

IPOLIPEMIZZANTI NEI BAMBINI: EVIDENZE DAI TRIAL CLINICI

Lipid lowering therapies in children and adolescents: evidence from clinical trials

Marta Gazzotti¹, Giorgia Carlucci¹, Giulia Molari²

¹SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

²IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI)

Keywords

Lipid-lowering drugs
Paediatric therapy
Dyslipidemia
Clinical trials

Abstract

The exposure to high levels of LDL-cholesterol from birth increases the risk to develop premature cardiovascular disease. The more frequent cause of dyslipidemia in children and adolescents is the monogenic form of familial hypercholesterolemia. The early treatment is crucial to achieve a normal life expectancy, and local/international guidelines suggest starting treatment from the age of 6-10 years, with the exception of the more severe phenotype/genotype that could require a more aggressive approach.

Compared to the evidence in adults, the number of randomized, controlled, clinical trials is limited in hypercholesterolemic subjects under 18 years, because of their young age and ethical reasons. However, the majority of reported studies confirmed the short-term efficacy, safety, and tolerability of the main lipid-lowering drugs (e.g. statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, and PCSK9 inhibitors) in this sub-population, while long-term results are mainly provided by open-label and observational studies. Compared to placebo, no significant clinical alterations in treated children/adolescents were detected for what concerns vital parameters, growth, hormone levels, neither pubertal development. Finally, the first evidence for the novel lipid-lowering drugs (e.g. lomitapide and inclisiran) was obtained from case report and off-label use, while clinical trials are still on going.

Introduzione

In età pediatrica il colesterolo si associa ad importanti predittori di patologia cardiovascolare e contribuisce significativamente all'inizio e alla progressione del danno arterioso che conduce all'evento cardiovascolare in età adulta.

Con il termine dislipidemie si intende un gruppo di malattie del metabolismo lipidico che determinano un'alterazione dei livelli plasmatici di colesterolo e/o trigliceridi. Le principali cause, potenzialmente riscontrabili già in età pediatrica, possono essere primitive, dovute alla presenza di mutazioni genetiche, oppure secondarie alla presenza di fattori non genetici, come scorrette abitudini alimentari o inattività fisica, che possono portare ad obesità e complicazioni metaboliche.

Tra le dislipidemie determinate dalla mutazione di uno dei geni coinvolti nel metabolismo lipidico (le cosiddette forme monogeniche), la forma più frequente sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta è l'ipercolesterolemia familiare (FH), con un aumento dei livelli di colesterolo LDL (c-LDL), seguita dall'iperlipidemia combinata familiare, con variazioni sia nei livelli di c-LDL che di trigliceridi (TG).

La maggior parte degli studi clinici disponibili per valutare efficacia, sicurezza e tollerabilità dei farmaci ipolipemizzanti in bambini e adolescenti è stata condotta in soggetti al di sotto dei 18 anni affetti da FH, in quanto la natura ereditaria della malattia determina elevati livelli di c-LDL fin dalla nascita che predispongono ad un aumentato rischio di malattia coronarica (CHD) prematura. L'esposizione ad elevate concentrazioni plasmatiche di c-LDL, presente fin dalla vita fetale, determina un accumulo di colesterolo nelle pareti dei vasi, accelerando così il processo aterosclerotico [1-4].

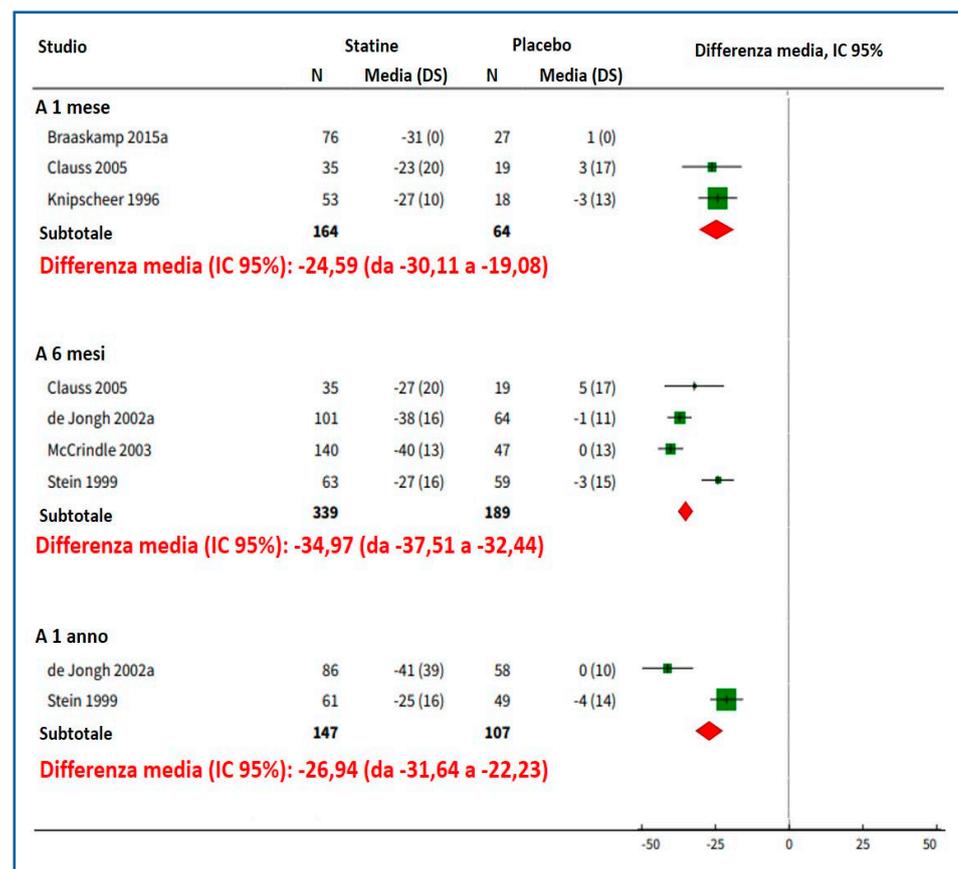
Corrispondenza: Marta Gazzotti, SEFAP - Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano, Italia. E-mail: marta.gazzotti@unimi.it

Lo spessore medio-intimale carotideo (IMT), ad esempio, risulta essere maggiore in bambini FH rispetto ai controlli normocolesterolemici, portando a differenze significative già prima dei 10 anni di età rispetto ai fratelli non affetti [5, 6]. L'identificazione precoce e l'inizio del trattamento nei bambini/adolescenti, ove necessario, risultano quindi fondamentali per garantire loro una normale aspettativa di vita. I dati di follow-up a 20 anni di uno studio in doppio cieco controllato con placebo, iniziato nel 1997, per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con pravastatina per due anni in soggetti tra 8 e 18 anni di età, hanno confermato come l'inizio del trattamento con statina in età pediatrica e il suo proseguimento negli anni successivi abbia portato a un rallentamento della progressione dell'ispessimento dell'IMT e del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari in età adulta [7, 8]. Risultati simili sono stati ottenuti anche con rosuvastatina valutata nell'ambito dello studio CHARON: al basale, l'IMT di 197 bambini con FH in forma eterozigote (HeFH) risultava significativamente maggiore rispetto a quello di 65 fratelli non affetti, ma il trattamento ipolipemizzante ha determinato un rallentamento della progressione dell'IMT carotideo nel gruppo HeFH, abbattendo le differenze dopo due anni di trattamento tra i due gruppi [9].

Il trattamento precoce risulta quindi fondamentale per ridurre l'impatto negativo degli elevati livelli di c-LDL, migliorare la funzionalità endoteliale e ridurre il processo di aterosclerosi, ed è fortemente indicato da diverse linee guida di esperti a livello internazionale. Tra queste, il *Consensus Panel* dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) indica stili di vita salutari e attività fisica da affiancare alla terapia ipolipemizzante già a partire dai 6-10 anni di età, nel caso di bambini affetti da HeFH. La terapia ipolipemizzante dovrebbe essere iniziata a basse dosi e in seguito gradualmente aumentata fino al raggiungimento degli obiettivi terapeutici, che prevedono livelli di c-LDL <135 mg/dL per i bambini con età >10 anni e una riduzione almeno del 50% dei valori basali di c-LDL nei bambini più piccoli [10].

Nel caso di bambini con FH in forma omozigote (HoFH), spesso uno stile di vita salutare e la terapia con statine possono risultare insufficienti, quindi al trattamento

Figura 1 Riduzione percentuale del c-LDL, confronto tra statina e placebo a diversi *time-point*. Modificata da Vuorio et al. 2019 [13].



farmacologico deve essere associata la LDL-afesi. I dati disponibili da trial randomizzati controllati (RCT) con placebo relativamente al dosaggio da utilizzare nei bambini HoFH sono limitati, principalmente per motivi etici legati alla loro giovane età. Un trial recentemente pubblicato, sebbene di breve durata, ha dimostrato che il trattamento con rosuvastatina 20 mg/die da sola o in combinazione con ezetimibe e/o LDL-afesi è sicuro e in grado di ridurre i livelli di c-LDL, non raggiungendo però valori ottimali, ma suggerendo la necessità di aggiungere altri trattamenti ipolipemizzanti anche in funzione del difetto genetico sottostante [11].

Fin dagli anni '90, gli studi clinici condotti in bambini affetti da FH hanno dimostrato una riduzione significativa nei livelli di colesterolo totale (CT) e c-LDL in seguito all'utilizzo di statine, confermandone la sicurezza e tollerabilità nel breve termine [12]. L'aggiornamento al 2019 della *review* Cochrane che ha valutato il trattamento con statine in soggetti pediatrici ha incluso 9 studi controllati randomizzati o non randomizzati per un totale di 1177 soggetti HeFH fino ai 18 anni di età, con periodi di intervento e follow-up brevi (durata mediana 24 settimane, intervallo 6 settimane - 2 anni). La terapia con statine ha determinato una riduzione del c-LDL a tutti i *time-point* degli studi (**Figura 1**), senza evidenziare differenze significative tra i soggetti in trattamento e quelli in placebo per quanto riguarda gli effetti sulla crescita e sulla maturazione sessuale, e sull'incidenza di eventi avversi. Tuttavia, è stata riconfermata la mancanza di evidenze derivanti da ampi RCT a lungo termine e che quindi, al momento, possono essere solo fornite dagli studi osservazionali [13].

Di seguito sono descritti i risultati dei principali studi, sia RCT che studi in aperto, che hanno valutato efficacia, sicurezza e/o tollerabilità della terapia ipolipemizzante in bambini e adolescenti, raggruppati per farmaco.

Le statine

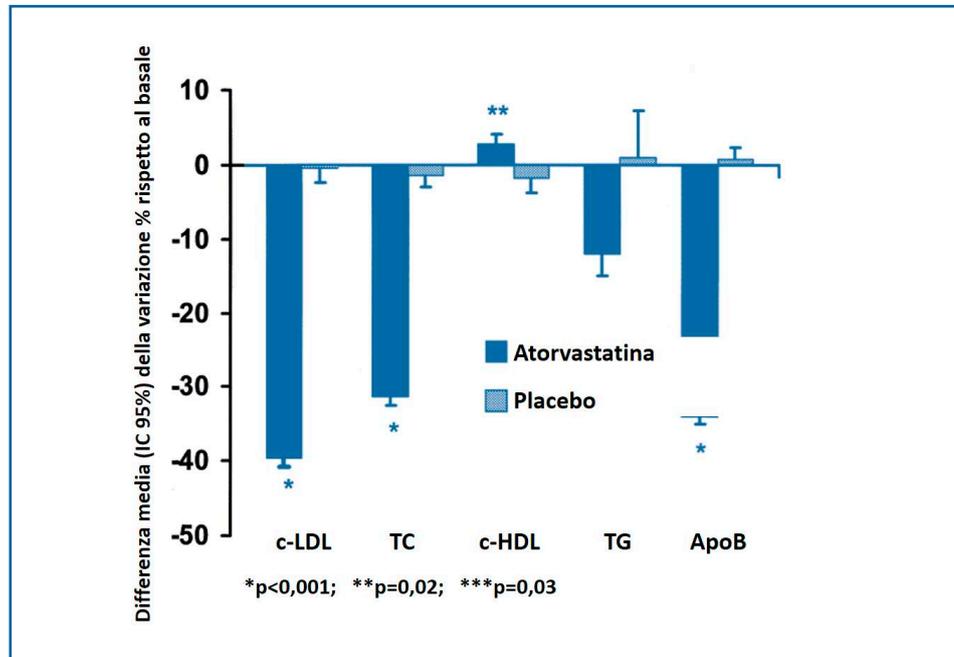
Atorvastatina

I dati relativi all'uso di atorvastatina derivano da RCT condotti solo su pazienti a partire dai 10 anni di età, mentre le informazioni di sicurezza ed efficacia in bambini HeFH tra i 6 e i 10 anni risultano essere limitate poiché ottenute da studi in aperto. Uno studio clinico in doppio cieco, controllato con placebo, seguito da una fase *open-label*, ha valutato la sicurezza e l'efficacia del trattamento con atorvastatina (da 10 a 20 mg/die) rispetto a placebo in 187 ragazzi e ragazze post-menarca di età compresa fra 10 e 17 anni (età media 14,1 anni) con HeFH o ipercolesterolemia grave [14]. Nella prima fase, della durata di 26 settimane, i soggetti sono stati randomizzati ad atorvastatina (n=140) o placebo (n=47), mentre nella seconda fase sono stati trattati tutti con atorvastatina per altre 26 settimane. Il dosaggio di atorvastatina era pari a 10 mg/die per le prime 4 settimane ed è stato poi aumentato a 20 mg qualora i livelli di c-LDL risultassero >130 mg/dL alla settimana 4. Atorvastatina ha ridotto significativamente i livelli plasmatici di CT, c-LDL, TG e apolipoproteina B durante la fase in doppio-cieco. A 26 settimane i valori di c-LDL risultavano diminuiti del 40% vs 0,4% nel gruppo placebo, mentre alla settimana 52 la riduzione di c-LDL in tutti i soggetti trattati con atorvastatina 10 mg/die era del 34,2% (**Figura 2**).

Successivamente, è stato condotto un ulteriore studio *open-label*, a singolo braccio, su una coorte più ampia [15]. Anche in questo caso sono state valutate l'efficacia e la sicurezza del trattamento con atorvastatina, fino a un massimo di 3 anni, in 272 soggetti tra i 6 e 15 anni affetti da HeFH e con c-LDL ≥ 154 mg/dL. La dose iniziale era di 5 mg/die (somministrata nella forma farmaceutica di compressa masticabile) per i bambini di età inferiore ai 10 anni e di 10 mg/die per i bambini dai 10 anni di età in su; se necessario il dosaggio poteva essere incrementato. Dopo un mese di trattamento è stata registrata una riduzione del 35%, che ha raggiunto circa il 45% a 3 mesi dall'inizio del trattamento. A 36 mesi/fine studio, la riduzione media era rimasta sul 43,8% nei soggetti in stadio pre-puberale, mentre era diminuita al 39,9% negli altri. Non sono state rilevate anomalie per quanto riguarda crescita e sviluppo. Dati simili sono stati ottenuti anche da uno studio in aperto di breve durata (8 settimane) con un dosaggio di atorvastatina tra 5 e 20 mg/die su un numero molto più ristretto di soggetti (n=39) [16]. A 8 settimane, la riduzione media di c-LDL rispetto al basale è stata di circa il 40%.

Gli studi suggeriscono che la terapia con statine è un metodo efficace per abbassare il livello di colesterolo LDL nei bambini e negli adolescenti con ipercolesterolemia. A causa dei potenziali effetti a lungo termine di livelli elevati di colesterolo-LDL sulla salute nei bambini, i pediatri dovrebbero prendere in considerazione l'aggiunta di statine alla dieta e alle indicazioni di esercizio fisico per questa popolazione.

Figura 2 Variazione percentuale media dei parametri lipidici al follow-up (settimana 26) dopo il trattamento con atorvastatina (10 o 20 mg/die) o placebo. Modificata da McCrindle et al., 2013 [14].



Fluvastatina

L'efficacia e la sicurezza di fluvastatina e della forma a rilascio prolungato sono state valutate in bambini e adolescenti solamente in studi non controllati, in aperto. I due studi, riportati da AIFA nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, sono stati svolti su un totale di 114 pazienti (66 ragazzi e 48 ragazze) tra i 9 e 16 anni e hanno avuto durata di 2 anni [17]. In un primo studio, sono stati inclusi 29 soggetti di sesso maschile in età prepubere (9-12 anni), con un livello medio basale di c-LDL di 226 mg/dL che, in seguito a trattamento con fluvastatina a dosaggio iniziale di 20 mg/die incrementato fino a 80 mg/die, si è ridotto del 27% (c-LDL a fine studio=161 mg/dL). In un secondo studio, sono stati arruolati 85 soggetti (di cui 70 in età puberale o post-puberale) di entrambi i sessi, di età compresa tra i 9 e i 16 anni con diagnosi di HeFH che sono stati seguiti per 2 anni [18]. La dose iniziale era di 20 mg/die e poteva essere aumentata fino a 80 mg/die, con aggiustamenti della dose ogni 6 settimane, al fine di raggiungere livelli di c-LDL <130 mg/dL. Il valore mediano di c-LDL al basale era di 221 mg/dL, sceso a 151 mg/dL all'ultima visita di studio in cui la maggior parte dei soggetti assumeva il dosaggio massimo di 80 mg/die. Sebbene il disegno dello studio non renda possibile il confronto con un gruppo di controllo né in merito ad efficacia né a sicurezza, nella popolazione analizzata è stata riportata una bassa incidenza di eventi avversi (<5%) e non sono state rilevate alterazioni nelle fluttuazioni ormonali e nello sviluppo sessuale.

Lovastatina

Gli RCT condotti con lovastatina sono limitati e non hanno incluso bambini in età pre-puberale, ragazze in pre-menarca, né soggetti al di sotto dei 10 anni. Un primo studio ne ha valutato efficacia, sicurezza e possibili effetti sulla crescita e sullo sviluppo sessuale in adolescenti HeFH maschi di età compresa tra i 10 e 17 anni [19]. Lo studio, in doppio cieco, controllato con placebo, ha avuto una durata di un anno: nella prima fase (24 settimane) il dosaggio iniziale (10 mg/die) è stato aumentato alla settimana 8 (20 mg/die) e alla settimana 16 (40 mg/die), per poi rimanere costante nella seconda fase prevista (altre 24 settimane). In totale sono stati arruolati 132 soggetti e i livelli di c-LDL sono diminuiti significativamente rispetto al placebo, raggiungendo una riduzione del 25% alla settimana 48, senza che ci fossero differenze in merito alla sicurezza. Un altro studio non controllato, di durata inferiore, è stato condotto su 69 soggetti maschi, con età media 12,9 anni, che sono stati suddivisi in 4 gruppi, ciascuno assegnato ad un dosaggio differente (10, 20, 30 o 40 mg/die), e seguiti per 8 settimane

[20]. Tutti i trattamenti sono risultati ben tollerati, con una variazione nella riduzione dei livelli di c-LDL tra il 21% e il 36%.

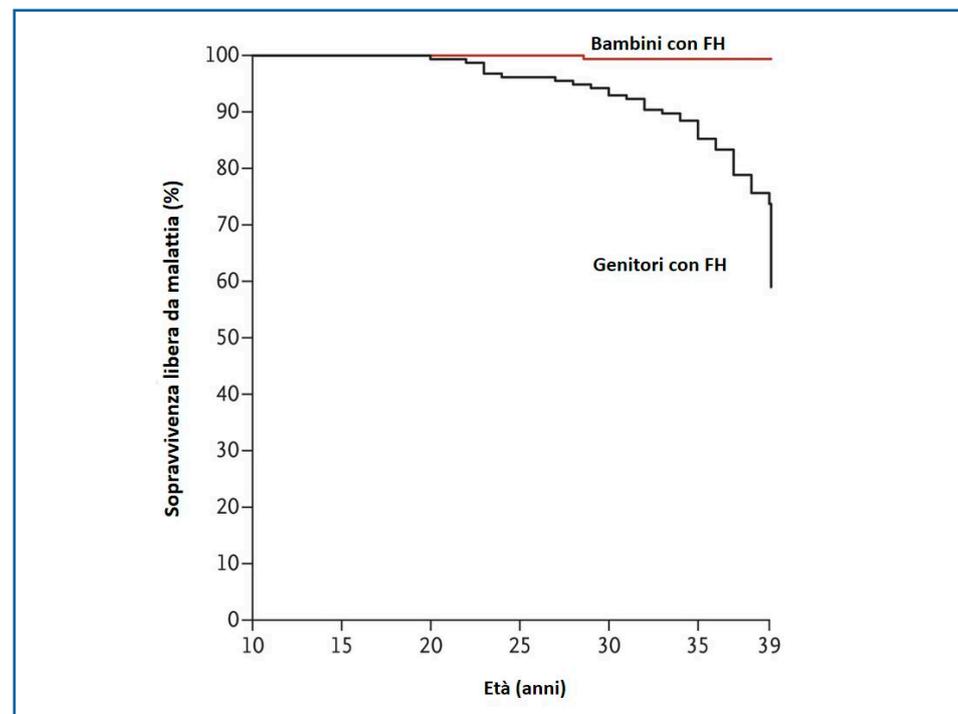
Un ultimo RCT è stato condotto in ragazze adolescenti tra 10-17 anni, che sono state randomizzate a ricevere, in aggiunta alla dieta, lovastatina 20 mg/die per 4 settimane, seguita dal dosaggio 40 mg/die per altre 20 settimane, oppure solo placebo per tutto il periodo di studio [21]. Il trattamento con lovastatina ha determinato una riduzione tra il 23 e il 27% dei livelli di c-LDL e anche in questo caso non si sono verificate alterazioni clinicamente significative di parametri vitali, crescita e livelli ormonali, confermandone efficacia e tollerabilità.

Pravastatina

Uno dei primi RCT, pubblicato nel 1996, sebbene di durata molto limitata, è stato condotto in 72 bambini HeFH tra 8 e 16 anni di età e ha valutato efficacia, sicurezza e tollerabilità di un trattamento di 12 settimane con pravastatina 5, 10 o 20 mg/die rispetto a placebo [22]. La *compliance* al trattamento è stata del 93% e gli eventi avversi sono risultati equamente distribuiti tra i 4 gruppi. In tutti e tre i gruppi che prevedevano il trattamento con pravastatina si è registrata una riduzione significativa dei valori di c-LDL rispetto al gruppo trattato con placebo: -33% nel gruppo trattato con pravastatina 20 mg e -23% circa nei gruppi in trattamento con pravastatina 10 o 5 mg. Tuttavia, solo in pochi bambini i livelli plasmatici di c-LDL sono scesi al di sotto del 95° percentile per età e sesso, che può essere considerata la variazione minima necessaria per rallentare il processo aterosclerotico.

Più recentemente, un ulteriore studio, già descritto in precedenza, ha valutato efficacia e sicurezza di pravastatina verso placebo in 214 soggetti [7]. Il dosaggio del farmaco era differente in funzione dell'età: ai bambini di 8-13 anni è stato somministrato un dosaggio di 20 mg/die, agli adolescenti di 14-18 anni un dosaggio di 40 mg/die. I valori medi basali di c-LDL tra i due gruppi risultavano comparabili: 239 mg/dL nel gruppo in pravastatina e 237 mg/dL nel gruppo placebo. A due anni dall'inizio della terapia, la riduzione media è stata del 24,1% nel gruppo trattato, rispetto allo 0,3% nel gruppo in placebo. Inoltre, rispetto al basale, l'ispessimento intimale carotideo (marker di aterosclerosi subclinica) ha mostrato una tendenza alla regressione con pravastatina (media [DS], -0,010 [0,048] mm; p=0,049), mentre è stata osservata una tendenza alla progressione nel gruppo in placebo (+0,005 [0,044] mm; p=0,28).

Figura 3 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari nei pazienti con FH che hanno iniziato a ricevere la terapia con statine durante l'infanzia e nei loro genitori affetti, per i quali le statine erano diventate disponibili molto più tardi nella vita. *Modificata da Luirink et al., 2019 [8].*

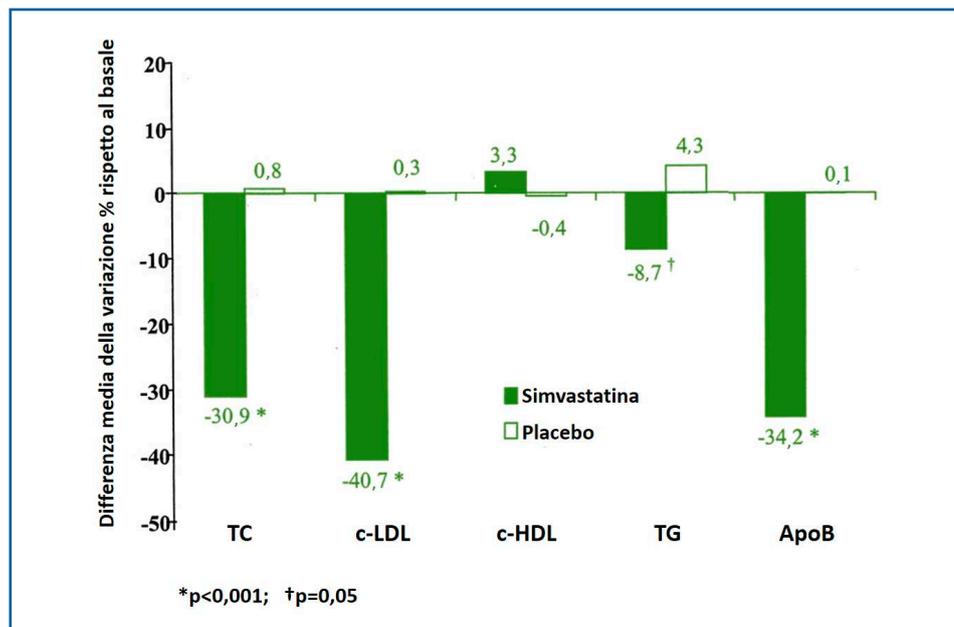


Nei soggetti trattati, infine, non sono state osservate differenze rispetto al placebo in nessuno dei parametri endocrini monitorati durante lo studio né nella crescita e nello sviluppo sessuale. A distanza di 20 anni, i soggetti sono stati ricontattati ed è stata riportata una riduzione di c-LDL rispetto al basale del trial originale pari al 32%: 37 dei soggetti FH avevano raggiunto l'obiettivo di c-LDL <100 mg/dL e tra questi 8 avevano valori di c-LDL <70 mg/dL [8]. Inoltre, l'incidenza cumulativa di eventi cardiovascolari e morte per cause cardiovascolari all'età di 39 anni è risultata inferiore tra i pazienti FH rispetto ai loro genitori FH, per i quali le statine erano diventate disponibili più tardi nella vita (1% vs 26% e 0% vs 7%, rispettivamente; **Figura 3**).

Simvastatina

Uno dei primi RCT del *Simvastatin in Children Study Group* ha valutato efficacia, tollerabilità e sicurezza di simvastatina rispetto al placebo in 173 pazienti HeFH di età compresa tra 10 e 17 anni; gli adolescenti maschi (n=98, età media 13,2 anni) dovevano essere almeno all'inizio dello stadio puberale e le ragazze (n=75, età media 14,5 anni) dovevano essere in post-menarca da almeno un anno [23]. Il disegno dello studio prevedeva due fasi: nel primo periodo, i soggetti in trattamento partivano da un dosaggio iniziale di 10 mg/die, aumentato poi a 20 e a 40 mg/die ad intervalli di 8 settimane, mentre il gruppo di controllo assumeva placebo; nel secondo periodo di studio i soggetti in trattamento continuavano ad assumere simvastatina a dosaggio di 40 mg/die per le seguenti 24 settimane, mentre i soggetti del gruppo di controllo continuavano ad assumere il placebo. Rispetto a quest'ultimo gruppo, il trattamento con la statina ha determinato una riduzione significativa nei livelli di c-LDL a tutti i *time-point* di studio: alla settimana 24, c-LDL si è ridotto del 38,4% (da 204 mg/dL a 125 mg/dL) rispetto all'1,2% nel gruppo placebo, mentre alla settimana 48 la riduzione è stata del 40,7% rispetto al basale (da 204 mg/dL a 120 mg/dL) rispetto a un aumento dello 0,3% nel gruppo placebo (**Figura 4**). Inoltre, non sono state registrate differenze significative tra gruppo in trattamento e placebo né per quanto riguarda gli eventi avversi né in merito alla crescita o maturazione sessuale.

Figura 4 Effetto di 48 settimane di terapia con simvastatina (40 mg) o placebo su lipidi e lipoproteine di bambini HeFH. Modificata da de Jongh et al., 2002 [23].



Uno studio non controllato aveva mostrato una riduzione di c-LDL di circa il 40% in bambini trattati con simvastatina o lovastatina [24]. Un altro studio non controllato, pubblicato nel 1992, aveva mostrato una riduzione simile dei livelli di c-LDL (-37%) e un'ottima tollerabilità, tuttavia era stato svolto su una piccola coorte composta solo da 32 soggetti e non aveva valutato potenziali effetti su crescita e sviluppo [25].

Rosuvastatina

Anche per quanto riguarda rosuvastatina, i dati disponibili derivano sia da RCT che da studi in aperto. Lo studio PLUTO (*Pediatric Lipid-reDUction Trial of rOsuvastatin*), pubblicato nel 2010, è uno studio multicentrico, in doppio-cieco, randomizzato, controllato con placebo, della durata di 12 settimane, seguito da una fase in aperto di 40 settimane con titolazione della dose di rosuvastatina e ha arruolato 177 bambini/adolescenti HeFH tra i 10 e 17 anni [26]. I soggetti sono stati randomizzati a placebo, rosuvastatina 5, 10 o 20 mg/die. Il trattamento con rosuvastatina ha prodotto una riduzione percentuale media del c-LDL rispetto a placebo, rispettivamente del 38, 45 e 50%. Durante la fase in aperto, invece, la massima dose giornaliera permessa era di 20 mg; il 40% dei soggetti ha raggiunto un valore di c-LDL <110 mg/dL. A conclusione dello studio, il trattamento è risultato ben tollerato e non sono stati evidenziati effetti avversi su crescita e maturazione sessuale.

In uno studio in aperto, ma con durata maggiore del precedente (2 anni), è stato valutato l'utilizzo di rosuvastatina a partire dai 6 anni in 197 soggetti HeFH, al dosaggio iniziale di 5 mg/die, che poteva essere aumentato fino a un massimo di 10 mg, per la fascia di età 6-9 anni, o a un massimo di 20 mg tra i 10 e 17 anni, al fine di raggiungere un valore di c-LDL <110 mg/dL [27]. A 24 mesi dall'inizio del trattamento, il valore medio di c-LDL raggiunto era 133 mg/dL, con una riduzione del 43% rispetto al valore medio basale di c-LDL (236 mg/dL). Stratificando per fasce di età, le riduzioni sono state di 43%, 45% e 35% per le classi 6-9, 10-13 e 14-17 rispettivamente. Anche in questo studio non è stato evidenziato nessun effetto su altezza, peso o maturazione sessuale.

L'efficacia di rosuvastatina 20 mg/die verso placebo è stata anche recentemente indagata in 14 soggetti tra i 6 e 17 anni affetti da HoFH in trattamento con ezetimibe e/o aferesi (studio HYDRA), in cui è stata anche valutata la relazione tra risposta al trattamento e difetto genetico sottostante [11]. La prima fase (12 settimane) dello studio randomizzato, in doppio cieco e con disegno *crossover*, è stata seguita da una seconda fase, anch'essa di 12 settimane, in cui tutti i soggetti sono stati trattati con rosuvastatina. A fine studio, il valore medio di c-LDL è risultato pari a 481 mg/dL con placebo, e 396 mg/dL con rosuvastatina, con una differenza media pari a 85,4 mg/dL. Questa riduzione risulta insufficiente per raggiungere l'obiettivo di c-LDL, tuttavia conferma l'efficacia ipolipemizzante di rosuvastatina nella terapia di combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti.

Altri ipolipemizzanti

Ezetimibe

Ezetimibe è un inibitore dell'assorbimento del colesterolo. Questo farmaco non è stato estensivamente studiato nel bambino, e comunque per lo più in associazione con le statine. Poiché gli effetti collaterali sono limitati a disturbi gastrointestinali e si presenta in forma di compresse piccole e palatabili, rappresenterebbe un importante trattamento di prima linea per i bambini, ma sono necessari ulteriori studi per valutarne l'efficacia a lungo termine.

Per raggiungere gli obiettivi di c-LDL o nel caso di intolleranza alla terapia con statine, può essere necessario un altro farmaco ipolipemizzante. La scelta spesso ricade su ezetimibe, che presenta maggior tollerabilità rispetto alle resine sequestranti gli acidi biliari, ed è approvato sia in Europa che negli USA in pazienti a partire dai 10 anni di età, sebbene siano pochi i trial condotti su questa sottopopolazione.

La co-somministrazione di ezetimibe 10 mg/die con simvastatina rispetto a simvastatina in monoterapia è stata valutata in 248 soggetti HeFH tra i 10 e i 17 anni in uno studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo e strutturato in 3 fasi (le prime due fasi in doppio cieco a 6 e 33 settimane, l'ultima in aperto), per una durata complessiva di 53 settimane [28]. A 6 settimane, i livelli di c-LDL erano scesi da 225,4 mg/dL a 114,1 mg/dL (-49,5%) nel gruppo dei soggetti con ezetimibe+simvastatina e da 219,4 mg/dL a 144,1 mg/dL (-34,3%) nei soggetti in monoterapia con simvastatina, con una differenza nella riduzione percentuale di c-LDL tra i due gruppi del 15,2%, stabile alla 33^a settimana (15,9%). Alla fine della terza fase, che prevedeva la somministrazione della associazione simvastatina+ezetimibe a tutti i soggetti, la riduzione percentuale complessiva di c-LDL era del 49,1% rispetto al basale. Per quanto riguarda la sicurezza, entrambi gli schemi di trattamento sono risultati ben tollerati e non si sono verificati eventi avversi clinicamente significativi in merito a crescita, maturazione sessuale o livelli degli ormoni steroidei.

Pochi studi hanno valutato l'utilizzo di ezetimibe in monoterapia in bambini ipercolesterolemici [29-31]. Tra questi, un trial randomizzato, controllato con placebo, della

durata di 12 settimane, condotto su 138 soggetti tra i 6 e i 10 anni con HeFH o una condizione di ipercolesterolemia clinicamente rilevante (c-LDL ≥ 160 mg/dL) in dieta ipolipidica, ha mostrato una differenza di riduzione del c-LDL tra i due gruppi in studio del 27% [32]. Anche in questo studio non sono state registrate differenze tra i due gruppi in merito ai parametri di sicurezza.

Sequestranti degli acidi biliari

Questi farmaci in passato erano di prima scelta poiché, non essendo assorbiti a livello intestinale, erano considerati più sicuri. In seguito, sono stati sostituiti dalle statine come trattamento d'elezione, ma continuano comunque ad essere utilizzati in terapia di combinazione. La loro associazione infatti non ha mostrato un incremento degli eventi avversi [33].

Alcuni dati relativi all'uso di colestiramina in bambini e adolescenti erano disponibili già dagli anni '80; tuttavia, studi più strutturati sono stati condotti negli anni successivi [34-36]. Un studio del 1996, in doppio cieco, ha valutato efficacia e sicurezza di colestiramina al dosaggio di 8 g/die rispetto a placebo in soggetti di età compresa tra 6 e 11 anni, da un anno sottoposti a dieta ipolipidica [37]. Dopo un anno di trattamento, la variazione di c-LDL risultava essere di -16,9% nel gruppo in colestiramina vs 1,4% nel gruppo placebo; tuttavia, va segnalata una quota rilevante di abbandono della terapia, principalmente a causa della cattiva palatabilità del farmaco/placebo. Un altro studio randomizzato e *crossover* ha invece confrontato due diverse forme farmaceutiche (solida vs in polvere) di colestiramina 8 g/die, in modo da valutarne anche l'accettabilità e la *compliance* da parte dei pazienti, in un trial della durata di 16 settimane [38]. A conclusione dello studio, la maggior parte dei soggetti ha preferito la forma solida, che comportava quindi una migliore *compliance*. Per entrambe le forme farmaceutiche sono state ottenute riduzioni nella concentrazione di c-LDL tra il 10% e il 20%.

Evolocumab

Tra gli anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9 oggi disponibili per il trattamento dei pazienti affetti da ipercolesterolemia non controllata e che necessitano di un'ulteriore riduzione dei livelli di c-LDL, evolocumab è l'unico attualmente approvato per l'uso dai 12 anni di età.

In merito all'utilizzo di anticorpi monoclonali antiPCSK9, l'unico ad essere stato approvato in età pediatrica e per cui sono stati pubblicati i risultati della sperimentazione in questa fascia d'età è evolocumab, ma l'esperienza relativa al suo utilizzo in questa sottopopolazione è ancora limitata. Per quanto riguarda alirocumab, è attualmente in corso un RCT di fase 3 per la valutazione di efficacia e sicurezza in soggetti HeFH a partire dagli 8 anni di età (NCT03510884).

Dati relativi all'uso di evolocumab in combinazione con altre terapie ipolipemizzanti, in età ≥ 12 anni, sono disponibili per 14 soggetti HoFH (12-17 anni) arruolati negli studi TESLA parte B [39] e TAUSSIG [40], in cui gli eventi avversi tra i gruppi in studio non presentavano differenze significative ed erano paragonabili a quelli riportati negli adulti.

Dati più recenti provengono dallo studio HAUSER-RCT, da poco concluso [41]. Si tratta di un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo (2:1), che ha valutato l'uso di evolocumab in 157 pazienti HeFH di età compresa tra i 10 e i 17 anni, che assumevano un trattamento ipolipemizzante stabile da almeno 4 settimane prima dello *screening* e che presentavano livelli di c-LDL ≥ 130 mg/dL e di trigliceridi ≤ 400 mg/dL. Dopo 24 settimane di trattamento, si è verificata una riduzione percentuale media dei livelli di c-LDL rispetto al basale del 44,5% vs 6,2%, e una riduzione assoluta di c-LDL di 77,5 mg/dL vs 9,0 mg/dL, rispettivamente nel gruppo in trattamento con evolocumab (iniezione sottocutanea mensile con dosaggio di 420 mg) e nel gruppo in placebo. Anche in questo studio, l'incidenza di eventi avversi durante il periodo di trattamento è risultata simile nei due gruppi. Benché ancora non siano disponibili informazioni su sicurezza ed efficacia a lungo termine di evolocumab nella gestione dell'FH nei pazienti pediatrici, questi dati risultano incoraggianti in quanto dimostrano che la somministrazione mensile di questo anticorpo monoclonale ha determinato una riduzione sostanziale di c-LDL a 24 settimane, quando aggiunto alla terapia ipolipemizzante di base.

Altri farmaci per le ipercolesterolemie severe

Lomitapide è un inibitore della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi, disponibile come terapia aggiuntiva a quelle dietetica e farmacologica per ridurre i livelli lipidici nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Non sono stati condotti studi su bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, perciò il ricorso al farmaco in questa popolazione è limitato all'uso compassionevole.

Tra i farmaci che agiscono attraverso una via recettore-indipendente, troviamo invece lomitapide e inclisiran, per cui sono in corso le valutazioni anche sui bambini, benché non ancora approvati per questa sottopopolazione.

Attualmente lomitapide è approvata in Italia per il trattamento di adulti affetti da HoFH, in aggiunta alla terapia ipolipemizzante tradizionale, e gli unici dati al momento disponibili sulla popolazione pediatrica derivano da esperienze *real-world* di pratica clinica. In un recente lavoro, Ben-Omran e collaboratori hanno riportato i dati provenienti da 11 soggetti HoFH con età <18 anni (età media 11,6±1,1 anni) già in trattamento con terapia ipolipemizzante in accordo ai protocolli locali [42]. La somministrazione di una dose iniziale di lomitapide di 2,5 mg/die o 5 mg/die seguita da *dose escalation*, in aggiunta alla terapia standard, ha determinato una riduzione dei livelli medi basali di c-LDL da 419 a 176,7 mg/dL, e in 6 soggetti sono stati raggiunti livelli <135 mg/dL, riducendo in 5 di questi la frequenza delle sedute di LDL-afesi. Tra questi 11 soggetti è presente anche un caso di uso compassionevole del farmaco in una bambina brasiliana con HoFH di 7,6 anni, con c-LDL di 428 mg/dL nonostante il trattamento con atorvastatina 40 mg ed ezetimibe 10 mg. Lomitapide è stata inizialmente somministrata al dosaggio di 5 mg/die, poi incrementato a 20 mg/die, per 49 mesi complessivi di terapia [43]. L'aggiunta di questo farmaco alla terapia con ezetimibe e atorvastatina ha determinato un'ulteriore riduzione del c-LDL del 37%, con livelli scesi al di sotto dei 280 mg/dL, senza variazioni negli enzimi epatici o nello sviluppo di steatosi epatica e con un'adeguata crescita e maturazione sessuale. Nel complesso, questi primi dati sono promettenti e forniscono delle basi da implementare necessariamente con i risultati di studi di fase 3 in questa sottopopolazione, come uno multicentrico, *open-label*, a singolo braccio, già in corso, finalizzato a valutare efficacia e sicurezza del farmaco a lungo termine in pazienti HoFH tra i 5 e i 17 anni di età (NCT04681170).

Per inclisiran, è in corso un RCT pilota di fase 3, disegnato con un primo anno in doppio cieco con questo farmaco ipolipemizzante vs placebo, e un anno successivo in aperto per valutarne sicurezza, tollerabilità ed efficacia in soggetti affetti da HeFH con età compresa tra 12 e 17 anni e già in trattamento stabile con la massima dose di statina tollerata, con o senza altra terapia ipolipemizzante (NCT04652726). In aggiunta, è in corso uno studio simile anche nei soggetti affetti da HoFH (ORION-13; NCT04659863).

Conclusioni

I dati disponibili in letteratura sui risultati di RCT con farmaci ipolipemizzanti, condotti in bambini e adolescenti, risultano essere limitati rispetto a quelli condotti sulla popolazione adulta, per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine. I follow-up maggiori si hanno, in particolare, per quegli studi seguiti da una fase in aperto o da evidenze che provengono dalla pratica clinica. Tuttavia, come si può evincere da quanto riportato, la maggior parte degli studi ha confermato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di un trattamento ipolipemizzante che, soprattutto nelle forme più gravi di dislipidemie, risulta cruciale per prevenire eventi cardiovascolari in età prematura. Per quanto riguarda i farmaci più innovativi, sarà necessario attendere la conferma degli studi in corso, anche se i numerosi utilizzi *off-label* e i *case report* pubblicati forniscono presupposti per un esito positivo. Va ricordato che, ad ogni modo, passaggio fondamentale per ottenere il massimo beneficio dai farmaci ipolipemizzanti disponibili è l'identificazione precoce dei bambini/adolescenti affetti da dislipidemia, in particolare da forme monogeniche, così da attuare il prima possibile gli interventi necessari al controllo dei livelli lipidici.

Bibliografia

- [1] Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal* 2015; 36(36): 2425-2437.
- [2] Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. 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(45): 3478-3490a.

- [3] Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular H, Risk Reduction in C, Adolescents, et al. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011; 128 (Suppl. 5): S213-256.;
- [4] Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation* 1997; 100(11): 2680-2690.
- [5] Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, et al. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 214(1): 129-138.
- [6] Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, et al. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation research* 2014; 114(2): 307-310.
- [7] Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 292(3): 331-337.
- [8] Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine* 2019; 381(16): 1547-1556.
- [9] Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, et al. Effect of Rosuvastatin on Carotid Intima-Media Thickness in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: The CHARON Study (Hypercholesterolemia in Children and Adolescents Taking Rosuvastatin Open Label). *Circulation* 2017; 136(4): 359-366.
- [10] Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal* 2020; 41(1): 111-188.
- [11] Stein EA, Dann EJ, Wiegman A, et al. Efficacy of Rosuvastatin in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia and Association With Underlying Genetic Mutations. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(9): 1162-1170.
- [12] Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010; (7): CD006401.
- [13] Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019; 2019(11).
- [14] McCrindle BW, Ose L and 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(1): 74-80.
- [15] Langslet G, Breazna A and Drogari E. A 3-year study of atorvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology* 2016; 10(5): 1153-1162 e1153.
- [16] Gandelman K, Glue P, Laskey R, et al. An eight-week trial investigating the efficacy and tolerability of atorvastatin for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatric cardiology* 2011; 32(4): 433-441.
- [17] Adams SP, Sekhon SS, Tsang M, et al. Fluvastatin for lowering lipids. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018; 3: CD012282.
- [18] van der Graaf A, Nierman MC, Firth JC, et al. Efficacy and safety of fluvastatin in children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Acta paediatrica* 2006; 95(11): 1461-1466.
- [19] Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO, Jr., et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama* 1999; 281(2): 137-144.
- [20] Lambert M, Lupien PJ, Gagne C, et al. Treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents: effect of lovastatin. *Canadian Lovastatin in Children Study Group. Pediatrics* 1996; 97(5): 619-628.
- [21] Clauss SB, Holmes KW, Hopkins P, et al. Efficacy and safety of lovastatin therapy in adolescent girls with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 2005; 116(3): 682-688.
- [22] Knipscheer HC, Boelen CC, Kastelein JJ, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatric research* 1996; 39(5): 867-871.
- [23] de Jongh S, Ose L, Szamosi T, 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(17): 2231-2237.
- [24] Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Arteriosclerosis* 1989; 9(1 Suppl.): 1145-151.
- [25] Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, et al. Simvastatin use in children. *Lancet* 1992; 339(8807): 1488.
- [26] Avis HJ, Hutten BA, Gagne C, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy for children with familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55(11): 1121-1126.
- [27] Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin therapy in children and adolescents with familial hypercholesterolemia: Results from the CHARON study. *Journal of clinical lipidology* 2015; 9(6): 741-750.
- [28] van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology* 2008; 52(17): 1421-1429.
- [29] Yeste D, Chacon P, Clemente M, et al. Ezetimibe as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia in children and adolescents. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM* 2009; 22(6): 487-492.
- [30] Clauss S, Wai KM, Kavey RE, et al. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics* 2009; 154(6): 869-872.
- [31] Araujo MB, Botto PM and Mazza CS. [Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents]. *Anales de pediatria* 2012; 77(1): 37-42.
- [32] Kusters DM, Caceres M, Coll M, et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics* 2015; 166(6): 1377-1384 e1371-1373.
- [33] McCrindle BW, Helden E, Cullen-Dean G, et al. A randomized crossover trial of combination pharmacologic therapy in children with familial hyperlipidemia. *Pediatric research* 2002; 51(6): 715-721.
- [34] West RJ, Lloyd JK and Leonard JV. Long-term follow-up of children with familial hypercholesterolemia treated with cholestyramine. *Lancet* 1980; 2(8200): 873-875.
- [35] Farah JR, Kwiterovich PO, Jr. and Neill CA. Dose-effect relation of cholestyramine in children and young adults with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1977; 1(8002): 59-63.
- [36] Liacouras CA, Coates PM, Gallagher PR, et al. Use of cholestyramine in the treatment of children with familial combined hyperlipidemia. *The Journal of pediatrics* 1993; 122(3): 477-482.
- [37] Tonstad S, Knudtzon J, Sivertsen M, et al. Efficacy and safety of cholestyramine therapy in peripubertal and prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *The Journal of pediatrics* 1996; 129(1): 42-49.
- [38] McCrindle BW, O'Neill MB, Cullen-Dean G, et al. Acceptability and compliance with two forms of cholestyramine in the treatment of hypercholesterolemia in children: a randomized, crossover trial. *The Journal of pediatrics* 1997; 130(2): 266-273.

-
- [39] Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 341-350.
 - [40] Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *The lancet. Diabetes & endocrinology* 2017; 5(4): 280-290.
 - [41] Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine* 2020; 383(14): 1317-1327.
 - [42] Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Advances in therapy* 2019, 36(7): 1786-1811.
 - [43] Chacra APM, Ferrari MC, Rocha VZ, et al. Case report: The efficacy and safety of lomitapide in a homozygous familial hypercholesterolemic child. *Journal of clinical lipidology* 2019; 13(3): 397-401.