



contenuti on line

• EUROPEAN SOCIETY
OF CARDIOLOGY •
LIVE FROM LONDON



Abstract 398-402

PCSK9 INHIBITION IN LIPID MANAGEMENT: FINAL STEPS TOWARDS IMPLEMENTATION INTO CLINICAL PRACTICE

Chairpersons: W.Koenig, M.Farnier

Speakers: M.Farnier, J.J.P.Kastelein, P.M.Ridker,
K.K.Ray, W.Koenig

Commento a cura di: Daniele Grossetp

Impatto culturale	★★
Impatto clinico	★★★
Applicabilità in Italia	→

★basso ★★medio ★★★alto
! immediata → futura n.a. non applicabile

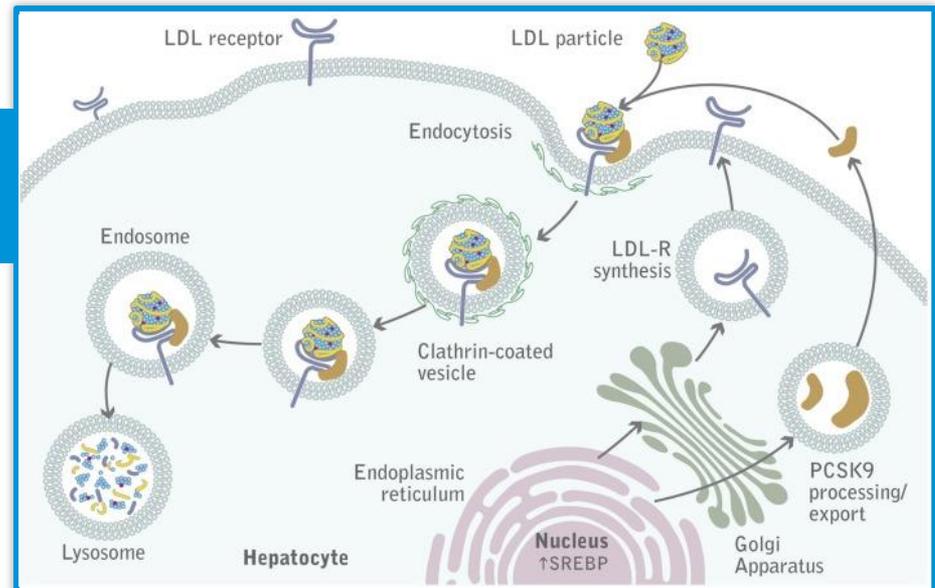
La scoperta degli inibitori del PCSK9

- ♥ Quello degli inibitori del PCSK9 è un evento unico nella storia della farmacologia.
- ♥ In soli 12 anni infatti si è passati dalla scoperta della molecola (2003) all'approvazione del principio attivo (2015)
- ♥ Solo questo aspetto, fa pensare che ci troviamo effettivamente di fronte alla scoperta di una pietra miliare della medicina, che muterà il nostro modo di interpretare la dislipidemia e di trattare il paziente dislipidemico.

Meccanismo di azione degli Inibitori del PCSK9

- ♥ Il PCSK9 è una proteina che si lega al recettore per le LDL.
- ♥ Quando il complesso recettore LDL-PCSK9 viene internalizzato nelle cellule epatiche, il recettore viene degradato e il PCSK9 ritorna in circolo.
- ♥ Se il recettore LDL non è legato al PCSK9, una volta internalizzato, non viene degradato e ritorna sulla superficie dell'epatocita.
- ♥ Quando il PCSK9 non funziona, aumentano i recettori per le LDL e si riducono le LDL circolanti.

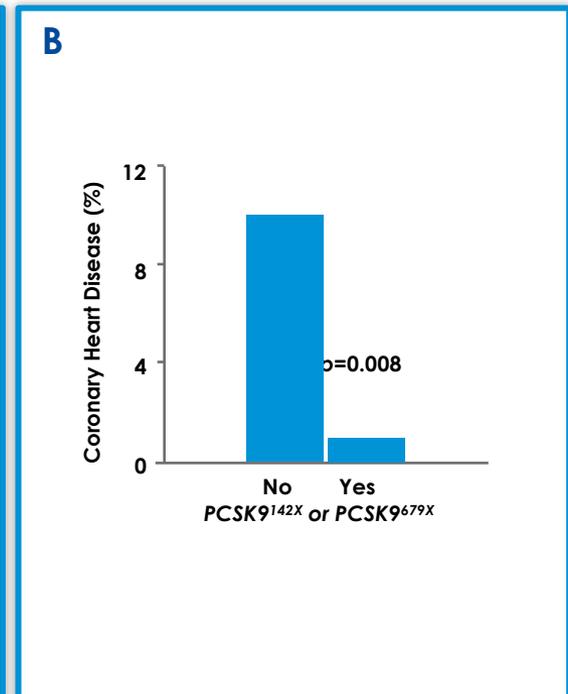
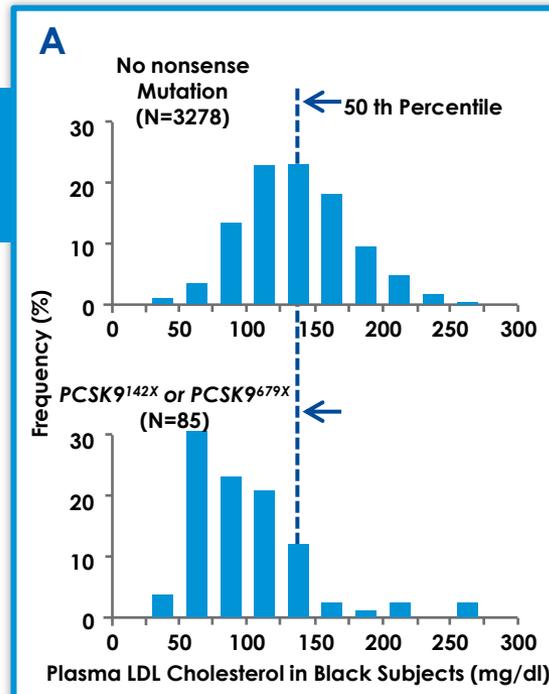
**PCSK9:
a natural inhibitor
of the LDL receptor**



Come è stato scoperto il PCSK9

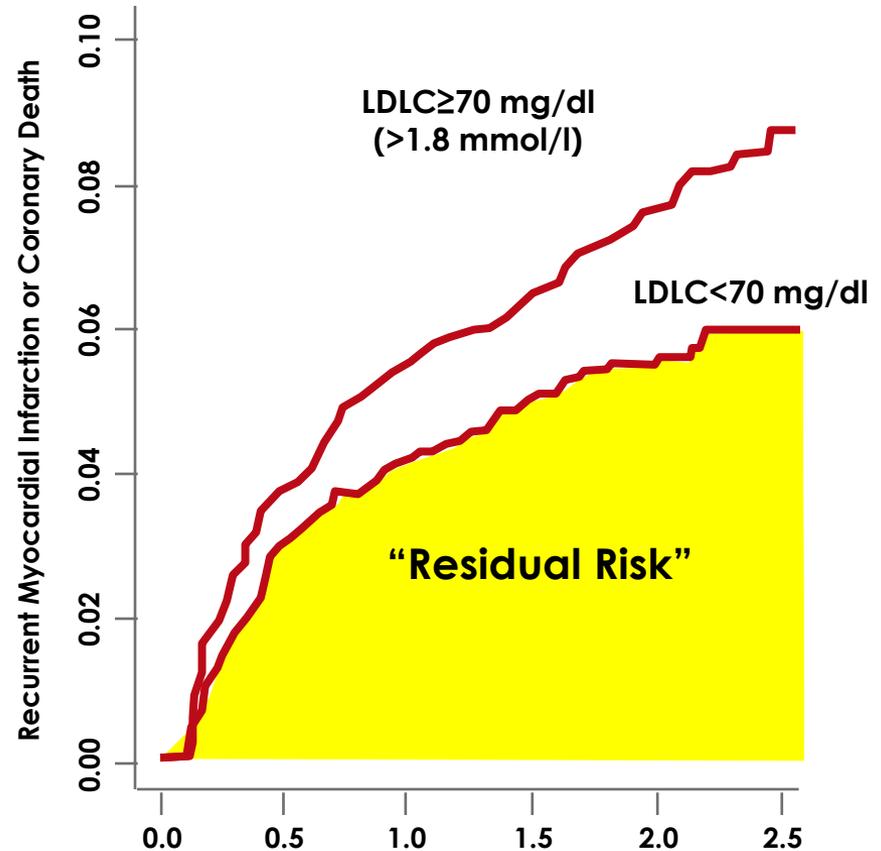
- ♥ Nel 2003 sono state identificate delle famiglie con colesterolo LDL di circa 15 mg/dl, nelle quali le ricerche hanno identificato forme di PCSK9 non funzionanti (loss of function) o con funzionalità ridotta.
- ♥ Questi soggetti hanno valori di colesterolo bassissimi (15-20 mg/dl), non presentano eventi cardiovascolari e, cosa importante, hanno buona salute, segno che il colesterolo LDL basso non è predittivo di patologie.

PCSK9 loss of function mutations: clinical phenotype



Servono dei farmaci non statinici?

- ♥ L'importanza della nascita di una nuova categoria di farmaci ipocolesterolemizzanti, si spiega nella valutazione del Rischio Residuo.
- ♥ Se si analizzano infatti gli eventi cardiovascolari correlati al valore di LDL, si nota che al di sotto della soglia di 70 mg/dl, esiste ancora una quota di rischio cardiovascolare che al momento rimane un bisogno non trattato.



Stato dell'arte della ricerca sui PCSK9-i

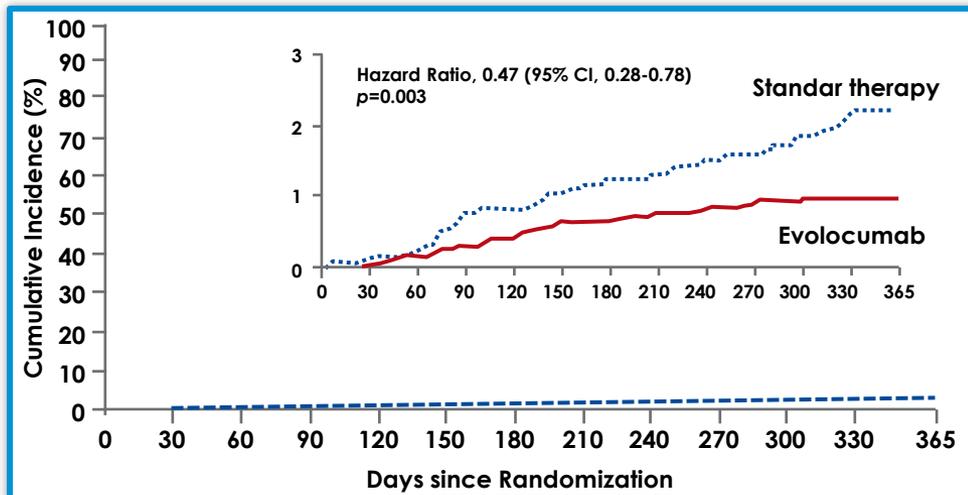
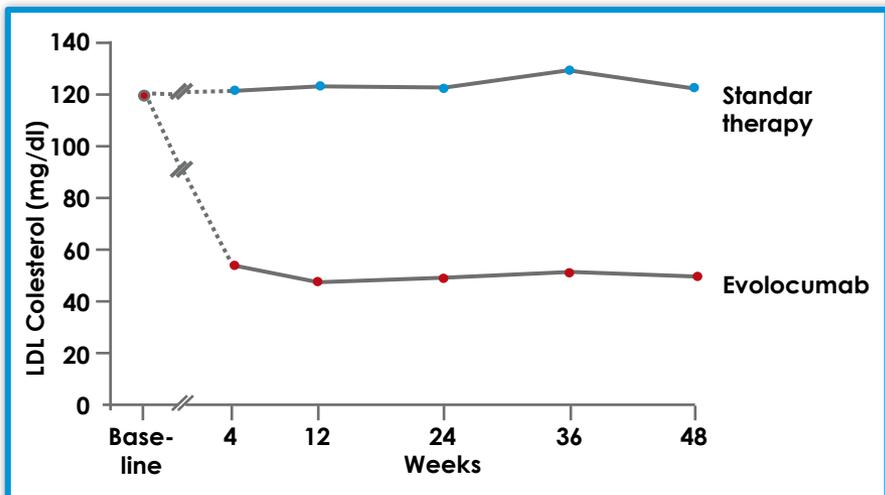
♥ Al momento sono in corso tre progetti di ricerca, alcuni dei quali hanno già dato importanti conferme.

Major CV Outcome Trials of PCSK9 Inhibition

	Odyssey (alirocumab)	Proficio (evolocumab)	Spire (bococizumab)	
Lipid lowering				
HeFH	✓	✓		✓
HoFH	✗	✓		✗
CVD/CVD RE	✓	✓		✓
Statin intolerance and/or Monotherapy	✓	✓		✓
Imaging	✗	✓		✗
CV Outcomes	Outcomes	Fourier	1	2
Prior MI / Post ACS	✓	✓	✓	✓
Prior Stroke	✗	✓	✓	✓
PVD	✗	✓	✓	✓
Diabetes without CHD	✗	✗	✓	✓
CKD without CHD	✗	✗	✓	✓
Statin intolerance	?	✗	✓	✓

I dati attualmente disponibili

- ♥ I primi dati disponibili evidenziano una capacità di riduzione delle LDL >65% rispetto al solo trattamento con statine.
- ♥ L'effetto si mantiene a distanza di un anno.
- ♥ I primi dati provenienti dallo studio ODYSSEY mostrano una riduzione impressionante degli eventi cardiovascolari già a un anno.



Il trattamento delle dislipidemie nel 2020 e la dislipidemia familiare

- ♥ Nei prossimi anni il trattamento delle dislipidemie assumerà un ruolo sempre più centrale, poiché la cardiopatia ischemica cronica rappresenta una patologia in continua crescita.
- ♥ Maggiore importanza dovrà essere data al riconoscimento e al trattamento dell'ipercolesterolemia familiare, che ad oggi è sottodiagnosticata e non trattata.

Conclusioni

- ♥ Gli inibitori del PCSK9 rappresentano una delle scoperte farmacologiche più importanti degli ultimi anni.
- ♥ Al momento i dati confermano lo straordinario effetto ipocolesterolemizzante, in assenza di effetti collaterali importanti.
- ♥ I primi dati confermano inoltre una importante riduzione degli eventi già nel primo anno di trattamento.
- ♥ Gli studi in corso indicheranno tra il 2017 e il 2018 quale sia l'impatto prognostico di questi nuovi farmaci, che si preannuncia entusiasmante e che per tale motivi sono già stati approvati negli Stati Uniti e nel Regno Unito.