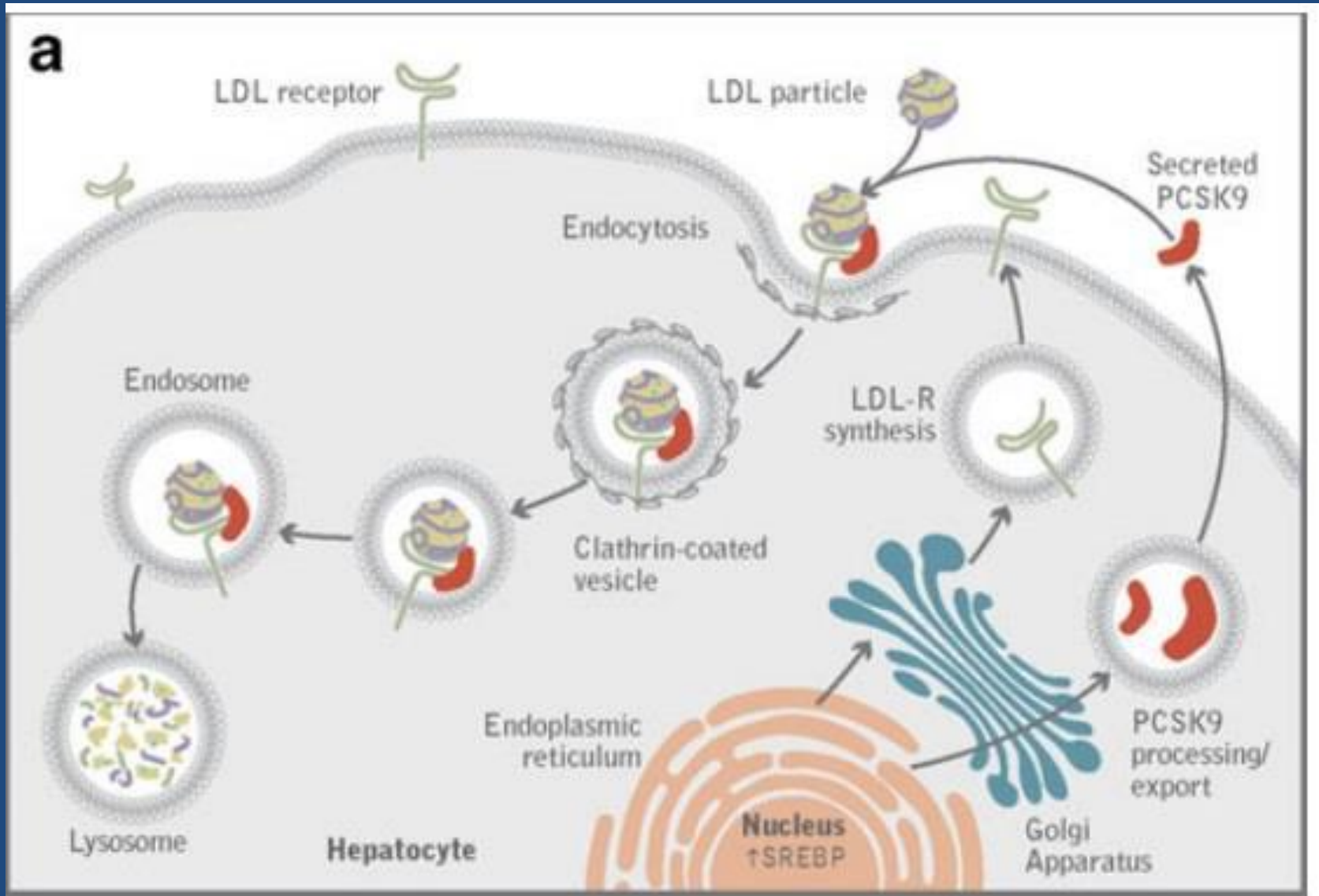


NUOVI TRATTAMENTI DELLE IPERCOLESTEROLEMIE

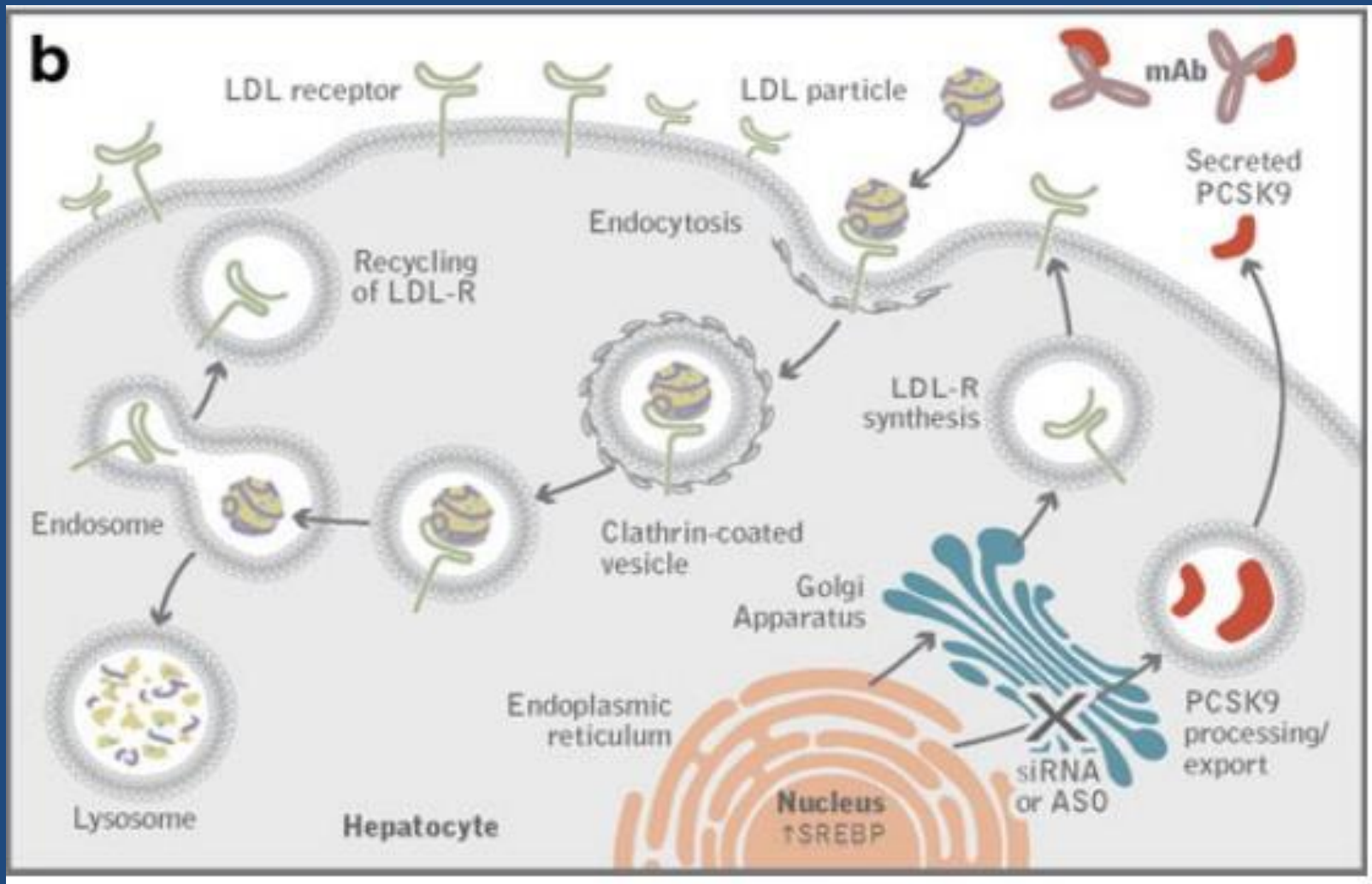
I NUOVI INIBITORI MONOCLONALI DELLA PCSK9

Flavio Venturi
U.O. Cardiologia
Ospedale San Giuseppe, Empoli
Azienda USL Toscana Centro

METABOLISMO DELLE LDL IN PRESENZA DI PCSK9



ANTICORPI MONOCLONALI INIBITORI DELLA PCSK9 (pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9)



Drug name	Agent	Phase
Alirocumab	Monoclonal antibody	III
Evolocumab	Monoclonal antibody	III
Bococizumab	Monoclonal antibody	III
LGT-209	Monoclonal antibody	II
RG7652	Monoclonal antibody	II
LY3015014	Monoclonal antibody	II
ALN-PCS02	siRNA oligonucleotide	I
BMS-962476	Fusion protein using adnectin technology	I

ODISSEY (ALIROCUMAB)

- 17 STUDI DI FASE III (PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE; INTOLLERANZA STATINE; MODERATO-ALTO RISCHIO CV;
- 12 TERMINATI: 7 CONTROLLATI CON PLACEBO; 3 CONTROLLATI CON EZETIMIBE; 2 CONTROLLATI CON EZETIMIBE + STATINE
- LA DOSE INIZIALE E' STATA DI 75 mg, PORTATA POI A 150 mg (ESCLUSO IN 2 STUDI DOVE E' STATA INIZIATA SUBITO CON 150 MG)
- TUTTI HANNO DIMOSTRATO UNA RIDUZIONE COSTANTE DI
- C-LDL DAL 30% AL 58%
- GENERALMENTE BEN TOLLERATO, SENZA DIFFERENZA SIGNIFICATIVA RISPETTO AL CONTROLLO PER GLI EFFETTI COLLATERALI (IPERSENSIBILITA', VASCULITE, REAZIONI NELLA SEDE DI INIEZIONE, DOLORE OROFARINGEO, RINORREA, STARNUTI, PRURITO, ORTICARIA, ECZEMA)

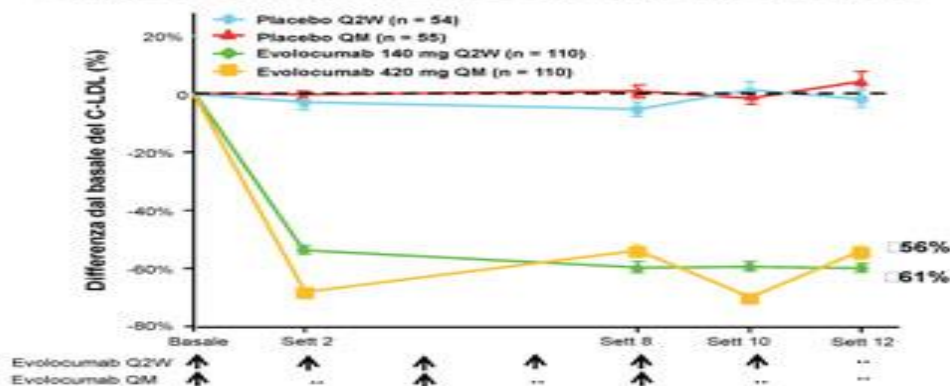
PROFICIO (EVOLOCUMAB)

- **16 STUDI DI FASE III** (PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE; IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE; IPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA E DISLIPIDEMIA MISTA; INTOLLERANZA ALLE STATINE)
 - - **8 STUDI CONCLUSI**
 - - dose 140 mg/2 sett. e/o 420 mg/mese
 - - **riduzione costante del C-LDL fino al termine dello studio (come Alirocumab): 40%-50%-60%**
 - - ben tollerato con **effetti collaterali senza differenza rispetto al gruppo di controllo** (nasofaringite, infezioni vie respiratorie superiori, rash, orticaria, nausea, mal di schiena, artralgie, reazione nel sito di iniezione)

- 329 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote
- C-LDL ≥ 100 mg/dl
- **Evolocumab 140 mg Q2W**
- **Evolocumab 420 mg QM**

- Placebo Q2W (n = 54)
- Placebo QM (n = 55)
- Evolocumab 140 mg Q2W (n = 110)
- Evolocumab 420 mg QM (n = 110)

Differenza media % del C-LDL dai valori basali



Pazienti a target per C-LDL <70 mg/dl 10 e 12 settimane

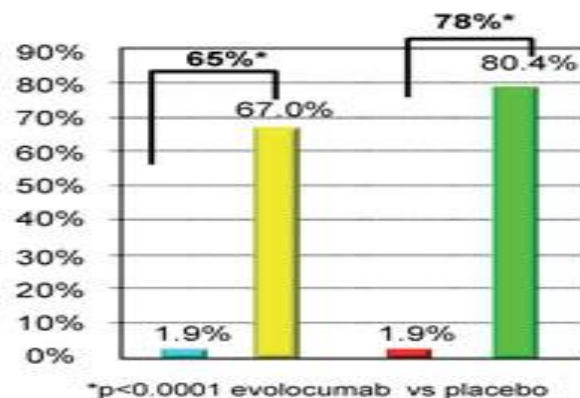


Figura 4. Inibizione di PCSK9 con evolocumab in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote: risultati dello studio RUTHERFORD-2. C-LDL, colesterolo LDL; Q2W, ogni 2 settimane; QM, 1 volta al mese. Modificata da Raal et al.²⁷.

- 486 (FH I) e 249 (FH II) pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote
- C-LDL ≥ 100 mg/dl o ≥ 70 mg/dl se già presente malattia cardiovascolare
- **Alirocumab 75 mg sottocute ogni 2 settimane**
- **Alirocumab 150 mg sottocute ogni 2 settimane***

Livelli di C-LDL nel corso degli studi su background di terapia massima tollerata con statina ± altri ipolipemizzanti

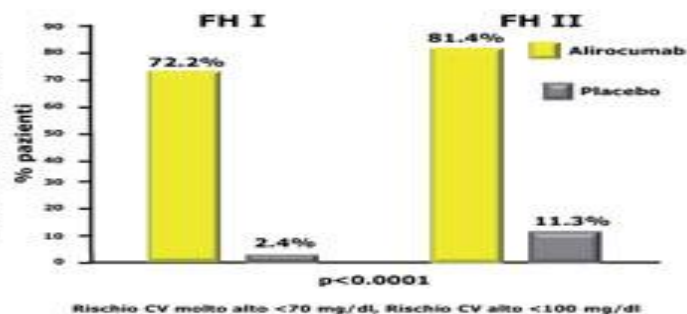
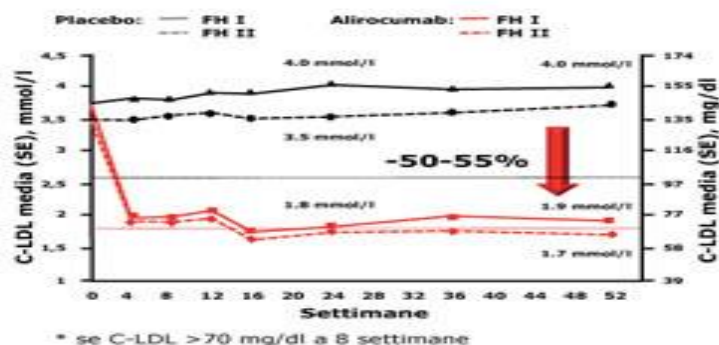


Figura 5. Efficacia e sicurezza di alicumab in pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote non adeguatamente controllati da terapia ipolipemizzante: risultati degli studi ODYSSEY FH I e FH II. C-LDL, colesterolo LDL; CV, cardiovascolare. Modificata da Kastelein et al.²⁸.

OSLER (OPEN-LABEL STUDY OF LONG-TERM EVALUATION AGAINST LDL CHOLESTEROL)

- **2 TRIAL RANDOMIZZATI SU 4465 PAZIENTI CHE AVEVANO COMPLETATO GLI STUDI DI FASE II E III SU EVELOCUMAB. ETA' MEDIA 58 ANNI.**
- **DOSI DI EVOLOCUMAB 140 mg/2 sett e/o 420 mg/mese VS PLACEBO; I DUE GRUPPI IN TERAPIA STANDARD**
- **FOLLOW UP 11,1 MESI**
- **EVOLOCUMAB RIDUCE C-LDL 61% (p <0.001): < 100 mg/dl nel 90,2% vs 26% controllo; <70 mg/dl 73,6% vs 3,8%.**
- **NON DIFFERENZA DI EFFETTI COLLATERALI (SOLO I NEUROLOGICI SONO PIU' FREQUENTI NEL GRUPPO STUDIO)**
- **RIDUZIONE DI EVENTI CARDIOVASCOLARI (MORTE, INFARTO, ANGINA INSTABILE, RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA, STROKE, TIA, SCOMPENSO) DA 2,18% GRUPPO CONTROLLO A 0,95% GRUPPO EVOLOCUMAB**

ODISSEY LONG TERM (ALIROCUMAB)

- **STUDIO DI FASE III RANDOMIZZATO, DOPPIO-CIECO, CONTRO PLACEBO.** ALIROCUMAB 150 mg/2 sett PER 78 sett.
- 2341 PAZIENTI DI ETA' ≥ 18 aa, CON HeFH (17,7%) e/o CARDIOPATIA ISCHEMICA (68,9%) e/o ALTO R CV IN TERAPIA CON STATINE AD ALTE DOSI, O DOSE MASSIMA TOLLERATA E DIETA CONTROLLATA.
- **END POINT PRIMARIO**
- **RIDUZIONE C-LDL A 24 sett: -61% vs PLACEBO 0,8%; P < 0,001**
- **RIDUZIONE C-LDL < 70 mg/dl 79,3% ALIR. Vs 8% PLAC; P<0,001**
- **RIDUZIONE C-LDL A 78 SETT: ALIR. 52,4%**
- **EVENTI AVVERSI: 81% ALIR. VS 82,5% PLACEBO**
- **INTERRUZIONE TERAPIA 7,2% ALIRC. Vs 5,8% PLACEBO**
- **REAZIONI SITO INIEZIONE (AL 5,4% vs 2,9%); NEUROCOGNITIVI (AL 1,2% vs 0,5%), OFTALMOLOGICI (AL 2,9% vs 1,9%); DIABETE (AL 1,8% vs 2%); CV (AL 4,6% vs 5,1%)**
- **USCITA DALLO STUDIO (ALIR 28,2% vs 24,5%)**

AUTORIZZAZIONI AL COMMERCIO DEGLI INIBITORI PCSK9

- **PARERE FAVOREVOLE FDA PER
EVOLOCUMAB LUGLIO 2015**
- **PARERE FAVOREVOLE EMA PER
ALIROCUMAB SETTEMBRE 2015**

LG ESC 2016 RECOMMENDATIONS FOR THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Recommendations	Class	Level
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered	IIa	C
If the goal is not reached, statin combination with a Cholesterol absorption inhibitor should be considered	IIa	B
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered	IIb	C
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor maybe considered.	IIb	C

OMS 2009

- **CVDs are the number 1 cause of death globally:** more people die annually from CVDs than from any other cause. An estimated 17.5 million people died from CVDs in 2012, representing **31% of all global deaths.**
- Of these deaths, an estimated **7.4 million were due to coronary heart disease and 6.7 million were due to stroke .** Over three quarters of CVD deaths take place in low- and middle-income countries. **Out of the 16 million deaths under the age of 70** due to noncommunicable diseases, 82% are in low and middle income countries and **37% are caused by CVDs.**
- **Most cardiovascular diseases can be prevented by addressing behavioural risk factors such as tobacco use, unhealthy diet and obesity, physical inactivity and harmful use of alcohol using population-wide strategies.** People with cardiovascular disease or who are at high cardiovascular risk (due to the presence of one or more risk factors such as hypertension, diabetes, hyperlipidaemia or already established disease) need early detection and management using counselling and medicines, as appropriate

OMS 2009

Patients with **previous myocardial infarction (MI) and stroke are the highest risk group for further coronary and cerebral events.**

Survivors of MI are at **increased risk of recurrent infarctions and have an annual death rate of 5 - six times** that in people of the same age who do not have coronary heart disease. Similarly, patients who have suffered a **stroke remain at an increased risk of a further stroke (about 7% per annum).**

There is considerable scientific evidence that **specific interventions will reduce the risk of further vascular events in patients with MI and stroke.** If these interventions are appropriately implemented, nearly one third of the fatal and non-fatal MI and strokes could be prevented.

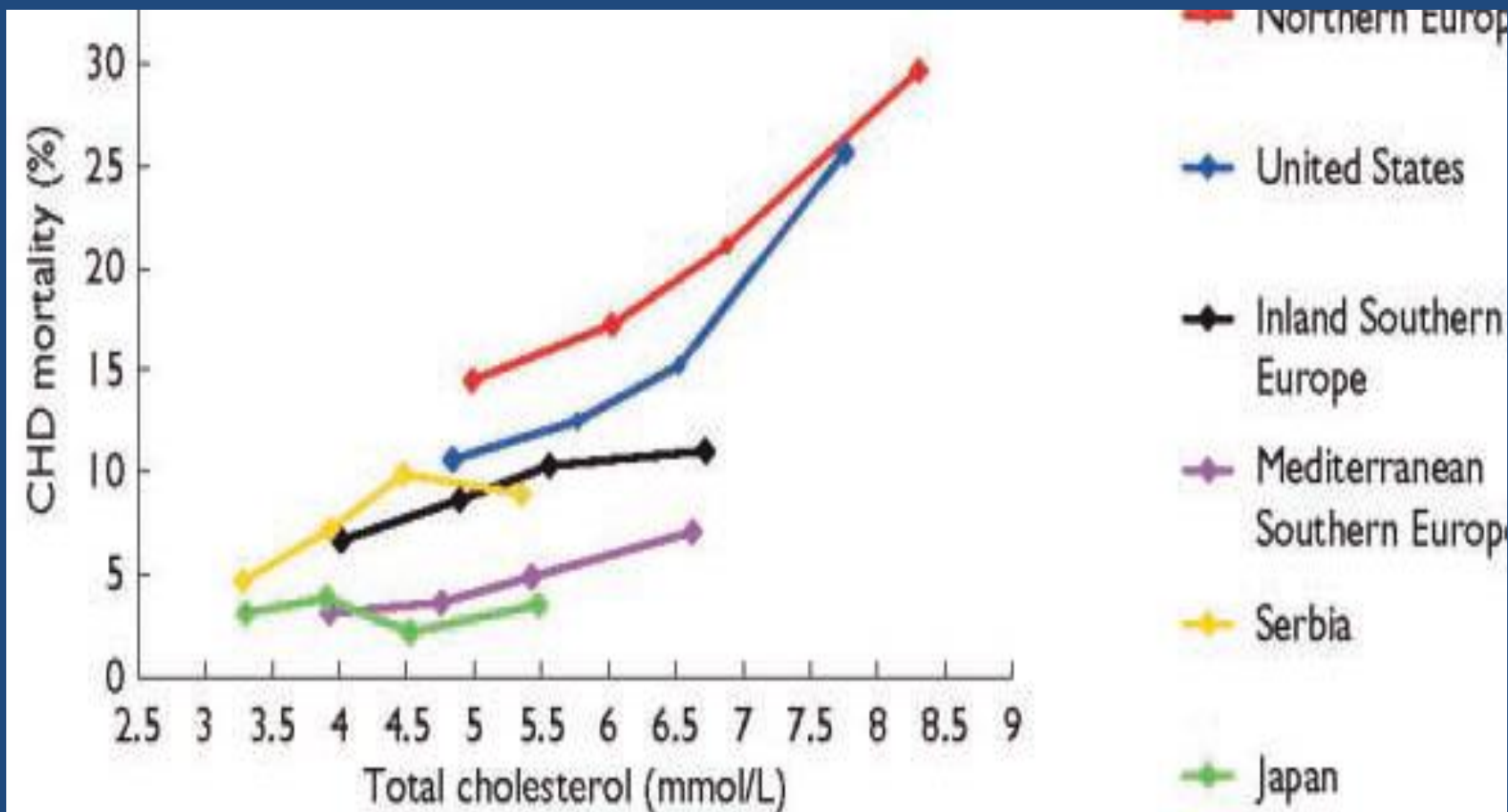
Appropriate measures for **secondary prevention after MI are implemented in less than half of eligible patients**, even in high-income countries.

Furthermore, conditions such as MI or stroke with recurrent morbid events that are costly to treat provide the **greatest potential for cost savings.**

The results of cost-effectiveness analyses of secondary prevention measures for CVD indicate that the above **secondary prevention measures are highly cost-effective** compared with many other routine medical interventions.

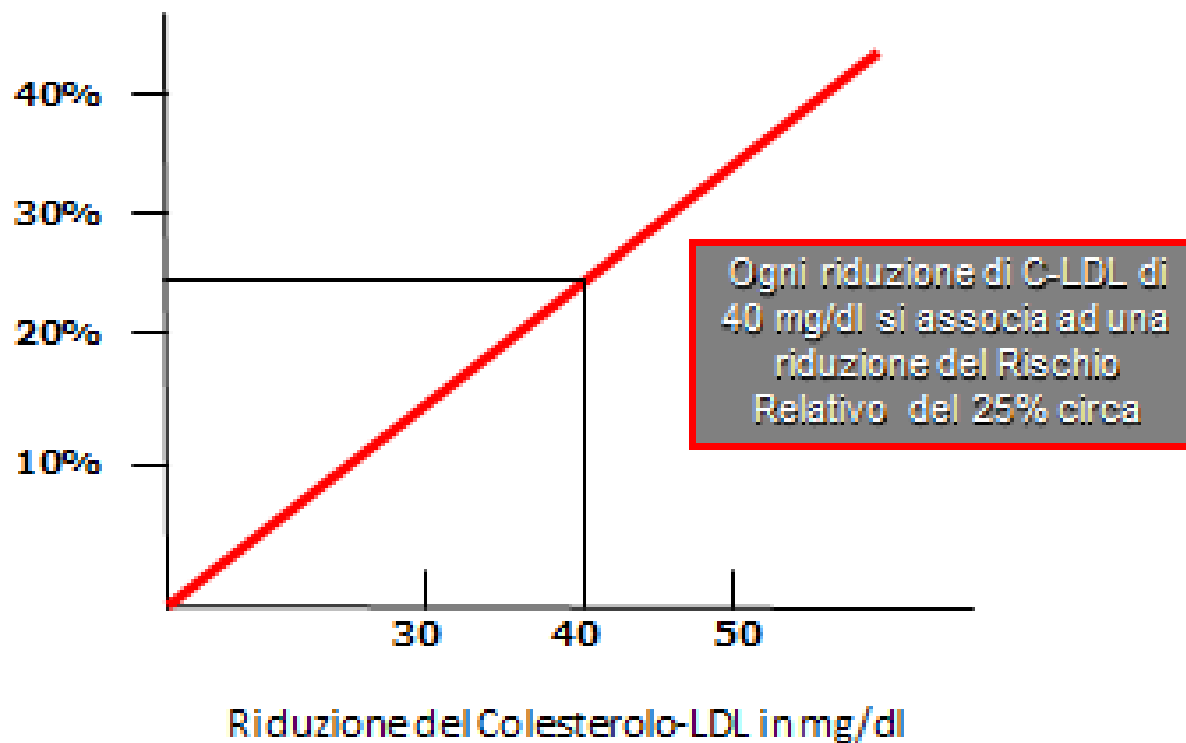
RAPPORTO CORE: OSSERVATORIO ARNO

- 44% dei dimessi trattati con statine (il 70% delle SCA)
- 64,5% aderenza dopo 1 anno di Fup (il 71,7% delle SCA)
- 55,7% almeno 1 rericovero per qualsiasi causa (63,3% delle SCA)
- 22,7% SCA ha rericovero per SCA (44,7% rericoveri per causa CV (CABG/PCI, HF, ..) e 28,7% per causa non CV (comorbilità, età avanzata)



Tassi di mortalità cumulativa a 25 anni per cardiopatia ischemica (CI) in differenti coorti del Seven Countries Study in base ai quartili dei livelli basali di colesterolo totale, aggiustati per età, abitudine al fumo e pressione arteriosa.

Riduzione del Rischio Relativo di Eventi Ischemici



Modificato da CTT Collaboration. Lancet. 2010; 376: 1670-81.

MANCATA ADERENZA ALLA TERAPIA

- MANCATA PRESCRIZIONE DEI TRATTAMENTI RACCOMANDATI PER IL CONTROLLO DEI FR
- DOSAGGI RIDOTTI O POTENZIALMENTE INSUFFICIENTI
- ASSENZA DI INTERVENTI ADEGUATI CON MODIFICHE EFFETTIVE QUANDO NON SI RAGGIUNGONO GLI OBIETTIVI

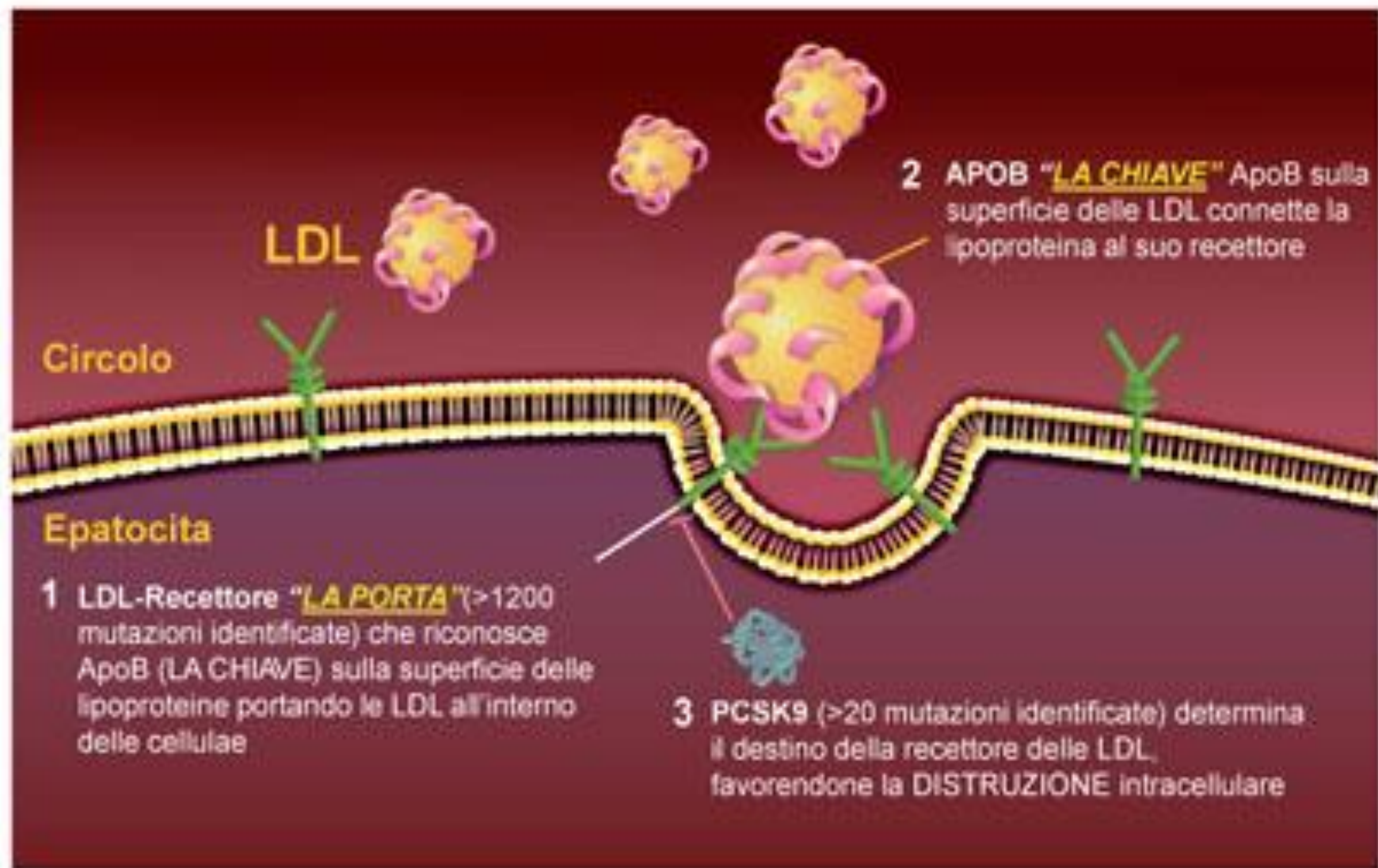
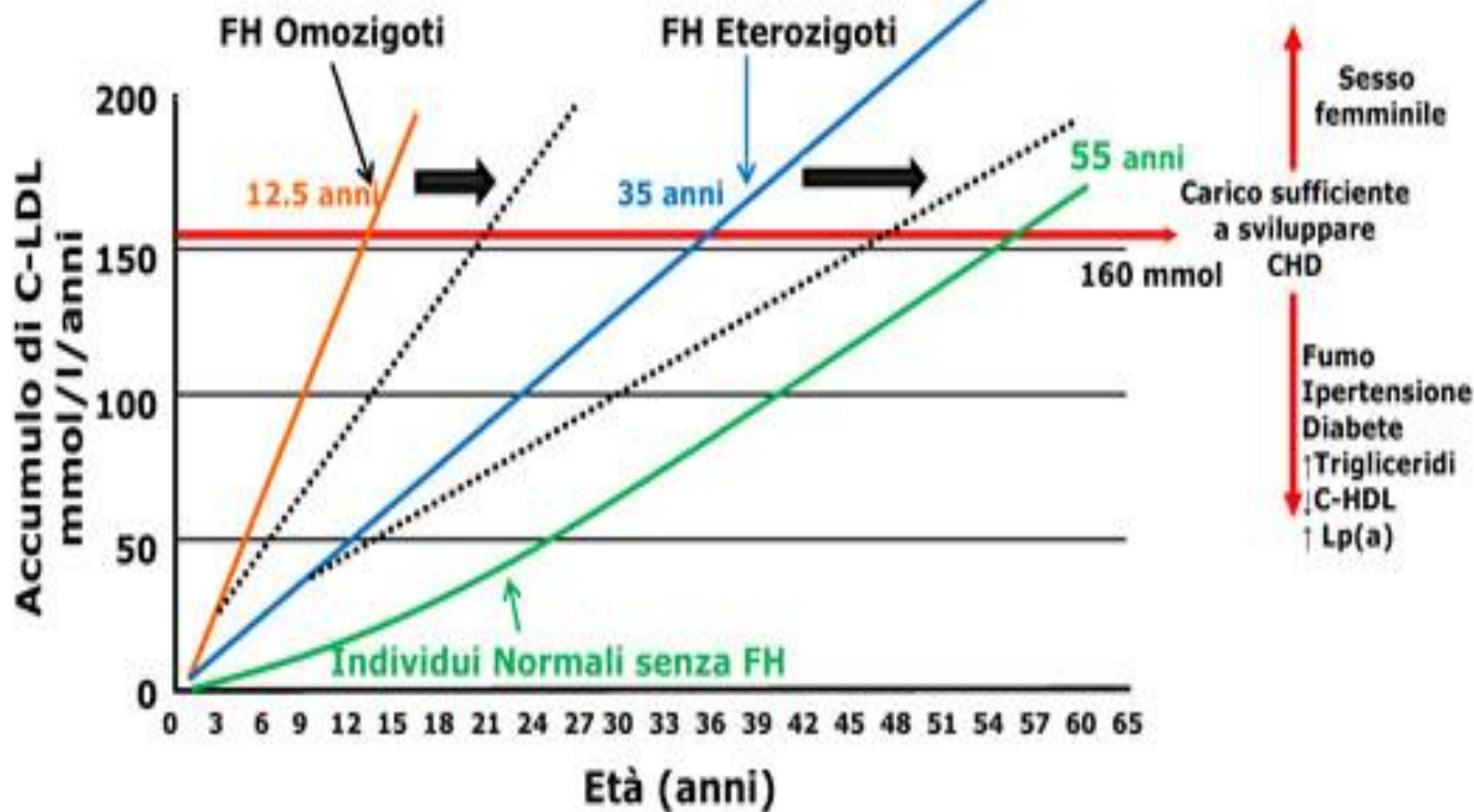


Figura 1. Ipercolesterolemia familiare: geni coinvolti nella clearance delle LDL. Modificata da Rader et al.⁶.

CRITERI DLCN (DUTCH LIPID CLINIC NETWORK) PER LA DIAGNOSI DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE

	Punti
Storia familiare	
– Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
– Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/l (≥310 mg/dl) (o >95° percentile del Paese considerato)	1
– Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
– Bambini <18 anni con colesterolo >6 mmol/l (≥230 mg/dl)	2
Storia clinica	
– Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	2
– Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
– Xantoma tendineo	6
– Arco corneale in un soggetto con <45 anni	4
Esami biochimici (colesterolo LDL)	
– >8.5 mmol/l (>325 mg/dl)	8
– 6.5-8.4 mmol/l (251-325 mg/dl)	5
– 5.0-6.4 mmol/l (191-250 mg/dl)	3
– 4.0-4.9 mmol/l (155-190 mg/dl)	1
Test genetico (analisi del DNA)	
– Mutazione causativa nota nei geni <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Diagnosi	
CERTA con punteggio >8	
PROBABILE con punteggio tra 6 e 8	
POSSIBILE con punteggio tra 3 e 5	
IMPROBABILE con punteggio tra 0 e 2	

Modificata da Nordestgaard et al.¹.



Per calcolare il carico cumulative del C-LDL, sono stati presi in considerazione i seguenti valori medi di colesterolo:

- 1) **soggetti senza FH:** 80 mg/dl età 0-15 anni, 100 mg/dl 15-24 anni, 115 mg/dl 25-34, 135 mg/dl 35-54 anni
- 2) **soggetti eterozigoti FH:** 195 mg/dl pazienti non in terapia; 115 mg/dl se trattati , età 10-18 anni
- 3) **Soggetti omozigoti FH:** 500 mg/dl indipendentemente dall'età

Canadian Working Group Consensus Conference on Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance

- 1. Incapacità di utilizzare le statine per ridurre il C-LDL e il rischio cardiovascolare in ragione della presenza di sintomi e/o alterazioni bioumoriali che possono essere temporalmente attribuite all'inizio od all'incremento di un trattamento con statine. La correlazione tra statine e disturbi può essere confermata dall'interruzione e dal successivo riavvio del trattamento (intervento di rechallenge).
- 2. L'IS può essere completa (intolleranza per qualsiasi statina a qualsiasi dose) o parziale (intolleranza per alcune statine o per alcuni dosaggi).
- 3. L'IS non è riconducibile a condizioni cliniche modificabili (ipotiroidismo, interazioni farmacologiche, patologie intercorrenti).

Società Europea della Aterosclerosi (EAS) ,

Sintomi	Biomarcatore	Commento
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Normali valori di CK	Comunemente definita «Mialgia»; rapporto causale con la terapia statinica non sempre certo ed evidente. Opportuno un approfondimento clinico.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK fino a 4 volte i valori normali	La comparsa di sintomi associati ad una modesta elevazione dei valori della CK è generalmente riconducibile ad attività fisica. Opportuno un approfondimento clinico (verifica funzionalità tiroidea) con ridefinizione del profilo di rischio cardiovascolare. Possibile l'interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK da 4 a 10 volte i valori normali	Condizione di maggiore rilievo clinico, si associa ad un maggiore rischio di significativi problematiche muscolari. Opportuna l'interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK più di 10 volte i valori normali	Definita «Miopatia» o «Miosite» dagli Enti Regolatori Internazionali. Incidenza 1 su 10.000 trattati/anno. Dolore muscolare intenso, prossimale con perdita di forza. Spesso presente una patologia muscolare di rilievo pre-esistente. Necessaria interruzione della terapia con statine.
Dolore muscolare, debolezza muscolare, crampi	Incremento di CK più di 40 volte i valori normali	Definita «Rabdomiolisi» se accompagnata da riduzione della funzionalità renale e/o mioglobinuria.
Assenti	Incremento di CK fino a 4 volte i valori normali.	Rilievo accidentale di elevazione di CK in corso di terapia con statina; opportuna valutazione della funzione tiroidea e della correlazione con l'esercizio fisico.
Assenti	Incremento di CK oltre 4 volte i valori normali.	Quadro di incerto significato clinico, richiede controlli ripetuti ed approfondita valutazione clinica.

DOCUMENTO ANMCO

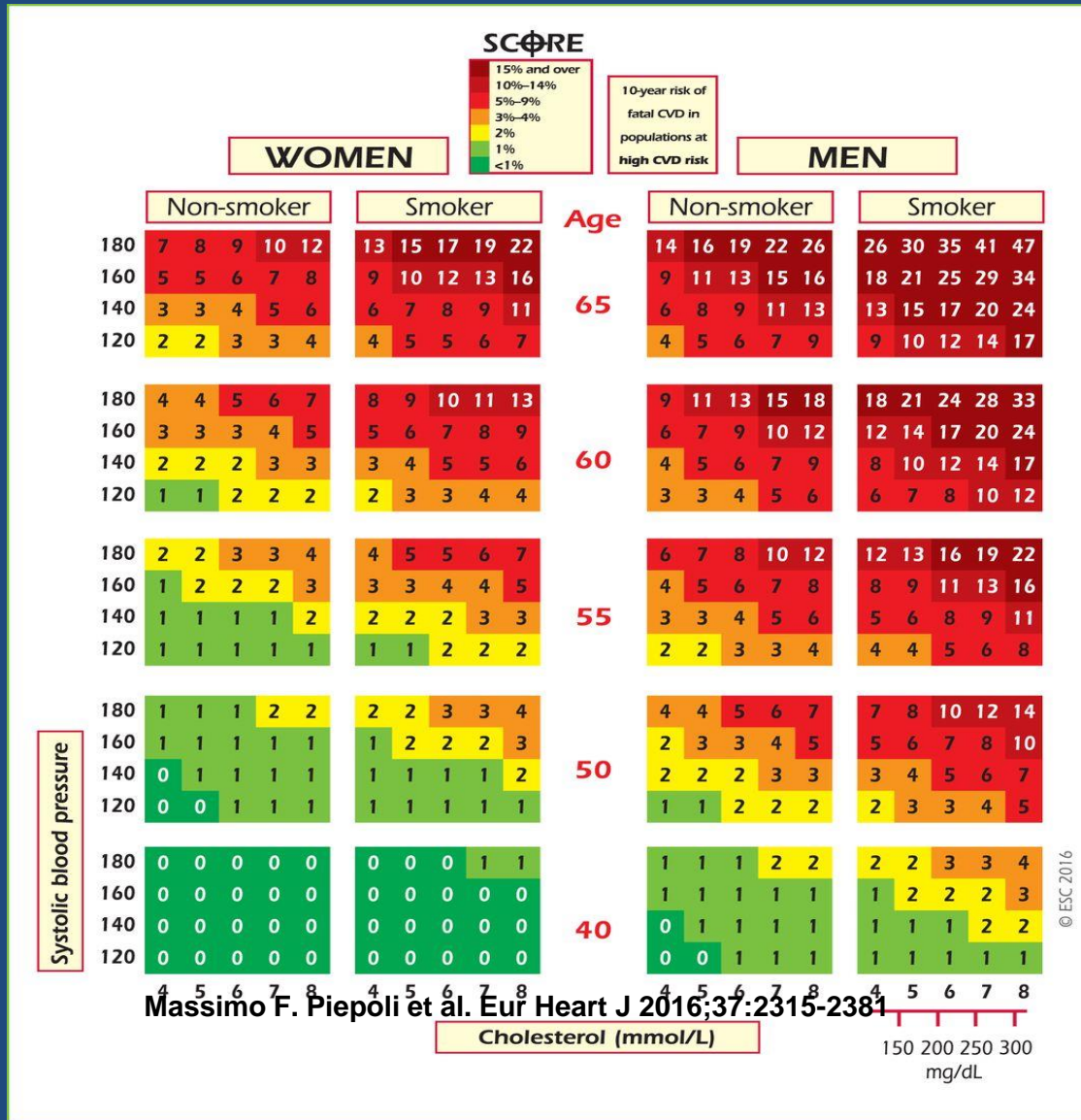
INTOLLERANZA ALLE STATINE

- 1. "intolleranza muscolare alle statine" - il paziente presenta sintomi muscolari clinicamente rilevanti, associati o meno a un aumento significativo del CK, che recedono dopo la sospensione della statina e ricorrono dopo "rechallenge".
- 2. "intolleranza epatica alle statine" - il paziente presenta un aumento significativo delle transaminasi (>3 volte il limite superiore della norma), che recede dopo la sospensione della statina e ricorre dopo "rechallenge".
- 3. "intolleranza completa" nel caso in cui le reazioni avverse si manifestano con tutte le statine a qualsiasi dosaggio
- 4. "intolleranza incompleta" se il paziente è in grado di tollerare dosi ridotte di una qualsiasi statina.

Figura 2 – Categorie di rischio nella nota 13 AIFA e nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia (LG ESC) in diverse tipologie cliniche di pazienti e relativi obiettivi terapeutici.

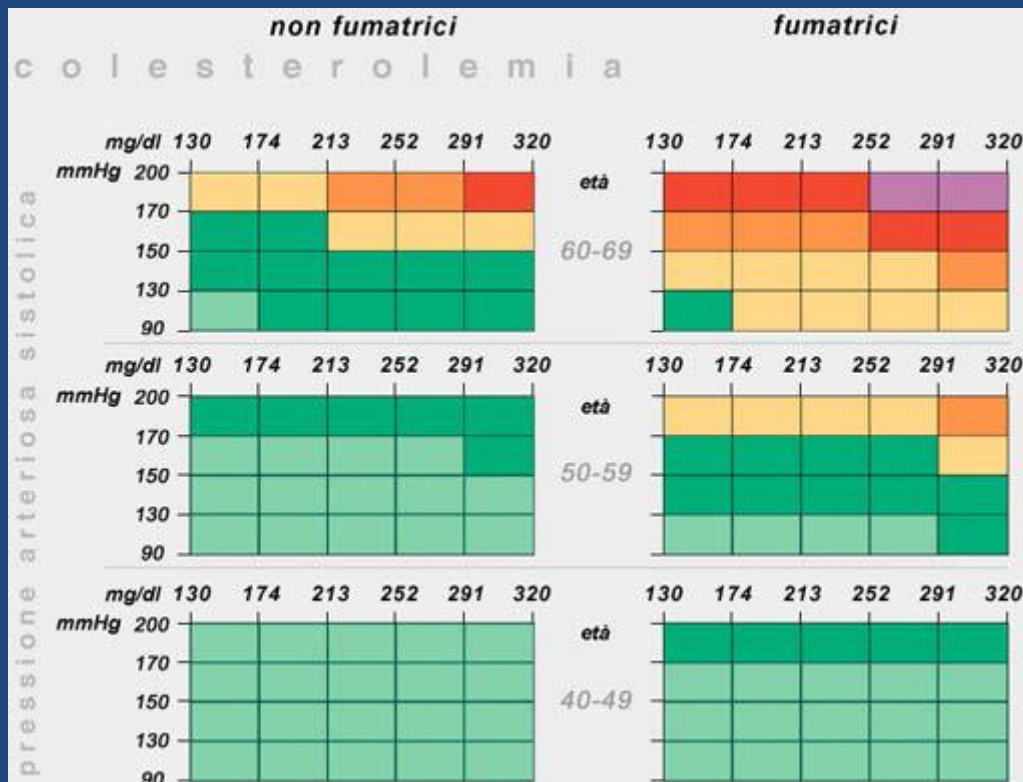
Tipologia Clinica	Livello di Rischio Nota 13 AIFA	Obiettivo terapeutico Colesterolo-LDL Nota 13 AIFA	Livello di Rischio LG ESC	Obiettivo terapeutico Colesterolo-LDL LG ESC
Diabete mellito Tipo 2 e Tipo 1 con fattori di rischio o danno d'organo	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%
Diabete mellito Tipo 2 e Tipo 1 senza fattori di rischio o danno d'organo	Alto	<100 mg/dl	Alto	<100 mg/dl
Cardiopatia ischemica Progresso Infarto, Progresso by-pass aorto-coronarico, Progresso PTCA	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%
Progresso Ictus Cerebri, Progresso TIA	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%
Arteriopatia obliterante periferica, Aneurisma Aorta	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%
Malattia Renale Cronica Severa (eGFR < 30 ml/min).	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%	Molto Alto	<70 mg/dl e/o riduzione C-LDL ≥30%
Malattia Renale Cronica Moderata (eGFR < 60 ml/min)	Alto	<100 mg/dl	Alto	<100 mg/dl

SCORE chart: 10-year risk of fatal cardiovascular disease in populations of countries at high cardiovascular risk based on the following risk factors: age, sex, smoking, systolic blood pressure, total cholesterol.



Very high-risk	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery. • DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension. • Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²). • A calculated SCORE ≥10%.
High-risk	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg. • Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk). • Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). • A calculated SCORE ≥5% and <10%.
Moderate-risk	<p>SCORE is ≥1% and <5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.</p>
Low-risk	<p>SCORE <1%.</p>

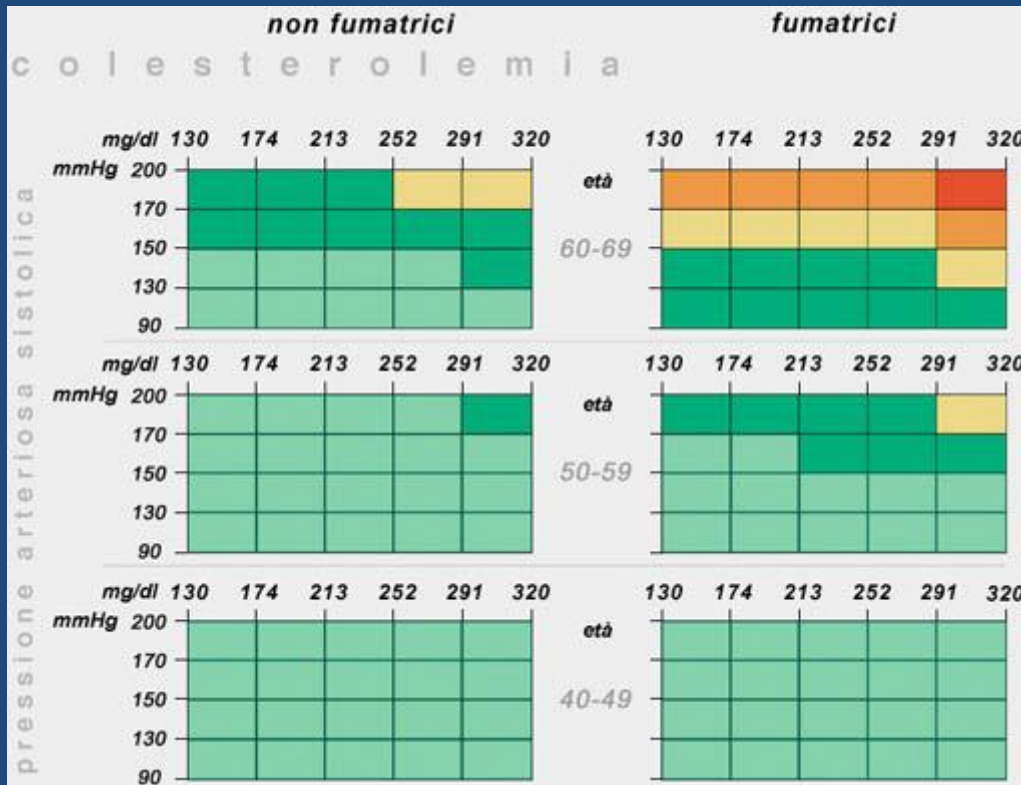
PROGETTO CUORE: DONNE DIABETICHE



livello di rischio a 10 anni

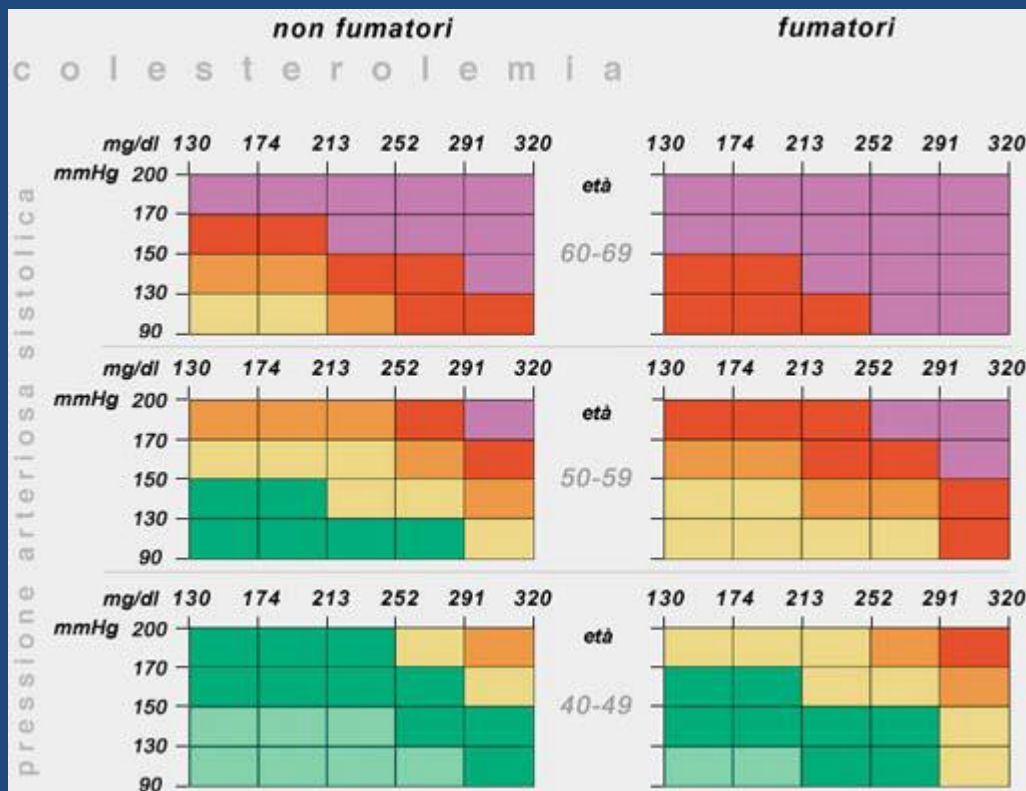
rischio MCV VI		oltre 30%
rischio MCV V		20% - 30%
rischio MCV IV		15% - 20%
rischio MCV III		10% - 15%
rischio MCV II		5% - 10%
rischio MCV I		meno 5%

PROGETTO CUORE: DONNE NON DIABETICHE

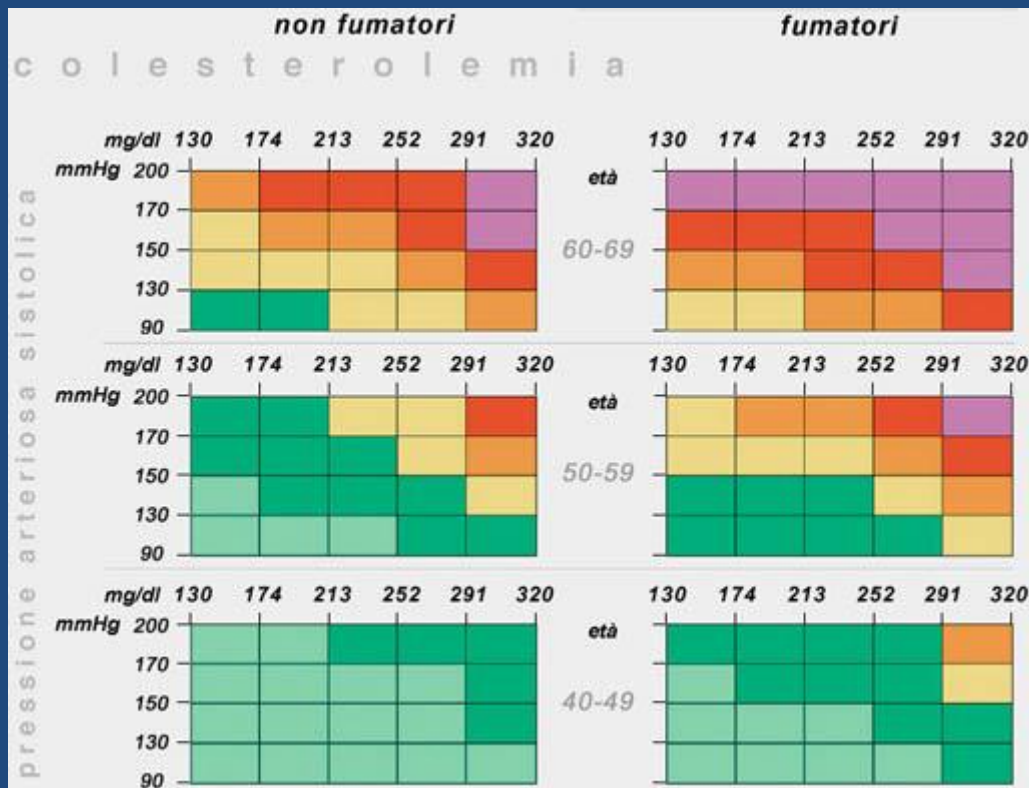


livello di rischio a 10 anni		
rischio MCV VI		oltre 30%
rischio MCV V		20% - 30%
rischio MCV IV		15% - 20%
rischio MCV III		10% - 15%
rischio MCV II		5% - 10%
rischio MCV I		meno 5%

PROGETTO CUORE: UOMINI DIABETICI



PROGETTO CUORE: UOMINI NON DIABETICI



Corrispondenza dei livelli di rischio tra carte SCORE e CUORE

SCORE	CUORE
< 1	< 5
1	5-10
2	10-14
3-4	15-20
5-9	20-30
> 10	> 30

POPOLAZIONE TARGET PER PCSK9-I

- SOGGETTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE
- SOGGETTI CON NON POSSONO PRENDERE LE STATINE
- SOGGETTI CON ALTO RISCHIO CV CHE NON RIESCONO A CONTROLLARE I VALORI DELLE LDL
- (EVELOCUMAB ANCHE NELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE)

CONCLUSIONI 1

LA PATOLOGIA ATEROSCLEROTICA
CARDIOVASCOLARE RAPPRESENTA ANCORA
UNA DELLE PIU' IMPORTANTI CAUSE DI
MORTALITA' E MORBILITA' NEL MONDO

IL COLESTEROLO, IN PARTICOLARE LDL,
E' CERTAMENTE IMPLICATO NELLA
MALATTIA ATEROSCLEROTICA ED E' IL
BERSAGLIO DI PRIMARIA IMPORTANZA
DELLA TERAPIA

CONCLUSIONI 2

- DOBBIAMO FARE ULTERIORI SFORZI PER INQUADRARE I SOGGETTI A RISCHIO E, PIU' CHE ALTRO, PER OTTIMIZZARE LE TERAPIE DI CUI DISPONIAMO, PERCHE' SONO SOTTOUTILIZZATE.

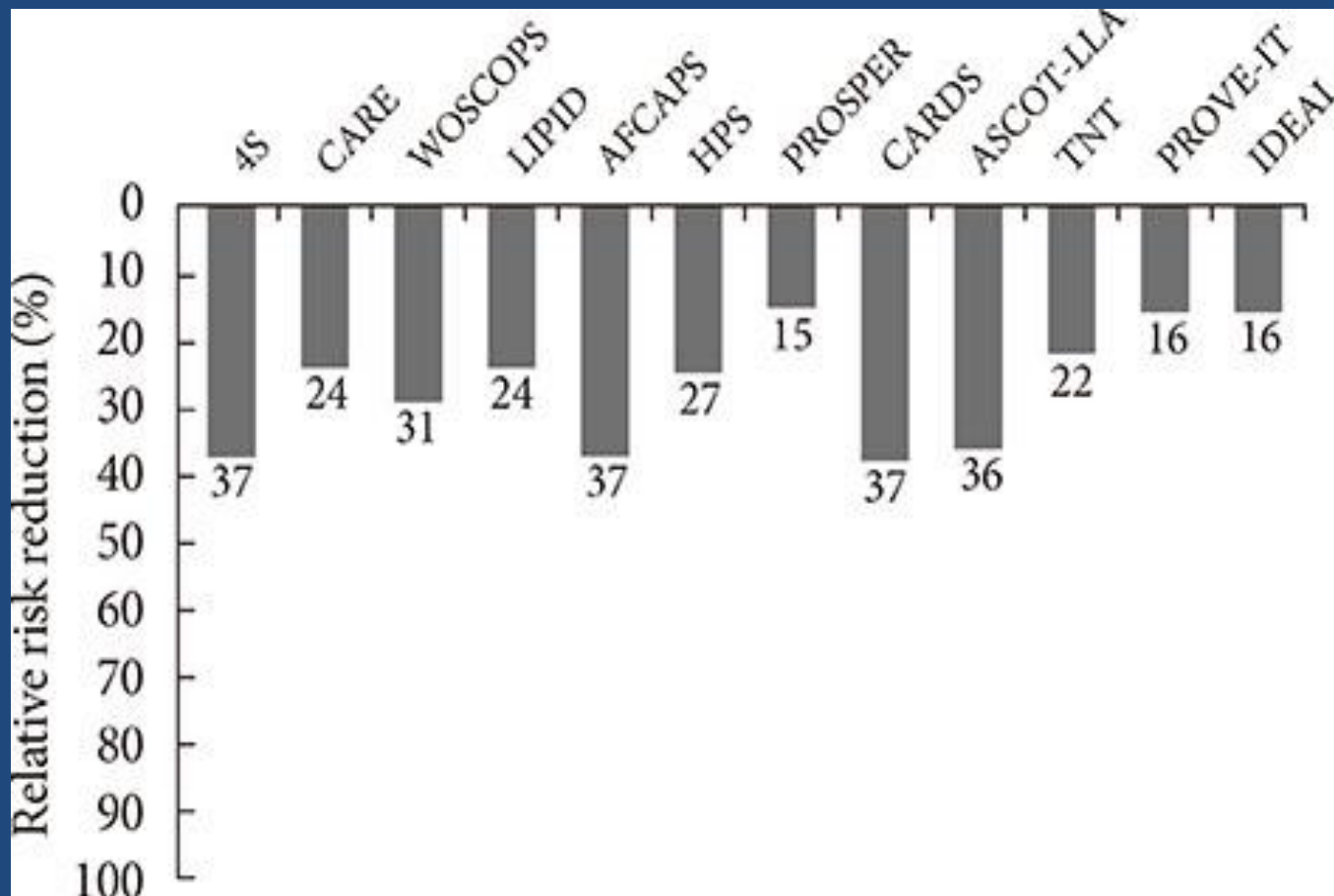
CONCLUSIONI 3

- IN QUESTA OTTICA, BEN VENGAANO LE NUOVE RICERCHE SU FARMACI CHE AGISCONO SULL'ASSETTO LIPIDICO ED, IN PARTICOLARE, GLI PCSK9-I, I CUI RISULTATI SONO CERTAMENTE PROMETTENTI E CHE, SPERIAMO, SIANO CONSOLIDATI NEL PROSSIMO FUTURO.

Disturbi neurologici

- IL COL E' IL PRINCIPALE COMPONENTE DELLA MIELINA
- IN SOGGETTI CON RIDUZIONE GENETICA DELLE PCSK9 NON VI SONO DISTURBI NEUROLOGICI
- METANALISI DI LIPINSKI, EHJ 2016: 17 STUDI CON 13083 PAZIENTI:
 - RIDUZIONE LDL 57% vs PLACEBO ($P < 0,001$)
 - RIDUZIONE LDL 36% vs EZETIMIBE ($P < 0,001$)
 - RIDUZIONE INCIDENZA DI MORTALITA' TOTALE vs PLACEBO (OD 0.43; $P 0.01$)
 - AUMENTO INCIDENZA EVENTI AVVERSI NEUROCOGNITIVI (OR 2.34; $P 0.02$).

IN REALTA' NEL LUNGO TEMPO L'EFFETTO DEGLI I-PCSK9 POTREBBE ESSERE NEUROLOGICAMENTE POSITIVO PERCHE' LDL-R NEL SNC E' RESPONSABILE DELLA DEGRADAZIONE DEL'APOLIPOPOTINA E, QUELLA CHE PROVOCA ACCUMULO DI AMILOIDE B (RESPONSABILE DI M. ALZHEIMER): SE FAVORISCO LA DEGRADAZIONE, RIDUCO RISCHIO



. 4S, Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE, Cholesterol and Recurrent Events; WOSCOPS, West of Scotland Coronary Prevention Study; LIPID, Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease; AFCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; HPS, Heart Protection Study; PROSPER, Prospective Study of Pravastatin Elderly at Risk; CARDS, Collaborative Atorvastatin Diabetes Study; ASCOT-LLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-lowering Arm; TNT, Treating to New Targets; PROVE-IT, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL, Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering.

NUOVE TERAPIE IN ASSOCIAZIONE ALLE STATINE PER FH

- **MIPOMERSEN**: agisce su mRNA; riduce sintesi epatica di ApoB: ridotto assemblaggio delle lipoproteine aterogene (OK da FDA gennaio 2013 in HoFH già in terapia)
- **LOMITAPIDE**: inibisce MTP (proteina di trasferimento microsomiale TG e trasporto su ApoB): interferisce in assemblaggio e secrezione VLDL dal fegato e di chilomicroni da intestino. (OK da FDA nel 2012 per HoFH)
- **Inibitori CEPT** (proteina di trasferimento esteri del colesterolo da HDL ad ApoB e dei Tg in senso opposto):
 - riduzione scambio esteri col. da HDL ad ApoB (chilomicroni, VLDL, LDL) ed in senso opposto, di TG alle HDL, con aumento HDL e riduzione VLDL ed LDL.Ma...(Torcetrapib: ILLUMINATE, RADIANCE; Dalcetrapib: dal-OUTCAME) ; Evacetrapib: ACCELERATE; Anacetrapib: HPS3 REVEAL in corso.

LINEE DI STUDIO SUL RISCHIO CV

- Antinfiammatorio (**Losmapimod**):
inibisce produzione citochine;
bloccato
- **Colchicina** (COLCOT)
- **ANTICOAGULANTI** (COMPASS)

SCREENING IPERCOLESTEROLEMIE FAMILIARI

PARENTI PRIMO GRADO: GENITORI, FRATELLI, FIGLI
PARENTI SECONDO GRADO: NONNI, ZII, NIPOTI

- 1) Ricercare i familiari di pz con diagnosi certa di HF (dai bambini agli adulti):
- 2) colesterolo LDL ≥ 300 mg/dl (8 mmol/l) in adulto della famiglia, oppure ≥ 230 mg/dl (6 mmol/l) in bambino
- 3) malattia coro precoce in soggetto o membri famiglia
- 4) xantomi tendinei ed arco corneale soggetto o membri famiglia
- 5) morte cardiaca improvvisa prematura in membro famiglia
- 6) escludere cause secondarie: enzimi epatici, funzionalità renale, tiroidea, iperglicemia, albuminuria/proteinuria

SPRINT NEJM 2015

- Confronto fra trattamento della PA standard ($PA \leq 140$ mmHg) ed intensivo ($PA \leq 120$ mmHg). 9361 pazienti
- End point primario: IMA, SCA, stroke, scompenso cardiaco acuto, mortalità CV.
- End point secondario: ogni singolo elemento del primario
- INTERROTTO DOPO 3,26 aa DI FOLLOW UP PER BENEFICIO
- La mortalità CV è ridotta del 43% nel gruppo intensivo
- NNT per end point primario = 61
per mortalità tutte le cause = 90
per mortalità CV = 172
- Non differenza effetti collaterali severi che sono alti nei due gruppi (38,7-37,1%): ipotensione, sincope, IR acuta
- Gruppo intensivo: riduzione RR 25% endpoint primario; riduzione 38% RR Scompenso c. acuto; riduzione 43% RR morta CV; riduzione 27% RR mortalità tutte le cause

Paziente in prevenzione cardiovascolare secondaria.

Rischio cardiovascolare globale assoluto molto alto



Target lipidico: colesterolo-LDL < 70 mg/dl (o riduzione di colesterolo-LDL ≥ 50%):
necessaria statina ad alta intensità, cioè a dosi elevate e potente



Nota 13 AIFA:

Atorvastatina

Simvastatina

Fluvastatina

Lovastatina

Pravastatina



Non raggiungimento del target o evidenza di effetti collaterali severi
nei primi 6 mesi di terapia con altre statine?



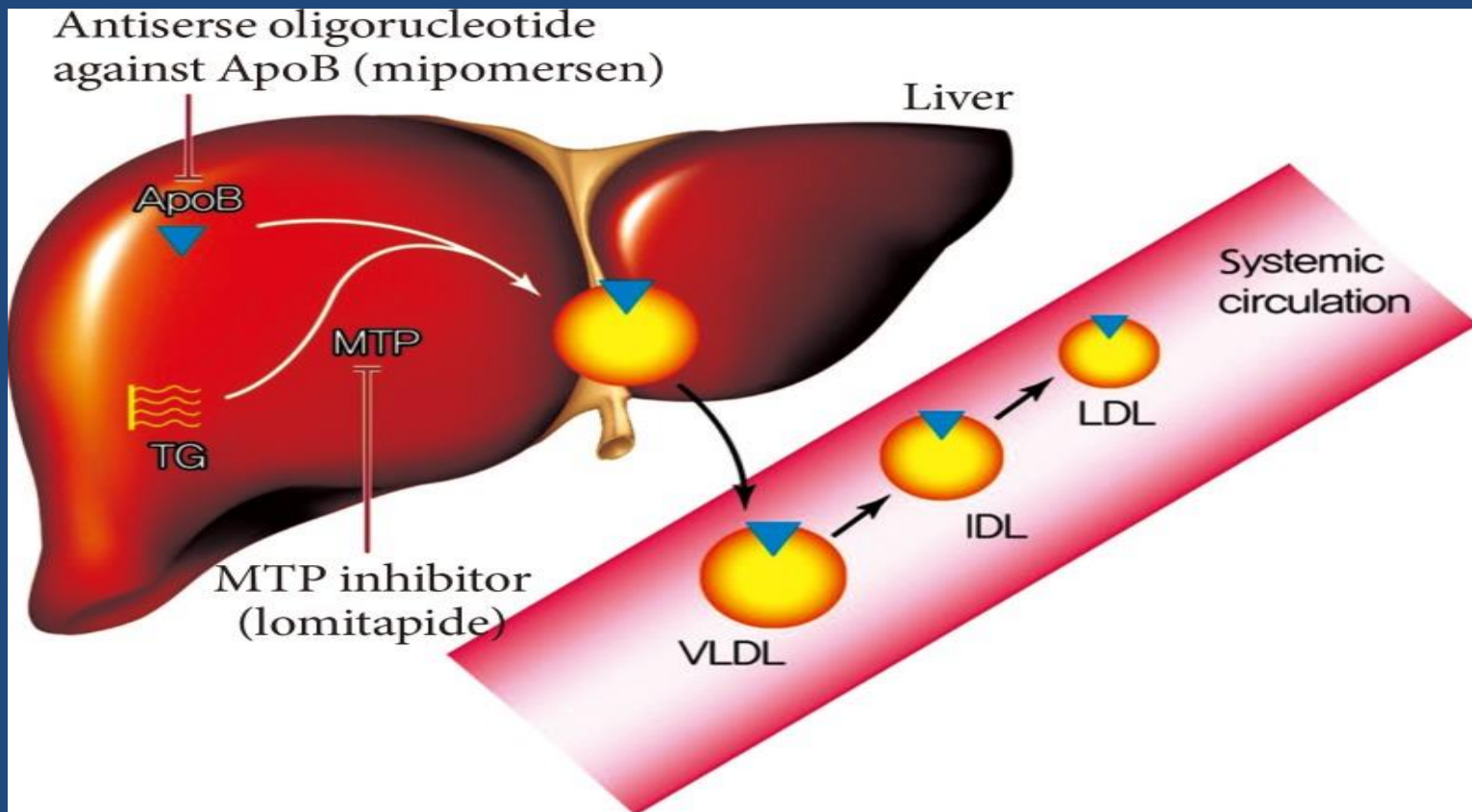
Rosuvastatina (come seconda scelta)

Statina + ezetimibe (per non raggiungimento
del target terapeutico con la dose massima di statina)

TERAPIA DELLE FH

- Correzione stile di vita
- Statine ad alta efficacia (Atorva, Rosuva) ad alta dose, anche in associazione ad Ezetimibe
- Resine sequestranti ac. Biliari
- LDL-aferesi negli omozigoti (anche di età < 14 anni) ed in eterozigoti resistenti alla terapia

Meccanismo terapeutico di lomitapide e mipomersen. L'assemblaggio delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) richiede il carico di (TG) sulla apolipoproteina B (ApoB) nel fegato. La proteina MTP (microsomal triglyceride transfer protein) opera in questo processo e trasferisce in TG alle ApoB. Le VLDL secrete vengono convertite nel circolo a lipoproteine a bassa densità (LDL). La lomitapide inibisce l'azione del MTP mentre mipomersen inibisce la sintesi di ApoB. Questi due agenti inibiscono l'assemblaggio delle VLDL nel fegato e quindi si ha una riduzione delle LDL in



TARGET TERAPEUTICI IN HF

- Adulti: C-LDL < 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l)
- Adulti con malattia coronarica o diabete: C-LDL < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
- Bambini: C-LDL < 135 mg/dl (<3,5 mmol/l)

2014 National Lipid Association (NLA) statunitense

INTOLLERANZA STATINE

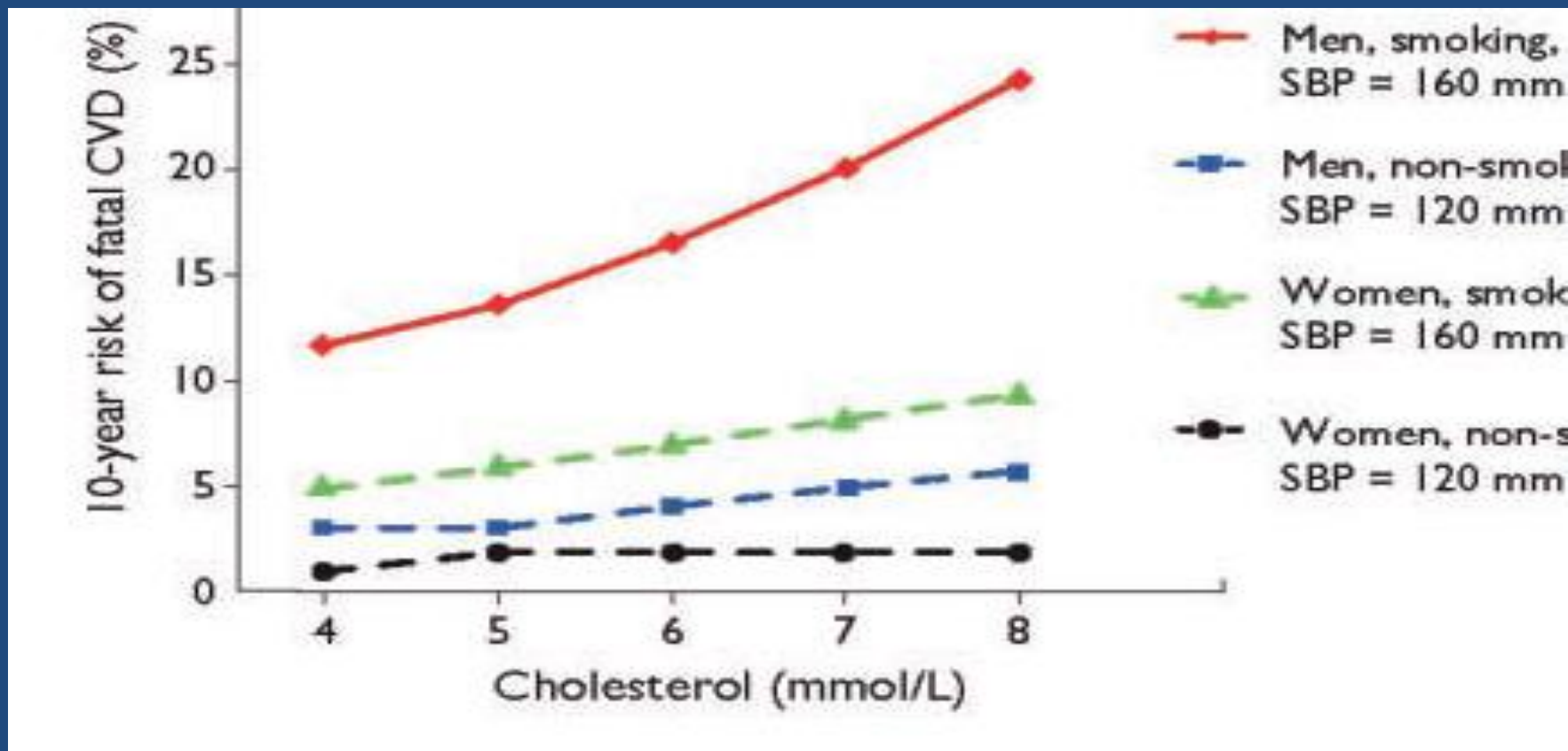
Sindrome clinica caratterizzata dall'impossibilità di tollerare almeno 2 statine: una al dosaggio iniziale più basso e la seconda in qualsiasi dosaggio. Tale condizione è determinata dalla comparsa di sintomi e/o anomalie degli esami di laboratorio che sono temporalmente correlati alla terapia con statine, scompaiono con l'interruzione e ricompaiono in caso di ripresa del trattamento.

Ogni possibile causa rimuovibile di IS deve essere esclusa (ipotiroidismo, interazioni farmacologiche, malattie intercorrenti, esercizio fisico intenso, patologia muscolare sottostante).

Nel dettaglio, le dosi iniziali di statina sono le seguenti: rosuvastatina 5 mg/die, simvastatina 10 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die e fluvastatina 40 mg/die".

correlazione tra colesterolo totale, colesterolo HDL (CT/HDL) ed eventi cardiovascolari fatali a 10 anni. uomini e donne di 60 anni con e senza fattori di rischio. Basata su una funzione del rischio tratta dal progetto

SCORE •



I target di C-LDL secondo le condizioni di rischio

Rischio	Condizioni	Target C-LDL
Basso	Punteggio secondo le carte del rischio SCORE < 1%	< 115 mg/dl
Moderato	Punteggio secondo le carte del rischio SCORE ≥ 1 e < 5%	< 115 mg/dl
Alto	pazienti con dislipidemie familiari o con ipertensione severa, diabetici senza fattori di rischio cardiovascolare e senza danno d'organo e pazienti con insufficienza renale cronica moderata (filtrato glomerulare -FG - 30-59 ml/min/1.73m ²) Punteggio secondo le carte del rischio SCORE ≥ 5 e < 10%	< 100 mg/dl
Molto alto	pazienti con malattia cardiovascolare documentata (da coronarografia, ecocardiografia da stress, imaging con radionuclidi, evidenza ultrasonografica di placca carotidea), pregresso infarto miocardico, pregressa sindrome coronarica acuta, pregresso intervento di rivascularizzazione coronarica (con bypass aortocoronarico o angioplastica coronarica) o periferica, pregresso ictus ischemico e arteriopatie periferiche, diabetici con uno o più fattori di rischio cardiovascolare e/o marker di danno d'organo (come la microalbuminuria) e con insufficienza renale grave (FG <30 ml/min/1.73m ²) Punteggio secondo le carte del rischio SCORE > 10%	< 70 mg/dl

Formula di FRIDEWALD

- Colesterolo totale =
- HDL + LDL + VLDL
- (VLDL = TRIGL/5)

- LDL = CT - (HDL + TG/5)

- (non si applica se Tg > 400 mg/dl)

Gli I-PCSK9 potrebbero essere utilizzati nei pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare Eterozigote che non raggiungono l'obiettivo di C-LDL raccomandato dalle linee guida (1) nonostante il documentato impiego della massima dose tollerata di statina in combinazione con ezetimibe. In particolare, gli obiettivi lipidici sono i seguenti:

1. C-LDL inferiore a 100 mg/dL nei pazienti in regime di prevenzione primaria, ossia che non presentano manifestazioni clinico-strumentali di MCVA.
2. C-LDL inferiore a 70 mg/dL nei pazienti in regime di prevenzione secondaria, ossia che presentano manifestazioni clinico-strumentali di MCVA.

Per la diagnosi clinica di Ipercolesterolemia Familiare (prevalenza 1/200-1/500 soggetti nella popolazione generale), l'ente regolatorio nazionale, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), prevede i seguenti criteri:

1. C-LDL basale superiore a 190 mg/dl.
2. trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di ipercolesterolemia (con C-LDL superiore a 190 mg/dl) nei familiari di primo grado del paziente.

Presente un C-LDL superiore a 190 mg/dl in associazione ad almeno una delle seguenti condizioni:

- A. presenza di xantomatosi tendinea nel paziente,
- B. evidenza di cardiopatia ischemica precoce in almeno un familiare di primo grado (prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 60 nelle donne),
- C. ipercolesterolemia severa in bambini prepuberi familiari di primo grado.

dislipidemia aterogena

- presenza di LDL piccole e dense, bassi livelli di HDL ($<1,0$ mmol/L negli uomini e $<1,3$ mmol/L nelle donne) ed alti livelli di trigliceridi ($>1,7$ mmol/L) e VLDL è stato definito "profilo lipidico aterogeno", o "dislipidemia aterogena", e risulta associato ad un aumento da 3 a 6 volte del rischio di malattie CV

OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO
 CARDIOVASCOLARE/HEALTH EXAMINATION SURVEY
 2008-2012 ETA' 35-79 aa

LDL (mg/dl	Maschi (4555)	Femmine (4556)
	%	%
≤ 70	5	3,1,7
71-100	16,4	15
101-114	12,5	13
115-130	16,7	17,3
131-154	23,4	23.4
155-190	19,2	20,2
191-250	6,7	6,7
251-325	0,2	0,4
>325	0	0,02
< 155	26,1	27,4

OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO CARDIOVASCOLARE
 /HEALTH EXAMINATION SURVEY 2008-2012
 DISLIPIDEMIA FAMILIARE

	MASCHI (4555) %	FEMMINE (4556) %
LDL > 190 mg/dl + FAMILIARITA' PER CAD 0 FAMILIARITA' PER IPERCOLESTEROLEMIA / IPERTRIGLICERIDEMI A	3,2	3,6
PUNTEGGIO DUTCH <3: IMPROBABILE	93,3	92,9
3-5: POSSIBILE	6,5	6,8
6-8: PROBABILE	0,2	0,2
>8: CERTA	0,0	0,02

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE COMBINATA (FCHL)

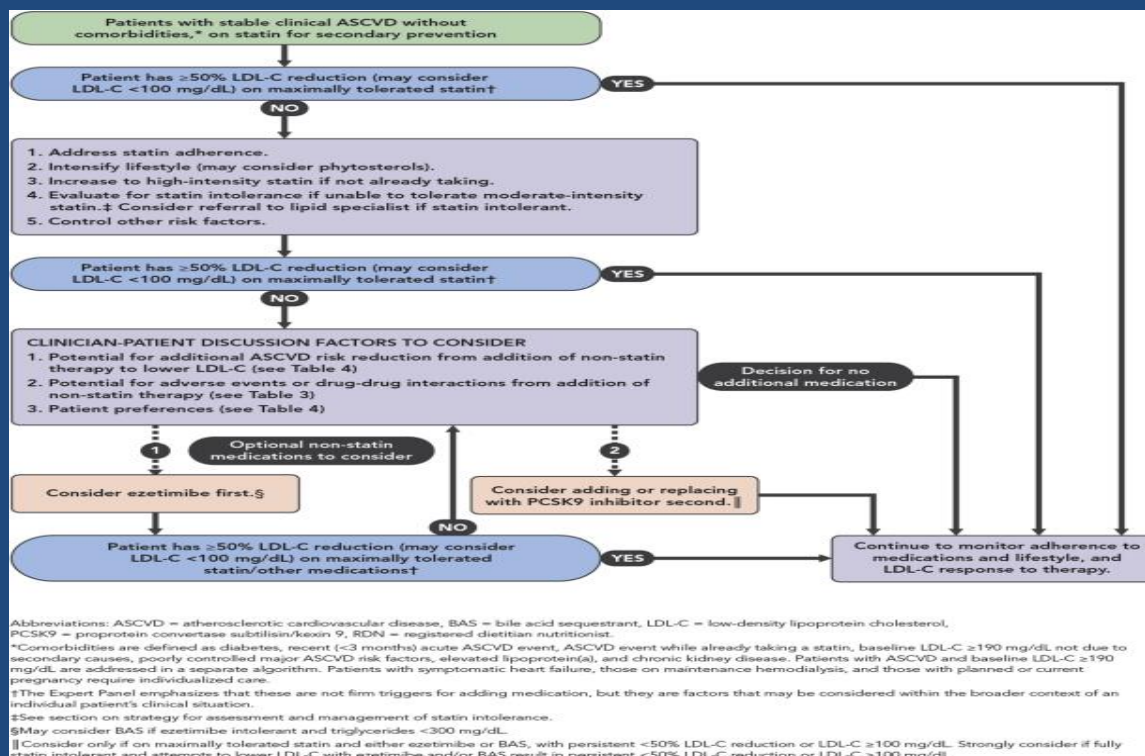
- COMBINAZIONE DI DIVERSI DIFETTI GENETICI, CON AUMENTO DI ApoB E CONSEGUENTE AUMENTO DI ESCREZIONE EPATICA DI VLDL
- 1-2% DELLA POPOLAZIONE GENERALE (FREQUENTE RISCONTRO IN SOGGETTI CON EVENTI CORONARICI PRECOCI)
- FENOTIPO VARIABILE
- 1) DISLIPIDEMIA A FENOTIPO VARIABILE (VARIAZIONE NEL TEMPO DI TG E CT) + SEGNI DI DANNO VASCOLARE: ESCLUDE LE IPERCOLESTEROLEMIE PURE E LA IPERTRIGLICERIDEMIA PURA CON VALORI COSTANTI NEL TEMPO
- 2) ALMENO 1 FAMILIARE CON FENOTIPO DISLIPIDEMICO DIVERSO DA QUELLO DEL PAZIENTE E/O CON EVENTI CARDIOVASCOLARI PRECOCI

Possibili criteri di Rimborsabilità S.S.N. dei nuovi farmaci PCSK9i

- Target population:
- 1. Ipercolesterolemia familiare (utilizzando lo score per la definizione di probabilità della malattia);
- 2. Pazienti a rischio molto elevato (evento aterotrombotico recente, entro 1 anno) non a target per C-LDL con una terapia ottimizzata.
- 3. Pazienti a rischio molto elevato, dopo la prima recidiva;
- 4. Meccanismo di price-volume nel caso in cui le previsioni relative alla dimensione della target population venissero superate;
- 5. Dispensazione farmaceutica per conto.



From: 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents



Patients ≥ 21 Years of Age with Stable Clinical ASCVD without Comorbidities, on Statin for Secondary Prevention

J Am Coll Cardiol. 2016;68(1):92-125. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.519



From: 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents

J Am Coll Cardiol. 2016;68(1):92-125. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.519

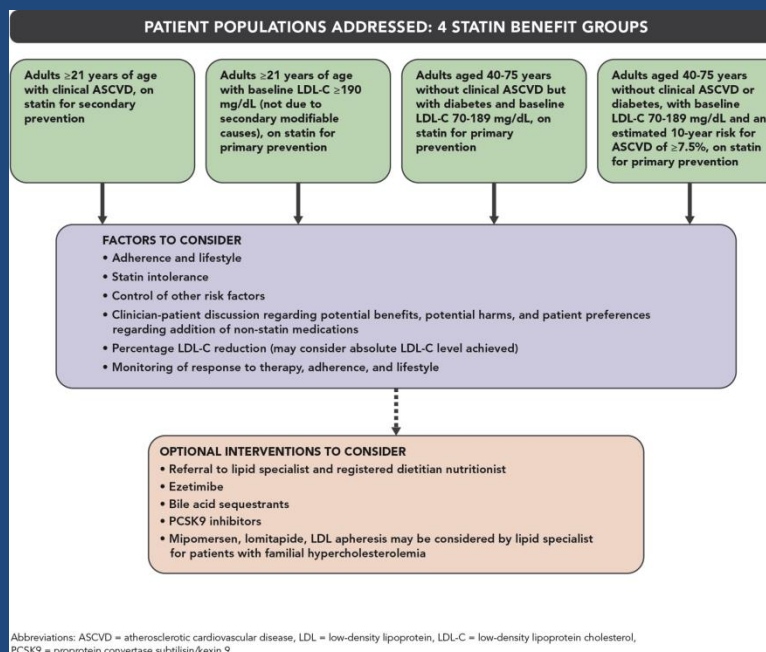


Figure Legend:

Patient Populations Addressed and Factors and Interventions to Consider

% riduzione LDL

0
-10
-20
-30
-40
-50
-60

R40

A80

R20

A40

S80

R10

A20

S40

A10

S20

F80

P40

L40

S10

P20

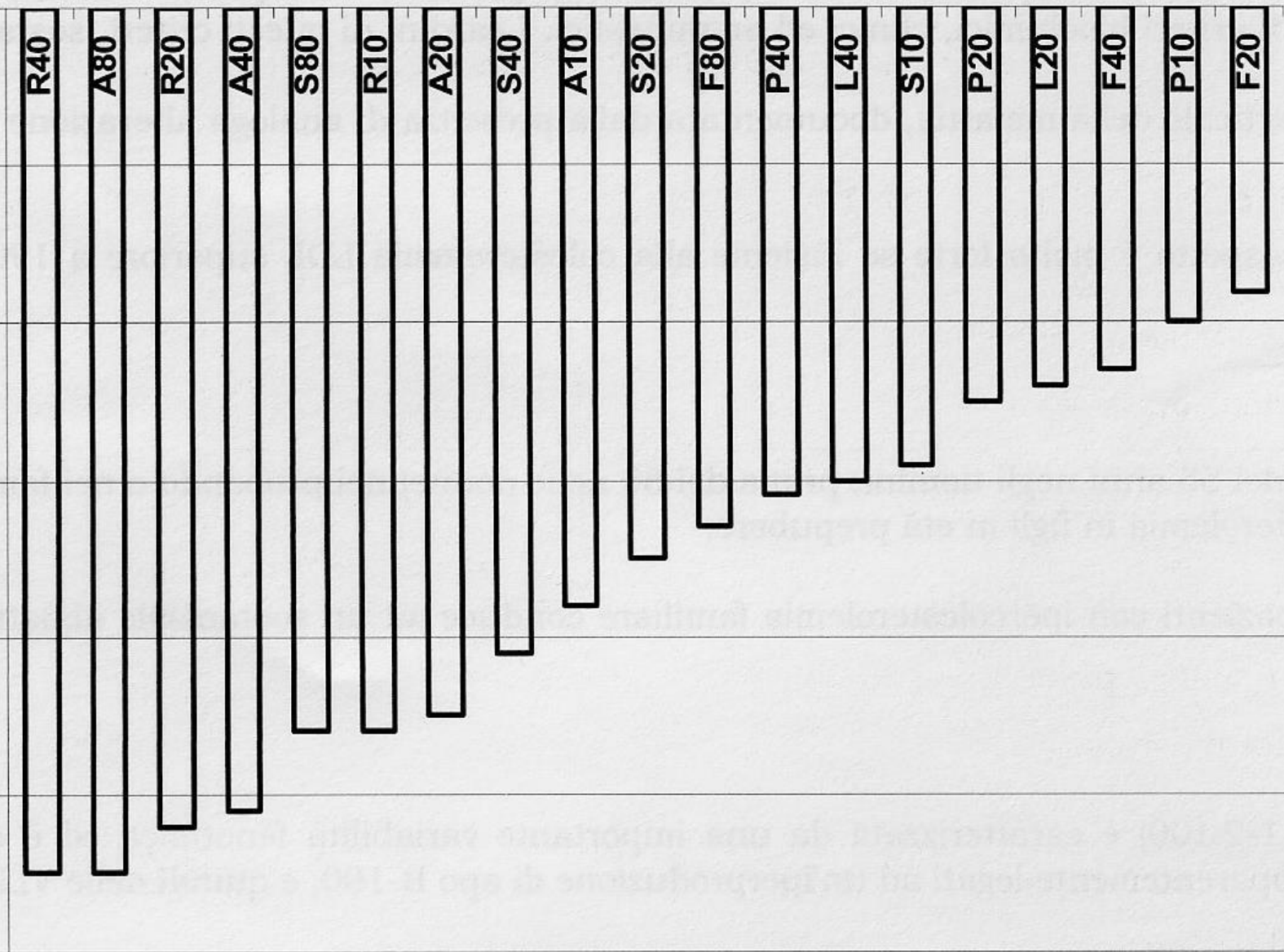
L20

F40

P10

F20

statine a diverse dosi



WHO-PREMISE PROGRAMME

To determine the extent of secondary prevention of coronary heart disease (CHD) and cerebrovascular disease (CVD) in low- and middle-income countries.

A descriptive cross-sectional survey of a sample of 10 000 CHD (85.2%) and CVD (14.8%) patients (6252 men; 3748 women) was conducted over 6 months in geographically defined areas. The mean age was 59.2 years (standard deviation (SD), 10.8). Consecutive patients were recruited from a stratified random sample of primary, secondary and tertiary care facilities in defined areas in 10 countries (Brazil, Egypt, India, Indonesia, Islamic Republic of Iran, Pakistan, Russian Federation, Sri Lanka, Tunisia and Turkey). The main outcome measures were levels of lifestyle and physiological risk factors, and the use of drugs for secondary prevention of CHD and CVD.

- Approximately 82%, 89% and 77% of patients were aware of the cardiovascular benefits of quitting smoking, a heart-healthy diet and regular physical activity, respectively. About half (52.5%) engaged in less than 30 minutes of physical activity per day, 35% did not follow a heart-healthy diet and 12.5 % were current tobacco users. Blood pressure had been measured in 93.8% (range 71-100%), blood cholesterol in 85.5% (range 29-97%) and blood sugar in 75.5% (range 65-99%) in the preceding 12 months. The proportions who had received medications among CHD and CVD patients were: aspirin, 81.2%, 70.6%; beta-blockers, 48.1%, 22.8%; angiotensin-converting enzyme inhibitor, 39.8%, 37.8%; statins, 29.8%, 14.1%, respectively. About one-fifth of patients with CHD had undergone revascularization.

Smoking	No exposure to tobacco in any form.
Diet	Low in saturated fat with a focus on wholegrain products, vegetables, fruit and fish.
Physical activity	At least 150 minutes a week of moderate aerobic PA (30 minutes for 5 days/week) or 75 minutes a week of vigorous aerobic PA (15 minutes for 5 days/week) or a combination thereof.
Body weight	BMI 20–25 kg/m ² . Waist circumference <94 cm (men) or <80 cm (women).
Blood pressure	<140/90 mmHg ^a
Lipids^b LDL ^c is the primary target	Very high-risk: <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) , or a reduction of at least 50% if the baseline is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) ^d High-risk: <2.6mmol/L (<100 mg/dL) , or a reduction of at least 50% if the baseline is between 2.6 and 5.1 mmol/L (100 and 200 mg/dL) Low to moderate risk: <3.0 mmol/L (<115 mg/dL).
HDL-C	No target but >1.0 mmol/L (>40mg/dL) in men and >1.2 mmol/L (>45 mg/dL) in women indicate lower risk.
Triglycerides	No target but <1.7 mmol/L (<150 mg/dL) indicates lower risk and higher levels indicate a need to look for other risk factors.
Diabetes	HbA1c <7%. (<53 mmol/mol)

Tabella 1. Criteri DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote.

	Punti
Storia familiare	
– Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
– Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/l (≥310 mg/dl) (o >95° percentile del Paese considerato)	1
– Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
– Bambini <18 anni con colesterolo >6 mmol/l (≥230 mg/dl)	2
Storia clinica	
– Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	2
– Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
– Xantoma tendineo	6
– Arco corneale in un soggetto con <45 anni	4
Esami biochimici (colesterolo LDL)	
– >8.5 mmol/l (>325 mg/dl)	8
– 6.5-8.4 mmol/l (251-325 mg/dl)	5
– 5.0-6.4 mmol/l (191-250 mg/dl)	3
– 4.0-4.9 mmol/l (155-190 mg/dl)	1
Test genetico (analisi del DNA)	
– Mutazione causativa nota nei geni <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Diagnosi	
CERTA con punteggio >8	
PROBABILE con punteggio tra 6 e 8	
POSSIBILE con punteggio tra 3 e 5	
IMPROBABILE con punteggio tra 0 e 2	

Modificata da Nordestgaard et al.¹.

Caratteristiche farmacocinetiche di alirocumab e evolocumab.

Antic monoclonale	Tmax	Biodisp	Vol di distrib	Emivita	Metabolismo
alirocumab	3-7 giorni	85%	2,8-3,5 L	17-20 giorni	degradato a piccoli peptidi e singoli aminoacidi.
evolocumab	3-4 giorni	72%	3,3 L	11-17 giorni	clearance delle immunoglobuline, degradazione in piccoli peptidi e singoli aminoacidi

A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people

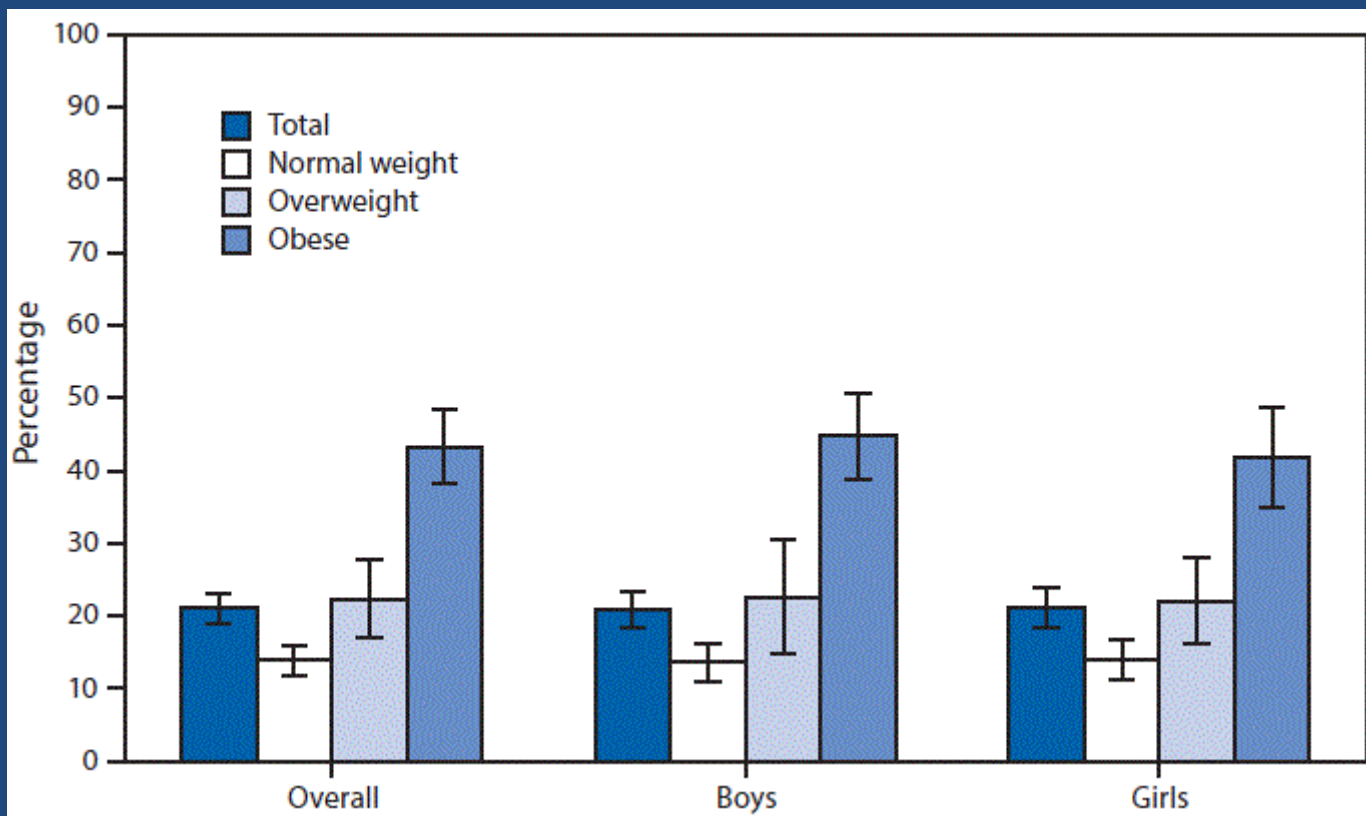
[CMAJ](#). 2005 Aug 30; 173(5): 489-495.

Box 1: The CSHA Clinical Frailty Scale

- 1 *Very fit*—robust, active, energetic, well motivated and fit; these people commonly exercise regularly and are in the most fit group for their age
- 2 *Well*—without active disease, but less fit than people in category 1
- 3 *Well, with treated comorbid disease*—disease symptoms are well controlled compared with those in category 4
- 4 *Apparently vulnerable*—although not frankly dependent, these people commonly complain of being “slowed up” or have disease symptoms
- 5 *Mildly frail*—with limited dependence on others for instrumental activities of daily living
- 6 *Moderately frail*—help is needed with both instrumental and non-instrumental activities of daily living
- 7 *Severely frail*—completely dependent on others for the activities of daily living, or terminally ill

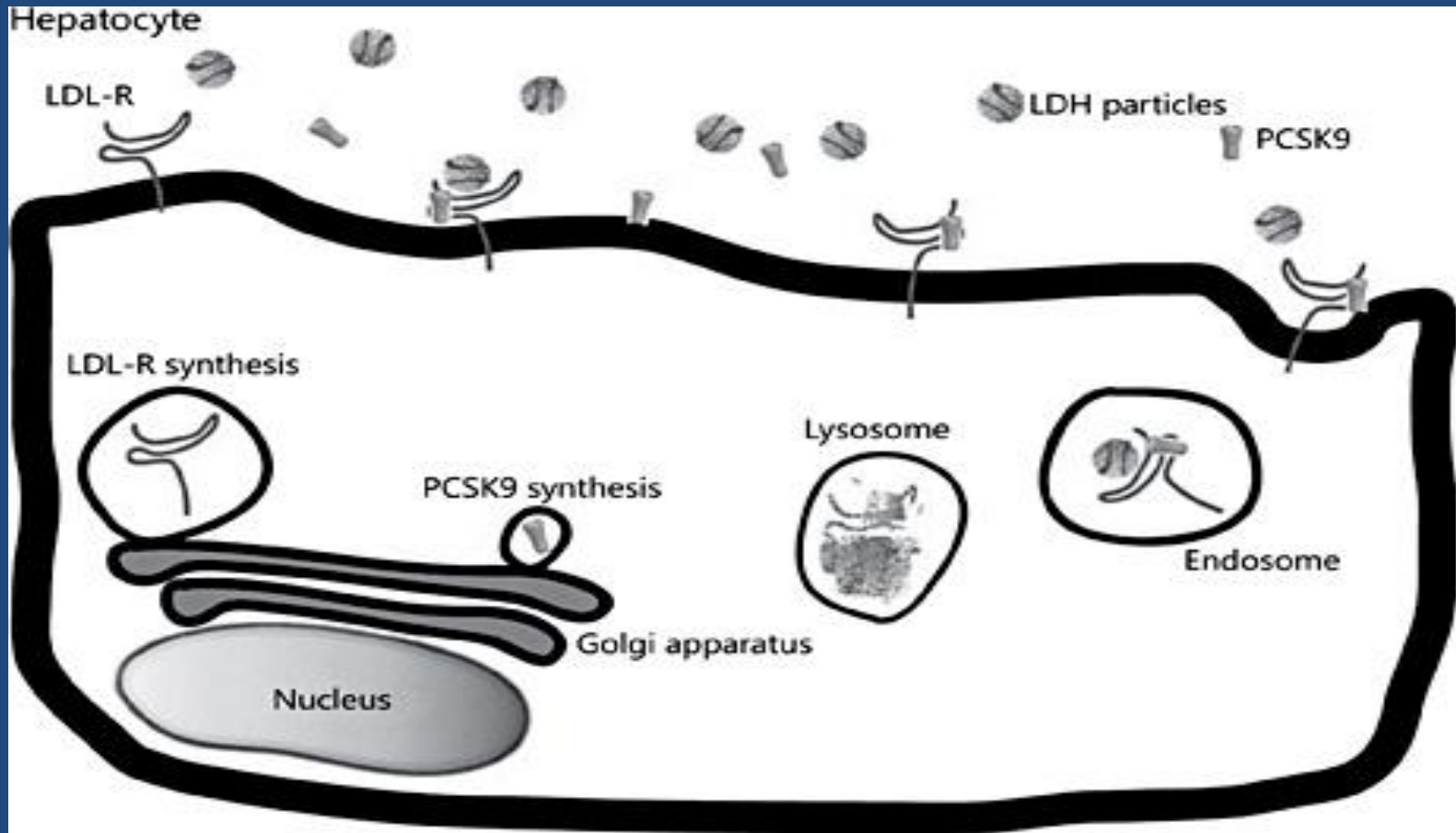
Note: CSHA = Canadian Study of Health and Aging.

Prevalence* of Abnormal Cholesterol† Levels Among Young Persons Aged 6–19 Years, by Sex and Weight Status§ – National Health and Nutrition Examination Survey, United States, 2011–2014

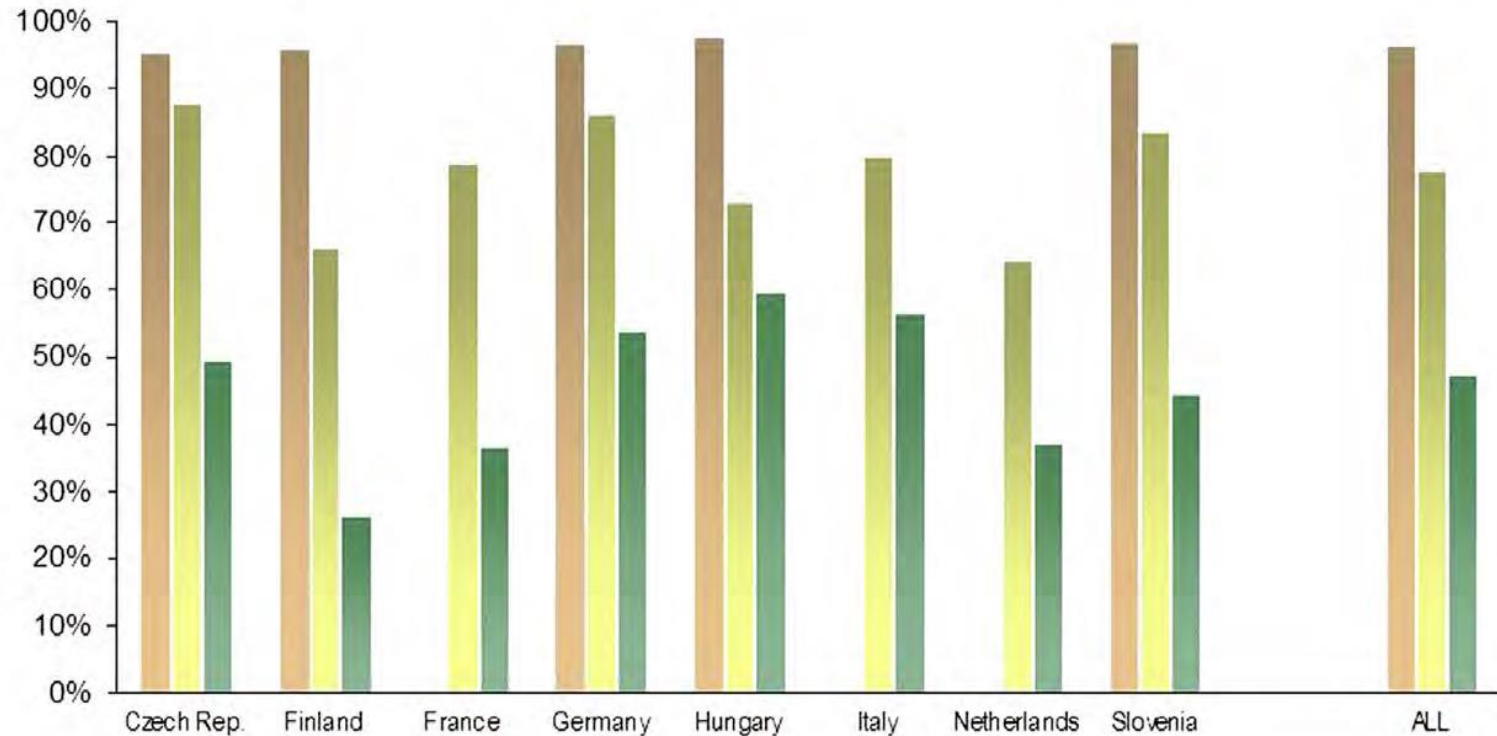


METABOLISMO DELLE LDL IN PRESENA DI PCSK9

PCSK9 è formato negli epatociti ed attraversa la superficie cellulare per andare in circolo, dove si lega alle LDL-R sulla superficie della cellula. In presenza di PCSK9, la via del LDL-R è alterata: Il complesso PCSK9/LDL-R entra nell'epatocita per endocitosi. Il recettore LDL (LDL-R) viene sottoposto, nei lisosomi, a degradazione, invece di essere riciclato. Come risultato, vi sono meno LDL-R sulla superficie per rimuovere C-LDL

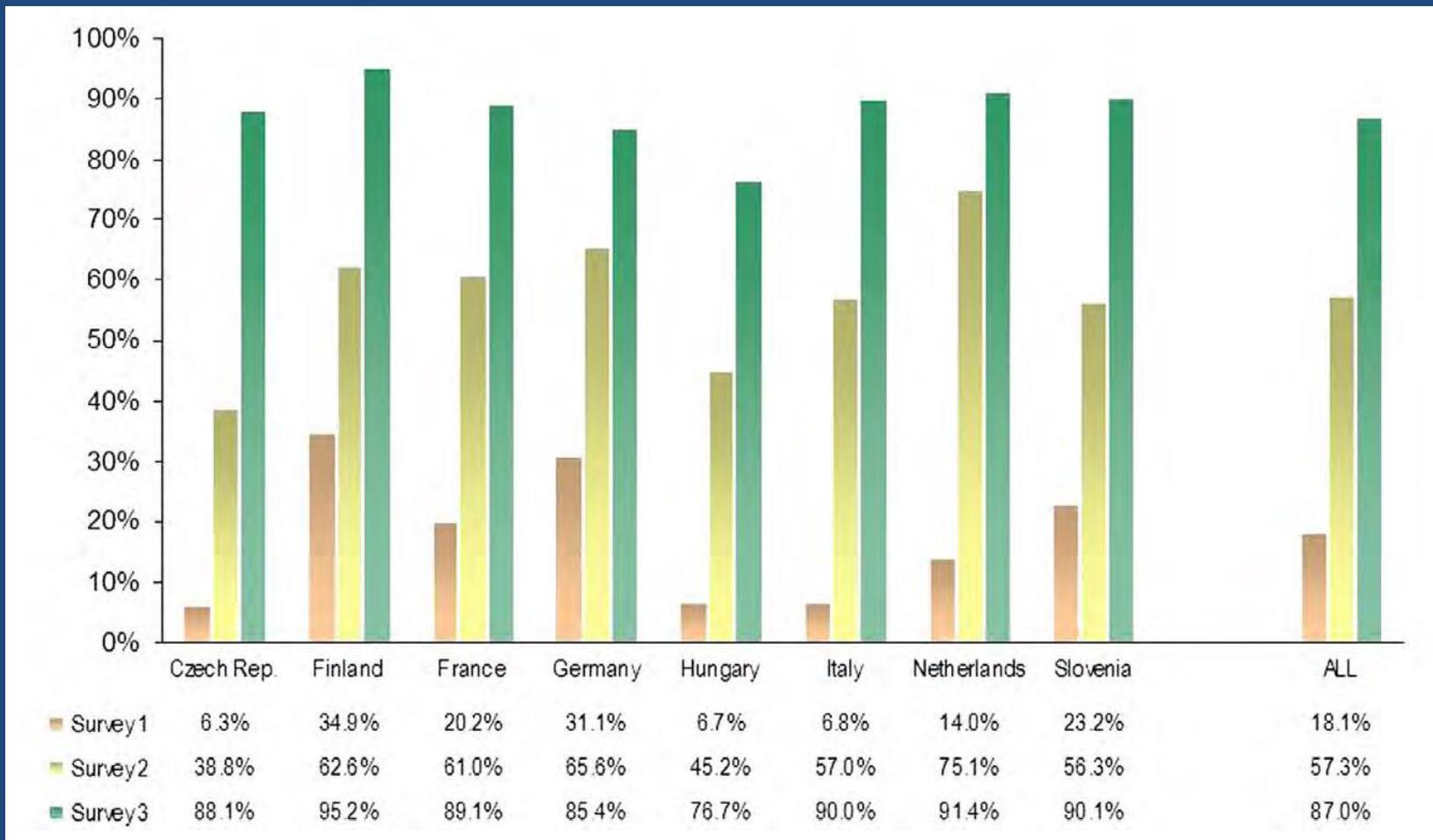


Prevalenza dell'aumento del C- LDL in 8 paesi del sondaggio EUROASPIRE I, II e III



Survey1	95.4%	95.8%		96.8%	97.9%			97.0%	96.4%
Survey2	87.8%	66.3%	78.7%	86.2%	73.0%	80.0%	64.5%	83.7%	78.1%
Survey3	49.4%	26.4%	36.8%	54.2%	59.9%	56.4%	37.2%	44.5%	47.5%

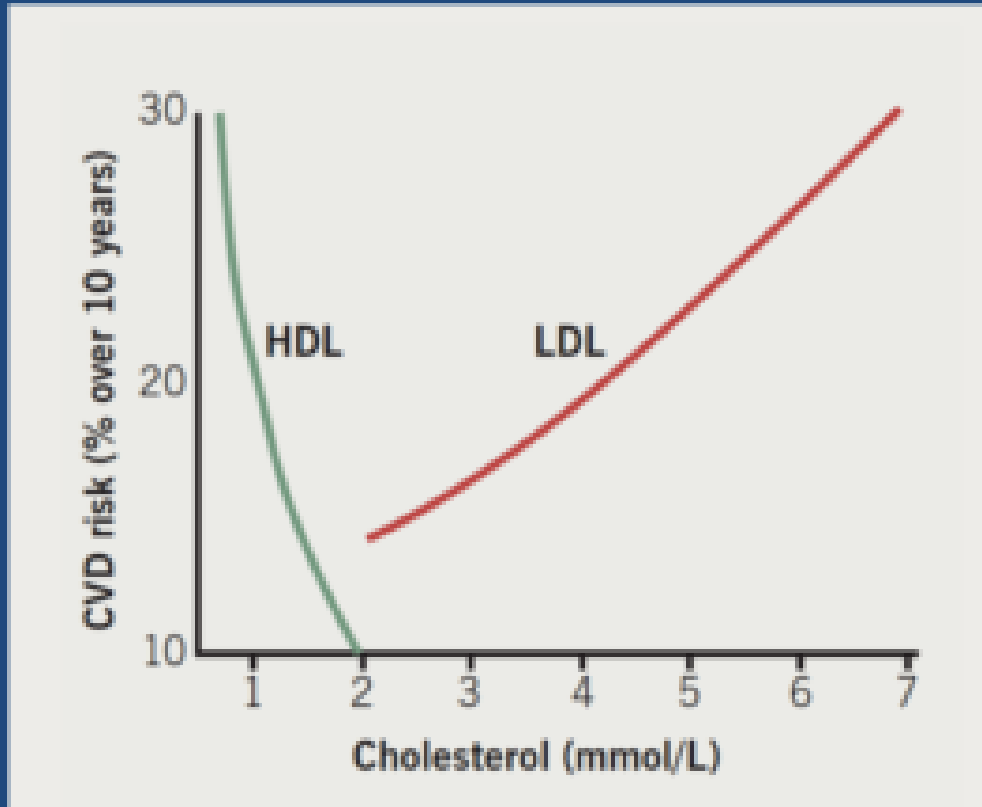
Uso di statine in 8 paesi del sondaggio EUROASPIRE I, II e III



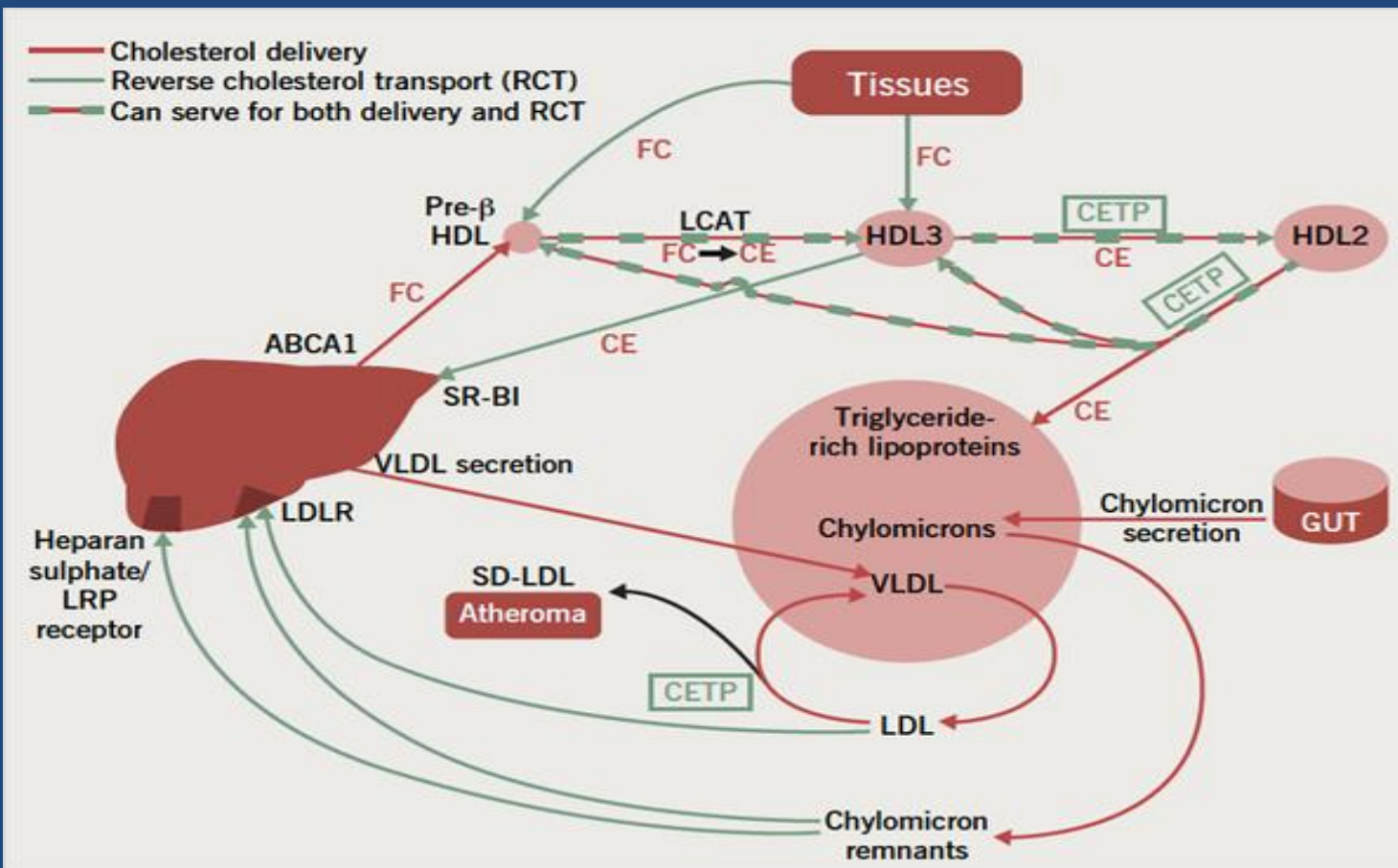
EURASPIRE I II III: Percentuale dei pazienti con elevato colesterolo totale, LDL, TG e ridotto livello di HDL per paese e genere

- prevalenza di livelli elevati di colesterolo (4.5 mmol/L) era del 51.1% e variava molto tra i diversi centri considerati da valori minimi di 25.8% in Finlandia fino al 81.5% in Lituania.
- La prevalenza di un LDL elevato (2.5 mmol/L) era del 54.5% con variazioni simili tra i centri dal 24.8% in Finlandia fino al 84.9% in Lituania.
- La prevalenza di ridotti livelli di C-HDL era del 36.7% con una variazione tra il 22.5% in Belgio fino al 51.2% a Cipro, mentre la prevalenza di elevate livelli di trigliceridi era del 34.7% con una variazione dal 21.1% in Grecia fino al 44.6% in Ungheria.

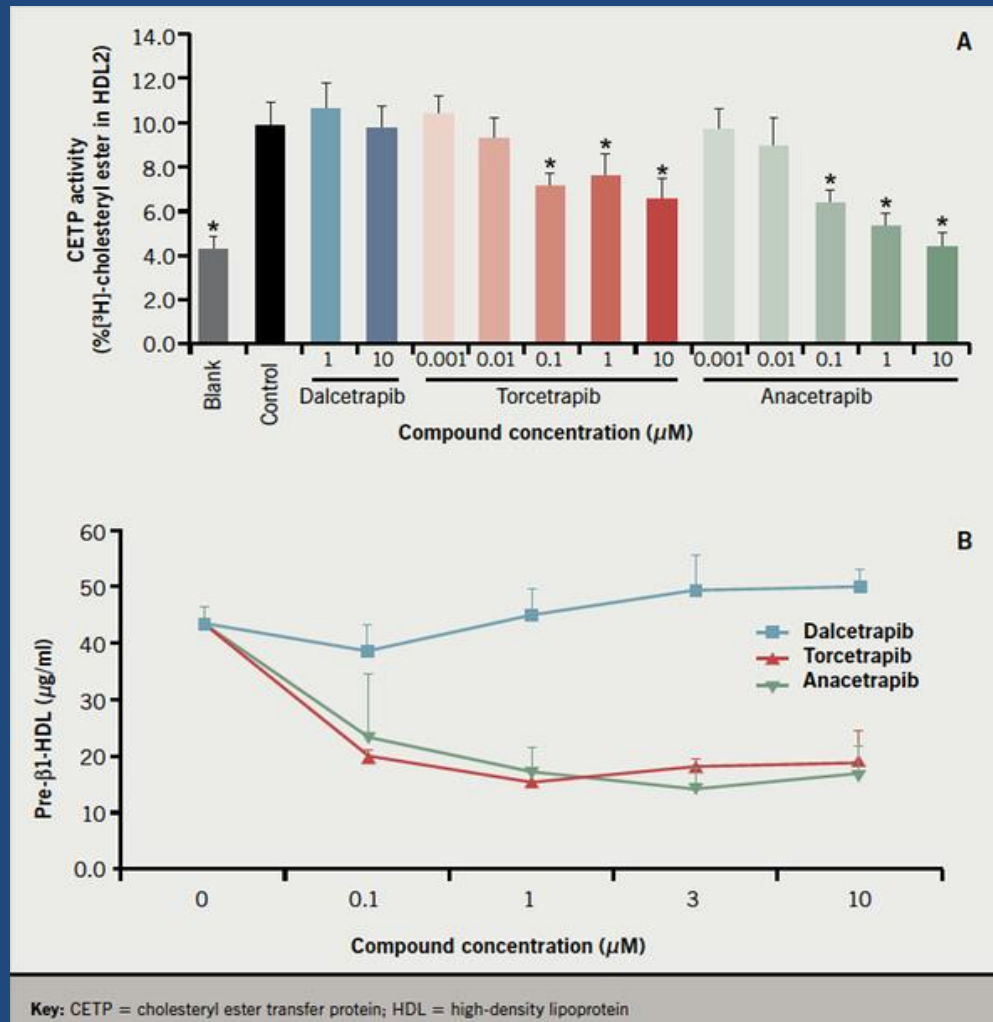
livelli ottimali di C- LDL, che dovrebbero essere raggiunti nei singoli pazienti, al fine di ridurre in modo clinicamente rilevante gli eventi cardiovascolari avversi. Nei pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato, infatti, come in caso di pregresso infarto miocardico, i valori di C-LDL devono essere ridotti al di sotto dei 70 mg/dl. Questo obiettivo terapeutico è raccomandato, tanto nelle linee guida di prevenzione cardiovascolare della Società Europea di Cardiologia (3), che nelle più recenti indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)



The relationship between low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, and cardiovascular disease (CVD) risk in the general population. Calculated for middle-aged men with typical blood pressure and smoking habits in the UK using the equations from Anderson et al.



Reverse cholesterol transport. Cholesteryl ester transfer protein (CETP) reduces circulating high-density lipoprotein (HDL) levels by transferring cholesteryl ester (CE) from HDL to larger lipoproteins, such as chylomicrons, very low-density lipoprotein (VLDL) and LDL, in exchange for triglyceride. It creates a smaller, cholesterol-depleted HDL (remodelling), which is potentially beneficial in removing excess tissue cholesterol, but also a small, cholesterol-depleted LDL (SD-LDL), which is highly atherogenic. Inhibiting the latter without impairing HDL remodelling may be critical to the success of CETP inhibitors



A. Torcetrapib and anacetrapib dose-dependently and significantly decreased transfer of cholesteryl ester from HDL3 to HDL2 (for concentrations equal to or higher than 0.1 μM), which remained unchanged with dalcetrapib (at concentrations of 1–10 μM). B. Dalcetrapib dose-dependently increased pre-β HDL (by 4, 13 and 16% at 1, 3 and 10 μM), whereas torcetrapib and anacetrapib decreased pre-β HDL formation by more than 46% at all concentrations tested

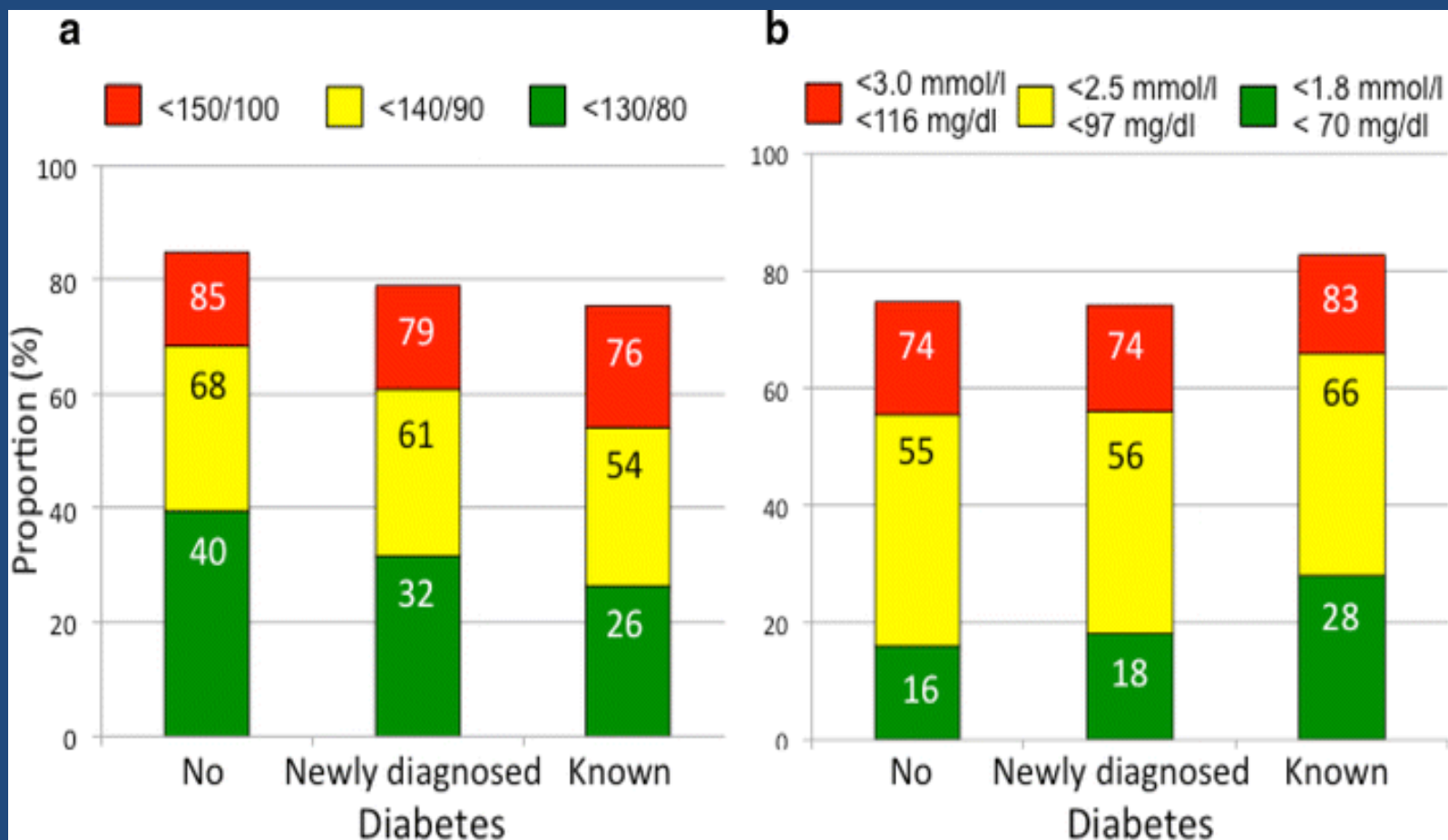
Reasons for Medication Nonadherence

Categories of Nonadherence	Examples
Health system	Poor quality of provider-patient relationship; poor communication; lack of access to healthcare; lack of continuity of care
Condition	Asymptomatic chronic disease (lack of physical cues); mental health disorders (eg, depression)
Patient	Physical impairments (eg, vision problems or impaired dexterity); cognitive impairment; psychological/behavioral; younger age; nonwhite race
Therapy	Complexity of regimen; side effects
Socioeconomic	Low literacy; higher medication costs; poor social support

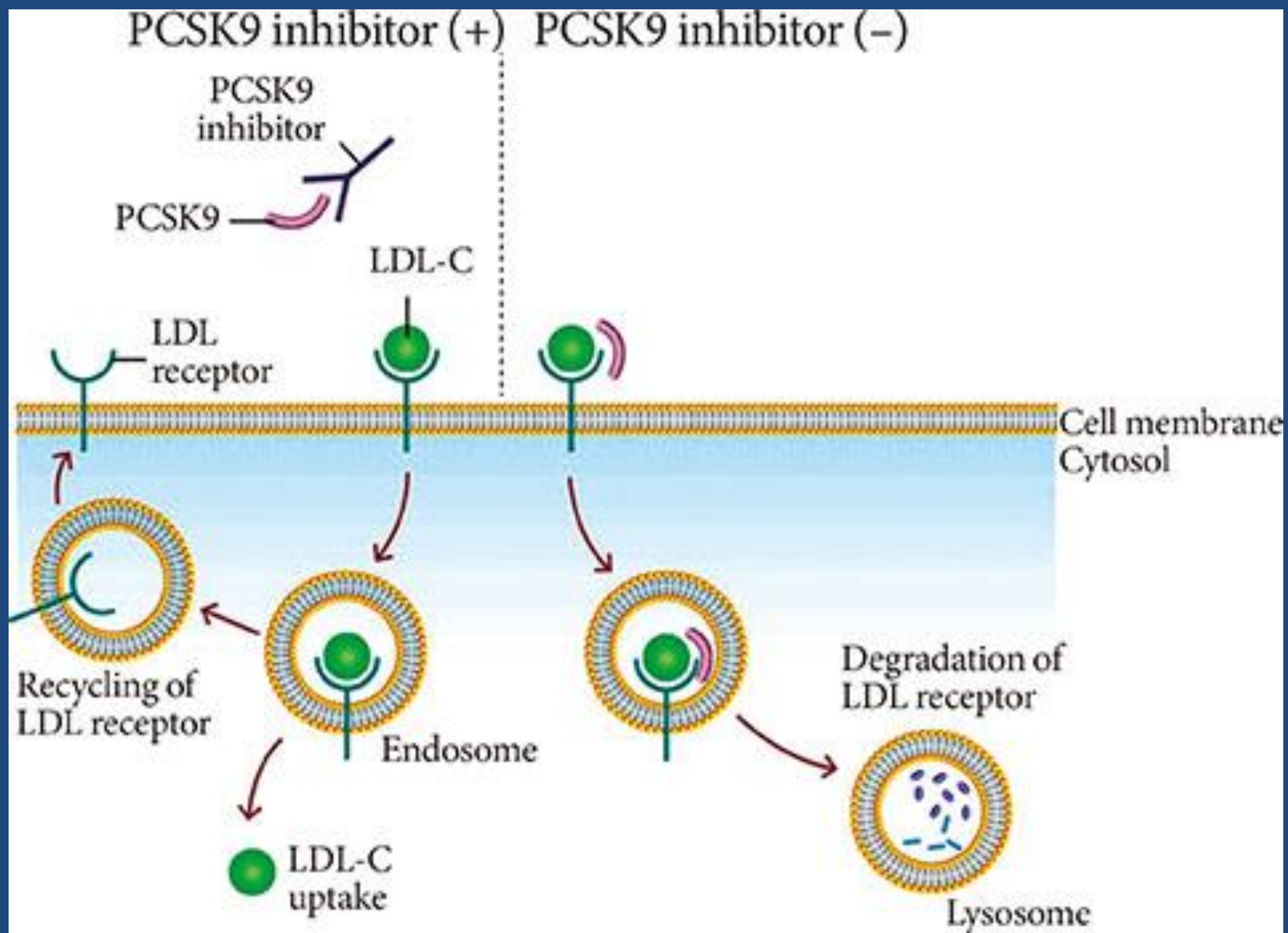
European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012)

Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and low-density lipoprotein cholesterol level

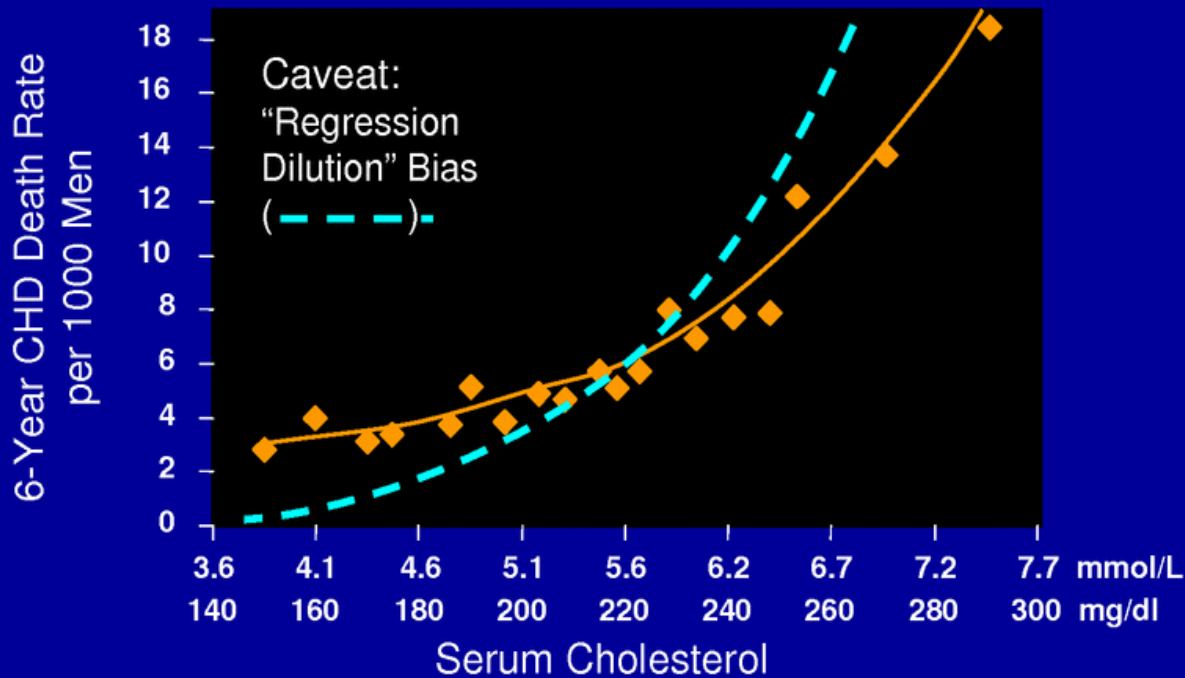
Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A



a Proportion of patients with no, newly diagnosed and known diabetes reaching different blood pressure targets. **b** Proportion of patients with no, newly diagnosed and known diabetes reaching different LDL-cholesterol targets.

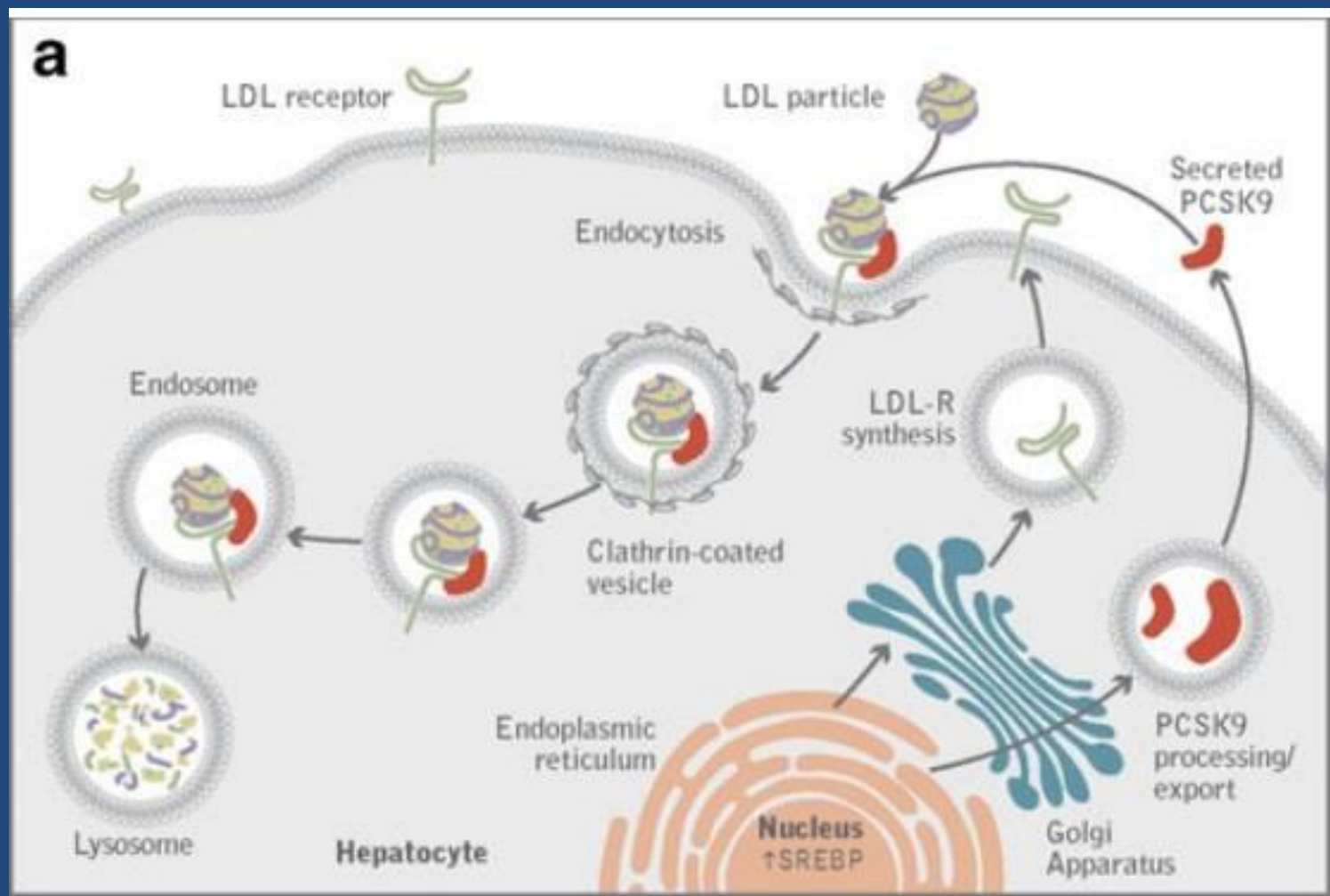


Serum Cholesterol and CHD in 361,662 US Men: MRFIT



Martin et al. *Lancet* 1986;11:933-936.

Funzione della PCSK9. Da Do RQ, Vogel RA, Schwartz GG. *PCSK9 Inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. Curr Cardiol Rep. 2013 Mar;15(3):345.*



Relazione tra farmaci ipolipidemizzanti (LdL), raggiungimento del target terapeutico ed altri fattori di rischio CVD

- Il 79.8% (7115/8917) dei pazienti coronaropatici erano trattati con agenti ipolipidemizzante ma la percentuale variava considerevolmente tra i 22 paesi Europei, dal 41.6% (207/497) in Lituania al 95.4% (226/237) in Finlandia. Il 78.1% (6964/8916) di tutti pazienti erano in terapia con statine. Tra i 1711 pazienti coronaropatici che non ricevevano una terapia ipocolesterolemizzante solo il 25.4% era a target per il colesterolo totale (<4.5 mmol/L) mentre il 55.0% dei 6714 pazienti trattati ha raggiunto il target. Nell'insieme, il 48.9% dei pazienti coronaropatici ha raggiunto i valori voluti di colesterolo totale. Una valutazione più attenta dei pazienti non trattati ha permesso di osservare che solo il sesso era una discriminante tra quelli che raggiungevano e quelli che non raggiungevano il target. Nei pazienti trattati con agenti ipolipidemizzante il controllo del C-LDL era associato in maniera negativa al sesso femminile, al fumo e ad elevate livelli di pressione arteriosa.

Il progetto EuroAspire documenta un migliorato trend sull'impiego dei farmaci ipolipemizzanti, in particolare delle statine .

§ Tuttavia, una percentuale significativa dei pazienti coronaropatici (45 %) in terapia non raggiunge i livelli di LDL raccomandati dalle Linee Guida Europee.

§ Nuove strategie ed approcci ipolipemizzanti sono quindi necessarie per l'ottimizzazione del trattamento..