

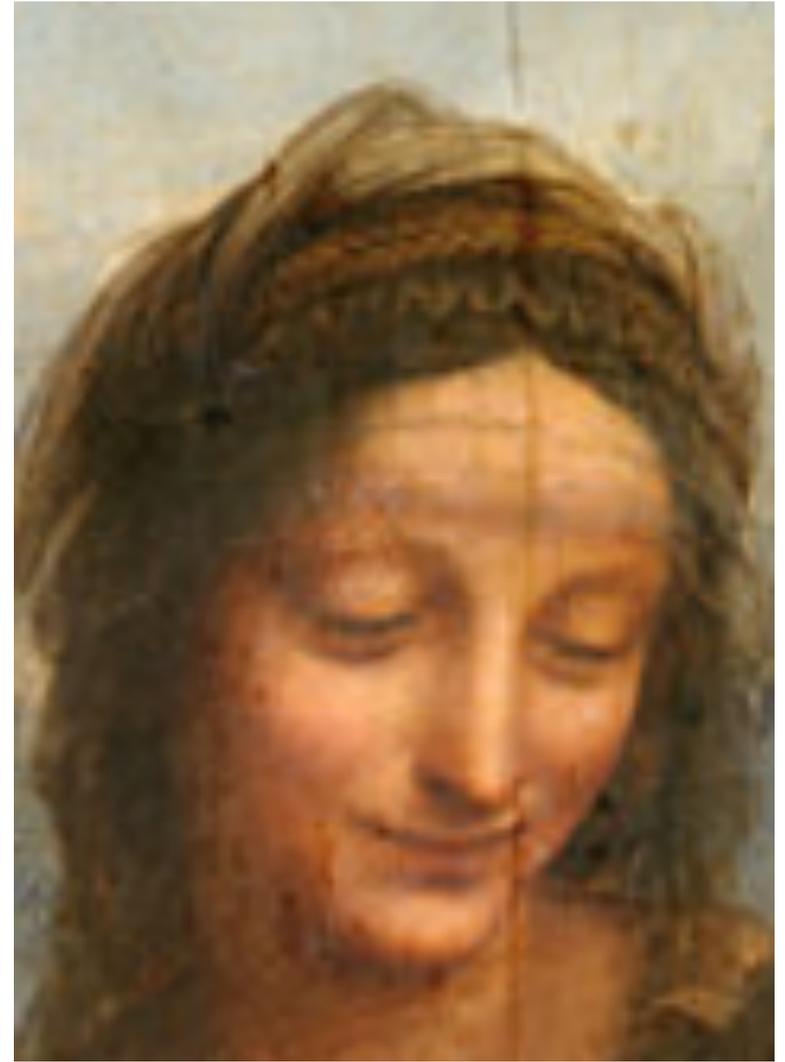
# LE DISLIPIDEMIE VECCHIE E NUOVE TERAPIE

Un'avventura attraverso tre generazioni



Anna Nelva  
Asl BI - Biella

**DAL 1960  
AL 1985**





**Konrad Bloch**



**Feodor Lynen**

## Anni '60

- Si diffondono stili di vita che fanno esplodere la patologia cardiovascolare.
- Viene assegnato il Premio Nobel in Physiology or Medicine a Konrad Bloch e Feodor Lynen “for their discoveries concerning the mechanism and regulation of the cholesterol and fatty acid metabolism” (1964)
- Sono disponibili niacina, clofibrato, colestiramina

*Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. Nat. Med. 2008; 14:1050-1052. doi: 10.1038/nm 1008-1050*

*Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 1986; 232:34-47*

*Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results, I: reduction in the incidence of coronary artery disease. JAMA. 1984; 251:351-364*

*Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results, II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA. 1984; 251: 365-374*



**Micrografia di *Penicillium citrinum*  
Pen-51**

### Anni '70

- Nel 1973 Joseph L. Goldstein e Michael S. Brown identificano il recettore delle LDL
- Nel 1973 anno Akira Endo isola la compactina (mevastatina) prodotta da *Penicillium citrinum* Pen-51, dopo avere testato 6000 ceppi di microrganismi
- Nel 1978 viene isolata la lovastatina da *Aspergillus terreus*

### Anni '80

- Nel 1984 il Coronary Primary Prevention Trial dimostra per la prima volta che la riduzione della colesterolemia (con la colestiramina) riduce in modo significativo gli eventi da coronaropatia, in misura proporzionale alla diminuzione del colesterolo LDL
- Nel 1985 viene caratterizzato il gene del recettore delle LDL da Brown e Goldstein. Nello stesso anno ricevono il premio Nobel per la scoperta del recettore delle LDL e del suo ruolo nella severa ipercolesterolemia familiare.

Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. *Nat. Med.* 2008; 14:1050-1052. doi: 10.1038/nm 1008-1050

Brown MS, Goldstei JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232:34-47

Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results, I: reduction in the incidence of coronary artery disease. *Jama.* 1984; 251:351-364

Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics coronary primary prevention trial results, II: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA.* 1984; 251: 365-374

**DAL 1985  
AL 2010**



## 1987

la FDA approva la lovastatina, prima statina commercializzata.  
 E' seguita da simvastatina, e da 5 tipi di statine sintetiche (fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina).  
 La cerivastatina sarà tolta dal commercio per segnalazioni di grave miopia

## Anni '90

Trial e metanalisi confermano una riduzione dose-dipendente di patologia cardiovascolare con l'abbassamento del colesterolo LDL: **ogni 40 mg/dl di riduzione del colesterolo LDL si associa a una corrispondente riduzione del 22% di mortalità e morbilità cardiovascolare**

Dimostrano anche che le statine riducono in modo sostanziale morbilità e mortalità cardiovascolare sia in prevenzione primaria che secondaria

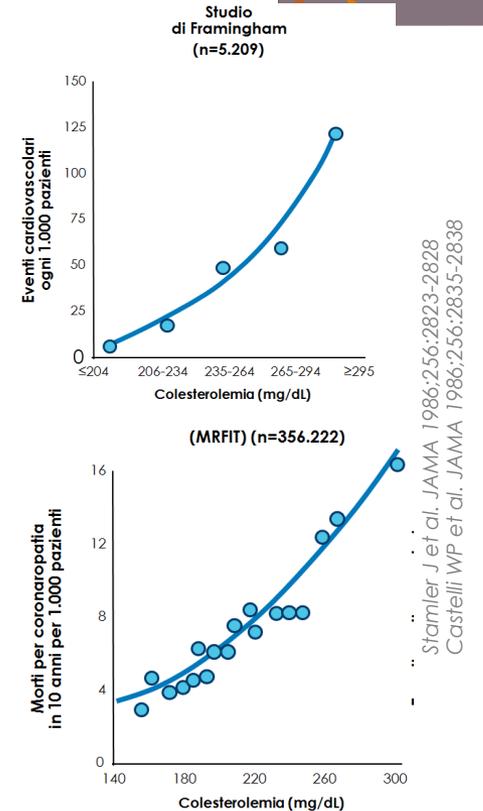
Le statine si dimostrano in grado di rallentare la progressione o anche di promuovere la regressione dell'aterosclerosi coronarica

**Diventano i farmaci di prima scelta in pazienti con ipercolesterolemia o iperlipidemia combinata**

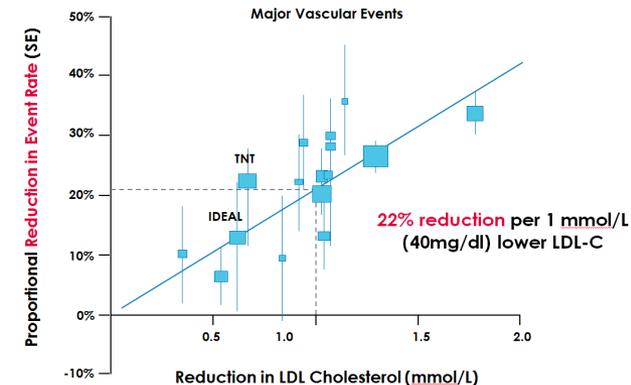
Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. *Nat. Med.* 2008; 14:1050-1052. doi: 10.1038/nm1008-1050

European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769-818

Perk J, De Backer G, Gohlke H, 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). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-701

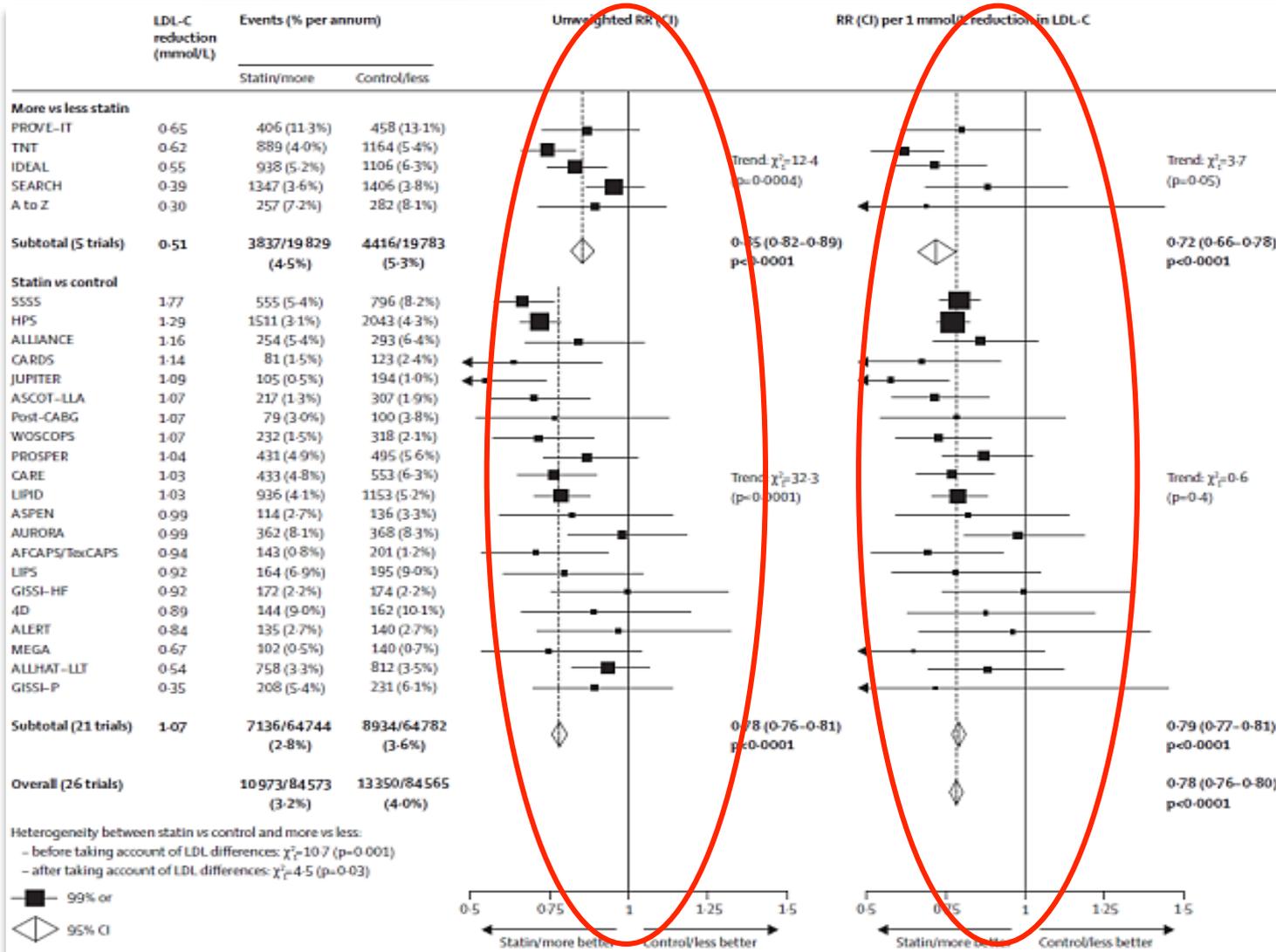


## Cholesterol Trialist Collaboration Meta-Analysis of Dyslipidemia Trials



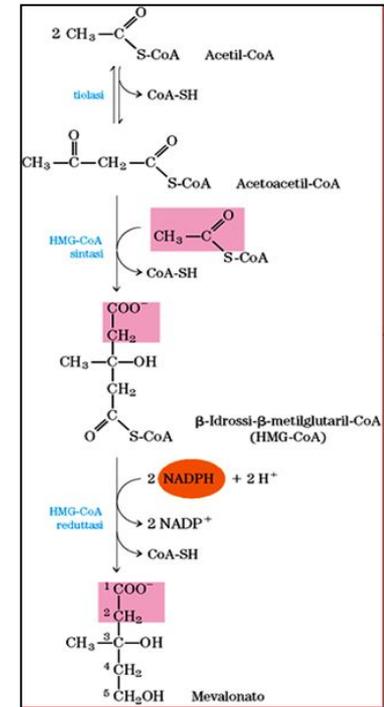
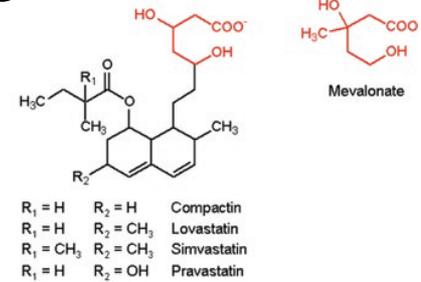
# Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration\*



# Come funzionano le statine?

- Riducono la sintesi epatica di colesterolo, in quanto potenti inibitori competitivi di HMGCoA reduttasi, enzima chiave della biosintesi del colesterolo.
- La riduzione della concentrazione di colesterolo intracellulare induce l'espressione del recettore per le LDL sulla superficie degli epatociti.
- Questo porta a un aumento dell'estrazione di colesterolo LDL dal sangue e a una ridotta concentrazione di colesterolo LDL circolante e di altre lipoproteine contenenti apo B, comprese le particelle ricche di trigliceridi



# Come funzionano le statine?

- Differiscono fra loro in assorbimento, biodisponibilità, legame alle proteine plasmatiche, escrezione e solubilità
- Lovastatina e simvastatina sono profarmaci, mentre le altre statine sono somministrate in forma attiva
- Tassi di assorbimento fra il 20 e il 98%
- Sono metabolizzate a livello epatico con gli isoenzimi citocromo P450 ( CYPs), tranne pravastatina, rosuvastatina, pitavastatina

Nel 2005 Akira Endo riceve il premio Lasker-DeBakey Clinical Research Prize dal Premio Nobel Joseph Goldstein per la scoperta delle statine



# C'è un rovescio della medaglia?

## Eventi avversi

Esiste una variabilità interindividuale (come anche nella risposta), ma gli eventi avversi **sono comunque rari**. Più frequenti con età avanzata, corporatura minuta, genere femminile, disfunzione renale e epatica, periodi perioperatori, ipotiroidismo, pluripatologia, abuso di alcool

- Miopatia: <1/1000, può progredire verso la rabdomiolisi
- Mialgie, senza aumento CK: 5-10%
- Aumento transaminasi, dose-dipendente: 0,5-2%
- Diabete, ma la riduzione di rischio di eventi CV nei pz ad alto rischio supera l' aumento molto piccolo di incidenza di diabete
- Disturbo acuto e reversibile di memoria (confermato anche con altre terapie ipolipemizzanti)

# Summary of recommendations for monitoring lipids and enzymes in patients on lipid-lowering therapy (2)

| Monitoring liver and muscle enzymes   |   |
|---|---|
| <p><b>How often should liver enzymes (ALT) be routinely measured in patients taking lipid lowering drug?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Before treatment.</li> <li>• 8 weeks after starting drug treatment or after any dose increase.</li> <li>• Annually thereafter if liver enzymes are &lt;3 x ULN.</li> </ul>  | <p><b>How often should CK be measured in patients taking lipid-lowering drugs?</b></p> <p><b>Pre-treatment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Before starting treatment.</li> <li>• If baseline CK level &gt; 5 x ULN, do not start drug therapy; recheck.</li> </ul> <p><b>Monitoring</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine monitoring of CK is not necessary.</li> <li>• Check CK if patient develops myalgia.</li> </ul> <p>Increase alertness regarding myopathy and CK elevation in patients at risk such as: elderly patients, concomitant interfering therapy, multiple medications, liver or renal disease.</p>  |
| <p><b>What if liver enzymes becomes raised in a person taking lipid-lowering drugs?</b></p> <p><b>If &lt; 3 x ULN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuous therapy</li> <li>• Recheck liver enzymes in 4-6 weeks.</li> </ul> <p><b>If values rise to <math>\geq 3</math> x ULN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop statin or reduce dose, recheck liver enzymes within 4-6 weeks.</li> <li>• Cautious reintroduction of therapy may be considered after ALT has returned to normal.</li> </ul> | <p><b>What if CK becomes raised in a person taking lipid-lowering drugs?</b></p> <p><b>If &gt; 5 x ULN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop treatment, check renal function and monitor CK every 2 weeks.</li> <li>• Consider the possibility of transient CK elevation for other reasons such as muscle exertion.</li> <li>• Consider secondary causes of myopathy if CK remains elevated.</li> </ul> <p><b>If <math>\leq 5</math> x ULN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• If no muscle symptoms, continue statin (patients should be alerted to report symptoms; consider further checks of CK).</li> <li>• If muscle symptoms, monitor symptoms and CK regularly.</li> </ul> |
| <p><b>ACS</b> = acute coronary syndrome<br/> <b>ALT</b> = alanine aminotransferase<br/> <b>CK</b> = creatine phosphokinase<br/> <b>ULN</b> = upper limit of normal</p>  |   |



# Resine sequestranti gli acidi biliari (colestiramina)

## Come agiscono:

- Non vengono assorbiti in circolo, né alterati degli enzimi digestivi
- Legano gli acidi biliari riducendone il ricircolo entero-epatico
- Il fegato, depleto di acidi biliari, ne sintetizza maggiormente usando le riserve epatiche di colesterolo
- L'aumentato catabolismo epatico del colesterolo in acidi biliari porta a un aumento compensatorio dell'attività del recettore per LDL a livello epatico, con aumentato sequestro di LDL-C dal circolo
- Riducono i livelli di glucosio nei pz. iperglicemici

## Efficacia clinica:

- **Con 24 g di colestiramina osservata riduzione di LDL-C del 18-25%.**

## Eventi avversi e interazioni

- Possono aumentare i trigliceridi in alcuni pz predisposti
- Causano effetti collaterali di tipo intestinale (flatulenza, stipsi, dispepsia e nausea)
- Possono ridurre l'assorbimento di vitamine liposolubili
- Importanti interazioni con molti altri farmaci

*European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32:1769-818*

*Hegele RA, et. al. Nonstatin low-density Lipoprotein.Lowering Therapy and Cardiovascular Risk Reduction-Statement From ATVB Council. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2015;35:2269-2280. DOI:10.1161/ATVBAHA.115.306442.*

# Ezetimibe

## Come agisce:

- Inibisce l'assorbimento di colesterolo esogeno a livello della mucosa intestinale (interferendo con Niemann Pick C1-like receptor1)
- In risposta al ridotto apporto di colesterolo il fegato reagisce aumentando l'espressione di LDL-R, aumentando la clearance di LDL dal sangue

## Efficacia clinica:

- **In aggiunta a una statina riduce il colesterolo LDL di un ulteriore 15-20%**
- Nel 2015 il trial IMPROVE-IT ha dimostrato che rispetto alla sola statina ezetimibe +simvastatina riducevano in modo significativo gli eventi cardiovascolari maggiori del 7%, quando iniziati entro 10 giorni da SCA, con una maggiore diminuzione di LDL-C di circa 16mg/dl
- Sempre nel 2015 il trial PRECISE-IVUS ha dimostrato una maggiore regressione del volume della placca coronarica con ezetimibe + atorvastatina rispetto alla sola atorvastatina

## Eventi avversi e interazioni

- Non riportati effetti collaterali maggiori, solo moderato incremento di enzimi epatici e mialgie

# Omega-3

## Come agiscono:

- Meccanismi ancora poco chiari, almeno in parte legati a interazione con PPARs e ridotta secrezione di apoB
- **Efficacia clinica:**
- **Riduzione dei trigliceridi del 30% circa (dosi 2-4g/die)**
- In associazione con simvastatina dimostrata maggiore diminuzione dei trigliceridi con un piccolo aumento di HDL-C
- In associazione a pravastatina e fenofibrato in diabetici dislipidemici dimostrata maggiore diminuzione della trigliceridemia e diminuzione di omocisteinemia
- Associati a basse dosi di pravastatina o simvastatina rispetto alla sola statina hanno ridotto gli eventi coronarici maggiori senza modificare i tassi di morte improvvisa di origine cardiaca

## Eventi avversi e interazioni:

- Sicuri e privi di interazioni cliniche
- Per effetti antitrombotici possono aumentare i rischi di sanguinamento in associazione a aspirina/clopidogrel

# Fibrati

## Come agiscono:

- Agonisti di peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR-alfa), che regola vari passaggi del metabolismo di lipidi e lipoproteine agendo attraverso fattori di trascrizione; reclutano differenti cofattori e regolano l'espressione genica

## Efficacia clinica:

- **Abbassano i livelli di trigliceridi sia a digiuno che post-prandiali del 30-50%** e i remnant ricchi di trigliceridi
- Modesto effetto di aumento di HDL-C
- Sembrano esserci benefici sul rischio cardiovascolare soprattutto in pz con TG>200mg/dl

## Eventi avversi e interazioni:

- Sintomi gastroenterici 5%
- rash cutanei 2%
- Miopatia (specie se insuff renale cronica e con gemfibrozil, che inibisce il metabolismo della statine attraverso glucuronidazione; molto minore con fenofibrato).
- Aumenti delle transaminasi, colelitiasi, lieve aumento di incidenza di pancreatite e embolia polmonare
- Aumenti di creatinina e omocisteina

*European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32:1769-818*

*Hegele RA, et. al. Nonstatin low-density Lipoprotein.Lowering Therapy and Cardiovascular Risk Reduction-Statement From ATVB Council. Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2015;35:2269-2280. DOI:10.1161/ATVBAHA.115.306442.*

# Lomitapide

## Come agisce:

- Inibitore della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi, che facilita l'incorporazione di esteri colesterilici e trigliceridi nelle VLDL attraverso l'interazione con apoB-100 e apoB-48
- Somministrazione orale

## Efficacia clinica:

- **riduzione di LDL-C del 35-50%**. Effetto indipendente dal recettore LDL

## Eventi avversi:

- aumenti delle transaminasi e steatosi epatica

Erogabile a totale carico del SSN per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (età > 18 anni), in associazione a dieta a basso tenore di grassi, altri farmaci ipolipemizzanti, sia nei pz che effettuano LDL aferesi che negli altri

# Aferesi delle lipoproteine a bassa densità

- Rimozione settimanale o ogni due settimane di LDL e Lp(a) dal plasma in corso di circolazione extracorporea
- Tecnica costosa ma efficace
- Indicata per rari pz con severa iperlipidemia, soprattutto con FH omozigote e eterozigote grave
- Eseguita solo in centri molto specializzati

# Integratori alimentari e alimenti funzionali

|  |  |
|--|--|
| <u>Fitosteroli</u>   | <p>Presenti naturalmente in vari alimenti vegetali<br/>                     Competono con il colesterolo per l'assorbimento intestinale<br/>                     Vengono aggiunti a vari alimenti<br/> <b>2g/die possono determinare un abbassamento colesterolo tot e LDL del 7-10%</b><br/>                     Non dati su prevenzione di CVD<br/>                     Possibile minore assorbimento di carotenoidi e vitamine liposolubili</p> |
| <u>Proteine della soia</u>   | <p>Modesto effetto di <b>riduzione del colesterolo LDL (3-5%)</b></p>  |
| <u>Fibre alimentari idrosolubili da crusca d'avena, beta-glucani, Psyllium</u> | <p>5-15g/die possono ridurre il colesterolo LDL</p>  |
| <u>Omega-3</u>   | <p><b>2-3g/die di olio di pesce riducono i trigliceridi del 25-30%</b><br/>                     Supplementi di omega 3 a catena lunga possono aumentare il colesterolo LDL del 5% circa nei pz con grave ipertrigliceridemia</p>   |
| <u>Riso rosso fermentato</u>   | <p><b>Meccanismo statino-simile (monacolina)</b></p>   |

# Stile di vita!

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <u>Tipo di grassi</u>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1% di energia in più dai grassi saturi: 1,6 mg/dl in più di <u>LDL-C</u></li> <li>• 1% di energia in più da grassi monoinsaturi: 1,6 mg/dl in meno di <u>LDL-C</u></li> <li>• Una dieta ricca di monoinsaturi rispetto a una dieta ricca di grassi saturi aumenta la sensibilità all'insulina e riduce i <u>trigliceridi</u>, specie nel periodo post-prandiale</li> <li>• Gli omega 3 non riducono il colesterolo, ma il consumo di pesce riduce il <u>rischio cardiovascolare</u></li> <li>• A dosi farmacologiche gli omega-3 riducono i <u>trigliceridi</u> con effetto neutro o con lieve aumento di LDL</li> </ul> |
| <u>Tipo di carboidrati</u> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboidrati ad alto indice glicemico determinano un aumento dei <u>trigliceridi</u>, come anche il fruttosio e un consumo elevato si associa a una diminuzione significativa di <u>HDL-C</u></li> </ul>  |
| <u>Fibre</u>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le fibre riducono la <u>colesterolemia</u></li> </ul>  |
| <u>Peso</u>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il calo di peso influenza <u>Col.Tot e LDL</u>: 8 mg/dl di LDL-C in meno ogni 10 Kg di calo nei grandi obesi</li> <li>• Il calo di peso determina una riduzione dei trigliceridi del 20-30% ; inoltre un aumento di <u>HDL-C</u> di 0,4 mg/dl per ogni Kg in meno quando la riduzione si è stabilizzata</li> </ul>   |
| <u>Attività fisica:</u>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un aumento di <u>HDL-C</u> con effetto minore sull'<u>LDL-C</u> è indotto da attività fisica regolare</li> </ul>   |
| <u>Fumo:</u>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Smettere di fumare può contribuire all'aumento di <u>HDL-C</u></li> </ul>  |
| <u>Casi particolari</u>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nelle severe ipertrigliceridemie con presenza di chilomicroni , anche a digiuno, è appropriato ridurre il più possibile i grassi della dieta (considerare l'uso di TG a catena media)</li> </ul>   |

1,1%energia dai grassi saturi=1,6mg/dl di LDL-C

-8mg/dl di LDL-C ogni 10 Kg persi

Diminuzione dei trigliceridi del 20-30% con calo di peso

Aumento di HDL-C di 0,4mg/dl per ogni Kg in meno



DETERMINAZIONE

Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013

### Farmaco in nota

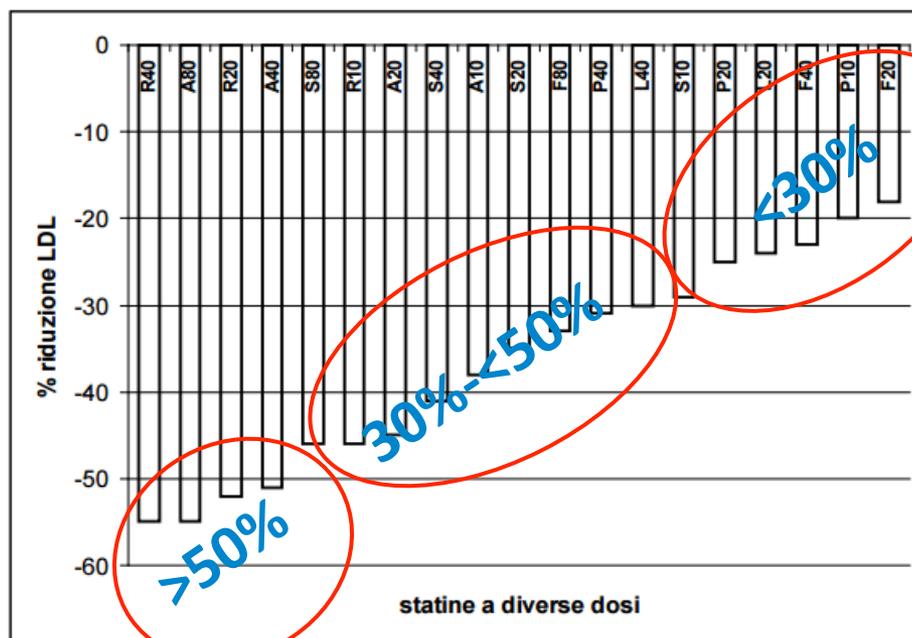
- Simvastatina
- Rosuvastatina
- Pravastatina
- Omega polienoici
- Lovastatina
- Gemfibrozil
- Fluvastatina
- Fenofibrato
- Ezetimibe
- Bezafibrato
- Atorvastatina

## NOTA 13

Allegato 1

La seguente figura presenta l'entità della riduzione del colesterolo LDL ottenibile con le diverse statine ai diversi dosaggi disponibili in commercio.

**Grafico della riduzione percentuale del colesterolo LDL adattato dal documento del NHS Foundation Trust "Guidelines on statin prescribing in the prevention of cardiovascular disease" (2006).**



Simvastatina

Rosuvastatina

Pravastatina

Lovastatina

Fluvastatina

Atorvastatina

I principi attivi più efficaci sono sulla sinistra del grafico (A=atorvastatina F=fluvastatina P=pravastatina R=rosuvastatina S=simvastatina L=lovastatina. La dose è indicata dopo la lettera che indica il farmaco)

# NOTA 13

## Che cosa prescrivere: ipercolesterolemia e ipercolesterolemia poligenica

---

- **Stile di vita: a tutti e sempre**
- Prescrivere dieta, poi se insufficiente statine , poi ezetimibe+statine (Il livello anche rosuvastatina)
- **Ma** la terapia dovrebbe essere intrapresa contemporaneamente alla modifica dello stile di vita nei pz. a rischio molto alto con C-LDL>70mg/dl e in quelli a rischio alto con C-LDL>100mg/dl
- Se sd coronariche acute o PTCA: atorvastatina a dosaggio elevato
- Se intolleranza a statine: ezetimibe in monoterapia (nei pz con rischio per CVD molto alto: rosuvastatina)
- Se in corso di statine HDL basse (M <40, F<50) e/o TG>200: fibrati
- Target terapeutico
  - Pz con rischio medio : colesterolo LDL<130 mg/dl
  - Pz con rischio moderato: colesterolo LDL<115 mg/dl
  - Pz con rischio alto : colesterolo LDL<100 mg/dl
  - Pz con rischio molto alto: colesterolo LDL <70 mg/dl
- Nei pz a rischio basso (score 0-1%) indicata solo la modifica allo stile di vita
- Rimborsabilità senza limiti di età in prevenzione secondaria; in prevenzione primaria è prevista fino agli 80 anni, ma senza limiti di età in caso di malattia coronarica, vascolare, o diabete mellito (pz da considerare in prevenzione secondaria)

# NOTA 13

## Che cosa prescrivere: dislipidemie familiari

---

- Ipercolesterolemia familiare monogenica  
Statine  $\Rightarrow$  ezetimibe+statine  $\Rightarrow$  aggiungere resine sequestranti gli ac. biliari
- Iperlipidemia familiare combinata  
Statine di I livello  $\Rightarrow$  rosuvastatina/PUFA-N3/ezetimibe+statine
- Disbetalipoproteinemia  
Statine/fibrati  $\Rightarrow$  rosuvastatina/ezetimibe+statine  $\Rightarrow$  aggiungere resine sequestranti ac. biliari
- Iperchilomicronemie e gravi ipertrigliceridemie  
Fibrati/PUFA-N3  $\Rightarrow$  fibrati+PUFA-N3

Ezetimibe rimborsato in monoterapia se intolleranza a statine

# NOTA 13

## Che cosa prescrivere: situazioni particolari

- Insufficienza renale cronica moderata e grave:
  - Se trigliceridi >500 mg/dl: PUFA-N3
  - Se LDL-D  $\geq$ 130mg/dl: 1° scelta simvastatina+ezetimibe, 2° scelta altre statine a minima escrezione renale
- Nei diabetici:
  - dovrebbe essere considerato anche il dosaggio di ApoB (TT $\leq$ 80 mg/dl) perché le LDL sono impoverite in colesterolo e arricchite in trigliceridi), in alternativa valutare il colesterolo non HDL . ApoB può essere utile anche in presenza di sd. metabolica o insuff. renale cronica
- In corsi di antiretrovirali:
  - controindicata Simvastatina (usare statine di secondo livello)

E infine:

**NOTA 13**

Allegato 1

### Precisazioni

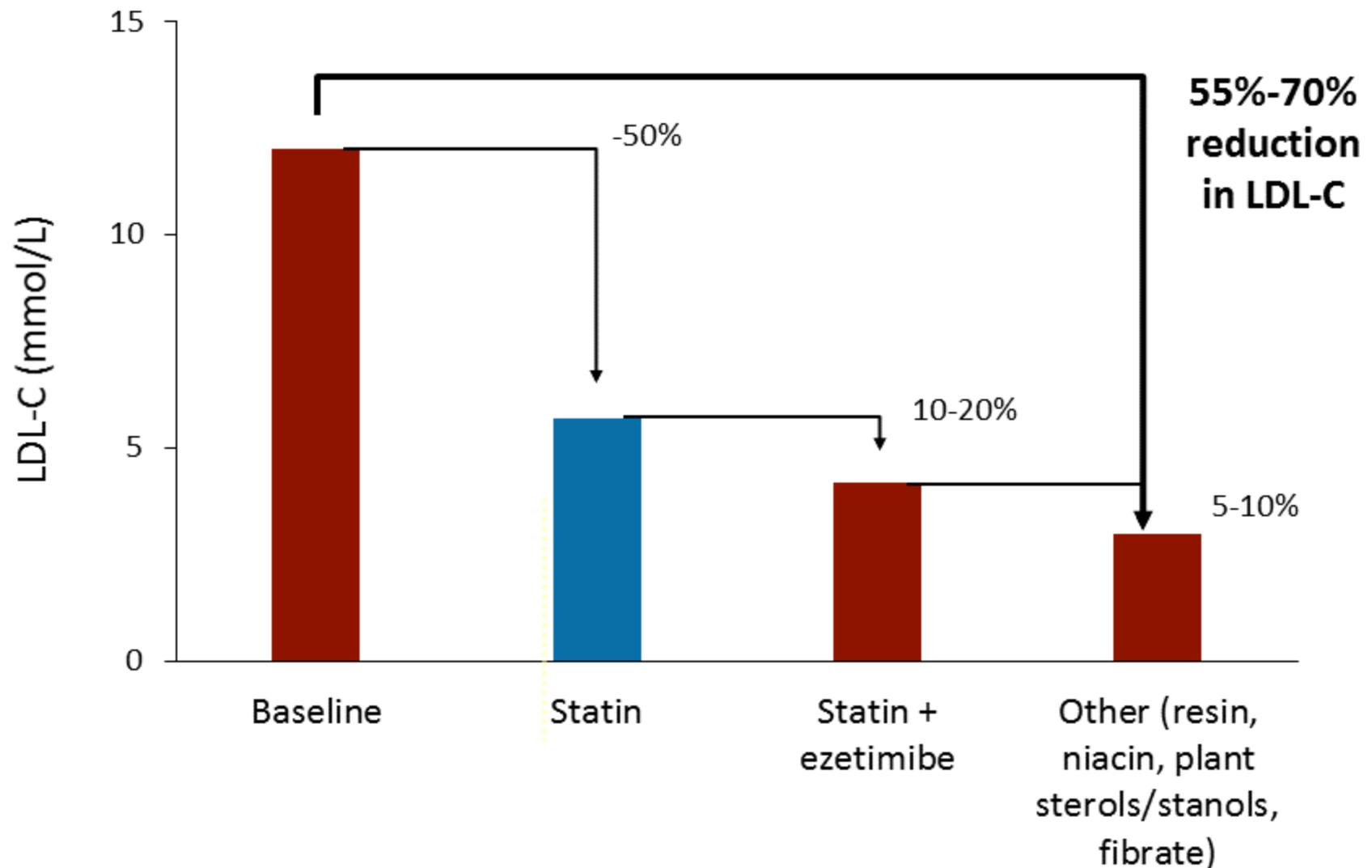
La categoria di rischio moderato contenuta dalle linee guida ESC per il trattamento delle dislipidemie (basata sui valori di colesterolo totale), è stata differenziata nelle categorie di rischio medio e moderato, anche per tenere conto dell'aggiustamento per i valori di colesterolo HDL.

Il calcolo del rischio cardiovascolare secondo le carte va effettuato solo per i pazienti senza evidenza di malattia. Sono considerati per definizione a rischio alto (e il loro target terapeutico è pertanto un valore di colesterolo LDL <100), oltre a coloro che presentano un risk score  $\geq$ 5% e < 10% per CVD fatale a 10 anni, i pazienti con dislipidemie familiari, quelli con ipertensione severa, i pazienti diabetici senza fattori di rischio CV e senza danno d'organo, i pazienti con IRC moderata (FG 30-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup>). Sono invece considerati a rischio molto alto (e pertanto con target terapeutico di colesterolo LDL <70), oltre ai soggetti con uno score  $\geq$ 10%, i pazienti con malattia coronarica, stroke ischemico, arteriopatie periferiche, pregresso infarto, bypass aorto-coronarico, i pazienti diabetici con uno o più fattori di rischio CV e/o markers di danno d'organo (come la microalbuminuria) e i pazienti con IRC grave (FG 15-29 ml/min/1.73m<sup>2</sup>).

**E DA ADESSO  
IN POI?**



# Reduction in LDL-C in FH With Combination Lipid-Lowering Therapy

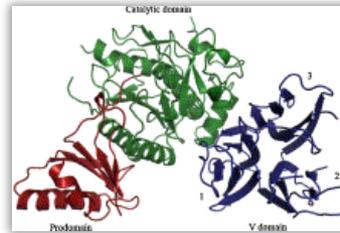


| 2003 | 2004 | 2007 | 2009 | 2010 |
|------|------|------|------|------|
|------|------|------|------|------|

Gain-of-function mutations in proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) associated with autosomal-dominant hypercholesterolemia<sup>1</sup>

Overexpression of PCSK9 in mice shown to result in LDL receptor knockout phenotype<sup>2</sup>

Scientists report crystal structure of PCSK9<sup>3</sup>



Reprinted from Structure, vol 15, Piper DE, et al. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol, pp545-552, Copyright (2007), with permission from Elsevier.

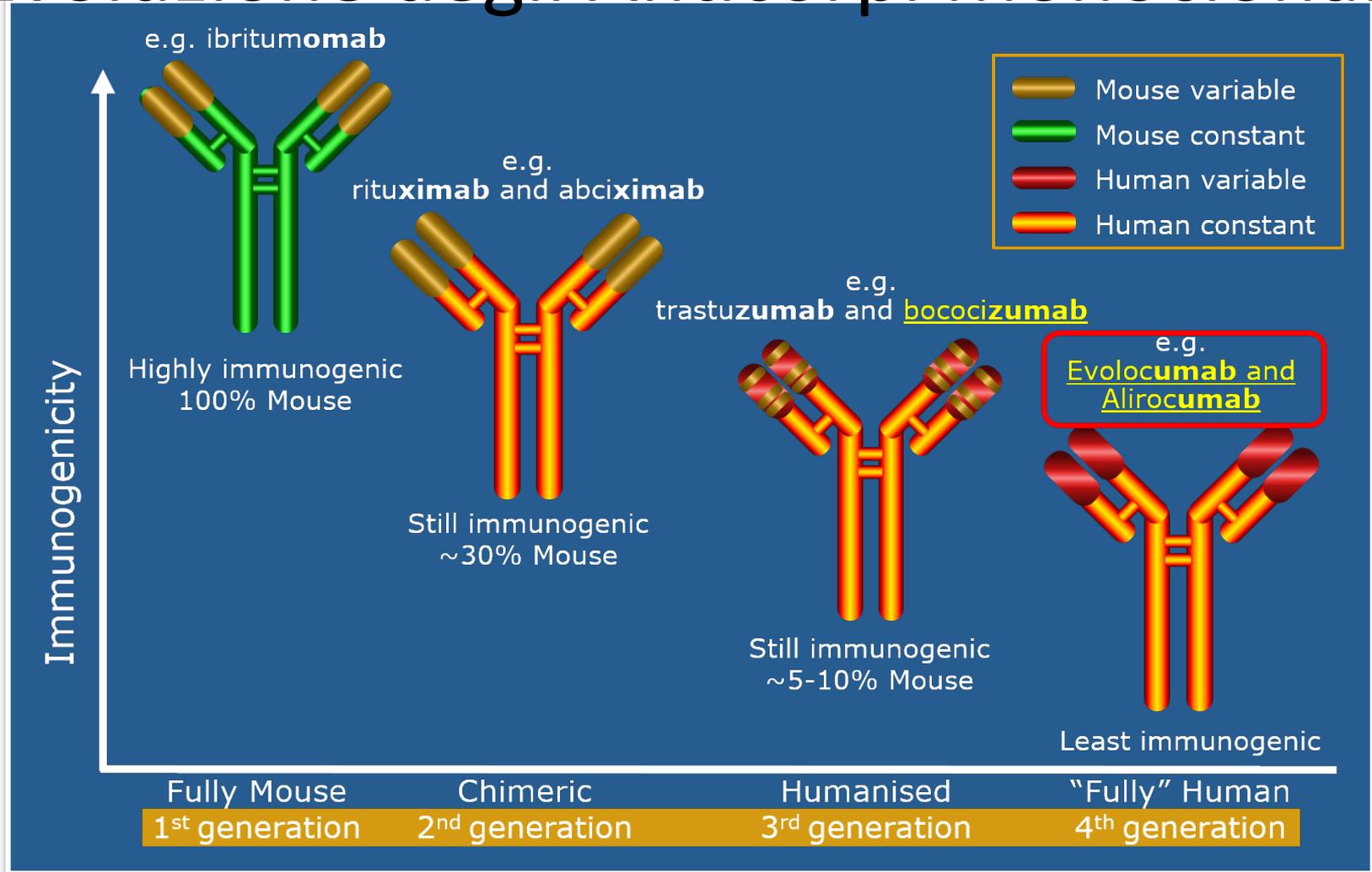
Researchers report that an antibody against PCSK9 can lower cholesterol in mice and nonhuman primates<sup>4</sup>

The first example of a PCSK9 neutralizing antibody reducing LDL-C in vivo

mAbs against PCSK9 enter human testing<sup>5</sup>

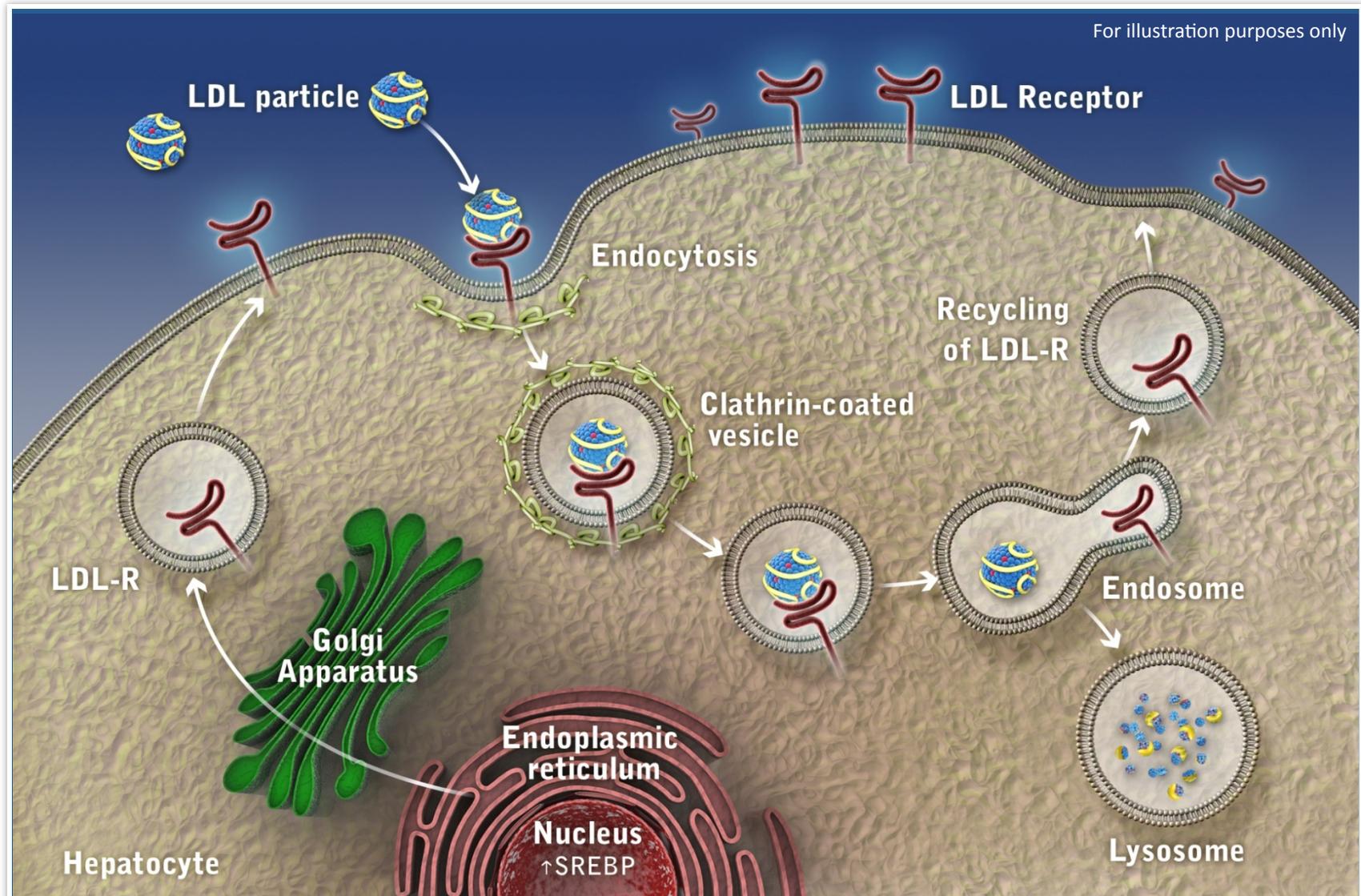
1. Abifadel M, et al. Nat Genet. 2003;34:154-156.
2. Maxwell KN, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101:7100-7105.
3. Piper DE, et al. Structure. 2007;15:545-552.
4. Chan JCY, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:9820-9825.
5. Dias C, et al. Circulation. 2011;124:Abstract 10701.

# Evoluzione degli Anticorpi Monoclonali

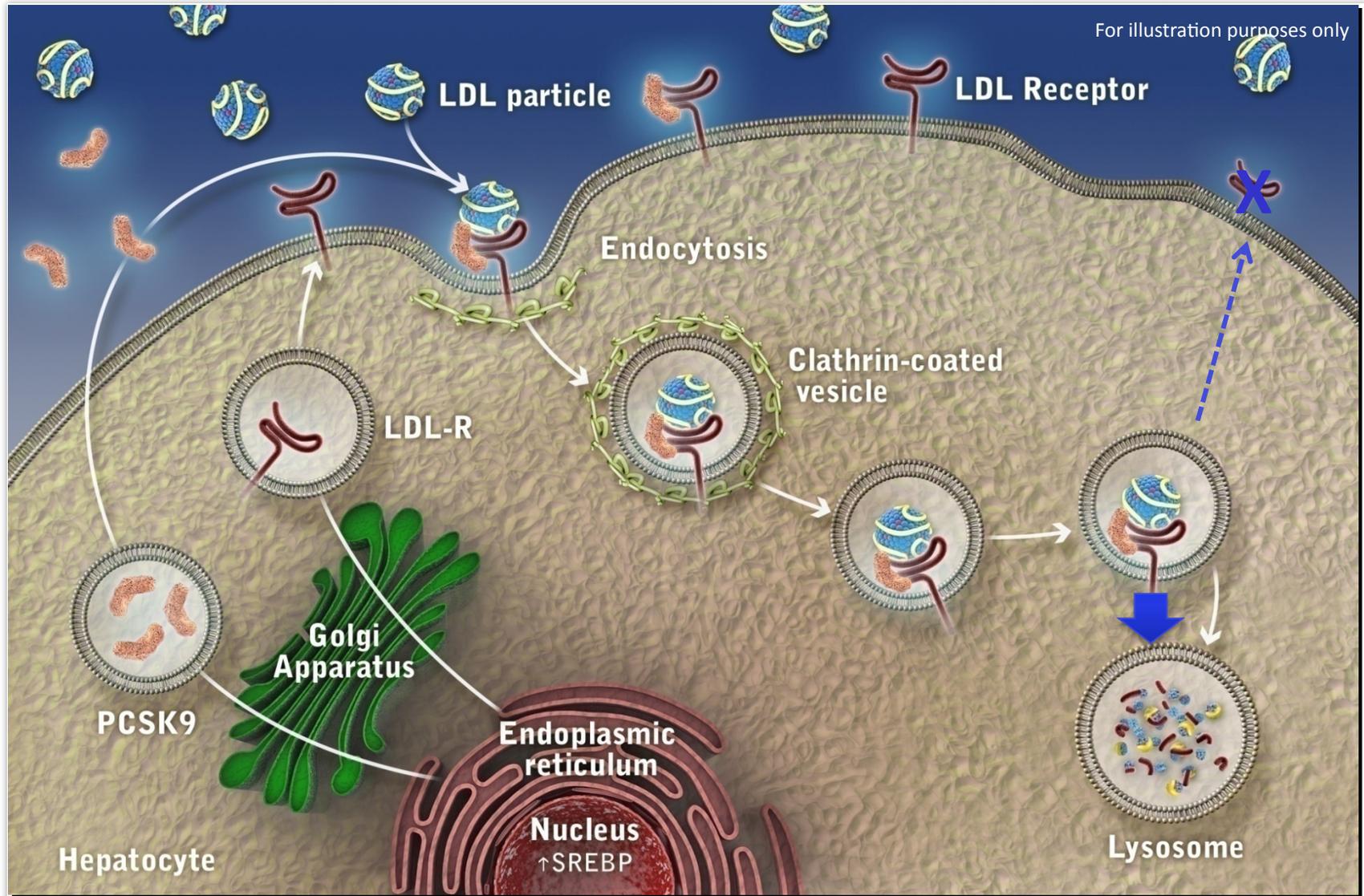


1. Foltz I et al. *Circulation* 2013 Jun 4;127(22):2222-30;  
 2. Nelson AL et al. *Nature Reviews Drug Discovery* 2010 Oct;9(10):767-74

# Funzione e Ciclo Biologico del Recettore LDL

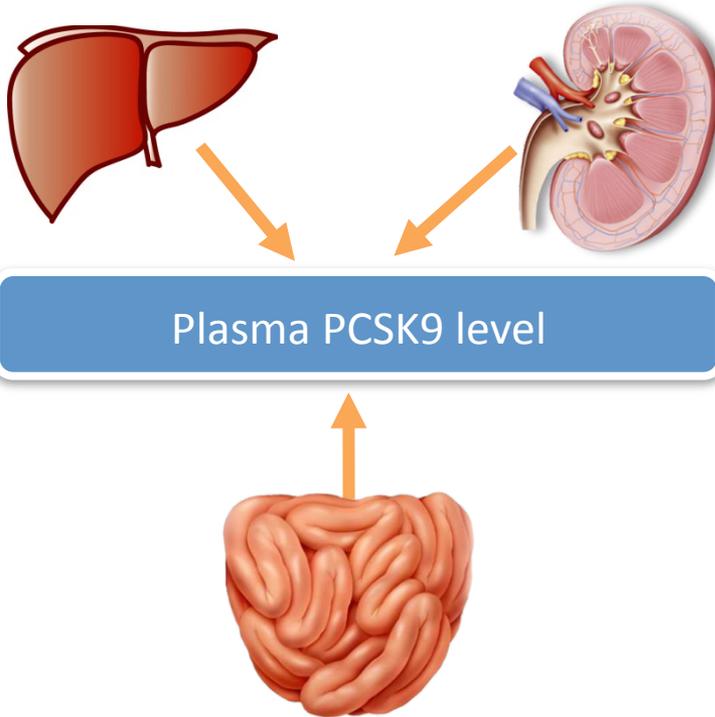


# Il Ruolo di PCSK9 nella Regolazione dell'Espressione del Recettore per le LDL



# La regolazione di PCSK9 è dinamica

PCSK9 is produced primarily by the liver, kidney, and intestines<sup>1</sup>



## Upregulates PCSK9

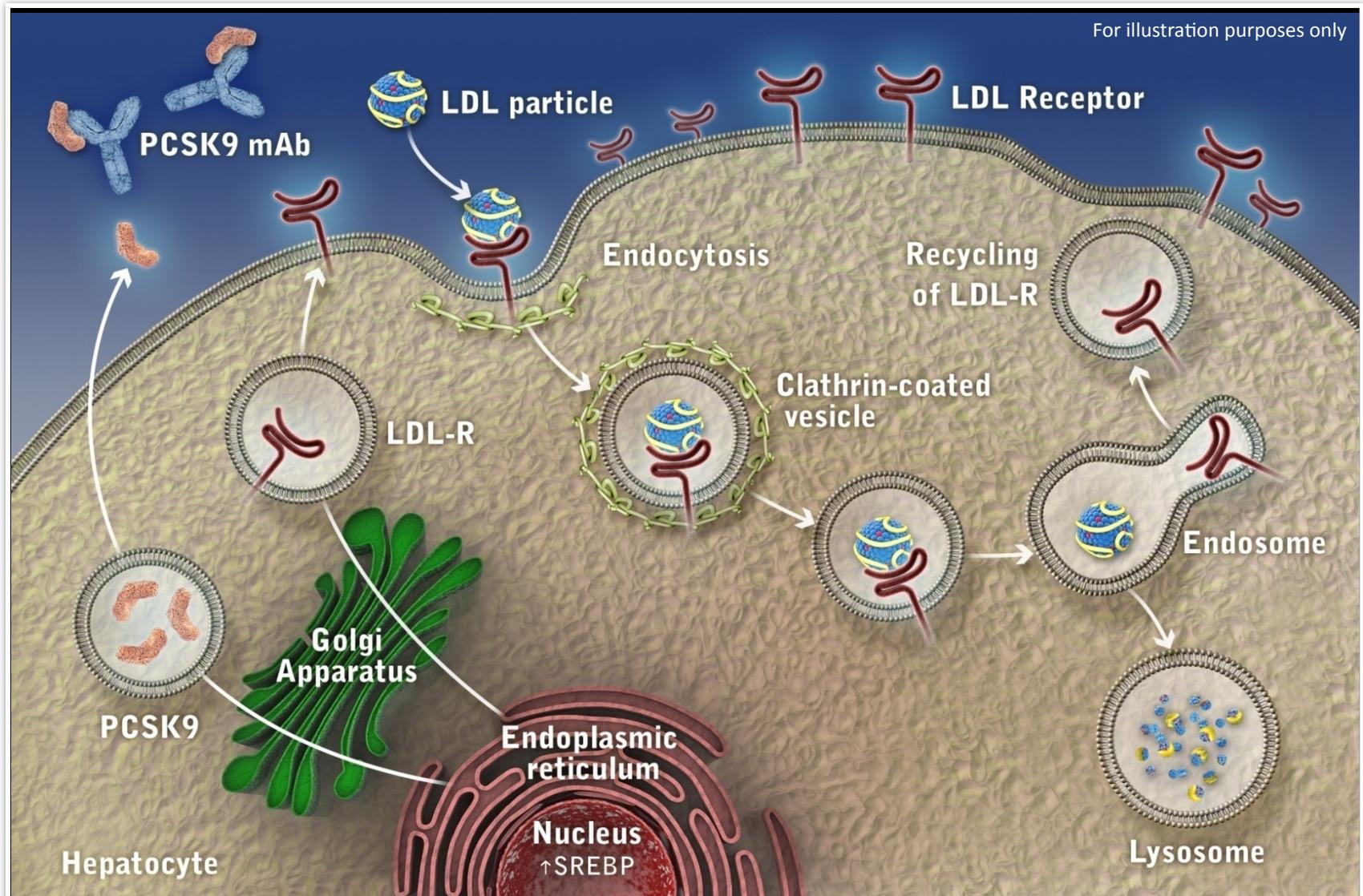
- Cholesterol depletion<sup>2,3</sup>
- Cholestyramine<sup>2</sup>
- Sterol regulatory element-binding protein 2<sup>1,3,4</sup>
- **Statins**<sup>3,4</sup>

## Downregulates PCSK9

- Dietary and cellular cholesterol<sup>4</sup>
- Long-term fasting<sup>1</sup>
- Bile acids<sup>3,4</sup>

1. Horton JD, et al. *J Lipid Res.* 2009;50:S172-S177.  
2. Lopez D. *Biochem Biophys Acta.* 2008;1781:184-191.  
3. Abifadel M, et al. *Hum Mutat.* 2009;30: supplementary information.  
4. Abifadel M, et al. In: Toth PP. *The Year in Lipid Disorders. Vol. 2.* Oxford, UK: Atlas Medical Publishing Ltd. 2010:3-23.

# Impatto dell'Anticorpo contro PCSK9 sull'Espressione del Recettore delle LDL



# Caratteristiche degli inibitori di PCSK9 (risultati dei trial)

- Determinano una riduzione di colesterolo del LDL 40-65%, con riduzione anche di colesterolo tot. e Lp(a) e un aumento di HDL del 6%
- Effetti indesiderati lievi e relativamente non frequenti
- Efficaci anche nelle ipercolesterolemie familiari omozigoti (evolucumab 420 mg/4 settimane) in misura legata al grado di residua attività di LDL-R
- Non sono stati determinati come outcome primari pre-specificati gli esiti cardiovascolari che sono invece oggetto di studio di trial attualmente in corso
- Dati preliminari suggeriscono tuttavia efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari a 1-1,5 anni
- **Estremamente costosi**

# Ab anti-PCSK9 PER IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA «DIFFICILE»

**Farmaci Biologici: inibitori PCSK9**

**Evolocumab, Alirocumab, *Bococizumab***

**Pazienti con Ipercolesterolemia  
Familiare  
(i.e HeFH)**

**Ipercolesterolemia in pazienti a  
rischio CV molto alto (non controllati  
con max dose tollerata di statina  
±Eze)**

**Pazienti con  
Intolleranza alle Statine**

**Inibitori PCSK9 come Add-on a  
massima dose tollerata statine (±  
altri LLT)**

**Inibitori PCSK9 come Add-on a  
massima dose tollerata statine (±  
altri LLT)**

**PCSK9 Inibitori MONOTERAPIA  
(o Add-on to altri  
ipolipemizzanti?)**

**Ulteriore riduzione del 55-60% di LDL-C  
rispetto a terapia max con statine.  
65-80% di pazienti HeFH a target di LDL-  
C <70 mg/dL**

**Ulteriore riduzione del 60-70% rispetto a  
terapia max con statine  
85-90% di pazienti a target per LDL-  
C <70 mg/dL**

**50-55% di riduzione di LDL-C  
in monoterapia  
Buon profilo di sicurezza**

# TAKE HOME MESSAGES

I trattamenti disponibili hanno efficacia e sicurezza indiscutibili

Vanno usati secondo le indicazioni delle linee guida, in particolare per quanto riguarda tipo, dosi, controlli, sulla base delle caratteristiche del singolo paziente, per averne il massimo beneficio

Gli inibitori di PCSK9 rappresentano un'opzione per pazienti che potrebbero beneficiare di una ulteriore riduzione del 50-60% di colesterolo LDL

| CLASSI RIDUZIONE LDL | STATINA  | COSTO SSN LORDO x<br>30 GG (1 cpr die) |
|----------------------|--|--|
| LDL =< 25%           | lova 20 (% rid = 25)                                   | € 16,25                                |
|                      | fluva 40 (% rid = 24)                                  | € 24,77                                |
| LDL = 26 - 35%       | simva 10 mg (% rid = 30)                               | € 3,55                                 |
|                      | prava 20 (% rid = 26)                                  | € 4,23                                 |
|                      | atorva 10 mg (% rid = 35)                              | € 4,35                                 |
|                      | simva 20 mg (% rid = 35)                               | € 6,02                                 |
|                      | fluva 80 mg (% rid = 30)                               | € 9,45                                 |
|                      | prava 40 mg (% rid = 30)                               | € 12,86                                |
|                      | lova 40 mg (% rid = 30)                                | € 16,25                                |
| LDL = 36 - 45%       | atorva 20 (% rid = 42)                                 | € 7,96                                 |
|                      | simva 40 (% rid = 40)                                  | € 9,44                                 |
|                      | rosu 5 (% rid = 42)                                    | € 24,11                                |
|                      | rosu 10 (% rid = 44)                                   | € 29,30                                |
| LDL >= 46%           | atorva 40 mg (% rid = 48)                              | € 9,56                                 |
|                      | atorva 80 mg (% rid = 52)                              | € 13,00                                |
|                      | rosu 20 mg (% rid = 49)                                | € 44,31                                |
|                      | rosu 40 mg (% rid = 56)                                | € 46,17                                |
|                      | Associazione ezetimibe 10mg/simva 10mg<br>(% rid = 46) | € 60,02                                |
|                      | Associazione ezetimibe 10mg/simva 20mg<br>(% rid = 51) | € 62,53                                |
|                      | Associazione ezetimibe 10mg/simva 40mg<br>(% rid = 55) | € 64,55                                |

|                |                            |         |
|----------------|----------------------------|---------|
| LDL tra 15-20% | monoterapia ezetimibe 10mg | € 52,67 |
|----------------|----------------------------|---------|

**FARMACI DELLA NOTA 13**

|                    |           | 1 mese<br>terapia |
|--------------------|-----------|-------------------|
| PUFA               | 1 gr/die  | 21,26             |
| PUFA               | 2 gr/die  | 42,52             |
| PUFA               | 3 gr/die  | 63,78             |
| FENOFIBRATO 200 mg | 1 cpr/die | 6,24              |
| FENOFIBRATO 145 mg | 1 cpr/die | 6,77              |
| FENOFIBRATO 100 mg | 3 cpr/die | 8,71              |
| GEMFIBROZIL 600 mg | 2 cpr/die | 12,8              |
| GEMFIBROZIL 900 mg | 1 cpr/die | 8,37              |
| BEZAFIBRATO 400 mg | 1 cpr/die | 6,05              |

S.S. FARMACEUTICA TERRITORIALE ASL BI

AGGIORNATO A MAGGIO 2016

**GRAZIE PER  
L'ATTENZIONE!**