

ISSN 2240-4821

SUPPL. 2/2016

# GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



POSITION PAPER

## NUOVE TERAPIE IPOPEMIZZANTI PER I PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Position Paper  
della Società Italiana  
per lo studio  
della Arteriosclerosi

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana  
per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA)

**Direttori emeriti**

A. Ventura  
G.F. Salvioli  
G. Crepaldi  
E. Mannarino  
R. Fellin  
A. Mezzetti

**Direttore responsabile**

M. Averna (Palermo)

**Redattori capo**

S. Calandra (Modena)  
R. Fellin (Ferrara)

**Comitato di Redazione**

P. Abete (Napoli)  
M. Averna (Palermo)  
F. Bernini (Parma)  
L. Cattin (Trieste)  
C. Cortese (Roma)  
M. Di Bari (Firenze)  
S. Panico (Napoli)  
A. Poli (Milano)  
G. Schillaci (Perugia)  
F. Sofi (Firenze)  
G. Zuliani (Ferrara)

**Segreteria editoriale**

Roberto Zecca  
Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano  
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

*In copertina:* De Humani Corporis Fabrica  
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

## SOMMARIO

### Position Paper

# NUOVE TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI PER I PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

## Position Paper della Società Italiana per lo studio della Arteriosclerosi

MARCELLO ARCA, MAURIZIO AVERNA,  
MANUELA CASULA, ALBERICO LUIGI CATAPANO,  
RENATO FELLIN, FRANCESCO ANGELICO,  
ENRICO AROSIO, FRANCO BERNINI,  
SEBASTIANO CALANDRA, FRANCESCO CIPOLLONE,  
ALBERTO CORSINI, GENNARO MAROTTA,  
SANDRO MUNTONI, ANDREA POLI, ANNA SOLINI,  
GAETANO VAUDO, ALBERTO ZAMBON

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - PAVIA

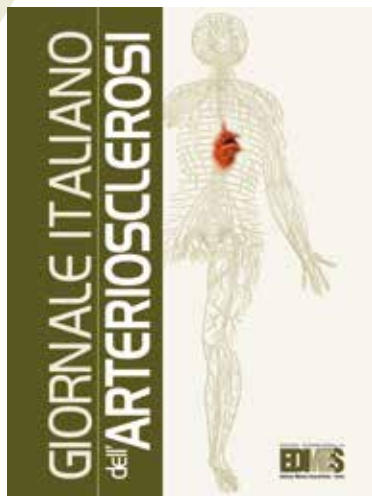
Via Riviera, 39 • 27100 Pavia  
Tel. 0382 526253 r.a. • Fax 0382 423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

### Consiglio Direttivo SISA

M. Averna - *Presidente*  
E. Arosio  
F. Bernini  
F. Cipollone  
A. Corsini  
G. Marotta  
S. Muntoni  
A. Solini  
G. Vaudo  
R. Fellin - *Past President*  
M. Arca - *Segretario*

### Presidenti Sezioni Regionali SISA

Marco Bucci (Abruzzo)  
Raffaele Amoroso (Calabria)  
Gennaro Marotta (Campania)  
Patrizia Tarugi (Emilia Romagna)  
Roberto Volpe (Lazio)  
Livia Pisciotta (Liguria)  
Alberico L. Catapano (Lombardia)  
Luigi Gentile (Piemonte)  
Antonio Manca (Sardegna)  
Francesco Purrello (Sicilia)  
Maria Boddi (Toscana)  
Enrico Arosio (Triveneto)  
Leonella Pasqualini (Umbria)



## Norme editoriali

### Publicità/Abbonamenti

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382 526253 r.a. - Fax 0382 423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

### Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 45,00, per l'estero € 55,00. I versamenti possono essere eseguiti con assegno bancario o vaglia postale presso la Divisione Periodici dell'Editore.

### Periodicità

Trimestrale

### Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

### TIPOLOGIE DI ARTICOLI

#### a) Rassegne

Si tratta di articoli sollecitati ad esperti invitati

dal Comitato di redazione. La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

#### b) Opinioni di esperti

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, e riguardanti commenti ed opinioni su temi di particolare attualità.

#### c) Lavori originali

La rivista è disposta ad accogliere un numero limitato di lavori originali, particolarmente nell'ambito della ricerca sanitaria, che saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia) ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle.

#### d) Casi Clinici

Si tratta della presentazione di un caso clinico emblematico, preparato su richiesta da esperti, che ha lo scopo di rafforzare gli standard di comportamento clinico (diagnostici e terapeutici) basati sulle evidenze.

#### e) Il Forum dei Lettori

In questo spazio verranno discussi quesiti clinici e casi reali selezionati tra quelli proposti dai lettori e raccolti con modalità varie (sito web della SISA, e-mail del Giornale, ecc.).

### STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

#### a) Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

Il Sommario non dovrà superare le 250 parole. Parole chiave. Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

**Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli. Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

**Glossario:** È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato. Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

**Elenco degli argomenti trattati:** A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

**Bibliografia:** Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di compar-

sa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino ad un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al. (vedasi esempio a seguire).

**Questionario di auto-apprendimento:** Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

#### b) Opinioni di esperti

Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10, e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

#### c) Lavori originali

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

**Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.

**Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

**Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere:

- a) Introduzione
- b) Materiali e metodi
- c) Risultati
- d) Discussione
- e) Tavole
- f) Figure
- g) Bibliografia.

**Bibliografia:** Citazione di articoli su riviste:

Es. 1: Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. Am J Epidemiol 160: 421-429, 2004.

Es. 2: Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. J Med Genet 43: 943-949, 2006

#### Citazioni di capitoli di libri

Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

### NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

# NUOVE TERAPIE IPOLIPEMIZZANTI PER I PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

## Position Paper della Società Italiana per lo studio della Arteriosclerosi

**MARCELLO ARCA<sup>1</sup>, MAURIZIO AVERNA<sup>2</sup>, MANUELA CASULA<sup>3</sup>,  
ALBERICO LUIGI CATAPANO<sup>4,5</sup>, RENATO FELLIN<sup>6</sup>, FRANCESCO ANGELICO<sup>7</sup>,  
ENRICO AROSIO<sup>8</sup>, FRANCO BERNINI<sup>9</sup>, SEBASTIANO CALANDRA<sup>10</sup>,  
FRANCESCO CIPOLLONE<sup>11</sup>, ALBERTO CORSINI<sup>4</sup>, GENNARO MAROTTA<sup>12</sup>,  
SANDRO MUNTONI<sup>13</sup>, ANDREA POLI<sup>14</sup>, ANNA SOLINI<sup>15</sup>, GAETANO VAUDO<sup>16</sup>,  
ALBERTO ZAMBONI<sup>17</sup>**

<sup>1</sup>Università di Roma "La Sapienza". Azienda Policlinico Umberto I;

<sup>2</sup>Università degli Studi di Palermo A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" - Palermo;

<sup>3</sup>Centro Interuniversitario di Farmacologie ed Epidemiologia Preventiva (SEFAP),  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

<sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

<sup>5</sup>IRCCS Multimedica, Milano;

<sup>6</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale. Università di Ferrara;

<sup>7</sup>Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma;

<sup>8</sup>Dipartimento di Medicina. Università di Verona;

<sup>9</sup>Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Parma;

<sup>10</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze. Università di Modena  
e Reggio Emilia;

<sup>11</sup>Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università G. D'Annunzio, Chieti;

<sup>12</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli;

<sup>13</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Cagliari;

<sup>14</sup>Nutrition Foundation of Italy;

<sup>15</sup>Dipartimento di Medicina Interna Università di Pisa;

<sup>16</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale. Università degli Studi di Perugia;

<sup>17</sup>Dipartimento di Medicina, Azienda Ospedaliera Universitaria di Padova

### SUMMARY

Familial hypercholesterolaemia (FH) is the main genetic cause of premature coronary heart disease (CHD), characterized by raised serum LDL-cholesterol levels, which result in excess deposition of cholesterol in tissues. FH results from defects in the hepatic uptake and degradation of LDL via the LDL-receptor pathway. Owing to severe underdiagnosis and undertreatment of FH, there is an urgent worldwide need for diagnostic screening together with early and aggressive treatment. This position paper aims to improve awareness of the need for early detection and management of FH patients, to determine treatment objectives, and to delineate treatment priorities.

FH is diagnosed either on phenotypic criteria and/or positive genetic testing. We recommend cascade screening of families using a combined phenotypic and genotypic strategy. A healthy lifestyle and early maximal statin treatment are the cornerstones of management of FH. In heterozygous FH patients, LDL-cholesterol targets are <2.5 mmol/L (<100 mg/dL) and <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) for adults with known CHD, other major risk factors, or documented preclinical atherosclerosis. In addition to lifestyle and dietary counselling, treatment priorities are maximal potent statin dose, ezetimibe, and bile acid binding resins. PCSK9 inhibitors and lipoprotein apheresis can be offered in treatment-resistant or intolerant patients. In homozygous FH patients, LDL-cholesterol targets are <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) or at least 50% reduction. Lifestyle intervention and maximal statin therapy are the mainstays of treatment. Even at the highest doses of the most efficacious statins, however, only modest reductions in LDL-C plasma levels are observed in most patients. Adjunctive lipoprotein apheresis is recommended where available, together with new therapeutic approaches recently approved: lomitapide and mipomersen (the latter not in Italy). In FH patients, we recommend regular follow-up, including liver function tests, steatosis, vascular status.

**Keywords:** *Familial hypercholesterolaemia, LDL cholesterol, diagnosis, treatment, position paper.*

## L'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: EZIOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA, CONSEGUENZE

L'ipercolesterolemia familiare (familial hypercholesterolaemia, FH) è la più frequente tra le cause genetiche di malattia coronarica precoce (coronary heart disease, CHD), in quanto causa l'esposizione per tutta la durata della vita a elevati livelli di colesterolemia LDL (low-density lipoprotein) (1, 2).

Se non trattati, gli uomini e le donne affette da FH nella forma eterozigote sviluppano CHD rispettivamente prima dei 55 e dei 60 anni, mentre gli omozigoti non sottoposti a terapia muoiono prima dei 20 anni.

Tuttavia, una volta diagnosticati, gli eterozigoti possono essere efficacemente trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti per ritardare lo sviluppo di aterosclerosi e prevenire la CHD: se questi soggetti sono diagnosticati precocemente ed adeguata-

mente trattati, il loro rischio di infarto miocardico si avvicina a quello della popolazione generale (3).

### *Fisiopatologia*

La FH è causata da mutazioni nei geni che codificano per le proteine coinvolte nel ciclo metabolico del recettore specifico per le LDL (LDLR). La conseguenza di tali difetti è rappresentata dalla riduzione dell'*uptake* cellulare delle LDL con il conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche del colesterolo LDL (C-LDL) (2). All'interno degli epatociti, il colesterolo viene riciclato oppure sintetizzato *ex novo*. Esso normalmente è incorporato nelle lipoproteine a densità molto bassa (very low density lipoproteins, VLDL) contenenti l'apolipoproteina B (ApoB) che sono secrete in circolo dal fegato e rappresentano i precursori intravascolari delle LDL. Queste lipoproteine, a loro volta, trasportano la maggior parte del colesterolo dal fegato ai tessuti periferici. L'endocitosi delle LDL da parte delle cellule periferiche e degli epatociti avviene attraverso il legame dell'ApoB con il LDLR ed è facilitata dalla presenza di una proteina adattatrice (LDLRAP1). Fisiologicamente, la maggior parte dei recettori LDL viene riutilizzata (*recycling*), mentre

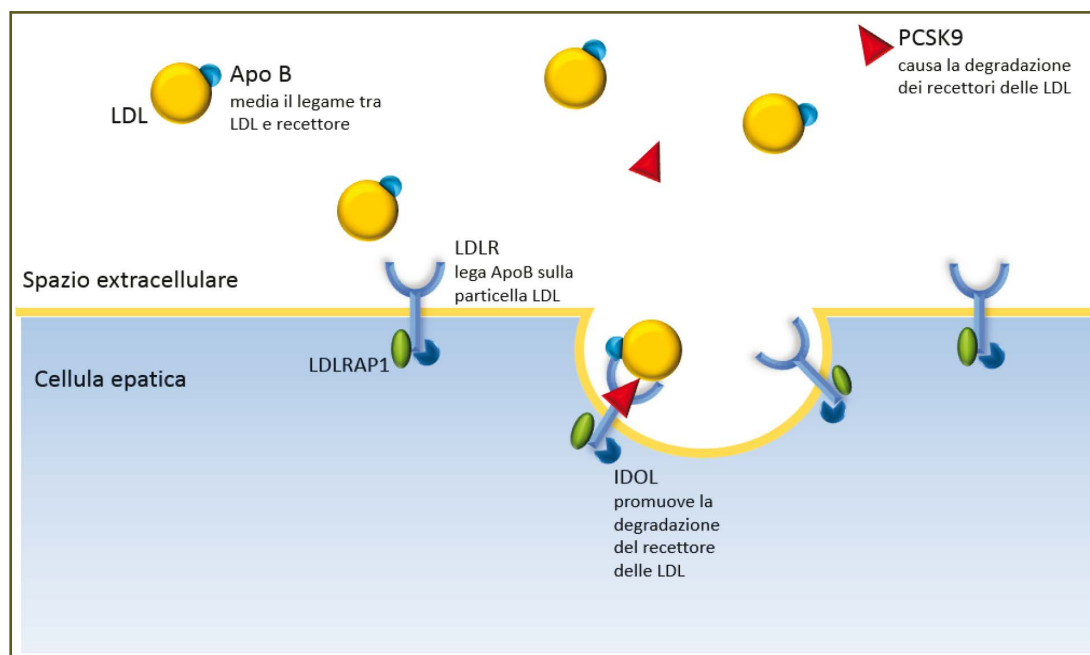
*Indirizzo per la corrispondenza*

Manuela Casula

Centro Interuniversitario di Farmacologie ed Epidemiologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano  
E-mail: manuela83casula@gmail.com

la proproteina convertasi subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9), complessata al recettore LDL, ne impedisce il riciclo intracellulare favorendone la degradazione, così da ridurre il numero di recettori presenti sulle membrane cellulari. Un'altra proteina, denominata "Inducible Degradator of LDL-Receptor" (IDOL) (4), è coinvolta nel metabo-

lismo lipidico: la sua produzione è indotta quando il contenuto intracellulare di colesterolo aumenta. IDOL si lega al LDLR, determinando il legame fra il recettore e le catene di ubiquitina e questo legame rappresenta un segnale di riconoscimento per la degradazione lisosomiale del recettore stesso (Figura 1).



**Figura 1** - Attività e regolazione del recettore per le LDL.

Il recettore LDL (LDLR) è una glicoproteina della superficie cellulare. Lì, il recettore si lega specificamente alla apolipoproteina B (Apo B) nelle particelle LDL presenti nel fluido extracellulare. Il complesso recettore-ligando viene internalizzato per endocitosi, tramite vescicole rivestite da clatrina, attraverso le interazioni che coinvolgono la proteina adattatore del recettore LDL, LDLRAP1 (noto anche come ARH). Il complesso viene trasportato nella cellula, dove l'ambiente acido provoca la dissociazione del complesso recettore-ligando. Il recettore viene riciclato alla superficie della cellula, mentre la particella LDL è degradata nel compartimento lisosomiale. L'accumulo di colesterolo libero rilasciato per idrolisi degli esteri di colesterolo presenti nel core della LDL inattiva la sterol regulatory element binding protein (SREBP), un fattore di trascrizione che guida l'espressione dei geni per gli enzimi coinvolti nella sintesi del colesterolo e del recettore LDL. Così, il pathway del recettore LDL mantiene l'omeostasi intracellulare del colesterolo. La proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) riduce fisiologicamente le LDL tramite un meccanismo post-traslazionale: PCSK9 viene secreto nel circolo sanguigno, dove lega il recettore delle LDL nella sua porzione extra-cellulare e ne promuove la degradazione nei lisosomi, impedendone il riciclo sulla membrana dell'epatocita. La Increased Degradation of LDL Receptor Protein (IDOL) è un ubiquitina ligasi che lega i recettori LDL negli endosomi e li dirige al compartimento lisosomiale per la degradazione. IDOL è trascrizionalmente sovraregolata in risposta ad un aumento del colesterolo intracellulare. Mutazioni con perdita di funzione nel gene codificante per il LDLR sono responsabili di circa l'80% dei casi di ipercolesterolemia familiare, ma questa patologia può essere associata anche a mutazioni a carico del gene che codifica per ApoB, con la sintesi di ApoB non in grado di legare il LDLR, o a mutazioni con guadagno di funzione del gene codificante per PCSK9. Per le forme recessive, sono state identificate mutazioni causative a carico del gene LDLRAP1.

La FH eterozigote è causata da mutazioni (in eterozigosi) con perdita di funzione nel gene *LDLR*, da mutazioni (in eterozigosi) nel gene *APOB* che alterano il dominio di legame dell'apolipoproteina B con il recettore LDL o da mutazioni (in eterozigosi) con guadagno di funzione nel gene *PCSK9* (5). Attualmente, in tutto il mondo, sono state documentate oltre 1.200 mutazioni nel *LDLR* (6); queste modificano tutti i domini funzionali della proteina recettoriale e comprendono singole mutazioni nucleotidiche, variazioni del numero di copie e mutazioni di *splicing* distribuite in tutto il gene *LDLR*. Una singola mutazione, Arg3500Gln, è responsabile della maggior parte delle alterazioni che rendono la ApoB incapace di legare il recettore, mentre sono state rilevate oltre 20 mutazioni nel *PCSK9*. Le mutazioni eterozigoti in *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* si trovano rispettivamente in circa il 90%, il 5% e l'1% dei soggetti FH eterozigoti (1). Mentre la prevalenza di mutazioni in *APOB* e *PCSK9* varia geograficamente, quelle in *LDLR* sono la causa più comune di FH in tutti i Paesi studiati finora.

La FH omozigote è stata originariamente definita come una malattia a trasmissione co-autosomica dominante, causata da mutazioni in omozigosi o più spesso da mutazioni in eterozigosi composta nel *LDLR*. Oggi è ampiamente riconosciuto che mutazioni in omozigosi o in eterozigosi composta nei geni *APOB*, *PCSK9* o *LDLRAP1* danno luogo ad un fenotipo clinico di gravità simile a quello che caratterizza i portatori omozigoti della mutazione *LDLR*. Pertanto, si ritiene appropriato definire la FH omozigote come autosomica dominante (ADH) quando causata da mutazione nei geni *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* e recessiva (ARH) se dovuta a mutazioni nel gene *LDLRAP1*. Di particolare interesse appare soffermarsi su questa ultima for-

ma di FH omozigote, che, come detto, è causata da mutazioni in omozigosi nel gene codificante per la proteina adattatrice *LDLRAP1* (7). Questa proteina ha un ruolo fondamentale nel consentire la internalizzazione delle LDL dopo che queste hanno legato lo specifico LDLR. La ARH si manifesta con valori di C-LDL che sono comparabili per severità a quelli della FH omozigote classica (cioè dovuta a mutazioni nel *LDLR*), anche se la sua trasmissione familiare mostra una chiara modalità di tipo recessivo. Un aspetto di rilievo ai fini della presente trattazione è rappresentato dal fatto che la ARH, sebbene rappresenti una forma rara di ipercolesterolemia, è particolarmente frequente in Sardegna, con una prevalenza stimata di 1 caso ogni 38.000 individui. La FH omozigote comprende quindi fenotipi clinici o molecolari con livelli estremamente elevati di C-LDL (8).

Alcuni rari soggetti sono “doppi eterozigoti”, cioè hanno mutazioni in eterozigosi in due dei quattro geni di cui sopra, determinando di solito un fenotipo che è intermedio tra quello degli FH eterozigoti e degli FH omozigoti.

### *Epidemiologia*

Storicamente, la prevalenza stimata della FH eterozigote nella popolazione è stata indicata in 1 caso ogni 500 individui (9). Nel Copenhagen General Population Study (10), in un campione non selezionato della popolazione generale europea, la prevalenza di individui classificati con FH certa o FH probabile in base ai criteri del Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) era pari allo 0,73% (1/200). La prevalenza di FH omozigote e di FH in eterozigosi composta è risultata pari a circa 1 su 400.000 soggetti (11). Sulla base di estrapolazioni di queste prevalenze (1/500-1/200), è stato stimato che nel mondo tra 14 e 34 mi-

lioni di persone sarebbero affetti da FH. Nella sola Europa questa condizione dovrebbe interessare tra 1,8 e 4,5 milioni di persone. Inoltre, si osservano prevalenze anche più elevate in sottopopolazioni per il cosiddetto “effetto fondatore” (singola/singole mutazioni prevalenti) come negli Afrikaner in Sudafrica, nei Cristiani Libanesi e nei Franco-Canadesi (1).

### *Storia clinica*

Le complicanze vascolari spesso fatali della FH sono una diretta conseguenza dell'aumento del C-LDL nel plasma e della ritenzione di colesterolo da parte della parete arteriosa con conseguente formazione di cellule schiumose all'interno dell'intima delle arterie.

Quest'ultima alterazione tipicamente progredisce verso l'aterosclerosi occlusiva, che complicandosi con una trombosi dà origine alle manifestazioni cliniche quali l'angina pectoris e/o l'infarto acuto del miocardio. Lo sviluppo della placca aterosclerotica nelle arterie coronarie e nell'aorta prossimale si manifesta in età precoce; perciò tutti gli individui con FH dovrebbero essere considerati “ad alto rischio” di CHD.

Gli uomini non trattati hanno un rischio del 50% di un evento coronarico fatale o non fatale dall'età di 50 anni; le donne non trattate hanno un rischio del 30% dall'età di 60 anni (12, 13). I depositi di colesterolo si riscontrano anche a livello dei tendini (xantommi) e/o delle palpebre (xantelasmi) o della cornea (arco corneale). Questi possono peggiorare con l'età in soggetti non trattati.

I pazienti affetti da FH omozigote sviluppano malattia cardiovascolare aterosclerotica clinicamente significativa già dall'età di 30 anni. I primi eventi cardiovascolari importanti spesso si verificano durante l'adolescenza (14-16), anche se nella

prima infanzia sono stati segnalati angina pectoris, infarto miocardico e morte improvvisa. Le conseguenze dell'esposizione a livelli molto elevati di C-LDL dalla nascita sono tristemente illustrati dallo studio su due fratelli con xantomatosi e CHD, pubblicato già nel 1958 (17). I fratelli appartenevano a una famiglia in cui entrambi i genitori avevano ipercolesterolemia, ma erano apparentemente sani.

La valutazione autoptica di una figlia morta improvvisamente all'età di 16 anni ha mostrato marcata sclerosi delle arterie coronarie, ma senza recente occlusione, e aterosclerosi avanzata nell'aorta addominale. Il fratello è morto all'età di 13 anni, mostrando segni patologici molto simili.

### *Diagnosi e screening*

La diagnosi di FH si basa su cinque criteri fondamentali: la storia familiare, la storia clinica di CHD precoce, l'esame fisico per xantommi e arco corneale, la presenza di livelli di C-LDL molto elevati in misurazioni ripetute e la presenza di una mutazione in uno dei geni causali (18). Tipicamente i pazienti con FH eterozigote mostrano livelli di C-LDL compresi tra 310 e 580 mg/dL, mentre quelli affetti da FH omozigote raggiungono livelli di C-LDL compresi tra 460 e 1160 mg/dL. Storicamente, la FH è sempre stata diagnostica sulla base dei criteri fenotipici quali i gravi aumenti di C-LDL, la malattia coronarica prematura familiare e la xantomatosi tuberosa e tendinea (2).

Tuttavia, la comprensione delle cause genetiche di questa malattia ha reso possibile l'individuazione diretta delle mutazioni genetiche responsabili. Tale progresso ha portato alla comprensione che un 30-50%, a seconda dei criteri di riferimento, dei soggetti con una diagnosi clinica non ha una mutazione genetica rilevabile, cioè ad una diagnosi clinica di FH non corri-



sponde la presenza di una mutazione. La spiegazione di questo fenomeno può risiedere nel fatto che la FH può essere causata da altri geni non ancora identificati oppure dal fatto che alcuni pazienti possono avere ereditato più varianti genetiche. D'altra parte, i test genetici hanno portato anche alla comprensione che forse il 10-20% degli individui con mutazioni funzionali a carico dei geni del *LDLR*, dell'*APOB* o del *PCSK9* non sviluppano la ipercolesterolemia (19, 20).

Questi individui possono avere altri geni favorevoli e/o uno stile di vita che consente la presenza di una mutazione altrimenti grave senza rilevanti incrementi delle LDL.

A causa della elevata prevalenza di FH, un approccio sistematico di screening si configura come una strategia importante per la salute pubblica.

Lo screening può avvenire con diverse modalità. Lo *screening a cascata* prevede la valutazione dei familiari di primo grado di ogni caso di FH (probanda) identificato. I casi di FH possono inizialmente essere identificati con *screening opportunistico* tra i pazienti con storia familiare di un evento cardiovascolare in giovane età. La misurazione dei livelli di C-LDL in questi pazienti deve essere eseguita di routine, in concomitanza all'applicazione dei criteri clinici diagnostici e, ove opportuno, dell'analisi genetica (21).

Diversi studi hanno dimostrato che lo screening a cascata è la strategia più efficiente e più costo-efficace per la gestione della FH e la prevenzione delle sue conseguenze cliniche (22, 23).

Un'altra possibilità è lo *screening universale*, che coinvolge la valutazione di tutti gli individui in una determinata categoria, ad esempio i bambini di una certa età. Finora, è stato introdotto solo in Slovenia per i bambini a partire dall'età di 5 anni (24).

## MODIFICHE DELLO STILE DI VITA E TERAPIA FARMACOLOGICA: POTENZIALITÀ E LIMITI

### *Obiettivi del trattamento*

La riduzione dei livelli del C-LDL è l'obiettivo primario del trattamento: è stato osservato che la riduzione della mortalità cardiovascolare è proporzionale all'entità della riduzione del C-LDL: ogni 1 mmol/L (circa 40 mg/dL) di riduzione della concentrazione di C-LDL è associata a una riduzione del 22% della mortalità cardiovascolare e del 12% della mortalità totale in 5 anni (25). Tutti gli individui con FH al di sotto dei 40 anni dovrebbero essere considerati a rischio cardiovascolare molto elevato, essendo stati esposti ad alti livelli di C-LDL sin dalla nascita (26).

Nei pazienti FH, in accordo con le recenti linee guida EAS/ASC, si raccomandano i seguenti target di C-LDL: bambini <3,5 mmol/L (<135 mg/dL); adulti <2,5 mmol/L (<100 mg/dL) (12); adulti con CHD o diabete o altro fattore di rischio maggiore <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) (27).

### *Modifiche dello stile di vita*

Tutti i soggetti con FH e le loro famiglie devono ricevere le raccomandazioni di correzione dello stile di vita, inclusi interventi sulla dieta e sull'attività fisica e indicazioni per l'interruzione del fumo. Una dieta sana dovrebbe essere messa a punto ed illustrata con l'aiuto di un dietista/nutrizionista che fornisca raccomandazioni personalizzate, sulla base di un'analisi completa delle abitudini alimentari. Tale intervento dovrebbe coinvolgere l'intera famiglia del paziente. I consigli nutrizionali dovrebbero mirare a evitare l'obesità e a ridurre il consumo di alimenti e bevande ad alto contenuto di colesterolo, acidi grassi saturi e acidi grassi trans.

Inoltre, l'esercizio fisico regolare è par-

te di uno stile di vita sano, specie in soggetti FH. Si consiglia di eseguire test da sforzo prima di iniziare un programma di attività fisica poiché, sotto sforzo, un eventuale stenosi aortica può precipitare l'angina e la sincope (28, 29).

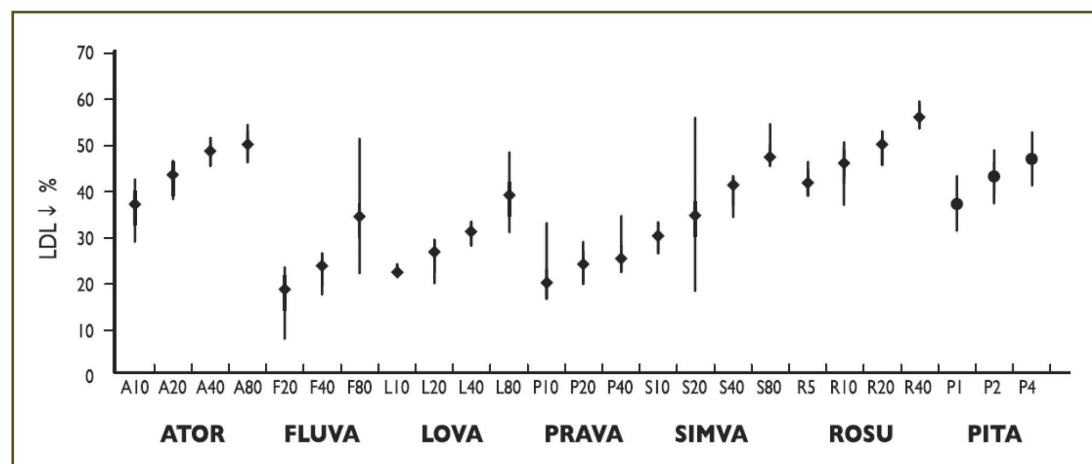
Anche se questi interventi sono volti a ridurre il carico di elevati livelli di C-LDL e a prevenire quanto possibile le complicazioni aterosclerotiche associate, va notato che la dieta ha un impatto complessivo limitato, specie nei casi più gravi di ipercolesterolemia (30, 31). Tuttavia, limitare la quantità di colesterolo introdotto con l'alimentazione ha ancora una certa utilità terapeutica.

#### Terapia farmacologica

Gli adulti con FH eterozigote devono ridurre il loro C-LDL di almeno il 50%. Perciò, la terapia con statine ad alte dosi è spesso una componente importante del regime farmacologico in questi pazienti (*Figura 2*). Le statine sono farmaci di prima scelta a causa delle numerose e consistenti evidenze di riduzione statine-mediata degli eventi cardiovascolari maggiori (12, 25, 32-34). L'introduzione delle statine ha

anche mostrato di ridurre gli eventi coronarici in soggetti con FH (3, 27) tanto che il trattamento prima dell'insorgenza di CHD porta ad una sopravvivenza libera da malattia simile a quella della popolazione generale. Ad oggi, non sono stati condotti studi randomizzati controllati per valutare il beneficio del trattamento ipolipemizzante sul rischio di eventi coronarici tra i pazienti con FH; per questo, gran parte della terapia farmacologica attualmente utilizzata si basa su estrapolazioni dei dati da pazienti non FH o da pochi studi osservazionali principalmente relativi all'uso di statine nei pazienti con FH (3, 16).

Le statine rimangono l'unica classe di ipolipemizzanti che hanno dimostrato una riduzione della mortalità totale e coronarica dopo infarto miocardico. È ampiamente accettato che, in adulti con nuova diagnosi di FH, la terapia di prima linea debba prevedere la massima dose di una statina ad alta potenza (29). Diversi trial sul trattamento con statine in pazienti con FH eterozigote hanno dimostrato che i livelli di C-LDL diminuiscono fino al 40-50%. Inoltre se la terapia viene iniziata precocemente, l'uso delle statine ha dimostrato di



**Figura 2** - Riduzione percentuale del colesterolo LDL in funzione del tipo e della dose (in mg) di statina (35, 36).

ridurre il rischio di CHD fino all'80% (3). I pazienti con FH omozigote devono iniziare la terapia ipolipemizzante il più presto possibile, con gli stessi obiettivi di trattamento dei pazienti eterozigoti (28). Le statine rimangono la pietra angolare del trattamento farmacologico anche nei pazienti con FH omozigote, sebbene il grado di riduzione della colesterolemia in questi pazienti è comunque inferiore a quella che si osserva negli eterozigoti. Infatti, è stato riportato che il trattamento con statine in pazienti con FH omozigote è in grado di ridurre i livelli del C-LDL al massimo di 14-31%, con differenze che dipendono dal tipo di statina usata e dal dosaggio. Questi studi hanno anche dimostrato che la parziale risposta alla terapia con statine (28, 37, 38) è anche in relazione al tipo di mutazione e alla funzione residua del LDLR.

Se nonostante l'utilizzo delle più alte dosi di statine ad alta efficacia non si raggiungono i livelli target di LDL con la sola monoterapia, è raccomandata la co-somministrazione di un inibitore di assorbimento del colesterolo, come ezetimibe (39).

Questa combinazione di farmaci riduce il C-LDL fino al 70%. Per i soggetti a rischio molto elevato, con CHD nota o diabete di tipo 2 e con C-LDL al di sopra di 70 mg/dL, è consigliata l'aggiunta di una resina sequestrante gli acidi biliari quando si rende necessario un terzo farmaco. In individui con FH ad altissimo rischio cardiovascolare e/o con CHD e con elevati livelli di C-LDL nonostante la terapia o con intolleranza alle statine, deve essere considerato il trattamento aggiuntivo con LDL-afèresi. L'afèresi settimanale o bi-settimanale riduce il C-LDL del 50-70% e ha benefici clinici in soggetti con FH grave (40).

La terapia con farmaci ipolipemizzanti deve essere iniziata immediatamente alla diagnosi negli adulti ed è fortemente raccomandata nei bambini a partire dall'età

di 8-10 anni, in particolare in presenza di alcuni fattori di rischio tra cui il sesso maschile, una storia familiare di malattia coronarica precoce, livelli di C-LDL marcatamente elevati, livelli di C-HDL bassi, il fumo di sigaretta ed elevate concentrazioni di lipoproteina(a) (41). In quattro studi randomizzati e controllati con placebo in bambini e adolescenti (42-45), atorvastatina, lovastatina, pravastatina e simvastatina hanno ridotto i livelli di C-LDL senza effetti negativi sulla crescita, sulla maturazione sessuale, sui livelli ormonali o su fegato e tessuto muscolare, anche se la numerosità dei trial era limitata. Da sottolineare, il trattamento con statine ha benefici sulle misure di aterosclerosi subclinica. Nei bambini con FH, dopo 2 anni di trattamento con atorvastatina è stata osservata una regressione dell'ispessimento medio-intimale, a fronte di una tendenza alla progressione osservata nei controlli (45).

Mentre la terapia farmacologica deve essere sempre considerata negli adolescenti o negli uomini più giovani affetti da FH, nelle ragazze e nelle giovani donne la decisione è più complessa. Se non hanno una storia familiare di malattia coronarica precoce, non fumano e non hanno livelli elevati di C-LDL o bassi di C-HDL, il rischio di malattia coronarica precoce sembra essere più basso. Inoltre, le donne in età fertile con FH eterozigote dovrebbero prendere in considerazione la questione della gravidanza prima di iniziare la terapia con statine (46). Infatti le statine possono essere teratogene, e sebbene il pericolo per il feto sia difficile da quantificare, è preferibile evitare la somministrazione di questi farmaci durante la gestazione (47). Pertanto, una donna in questa fascia di età dovrebbe valutare con il ginecologo la terapia contraccettiva prima di iniziare il trattamento con statine. Le donne affette da FH possono continuare l'assunzione

delle statine fino alla decisione di tentare il concepimento.

### *Le problematiche*

Nonostante le evidenze di efficacia della terapia ipolipemizzante, meno di un paziente FH su 20 raggiunge il target raccomandato di C-LDL (48). Gli studi tra i pazienti ipercolesterolemici hanno riportato che un numero significativo non raggiunge gli obiettivi di C-LDL principalmente per la scarsa aderenza alla terapia con statine (49-51). Si potrebbe ipotizzare che i giovani pazienti FH siano ancora meno aderenti, dal momento che diversi studi tra gli individui con altre patologie croniche hanno evidenziato scarsa aderenza durante l'adolescenza, una fase della vita in cui sia lo sviluppo che il contesto sociale cambiano simultaneamente (52, 53). Inoltre, nel caso della patologia FH, i pazienti più giovani sono spesso asintomatici e con meno probabilità di ritenersi a rischio di CVD. Infine, l'impossibilità di utilizzare le statine a causa di effetti collaterali potrebbe compromettere l'aderenza o addirittura provocare l'interruzione del trattamento. I soggetti con FH che presentano intolleranza alle statine richiedono una particolare attenzione per garantire che siano testate diverse statine, e quando sia possibile per combinare, su base individuale, una statina a basse dosi con ezetimibe e resine.

Va comunque ricordato che, specie nei casi più gravi di FH, come nei soggetti FH omozigoti o eterozigoti composti, gli elevati livelli di partenza del C-LDL impediscono un adeguato controllo lipidico anche con statine ad alta potenza e combinazioni farmacologiche. In uno studio su circa 200 soggetti adulti con FH eterozigote (54), nonostante il trattamento farmacologico intensivo e buoni livelli di aderenza (mediamente quasi l'80%), nessuno dei pazienti aveva raggiunto il target del

trattamento rappresentato dalla riduzione del C-LDL di almeno il 50%: i livelli medi di C-LDL erano pari a 148 mg/dL e solo 8 pazienti avevano C-LDL <100 mg/dL. Allo stesso modo, uno studio trasversale tra i pazienti adulti FH nei Paesi Bassi (55) ha concluso che solo il 21% dei 1.249 pazienti aveva raggiunto l'obiettivo terapeutico di C-LDL <100 mg/dL.

## **LE NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE E LE EVIDENZE DAI TRIAL**

Nuovi agenti terapeutici sono stati recentemente resi disponibili o sono attualmente in fase di sviluppo. Queste terapie possono aumentare il numero di pazienti FH che raggiungono gli obiettivi di C-LDL e la conseguente riduzione del rischio cardiovascolare, soprattutto quando il trattamento è iniziato precocemente.

### *Lomitapide*

La proteina microsomiale di trasferimento dei trigliceridi (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) trasferisce i trigliceridi dal reticolo endoplasmico all'ApoB, passaggio necessario per la formazione delle VLDL. L'inibizione della MTP impedisce quindi la formazione delle VLDL nel fegato e di chilomicroni nell'intestino. Lomitapide è un inibitore MTP progettata come trattamento orale, una volta al giorno, per la FH omozigote. In uno studio di titolazione in aperto, a braccio singolo, che ha valutato lomitapide come terapia aggiuntiva alle statine, con o senza aferesi e con dieta a basso contenuto di grassi, pazienti con FH omozigote hanno ricevuto dosi crescenti di lomitapide per 26 settimane e sono stati seguiti per valutare efficacia e sicurezza per altre 52 settimane, in cui la terapia ipolipemizzante concomitante poteva essere cambiata

(56). Il C-LDL era ridotto del 50% rispetto al basale a 26 settimane e del 44% a 56 settimane. I 23 pazienti che hanno completato lo studio a 78 settimane hanno raggiunto una riduzione del 38% del C-LDL e circa la metà dei pazienti in aferesi hanno ridotto o eliminato la terapia aferetica. La dose media di lomitapide impiegata nello studio è stata di 40 mg/die, anche se è stata osservata una grande variabilità individuale nella risposta al trattamento, evidenziando l'importanza della titolazione su base individuale a partire dalla dose più bassa di 5 mg/die. È stato infatti recentemente suggerito che il tipo di mutazione a carico del *LDLR* potrebbe influenzare la risposta a lomitapide (57). Va notato che l'effetto del farmaco sugli esiti CV non è stato ancora stabilito. Tuttavia, la riduzione media del 40-50% dei livelli di C-LDL lascia prevedere che la morbilità e la mortalità CV possano essere ridotte nei pazienti con FH omozigote trattati con lomitapide.

Il meccanismo d'azione di lomitapide è anche la ragione dei suoi effetti collaterali. Se gli epatociti non sono in grado di elaborare colesterolo e trigliceridi, potrebbero insorgere problemi gastrointestinali (GI) e steatosi epatica. In effetti, l'uso di lomitapide ha dimostrato di essere associato a un aumento dei livelli di transaminasi e all'accumulo di grasso nel fegato, così come a scarsa tollerabilità GI (58, 56). Gli effetti collaterali GI sono stati i motivi più frequenti che hanno impedito un ulteriore aumento della dose di lomitapide negli studi clinici (56). È stato però rilevato che la frequenza e l'intensità degli effetti collaterali GI generalmente diminuiscono con il tempo; questo può derivare da una migliore gestione della terapia e dall'aderenza a una dieta povera di grassi (59). La prescrizione di lomitapide richiede perciò una guida attenta e l'educazione del paziente. Un dietista dovrebbe preparare il pazien-

te circa la necessità di seguire una dieta a basso contenuto di grassi e suggerire la supplementazione di vitamina liposolubile E e di acidi grassi essenziali omega-3 e omega-6, poiché il loro assorbimento può essere ridotto in corso di terapia. Deve essere eseguito un test epatico prima di iniziare il trattamento e la funzionalità epatica deve essere monitorata durante la terapia.

Nel 2012 lomitapide ha ricevuto l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) come "farmaco orfano" per la riduzione di colesterolo totale, colesterolo LDL e apolipoproteina B in pazienti FH omozigoti o eterozigoti composti; più recentemente, si è avuta l'approvazione europea e nel 2015, con la pubblicazione della decisione dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) in Gazzetta Ufficiale (G.U. 133 dell'11/6/2015), il farmaco ha ricevuto l'autorizzazione ufficiale per la commercializzazione in Italia, rimborsabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale (classe A).

### *Mipomersen*

Mipomersen è un oligonucleotide antisense diretto contro l'RNA messaggero (mRNA) dell'ApoB-100, che provoca la degradazione selettiva di queste molecole di mRNA. Dopo iniezione sottocutanea, l'oligonucleotide è preferenzialmente trasportato al fegato, dove si lega al mRNA specifico, impedendo la traduzione delle proteine ApoB e conseguentemente riducendo la produzione di lipidi e lipoproteine aterogene, comprese LDL e Lp(a) (60).

I trial di fase II e III hanno dimostrato che mipomersen è una terapia ipolipemizzante efficace nei soggetti FH. Uno studio di fase II (61) in 44 pazienti con FH eterozigote già in terapia ipolipemizzante ha dimostrato che 300 mg di mipomersen potrebbero ridurre ulteriormente le concentrazioni plasmatiche ApoB e di C-LDL

del 34%. Un trial controllato e randomizzato (62) condotto su pazienti FH eterozigoti con coronaropatia conclamata e già in trattamento con la massima dose tollerata di statine ha trovato che il livello medio del C-LDL diminuiva significativamente con mipomersen (-28,0% rispetto a +5,2% con placebo;  $p < 0,001$ ). Inoltre, mipomersen riduceva significativamente l'ApoB (-26,3%), il colesterolo totale (-19,4%) e la Lp(a) (-21,1%) rispetto al placebo ( $p < 0,001$ ), mentre non si osservava nessun cambiamento significativo per il C-HDL. In uno studio randomizzato di fase III (63), pazienti FH omozigoti già in terapia ipolipemizzante massimale trattati con iniezioni settimanali di mipomersen hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore dei livelli di C-LDL dopo 26 settimane (24,7%) rispetto al placebo (3,3%). È stata riscontrata una grande variabilità interindividuale nella risposta a mipomersen: alcuni pazienti hanno raggiunto una riduzione del 50-80% del C-LDL, mentre altri non hanno risposto al trattamento.

Le reazioni al sito di iniezione sono gli effetti avversi più comuni osservati nei pazienti trattati con mipomersen: in una metanalisi di trial con questo farmaco, la terapia risultava associata ad un aumento delle reazioni al sito di iniezione (odds ratio (OR) di 14,2), di sintomi simil-influenzali (OR 2,1) e aumento dei livelli di alanina aminotransferasi  $\geq 3 \times$  il limite superiore della norma (OR 11,2) (64).

La necessità della somministrazione parenterale potrebbe presentare un ostacolo all'aderenza del paziente. Sono necessari ulteriori studi per sviluppare una modalità di somministrazione alternativa che renderebbe questo farmaco più accettabile a un ampio spettro di pazienti che necessitano di raggiungere target inferiori di C-LDL perché la terapia non è sufficiente o che non possono tollerare le statine.

Tuttavia, le maggiori preoccupazioni per la sicurezza di mipomersen riguardano la tossicità epatica. Elevati livelli plasmatici di transaminasi epatiche sono comuni nei pazienti in terapia con mipomersen e possono essere associati con lo sviluppo di steatosi. I pazienti trattati hanno mostrato un aumento rispetto al basale del contenuto di grassi nel fegato superiore (+6,2%) rispetto ai pazienti randomizzati a placebo (-0,5%) (60). Non è ancora chiaro se e in che entità l'accumulo di grasso nel fegato osservato con l'uso di mipomersen, e che è insito nel suo meccanismo d'azione, progredirà a steatoepatite.

La valutazione dell'efficacia e della sicurezza a lungo termine di mipomersen sono attualmente in fase di sperimentazione in pazienti con FH eterozigote grave e nei soggetti intolleranti alle statine. Gli studi in corso potranno fornire una conoscenza delle conseguenze del trattamento a lungo termine sulla progressione della steatosi epatica e sulla riduzione delle complicanze cardiovascolari.

Nel 2013, negli stati Uniti, la FDA ha approvato mipomersen come terapia aggiuntiva per ridurre colesterolo totale, C-LDL, ApoB e colesterolo non-HDL in pazienti con FH omozigote. Al momento questo farmaco non è stato approvato per l'uso clinico in Europa e in Italia.

#### *Inibitori della CETP*

Si ritiene che bassi livelli di C-HDL possano contribuire al rischio cardiovascolare anche quando i livelli di C-LDL sono efficacemente ridotti con le statine. L'ipotesi terapeutica prevede quindi che l'aumento dei livelli di C-HDL riduca l'insorgenza di eventi cardiovascolari. Un mezzo per aumentare le HDL potrebbe essere quello di inibire la proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP), responsabile del passaggio di colesterolo esterificato da HDL a

LDL e VLDL. Così, inibendo la CETP si dovrebbe poter ridurre la concentrazione di lipoproteine aterogene e aumentare i livelli di C-HDL. Questa ipotesi è supportata da prove epidemiologiche che suggeriscono un legame tra ridotta attività CETP e protezione contro CAD e da dati preclinici in cui l'inibizione della CETP ha dimostrato di ridurre l'aterosclerosi (65, 66).

Il primo CETP-inibitore testato in uno studio di fase III, torcetrapib (67), è stato associato con effetti off-target che hanno portato alla conclusione anticipata dello studio (68): nello studio ILLUMINATE, con end point primario composito di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari, si è osservato un maggior numero di eventi CV nei pazienti randomizzati a torcetrapib rispetto a placebo (69).

Si ritiene che gli effetti off-target osservati derivino da una sovraregolazione dell'aldosterone, che può alterare la regolazione del sistema cardiocircolatorio, ad esempio inducendo ipertensione e disfunzione endoteliale (66, 69). Un trial di fase III che ha valutato un secondo CEPT-inibitore dalcetrapib, con struttura e meccanismo d'azione diversi da torcetrapib, è stato interrotto prematuramente a causa di mancata evidenza di effetto clinico (70): dalcetrapib aumentava i livelli di C-HDL e di ApoA1, ma non influenzava il C-LDL e non riduceva in modo significativo il tasso di eventi cardiovascolari (71).

È stato ipotizzato che, al fine di produrre benefici clinici, possa essere necessario per un inibitore della CETP influenzare entrambi i livelli di HDL e LDL. Anacetrapib ed evacetrapib sono due CETP-inibitori in sviluppo clinico che potenzialmente possiedono questi due effetti benefici sul metabolismo dei lipidi. Lo studio ACCELERATE, trial di fase III randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, disegnato per valutare l'efficacia e la

sicurezza di evacetrapib nei soggetti con malattia aterosclerotica ad alto rischio cardiovascolare, è stato interrotto per efficacia insufficiente (72). Anacetrapib è attualmente in fase di valutazione per il suo effetto sugli eventi cardiovascolari nel corso di quattro anni di follow-up (trial REVEAL, NCT01252953).

Questo farmaco ha mostrato una riduzione del C-LDL del 40% e un aumento del C-HDL del 138% dopo 24 settimane di trattamento in pazienti con o ad alto rischio di malattia coronarica rispetto a placebo, senza evidenze di effetti collaterali rilevanti (73).

Nello studio REALIZE, trial randomizzato di fase III in pazienti con FH eterozigote, anacetrapib ha ridotto i livelli di C-LDL del 36% a 52 settimane rispetto al basale (differenza di variazione percentuale tra anacetrapib e placebo: -39,7%) (74).

Il numero di eventi cardiovascolari era non significativamente più alto nei pazienti trattati con anacetrapib (2%) rispetto a quelli trattati con placebo (0%, p NS). Anacetrapib è risultato generalmente ben tollerato e la percentuale di pazienti che hanno interrotto lo studio a causa di eventi avversi è stata simile in entrambi i bracci di trattamento.

La capacità delle HDL di promuovere l'efflusso di colesterolo è attualmente sempre più oggetto di attenzione. Un nuovo CETP-inibitore, TA-8995, ha mostrato di diminuire fortemente le lipoproteine aterogene LDL e ApoB, mentre aumenta HDL e ApoA-I in uno studio di 12 settimane (trial di fase II TULIP) in soggetti con lieve dislipidemia.

I dati suggeriscono che TA-8995 potrebbe stimolare la capacità di promuovere l'efflusso di colesterolo (75); tuttavia, resta da chiarire se i cambiamenti lipidici indotti da questi agenti si traducano in benefici CV (65, 66).

### *HDL-mimetici*

CER-001 è una particella simil-HDL contenente apolipoproteina AI (ApoA-I) umana ricombinante attualmente in fase di valutazione. In un'analisi dell'effetto di infusioni con CER-001 sulle variazioni dello spessore medio-intimale della parete carotidea in pazienti FH omozigoti o eterozigoti composti, è stato osservato un aumento dei livelli di ApoA-I e una riduzione dello spessore medio della parete vasale. Perciò, si ipotizza che CER-001, in aggiunta alla terapia ipolipemizzante standard, possa invertire le alterazioni aterogene della parete arteriosa (76).

### *Inibitori di PCSK9*

La proteina PCSK9 è stata recentemente indicata come un importante regolatore dei livelli sierici di C-LDL in quanto, legandosi a un sito specifico del LDLR, altera la via normale seguita dal recettore causando la degradazione. Sono state valutate diverse strategie per abbassare i livelli sierici di C-LDL interferendo con l'attività PCSK9. Gli anticorpi monoclonali sono i candidati più promettenti. Questi agenti sono somministrati per via sottocutanea o endovenosa e hanno già dimostrato effetti positivi, soprattutto su C-LDL e ApoB in combinazione con le statine.

Nel trial di fase II RUTHERFORD (77), che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di evolocumab (420 mg ogni 4 settimane) in pazienti con FH eterozigote, dopo 12 settimane i soggetti trattati mostravano una riduzione del 43-55% dei livelli di LDL, contro l'1% dei pazienti trattati con placebo. Nel corrispondente trial di fase III RUTHERFORD-2 (78), evolocumab sia in somministrazione ogni 2 settimane (120 mg) che ogni 4 settimane (420 mg), rispetto al placebo, ha portato ad una riduzione significativa del C-LDL medio a 12 settimane (ogni 2 settimane: riduzione

del 59,2%; ogni 4 settimane: riduzione del 61,3%;  $p < 0,0001$ ). Evolocumab era ben tollerato, con tassi di eventi avversi simili al placebo, tranne per nasofaringite (9% nel gruppo trattato *vs* 5% nel gruppo placebo) ed eventi avversi muscolari (5% *vs* 1%).

Per quanto riguarda gli studi con alirocumab, il farmaco è attualmente in fase di valutazione all'interno del programma di studi clinici ODYSSEY sia in combinazione con altri agenti ipolipemizzanti che in monoterapia. In due studi randomizzati in doppio cieco (ODYSSEY FH I e ODYSSEY FH II) (79), pazienti con FH eterozigote sono stati randomizzati ad alirocumab 75 mg o placebo ogni 2 settimane. Alla settimana 24, i livelli medi di C-LDL risultavano ridotti in misura maggiore rispetto a placebo (-58%), riduzioni mantenute alla settimana 78. Gli eventi avversi hanno portato alla sospensione nel 3-4% dei pazienti trattati. Il tasso di reazioni al sito di iniezione era dell'11-12% *vs* 11-7% con placebo.

Evolocumab è stato anche valutato in un trial di fase III su pazienti con FH omozigote (TESLA Part B trial) (80). Rispetto a placebo, evolocumab riduceva significativamente il C-LDL a 12 settimane del 30,9%, senza evidenze di gravi eventi avversi; nel corso dello studio non è stato rilevato alcuno sviluppo di anticorpi anti-evolocumab. È importante sottolineare come questo studio abbia dimostrato che l'effetto ipocolesterolemizzante di evolocumab sia strettamente legato alla funzionalità residua del LDLR. Infatti i pazienti FH portatori in omozigosi di mutazioni in grado di dare origine ad alleli nulli (cioè con funzione recettoriale quasi completamente abolita, <5% della norma) mostravano una risposta addirittura sfavorevole alla terapia con anti-PCSK9. Anche i pazienti FH omozigoti nella variante ARH non hanno mostrato alcuna risposta alla terapia con evolocumab.

Nel 2015 evolocumab ed alirocumab



sono stati approvati per l'uso negli Stati Uniti, in aggiunta alla dieta e alla massima dose tollerata di statine, in pazienti adulti con FH eterozigote. Successivamente i farmaci hanno ricevuto il via libera alla commercializzazione anche dalla Commissione Europea per il trattamento di pazienti adulti con ipercolesterolemia primaria (FH eterozigote e non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, in coloro che non riescono a raggiungere i livelli target di C LDL con la massima dose tollerata di statine, con o senza altre terapie ipolipemizzanti, e in pazienti intolleranti alle statine o nei quali le statine sono controindicate. Al momento entrambi i farmaci sono in valutazione da parte dell'agenzia italiana AIFA per ottenere l'autorizzazione alla immissione in commercio in regime di rimborsabilità.

#### *Terapia genica*

Il difetto primario nell'85% dei casi di FH è la mutazione o delezione del gene che codifica per LDLR (81). La disponibilità di LDLR funzionali dopo trapianto di fegato in soggetti con FH omozigote ha fornito supporto all'idea che la sostituzione del gene possa costituire una strategia importante di trattamento. In modelli animali, il trasferimento genico basato su vettori virali ha mostrato di indurre iper-espressione di LDLR, con miglioramento della condizione di ipercolesterolemia (82). Uno studio pilota nel 1995 negli Stati Uniti ha utilizzato un retrovirus ricombinante in cinque pazienti con FH omozigote, con risultati inconsistenti (83). Da allora sono stati compiuti graduali progressi tecnologici. La terapia genica che utilizza vettori virali basati sul virus adeno-associato sierotipo 8 (AAV2/8) è uno dei metodi in fase di sviluppo (84). Anche se rimane in fase di sperimentazione, la terapia genica fornisce un'entusiasmante nuova strada per

la ricerca futura, soprattutto per i pazienti con FH omozigote con difetti gravi nel gene *LDLR*.

### **PROPOSTA DI ALGORITMI TERAPEUTICI PER L'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE**

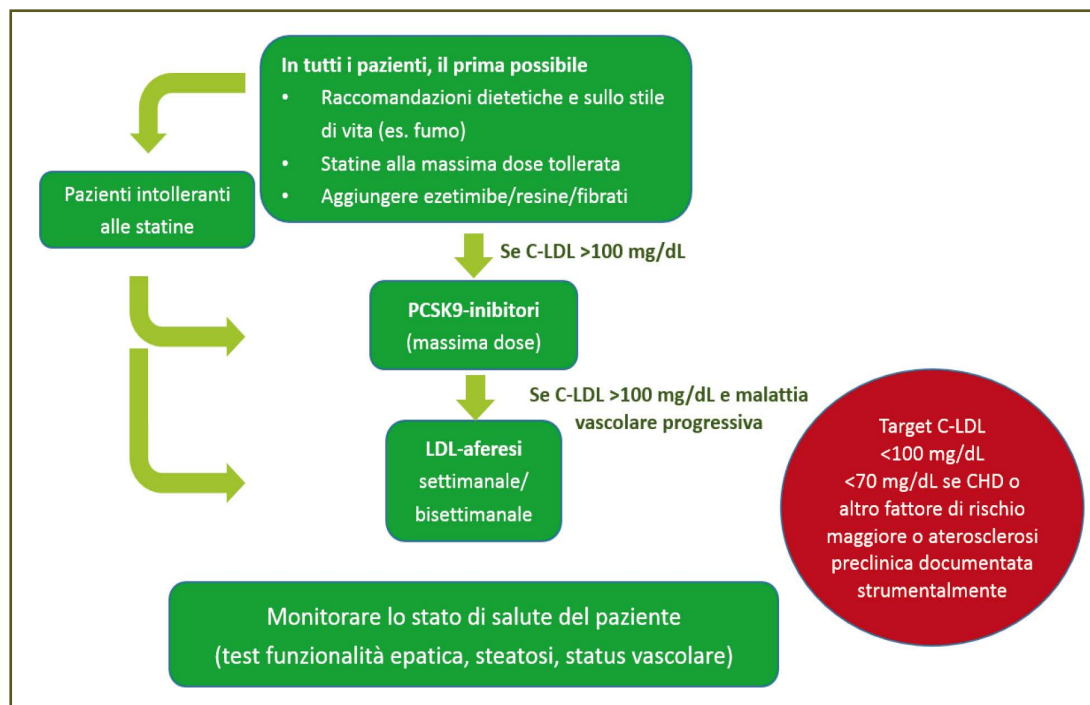
#### *Personalizzazione del trattamento*

Considerando la grande variabilità individuale nella risposta al trattamento, è fondamentale personalizzare la terapia ipolipemizzante nei pazienti FH. Un approccio personalizzato è importante anche per quanto riguarda gli effetti collaterali: ogni agente deve essere attentamente titolato alla dose massima tollerata in un dato paziente.

La scelta deve basarsi sulle caratteristiche del paziente, sulla sua storia clinica e, ove possibile, sulle sue caratteristiche genetiche. Negli adulti con FH, la terapia con farmaci ipolipemizzanti deve essere iniziata immediatamente al momento della diagnosi, insieme alle modifiche dello stile di vita. La priorità per la farmacoterapia (*Figura 3*) dovrebbe essere:

1. statina ad alta efficacia alla massima dose;
2. ezetimibe;
3. resine sequestranti gli acidi biliari;
4. fibrati (se trigliceridi elevati);
5. PCSK9-inibitori nei soggetti intolleranti alle statine;
6. LDL-afèresi negli eterozigoti con CHD resistenti al trattamento.

La massima dose di statina ad alta efficacia deve essere iniziata alla prima visita e può essere atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 40 mg o pitavastatina 4 mg; simvastatina 80 mg non deve essere usata, poiché questa dose è stata associata ad elevato rischio di miosite e rabdomiolisi.



**Figura 3** - Algoritmo terapeutico per i pazienti con FH eterozigote.

Nei pazienti affetti da FH omozigote, sia nella variante dominante (causata da mutazioni prevalentemente localizzate nel gene *LDLR*) che recessiva (causata da mutazione nel gene *LDLRAP1*) si consiglia la seguente strategia terapeutica (Figura 4) per massimizzare la riduzione dei livelli di C-LDL e ridurre gli eventi, avendo come obiettivi una riduzione percentuale del 50% o il raggiungimento di C-LDL <1,8 mmol/L, con un approccio additivo nel caso di mancato raggiungimento dei target:

1. avviare la terapia con statine ad alta potenza alla massima dose tollerata, il prima possibile;
2. aggiungere ezetimibe;
3. iniziare contemporaneamente LDL aferesi;
4. aggiungere lomitapide e/o un anticorpo monoclonale anti-PCSK9 se presente attività recettoriale residua. La lomitapide dovrebbe essere considerata la prima scelta nei casi di FH omozigote con livel-

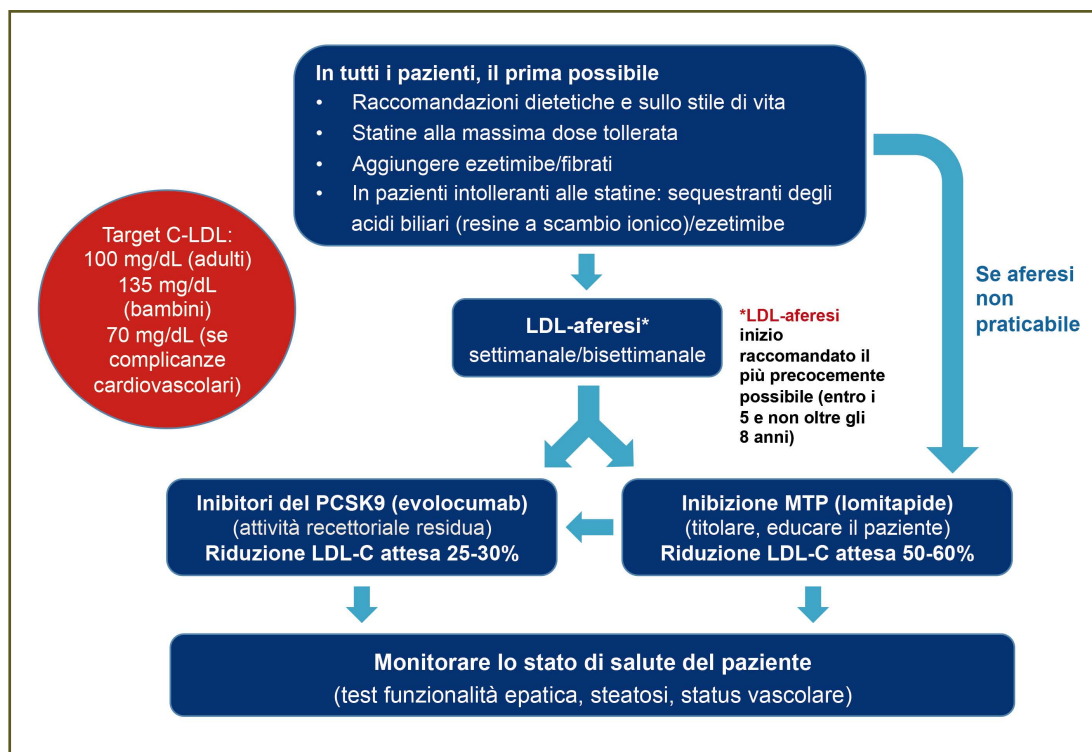
li di C-LDL particolarmente elevati, nei quali si può presumere un difetto genetico più grave.

Le raccomandazioni ai punti 1, 2 e 4 sono particolarmente indicate nel caso in cui non possa essere impiegata la LDL-afesi.

#### *Monitoraggio dell'efficacia e della sicurezza*

Durante il trattamento, la salute del paziente e l'effetto del trattamento devono essere attentamente monitorati.

Le tecniche di *imaging* sono gli unici strumenti pratici per valutare la progressione delle lesioni aterosclerotiche e la risposta al trattamento *in vivo* in soggetti con FH. Questa pratica può ottimizzare la gestione del paziente guidando la qualità e l'intensità della terapia per la prevenzione di CAD e complicanze della malattia valvolare aortica. Dal momento che alcune strategie con i nuovi ipolipemizzanti (es.



**Figura 4** - Algoritmo terapeutico per i pazienti con FH omozigote.

lomitapide e mipomersen) possono provocare l'accumulo di grasso epatico, il monitoraggio della sicurezza epatica è diventato oggetto di dibattito. È perciò opportuno monitorare l'accumulo di grasso e i livelli degli enzimi epatici.

#### *Considerazioni finali*

I continui sforzi della ricerca porteranno probabilmente ad opzioni di trattamento più efficaci e a strategie ottimali di trattamento in questi gruppi di pazienti. In ogni caso, è necessario e opportuno uno spostamento dell'attenzione dal trattamento della malattia alla tutela della salute e della qualità della vita del paziente.

Perciò è doveroso porsi obiettivi ambiziosi; l'impiego di combinazioni delle opzioni terapeutiche disponibili può essere un mezzo efficace per ridurre il numero di eventi. La diagnosi precoce e il

tempestivo inizio di un trattamento rigoroso possono abbassare l'incidenza delle conseguenze cliniche della patologia in modo rilevante.

A causa della gravità della malattia, il personale sanitario dovrebbe riconoscere l'importanza delle decisioni di trattamento e l'impegno richiesto al paziente e ai suoi familiari.

Molti pazienti hanno infatti confidato di aver trovato utile ricevere sostegno psicologico per accettare la patologia e imparare a gestirla (85). La vera sfida nella gestione della FH è quella di avere un modello di cura efficace, con una integrazione dei servizi ospedalieri e territoriali, una adeguata implementazione della tecnologia di informazione, l'educazione e l'aggiornamento non solo del paziente ma anche del medico e un adeguato sostegno alla famiglia.

**RIASSUNTO**

La FH viene diagnosticata sia su criteri fenotipici che in base a test genetici. Si consiglia lo screening a cascata di famiglie in cui viene riscontrato un caso di FH, utilizzando una strategia combinata fenotipica e genotipica. Uno stile di vita sano e il trattamento precoce con statine alla massima dose tollerata sono fondamentali nella gestione dei pazienti FH. Negli FH eterozigoti, gli obiettivi di colesterolo LDL sono <2,5 mmol/L (<100 mg/dL) e <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) in caso di malattia coronarica nota, altri importanti fattori di rischio o aterosclerosi preclinica documentata strumentalmente. Oltre alle indicazioni per le modifiche dello stile di vita e la consulenza dietetica, le priorità di trattamento sono: massima dose di statina ad elevata potenza, ezetimibe e resine. I farmaci inibitori di PCSK9 e la LDL-afèresi possono essere offerti a pazienti intolleranti o resistenti al trattamento. Nei pazienti FH omozigoti, gli obiettivi di colesterolo LDL sono <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) o la riduzione di almeno il 50%. L'intervento sullo stile di vita e la terapia massimale con statine sono i pilastri del trattamento. Tuttavia, anche ai più alti dosaggi di statine ad alta potenza, in molti pazienti si osserva solo una modesta riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL. La LDL-afèresi è consigliabile, se disponibile, insieme con i nuovi approcci terapeutici recentemente approvati: lomitapide e mipomersen (quest'ultimo non disponibile in Italia). Nei pazienti FH, si consiglia un regolare follow-up, monitorando funzionalità epatica, steatosi e stato vascolare.

**Parole chiave:** *Ipercolesterolemia familiare, colesterolo LDL, diagnosi, trattamento, position paper.*

**Bibliografia**

1. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *American journal of epidemiology*. 2004; 160: 407-420.
2. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: McGraw-Hill (ed) *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th ed edn., New York. 2011; 2863-2913.
3. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *Bmj*. 2008; 337: a2423.
4. Zelcer N, Hong C, Boyadjian R, Tontonoz P. LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor. *Science*. 2009; 325: 100-104.
5. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*. 2003; 111: 1795-1803.
6. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Annals of human genetics*. 2012; 76: 387-401.
7. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene*. 2015; 555: 23-32.
8. Sjouke B, Hovingh KG, Kastelein JJ, Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Current opinion in lipidology*. 2015.
9. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *The Journal of clinical investigation*. 1973; 52: 1544-1568.
10. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012; 97: 3956-3964.
11. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European Heart Journal*. 2015; 36: 560-565.
12. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, et al. European Society of C, European Atherosclerosis S. 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). *Atherosclerosis*. 2011; 217: 3-46.
13. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne

- CM, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. 2011; 5 (Suppl. 3): S1-8.
14. Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, Cullen-Dean G, McCrindle BW. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiology in the young*. 2002; 12: 105-112.
  15. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2008; 102: 1438-1443.
  16. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011; 124: 2202-2207.
  17. Maher JA, Epstein FH, Hand EA. Xanthomatosis and coronary heart disease; necropsy studies of two affected siblings. *AMA archives of internal medicine*. 1958; 102: 437-442.
  18. Civeira F, International Panel on Management of Familial H. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 55-68.
  19. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, et al. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2008; 102: 1187-1193, 1193 e1181.
  20. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martin E, et al. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 137-142.
  21. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *Journal of clinical lipidology*. 2014; 8: 148-172.
  22. Ademi Z, Watts GF, Juniper A, Liew D. A systematic review of economic evaluations of the detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *International journal of cardiology*. 2013; 167: 2391-2396.
  23. Ademi Z, Watts GF, Pang J, Sijbrands EJ, et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. 2014; 8: 390-400.
  24. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guaradagna O, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Archives of disease in childhood*. 2012; 97: 272-276.
  25. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-1681.
  26. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Journal of lipid research*. 2009; 50 (Suppl.): S172-177.
  27. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003; 168: 1-14
  28. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial H. 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. *European Heart Journal*. 2014; 35: 2146-2157.
  29. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, et al. European Atherosclerosis Society Consensus P. 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. *European Heart Journal*. 2013; 34: 3478-3490a.
  30. Broekhuizen K, van Poppel MN, Koppes LL, Kindt I, Brug J, van Mechelen W. No significant improvement of cardiovascular disease risk indicators by a lifestyle intervention in people with familial hypercholesterolemia compared to usual care: results of a randomised controlled trial. *BMC research notes*. 2012; 5: 181.
  31. Broekhuizen K, van Poppel MN, Koppes LL, Kindt I, Brug J, van Mechelen W. Can multiple lifestyle behaviours be improved in people with familial hypercholesterolemia? Results of a parallel randomised controlled trial. *PLoS one*. 2012; 7: e50032.
  32. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-1389.
  33. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lo-

- wering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.
34. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, et al., European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Guidelines ESCCfP. 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). *European Heart Journal*. 2012; 33: 1635-1701.
  35. Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *International journal of clinical practice*. 2005; 59: 239-252.
  36. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2010; 35: 139-151.
  37. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, Barnes MR, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nature communications*. 2014; 5: 5068.
  38. Schaefer JR, Kurt B, Sattler A, Klaus G, Soufi M. Pharmacogenetic aspects in familial hypercholesterolemia with the special focus on FHMarburg (FH p.W556R). *Clinical research in cardiology supplements*. 2012; 7: 2-6.
  39. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E, Ezetimibe Study G. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002; 105: 2469-2475.
  40. Thompson GR, Group H-ULAW. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008; 198: 247-255.
  41. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, Defeseche JC, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation*. 2003; 107: 1473-1478.
  42. de Jongh S, Ose L, Szamosi T, Gagne C, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation*. 2002; 106: 2231-2237.
  43. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2003; 143: 74-80.
  44. Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., Liacouras CA, et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999; 281: 137-144.
  45. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama*. 2004; 292: 331-337.
  46. Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet*. 2003; 362: 717-731.
  47. Stone NJ, Blum CB. Management of lipids in clinical practice. 4th edn. Professional Communications, Inc., Caddo. 2002.
  48. Zuliani G, Arca M, Signore A, Bader G, et al. Characterization of a new form of inherited hypercholesterolemia: familial recessive hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999; 19: 802-809.
  49. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009; 119: 3028-3035.
  50. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SB, Sijbrands EJ, Vissers MN, et al. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. *PLoS one*. 2010; 5: e9220.
  51. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England journal of medicine*. 2005; 353: 487-497.
  52. Kovacs M, Goldston D, Obrosky DS, Bonar LK. Psychiatric disorders in youths with IDDM: rates and risk factors. *Diabetes care*. 1997; 20: 36-44.
  53. Zindani GN, Streetman DD, Streetman DS, Nasr SZ. Adherence to treatment in children and adolescent patients with cystic fibrosis. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*. 2006; 38: 13-17.
  54. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, Smets EM, et al. Long-term statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: more insight into tolerability and adherence. *Paediatric drugs*. 2015; 17: 159-166.
  55. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, Imholz BP, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis*. 2010; 209: 209.
  56. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, et al. Phase 3 Ho FHLSi. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40-46.
  57. Sirtori CR, Pavanello C, Bertolini S. Microsomal transfer protein (MTP) inhibition-a no-

- vel approach to the treatment of homozygous hypercholesterolemia. *Annals of medicine*. 2014; 46: 464-474.
58. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*. 2007; 356: 148-156.
  59. Cuchel M, Blom DJ, Averna MR. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis Supplements*. 2014; 15: 33-45.
  60. Agarwala A, Jones P, Nambi V. The role of antisense oligonucleotide therapy in patients with familial hypercholesterolemia: risks, benefits, and management recommendations. *Current atherosclerosis reports*. 2015; 17: 467.
  61. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, Baker BF, et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2010; 105: 1413-1419.
  62. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2012; 126: 2283-2292.
  63. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 998-1006.
  64. Li N, Li Q, Tian XQ, Qian HY, Yang YJ. Mipomersen is a promising therapy in the management of hypercholesterolemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions*. 2014; 14: 367-376.
  65. Barter PJ, Rye KA. Cholesteryl ester transfer protein inhibition as a strategy to reduce cardiovascular risk. *Journal of lipid research*. 2012; 53: 1755-1766.
  66. Mohammadpour AH, Akhlaghi F. Future of cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors: a pharmacological perspective. *Clinical pharmacokinetics*. 2013; 52: 615-626.
  67. Clark RW, Ruggeri RB, Cunningham D, Bamberger MJ. Description of the torcetrapib series of cholesteryl ester transfer protein inhibitors, including mechanism of action. *Journal of lipid research*. 2006; 47: 537-552.
  68. Tall AR, Yvan-Charvet L, Wang N. The failure of torcetrapib: was it the molecule or the mechanism? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007; 27: 257-260.
  69. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *The New England journal of medicine*. 2007; 357: 2109-2122.
  70. Schwartz GG, Olsson AG, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. dal OC, Investigators. Rationale and design of the dal-OUTCOMES trial: efficacy and safety of dalcetrapib in patients with recent acute coronary syndrome. *American Heart Journal*. 2009; 158: 896-901 e893.
  71. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, et al., dal OI. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England journal of medicine*. 2012; 367: 2089-2099.
  72. Company ELA (Oct. 12, 2015) Press Release. <https://investor.lilly.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=936130>.
  73. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson M, et al. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *The New England journal of medicine*. 2010; 363: 2406-2415.
  74. Kastelein JJ, Besseling J, Shah S, Bergeron J, et al. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2015; 385: 2153-2161.
  75. Hovingh GK, Kastelein JJ, van Deventer SJ, Round P, et al. Cholesterol ester transfer protein inhibition by TA-8995 in patients with mild dyslipidaemia (TULIP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2015; 386: 452-460.
  76. Kootte RS, Smits LP, van der Valk FM, Dasseux JL, et al. Effect of open-label infusion of an apoA-I-containing particle (CER-001) on RCT and artery wall thickness in patients with FHA. *Journal of lipid research*. 2015; 56: 703-712.
  77. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126: 2408-2417.
  78. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, et al. Investigators R. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial

- hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 331-340.
79. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, et al. Farnier M ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*. 2015; 36: 2996-3003.
80. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 341-350.
81. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal*. 2013; 34: 962-971.
82. Wilson JM, Chowdhury NR, Grossman M, Wajsman R, et al. Temporary amelioration of hyperlipidemia in low density lipoprotein receptor-deficient rabbits transplanted with genetically modified hepatocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990; 87: 8437-8441.
83. Grossman M, Rader DJ, Muller DW, Kolansky DM, et al. 3rd, Stein EA, Lupien PJ, Brewer HB, Jr., Raper SE, et al. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nature medicine*. 1995; 1: 1148-1154.
84. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2012; 19: 1043-1060.
85. Bruckert E, Saheb S, Bonte JR, Coudray-Omnes C. Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolaemia: insights from a patient survey. *Atherosclerosis*. (Suppl.). 2014; 15: 46-51.





