

Novità dalla letteratura

Antonina Giammanco

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

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una condizione genetica rara caratterizzata da livelli estremamente elevati di colesterolo LDL (C-LDL) e malattia aterosclerotica prematura (ASCVD). Diversamente dall'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH), che è più comune della HoFH e le cui donne affette vengono diagnosticate più tardivamente oltre ad essere sottotrattate rispetto agli uomini, non è noto se queste differenze di genere si applichino anche alla HoFH. Recentemente è stato pubblicato uno studio (1) in cui sono state valutate le differenze di genere in termini di età alla diagnosi, fattori di rischio, trattamento ipolipemizzante, morbilità e mortalità ASCVD nei pazienti con HoFH. Le analisi sesso-specifiche per questo studio retrospettivo di coorte sono state eseguite utilizzando i dati del registro HoFH International Clinical Collaborators (HICC), il più grande set globale di dati di pazienti affetti da HoFH, che comprende 88 centri in 38 Paesi. I pazienti con HoFH che erano viventi durante o dopo il 2010 sono stati ritenuti idonei per l'inclusione. L'inserimento dei dati è avvenuto tra febbraio 2016 e dicembre 2020. I

dati sono stati analizzati da giugno 2022 a giugno 2023. È stato, pertanto, eseguito un confronto tra donne e uomini con HoFH per quanto riguarda età alla diagnosi, presenza di fattori di rischio, trattamento ipolipemizzante, prevalenza, insorgenza e incidenza di morbilità ASCVD (infarto miocardico [IM], stenosi aortica ed esiti di ASCVD) e mortalità. Sono stati inclusi i dati di 389 donne e 362 uomini con HoFH provenienti da 38 Paesi. Donne e uomini avevano età simile alla diagnosi (mediana [IQR], 13 [6-26] anni vs 11 [5-27] anni, rispettivamente), livelli di C-LDL non trattato (media [DS], 579 [203] vs 596 [186] mg/dl, rispettivamente) e prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare, eccetto il fumo (38 donne su 266 [14,3%] vs 59 uomini su 217 [27,2%], rispettivamente). La prevalenza di IM era inferiore nelle donne (31 su 389 [8,0%]) rispetto agli uomini (59 su 362 [16,3%]), ma l'età al primo infarto era simile (media [DS], 39 [13] anni nelle donne vs 38 [13] anni negli uomini). I livelli di C-LDL trattato e la terapia ipolipemizzante erano simili in entrambi i sessi, in particolare le statine (248 su 276 donne [89,9%] vs 235 su 258 uomini [91,1%]) e l'aferesi delle lipoproteine (115 su 317 donne [36,3%] vs 118 uomini su 304 [38,8%]). Dopo sedici anni dalla diagnosi di HoFH, le donne avevano, rispetto agli uomini, un'incidenza cu-

Autore corrispondente

Antonina Giammanco
E-mail: agiamman@gmail.com

mulativa di IM inferiore statisticamente significativa (5,0% nelle donne contro 13,7% negli uomini), mentre presentavano mortalità per tutte le cause (3,0% nelle donne vs 4,1% negli uomini) e mortalità cardiovascolare (2,6% nelle donne vs 4,1% negli uomini) inferiori in modo non significativo. In questo studio di coorte su soggetti con HoFH nota, l'IM era più elevato negli uomini rispetto alle donne, ma l'età alla diagnosi e al primo evento ASCVD erano simili. Pertanto, questi risultati suggeriscono che la diagnosi e il trattamento precoci sono importanti per attenuare l'eccessivo rischio cardiovascolare in entrambi i sessi. Recentemente sono stati pubblicati i dati di follow up provenienti dal registro SAFEHEART (Studio di coorte sull'ipercolesterolemia familiare spagnola), uno studio a lungo termine sulla HoFH. L'analisi ha riguardato dati relativi alle caratteristiche cliniche e genetiche, al profilo lipidico, al trattamento ipolipemizzante e agli eventi ASCVD ottenuti prospetticamente dal 2004 al 2022. Sono stati analizzati 39 pazienti affetti da HoFH. L'età media era di 42 ± 20 anni e 19 (49%) erano donne. Il follow-up mediano è stato di 11 anni e l'età mediana alla diagnosi genetica era di 24 anni. Al momento dell'arruolamento, il 33% dei soggetti era affetto da ASCVD e il 18% aveva una stenosi valvolare aortica (AVS). Durante il follow up, 6 pazienti (15%) hanno presentato nuovi eventi ASCVD e un paziente (3%) ha presentato malattia valvolare aortica. I livelli mediani di C-LDL non trattati erano di 555 mg/dL e i livelli mediani di C-LDL all'ultimo follow-up erano di 122 mg/dL. La maggior parte dei pazienti (92%) era in terapia con statine ad alta intensità ed ezetimibe, il 28% con inibitori di PCSK9, il 26% con lomitapide e il 23% praticava LDL-afesi. 14 pazienti (36%) in prevenzione secondaria hanno raggiunto un livello di C-LDL inferiore a 100 mg/dL e il 10% ha raggiunto un livello di C-LDL inferiore a 70 mg/dL. I pazienti con varianti *null/null* erano più giovani, avevano livelli più elevati di C-LDL e avevano già avuto un primo evento ASCVD. La sopravvivenza da eventi liberi da malattia

è risultata maggiore nei pazienti con varianti *defective* rispetto a quelli portatori di almeno una variante *null* (2). Questo studio ha permesso di dare un aggiornamento sulle caratteristiche, sulla gestione nella vita reale e sugli esiti relativi a ASCVD dei pazienti con HoFH in un follow up mediano di 11 anni. I principali risultati di questo studio sono stati:

- 1) alta prevalenza di ASCVD e AVS prematuri, rispettivamente 33% e 18%;
- 2) i pazienti portatori di almeno un allele nullo hanno un fenotipo grave e una prognosi peggiore nel follow-up;
- 3) il miglioramento della gestione ipolipemizzante grazie alla disponibilità di nuovi farmaci come inibitori di PCSK9 e lomitapide ha permesso a un maggior numero di pazienti HoFH di ottenere una significativa riduzione dei livelli di C-LDL, riflettendo sostanziali progressi nel trattamento e il miglioramento della prognosi con una riduzione del numero di pazienti con eventi ASCVD.

I fattori che influenzano la prognosi dell'HoFH possono variare. Sulla base del burden cumulativo di C-LDL, i pazienti con HoFH mostrano un importante incremento del rischio di sviluppare malattia coronarica già a partire dai 10 anni di età. Pertanto, la diagnosi di HoFH deve essere fatta il prima possibile (3). In tal senso, come riportato da Harada-Sbiba M. (3), se l'HoFH fosse inclusa nei test di screening di massa, ci si potrebbe aspettare un miglioramento prognostico significativo. Ci sono stati diversi tentativi per lo screening dell'ipercolesterolemia familiare nei neonati, come la misurazione dei livelli lipidici nel campione di sangue proveniente dal cordone ombelicale. Tuttavia, con la possibile eccezione di rilevare HoFH in un bambino all'interno di una famiglia notoriamente affetta, lo screening del sangue da cordone ombelicale sembra essere inaffidabile per la diagnosi di FH (3).

Recentemente, è stato validato il dosaggio di colesterolo totale, C-LDL e apolipoproteina B su campioni di sangue essiccato (dried blood spot – DBS) confrontato con campioni di siero. Sebbene i risultati della convali-

da del test fossero entro limiti accettabili, è necessaria un'ulteriore convalida per essere idonei all'uso di questo test. Un'altra strategia per la diagnosi precoce di HoFH è stato un programma di screening universale nei bambini di 10 anni di età eseguito in Slovenia e in altri paesi. Lo screening pediatrico della HoFH si è dimostrato utile ed efficace in termini di costi.

Lo scopo di questi progetti era quello di trovare HeFH. Tuttavia, il burden cumulativo di C-LDL della HoFH comporterebbe il raggiungimento di livelli sufficienti per lo sviluppo di eventi cardiovascolari precoci già all'età di 10 anni, quando avverrebbe lo screening. I pazienti affetti da HoFH vengono trattati con aferesi lipoproteica per molti anni. Poiché il sistema Liposorber richiede 400 mL di volume, comprese 2 colonne e tubi, il peso corporeo del paziente deve superare i 30 kg. I bambini di peso inferiore a 30 kg ricevono una plasmaferesi semplice. Il recente sviluppo di farmaci come lomitapide ed evinacumab ha permesso di ridurre il C-LDL anche nei bambini piccoli, che non possono avere essere sottoposti a trattamento aferetico. Evinacumab è stato approvato in pazienti HoFH pediatriche di età compresa tra 5 e 11 anni negli Stati Uniti, in Europa, in Canada e in Giappone (4). Allo stato attuale, pertanto, abbiamo una nuova strategia per ridurre il C-LDL nei bambini piccoli affetti da HoFH, pertanto è estremamente importante diagnosticare la HoFH quanto più precocemente possibile (3). Lo studio di fase 3, in aperto, ha trattato con Evinacumab per via endovenosa alla dose di 15 mg/kg ogni 4 settimane, 14 pazienti di età compresa tra 5 e 11 anni con HoFH geneticamente definita (omozigoti veri ed eterozigoti composti) con C-LDL >130 mg/dL, nonostante la terapia ipolipemizzante ottimizzata (inclusa LDL-aferesi e lomitapide) (4). Il trattamento con evinacumab ha ridotto rapidamente ed in modo duraturo (fino alla settimana 24) il C-LDL con un'importante riduzione nella prima settimana [riduzione media (SE) del C-LDL di -48,3% (10,4%)] dal basale alla settimana 24. L'apolipoproteina B (ApoB)

(media [SE], -41,3% [9,0%]), il colesterolo legato alle lipoproteine non ad alta densità (-48,9% [9,8%]) e il colesterolo totale (-49,1% [8,1%]) erano diminuiti in modo simile. Eventi avversi emergenti dal trattamento sono stati segnalati in 10 pazienti (71,4%); tuttavia, solo 2 (14,3%) hanno riportato eventi simili che sono stati considerati correlati al trattamento (nausea e dolore addominale). Un evento avverso grave in corso di terapia con Evinacumab è stata una tonsillite (n=1), ma ciò non è stato considerato correlato al trattamento. Alla luce di questi dati, Evinacumab costituisce un nuovo trattamento per i pazienti pediatriche affetti da HoFH e C-LDL non adeguatamente controllato nonostante la terapia ipolipemizzante ottimizzata e i livelli di C-LDL si sono ridotti di circa la metà in questi pazienti estremamente ad alto rischio e difficili da trattare (4).

Una recente analisi ad hoc ha valutato i dati aggregati di sicurezza ed efficacia di 3 studi condotti su pazienti pediatriche con HoFH trattati con Evolocumab, l'anticorpo monoclonale anti-PCSK9 (proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9) (5).

Recentissima novità i dati dello studio APH-19, un trial in aperto che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di lomitapide in pazienti pediatriche affetti da HoFH. La lomitapide ha determinato una significativa riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C (-53.5% rispetto al basale dopo 24 settimane di trattamento), dimostrandosi un'opzione efficace in questo setting di pazienti (6).

I pazienti HoFH di età compresa tra 10 e 17 anni hanno ricevuto un trattamento con evolocumab 420 mg in aperto per via sottocutanea a cadenza mensile o bisettimanale negli studi clinici TAUSSIG, RAMAN o HAUSER-OLE. Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia ipolipemizzante standard con statine associate o meno ad ezetimibe. La durata dello studio variava da 12 a 260 settimane. L'endpoint primario era la comparsa di eventi avversi per 100 pazienti-anno in corso di terapia con Evolocumab. Gli endpoint di efficacia erano, invece, la variazione di C-LDL e di PCSK9 dal basale alla settimana 12 (5).

Dall'analisi aggregata, è emerso che dei 39 pazienti HoFH, il 69,2% erano maschi, l'età media era di 13,0 anni e il 79,5% (31/39) presentava varianti patogene *LDLR*. Nel complesso, l'esposizione mediana a Evolocumab è stata di 18,2 (Q1, Q3: 3,0, 18,5) mesi. Gli eventi avversi aggiustati per esposizione al trattamento (con un tasso di incidenza pari a $\geq 5\%$) sono stati quelli a carico delle vie respiratorie superiori (6,6%), influenza (5,2%) e acne (5,0%) per 100 pazienti-anno. L'incidenza di eventi avversi gravi, aggiustata per esposizione dei pazienti al trattamento, è stata del 13,3% per 100 pazienti-anno. Esclusi 4 pazienti trattati con LDL-afèresi, la variazione percentuale mediana del C-LDL alla settimana 12 rispetto al basale è stata del -2,9% (Q1, Q3: -21,7, 1,5); tuttavia, il 42,9% (15/35) dei pazienti ha raggiunto una riduzione $\geq 15\%$ del C-LDL rispetto al basale. L'attività residua del recettore LDL non era associata ad una riduzione del C-LDL. In questa analisi, pertanto, evolocumab è stato ben tollerato e sicuro. Questi risultati sulla sicurezza sono coerenti con i risultati di studi precedenti su evolocumab e i pazienti hanno mostrato una variabilità interindividuale nella riduzione del C-LDL. I risultati di questa analisi congiunta supportano le linee guida che suggeriscono l'utilizzo della terapia con inibitori di PCSK9 indipendentemente dalla funzione stimata residua di *LDLR* (5).

Per concludere, ad oggi, esistono nuove opportunità terapeutiche promettenti in termini di efficacia e sicurezza nel trattamento della HoFH, pertanto la diagnosi ed il trattamento precoci di questa patologia possono modi-

ficarne la sua stessa storia naturale migliorandone sopravvivenza e qualità di vita dei pazienti affetti.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Mulder JWCM, Tromp TR, Al-Khnifisawi M, et al. Sex Differences in Diagnosis, Treatment, and Cardiovascular Outcomes in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol.* 2024; 9 (4): 313-322. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5597
2. Alonso R, Arroyo-Olivares R, Díaz-Díaz JL, et al. Improved lipid-lowering treatment and reduction in cardiovascular disease burden in homozygous familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART follow-up study. *Atherosclerosis.* 2024; 393: 117516. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117516>
3. Harada-Shiba M. How can we improve the prognosis of patients with homozygous familial hypercholesterolemia? *Atherosclerosis.* 2024; 393: 117551. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2024.117551. Epub 2024 Apr 16.
4. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, et al. Evincumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation* 2024; 149; 5: 343-353.
5. Raal FJ, Hegele RA, Ruzza A, et al. Evolocumab Treatment in Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Pooled Data From Three Open-Label Studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024; 44 (5): 1156-1164. doi: 10.1161/ATVBAHA.123.320268. Epub 2024 Mar 28.
6. Masana L, Zambon A, Schmitt CP, et al. Lomitapide for the treatment of pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024; 16: S2213-8587 (24) 00233-X. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00233-X.