverud I, Christensen JJ, Bakke SS, Ulven SM, Rundblad A, Aukrust P, et al. Profiling of immune-related gene expression in children with familial hypercholesterolaemia. *J. Intern. Med.* 2020; 287: 310-321.
6. Allothman L, Belanger AM, Ruel I, Hales L, Genest J, Akioyamen LE. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol.* 2022; 16 (1): 52-65. doi: 10.1016/j.jacl.2021.11.014.
7. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8).
8. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), *Lancet.* 2021; 398: 1713-1725.
9. Stock JK. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaboration (HICC) registry: Levelling up access to treatment urgently needed. *Atherosclerosis.* 2022; 346: 84-85.
10. Archana Bajaj and Marina Cuchel. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29: 000-000. <http://doi.org/10.5551/jat.RV17065>.
11. Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, Belanger A, Ruel I, Hales L, Genest J, Brunham LR. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev. Cardiol.* 2022; 29: 817-828.

Analisi di una survey tra i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare

Report dell'evento (webinar) “Dislipidemie genetiche: partnership paziente-medico & common viewpoints” del 04 Luglio 2022

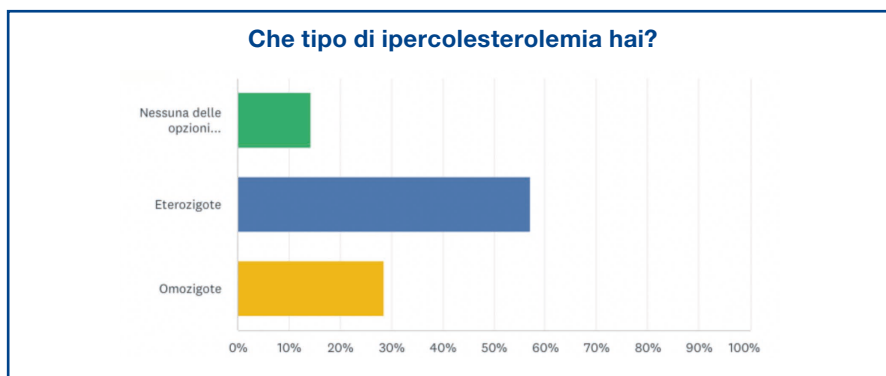
Board Editoriale

Il 04 Luglio scorso si è tenuto un webinar con lo scopo di approfondire le conoscenze attuali sulla diagnosi e sulla gestione clinica dell'ipercolesterolemia familiare omozigote con focus sulle complicanze cardiovascolari associate per discutere le sinergie tra gli specialisti coinvolti nel processo dia-

gnostico-terapeutico. Il corso inoltre ha affrontato e discusso l'esperienza clinica pratica e ha consentito di condividere, in una sessione apposita, anche il punto di vista delle associazioni dei pazienti. La survey è stata condotta sui pazienti dall'associazione pazienti FH.

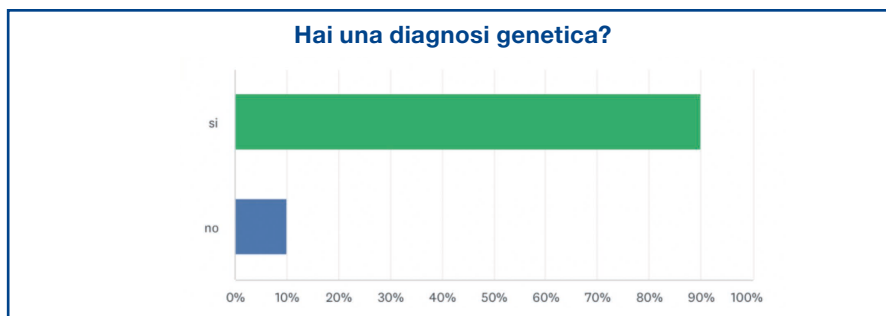
Commento

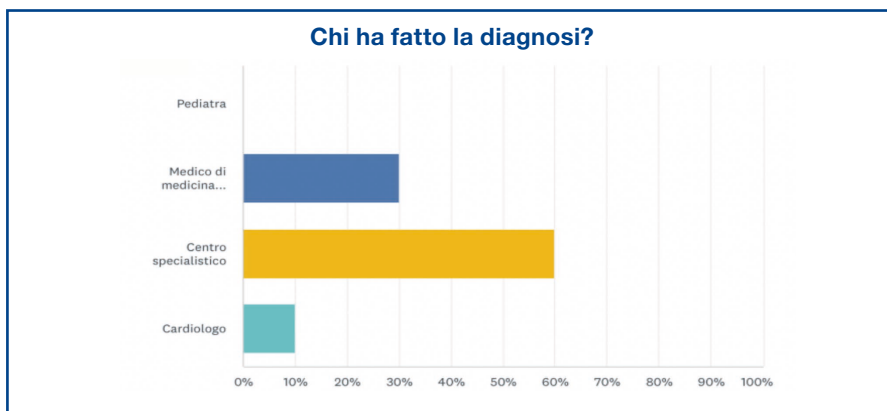
La maggior parte dei pazienti (ca. il 60%) è affetto da ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH); ca. il 30% è affetto da ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH).



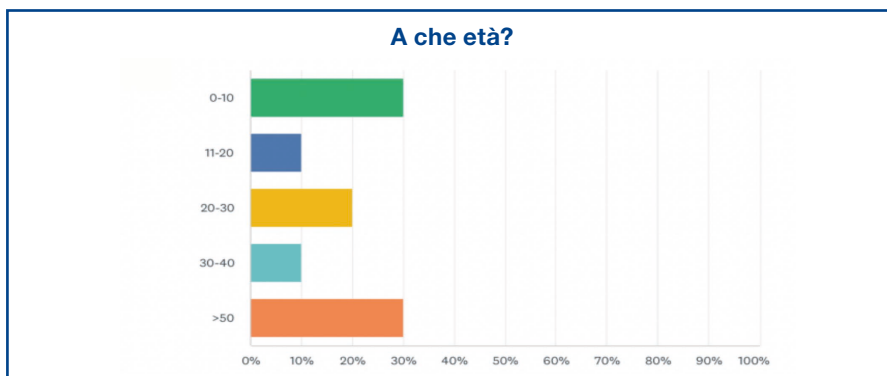
Commento

La maggior parte dei pazienti (90%) ha una diagnosi genetica.

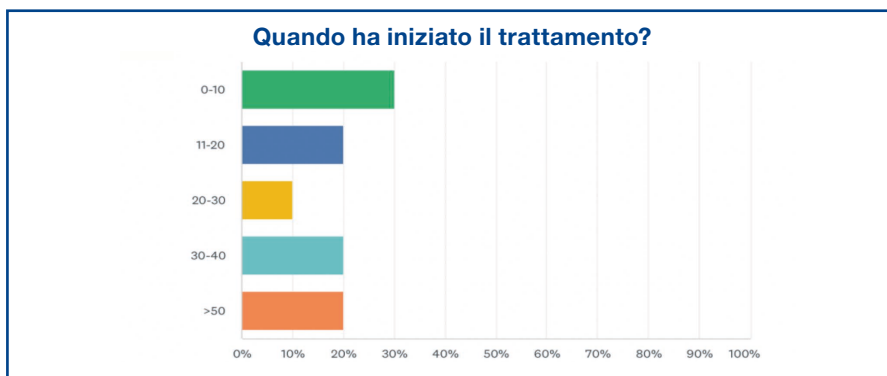




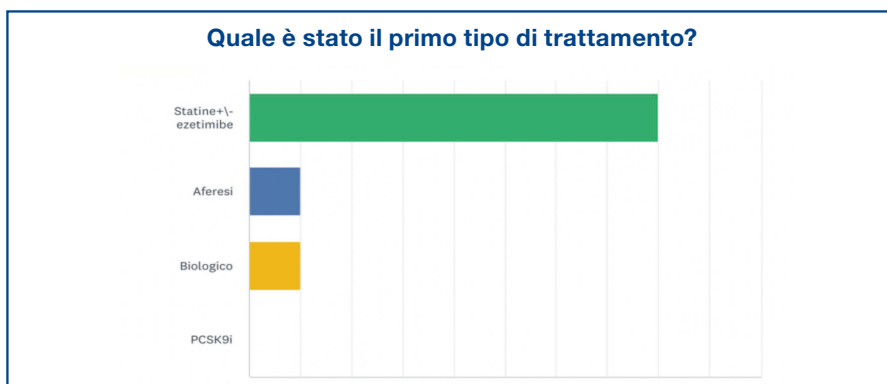
Commento
 Nella maggior parte dei casi (60%) la diagnosi è stata fatta presso un centro specialistico; nel 30% dei casi la diagnosi è stata fatta dal medico di medicina generale; nel 10% dei casi dal cardiologo.



Commento
 Vi è una forte divergenza nelle età di diagnosi: in giovane età oppure nella seconda parte del ciclo di vita, oltre i 50 anni.



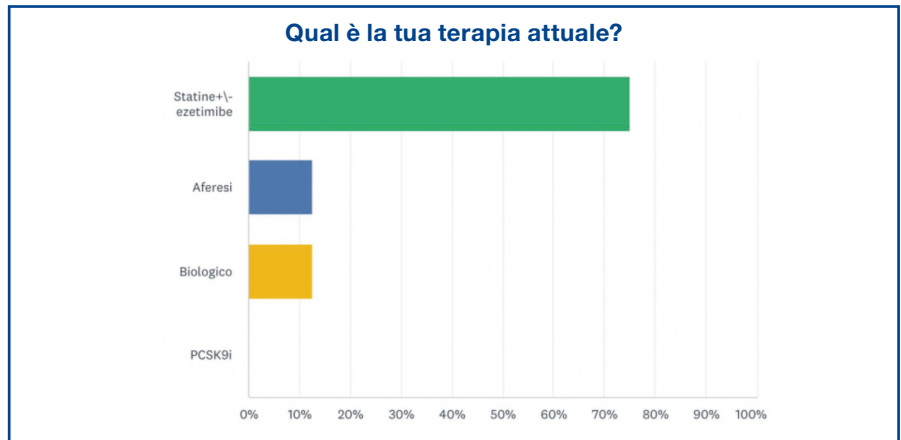
Commento
 Nel 30% dei casi il trattamento è stato iniziato entro i 10 anni di età; un 20% dei pazienti ha iniziato la terapia entro i 20 anni d'età; il 10% entro i 30 anni; la restante parte dei casi dopo i 30 anni d'età.



Commento
 Nell'80% dei casi il primo trattamento è stata l'associazione statine +/- ezetimibe. Il 10% dei pazienti ha iniziato con l'aferesi; un 10% ha iniziato con farmaco biologico.

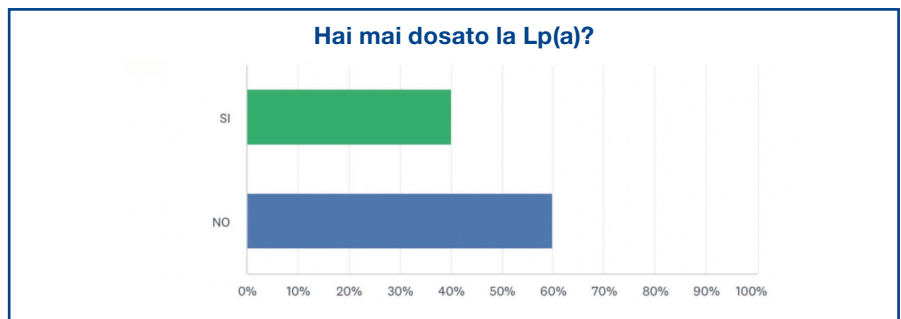
Commento

Nell'80% dei casi la terapia attualmente praticata è quella di associazione statine +/- ezetimibe.



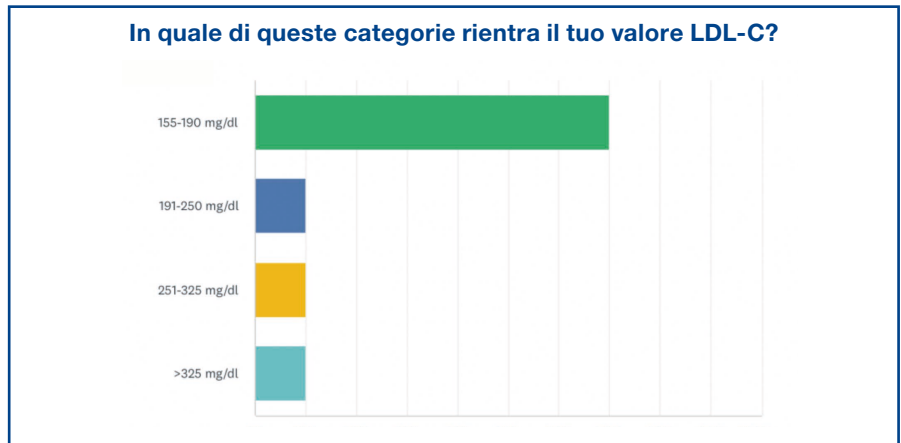
Commento

Il 40% dei pazienti è stato sottoposto a dosaggio di Lp(a).



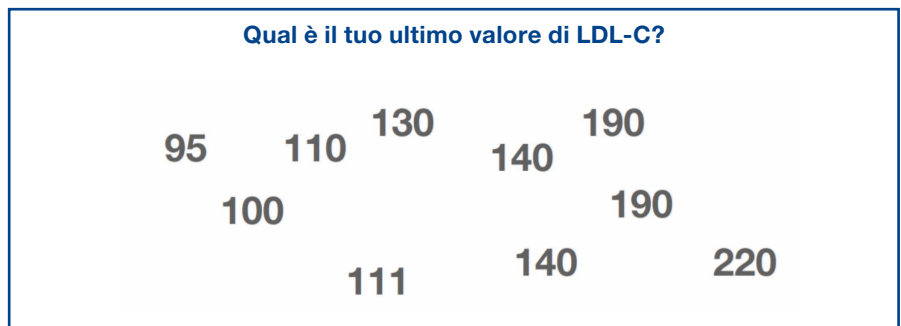
Commento

Nel 70% dei casi il valore di LDL-C rientra nel cut-off 155-190 mg/dl.



Commento

Ultimi valori registrati nell'ambito del follow-up biochimico. È difficile raggiungere i goals di LDL-C in questi pazienti.



EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia