

Συμφωνία (Consensus) Ειδικών για την Ορθολογική Χορήγηση των Αναστολέων της PCSK9

Λέξεις Ευρετηρίου:

LDL χοληστερόλη, PCSK9 αναστολείς, Οικογενής υπερχοληστερολαιμία, Δυσανεξία στις στατίνες, Μονοκλωνικά αντισώματα, Διαβήτης, Καρδιαγγειακή νόσος, Evolocumab, Alirocumab

Μωυσής Ελισάφ

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής

Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή
451 10 Ιωάννινα
Τηλ: 2651-0-07509
Fax: 2651-0-07016
E-mail: melisaf54@gmail.com

¹ ΑΘΥΡΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ,

² ΑΛΕΞΑΝΔΡΙΔΗΣ ΘΕΟΔΩΡΟΣ,

³ ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ,

⁴ ΑΧΕΙΜΑΣΤΟΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ,

⁵ ΒΑΡΔΑΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ,

⁶ ΒΛΑΧΑΚΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ,

⁷ ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ,

⁸ ΓΑΝΩΤΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ,

⁹ ΓΟΥΔΕΒΕΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,

¹⁰ ΔΡΟΓΚΑΡΗ ΕΥΡΥΔΙΚΗ,

¹¹ ΕΛΙΣΑΦ ΜΩΥΣΗΣ,

¹² ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,

¹³ ΚΟΛΟΒΟΥ ΓΕΝΟΒΕΦΑ,

¹⁴ ΚΩΤΣΗΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ,

¹⁵ ΛΕΚΑΚΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,

¹⁶ ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ,

¹⁷ ΜΕΛΙΔΩΝΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ,

¹⁸ ΜΠΑΡΓΙΩΤΑ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ,

¹⁹ ΜΠΙΛΙΑΝΟΥ ΕΛΕΝΗ,

²⁰ ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ,

²¹ ΝΤΑΪΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ,

²² ΠΑΠΑΝΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ,

²³ ΠΑΠΠΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ,

²⁴ ΠΙΤΣΑΒΟΣ ΧΡΗΣΤΟΣ,

²⁵ ΡΑΛΛΙΔΗΣ ΛΟΥΚΙΑΝΟΣ,

²⁶ ΡΙΧΤΕΡ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ,

²⁷ ΣΚΟΥΜΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ,

²⁸ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ,

²⁹ ΤΖΙΑΚΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ,

³⁰ ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ,

³¹ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ,

³² ΤΣΕΛΕΠΗΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ,

³³ ΤΣΙΟΥΦΗΣ ΚΩΝ/ΝΟΣ,

³⁴ ΧΡΥΣΟΧΟΟΥ ΧΡΙΣΤΙΝΑ

¹ Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,

² Καθηγητής Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,

³ Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,

⁴ Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,

⁵ Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,

⁶ Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών,

⁷ Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών,

⁸ Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,

⁹ Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,

¹⁰ Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,

¹¹ Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,

¹² Διευθυντής ΕΣΥ, Υπεύθυνος Διαβητολογικού Ιατρείου και Ιατρείου Παχυσαρκίας, Γ.Ν. Ιωνίας "Κωνσταντοπούλειο-Πατισίων",

¹³ Διευθύντρια Καρδιολογικού Τμήματος,

Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο,

¹⁴ Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

¹⁵ Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,

¹⁶ Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,

¹⁷ Συντονιστής - Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής, Τζάνειο Νοσοκομείο,

¹⁸ Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,

¹⁹ Διευθύντρια Καρδιολογικού Τμήματος, Υπεύθυνη Λιπιδαιμικού Ιατρείου ΓΝ Πειραιά "Τζάνειο",

²⁰ Διευθυντής Α' Καρδιολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Κοργιαλένιο Μπενάκειο "Ε.Ε.Σ.",

²¹ Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,

²² Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης,

²³ Παθολόγος-Διαβητολόγος, Πρόεδρος του Ινστιτούτου Μελέτης, Έρευνας και Εκπαίδευσης για το Σακχαρώδη διαβήτη και

τα Μεταβολικά νοσήματα,

²⁴ Ομότιμος Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,

²⁵ Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,

²⁶ Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, Ευρωκλινική Αθηνών, Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Λιπιδιολογίας και Αθηροσκλήρωσης

²⁷ Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Υπεύθυνος Μονάδας Λιπιδίων Α' Πανεπιστημιακής Κλινικής, Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α,

²⁸ Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,

²⁹ Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκρίτειου Πανεπιστημίου Θράκης,

³⁰ Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,

³¹ Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών,

³² Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης,

³³ Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών,

³⁴ Επιμελήτρια Α', Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Α «Ιπποκράτειο»

Η proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) είναι μία πρωτεΐνη που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών αφού έχει την ικανότητα να δεσμεύει και να επιταχύνει την αποικοδόμηση των LDL υποδοχέων ενδοκυττάρια, με αποτέλεσμα την αδυναμία ανακύκλωσής τους στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου και την αύξηση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης στο πλάσμα.

Η χορήγηση πλήρως ανθρώπινων μονοκλωνικών αντισωμάτων που δεσμεύουν την PCSK9 στο πλάσμα ασθενών υπό αγωγή με στατίνες (με ή χωρίς εξετιμίπη) έχει ως αποτέλεσμα την επιπρόσθετη μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 50-60% και την επίτευξη των στόχων της υπολιπιδαιμικής αγωγής στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών υψηλού κινδύνου. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα έδειξαν με σαφήνεια ότι οι στατίνες, σε αντίθεση με την ικανότητά τους να μειώνουν τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, αυξάνουν τα επίπεδα της PCSK9, μία αύξηση που οφείλεται στην ενεργοποίηση της sterol regulatory element-binding-protein-2 (SREBP), ενός μεταγραφικού παράγοντα που επάγει τη γονιδιακή έκφραση και συνεπώς αυξάνει τα επίπεδα τόσο των LDL υποδοχέων, όσο και της PCSK9. Αυτά τα ευρήματα, ενισχύουν τα δεδομένα των κλινικών μελετών που έδειξαν ότι η αναστολή της PCSK9 με μονοκλωνικά αντισώματα ενισχύει την υπολιπιδαιμική δράση των στατινών. Επιπλέον, οι αναστολείς της PCSK9 έχει φανεί ότι μειώνουν τη λιποπρωτεΐνη (a) [Lp(a)] κατά περίπου 25%.

Δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις με τους αναστολείς της PCSK9, alirocumab και evolocumab, (μετα-ανάλυση 24 τυχαίοποιημένων μελετών από τους Navarese et al και μετα-ανάλυση 25 τυχαίοποιημένων μελετών από τους Zhang et al), επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια και των δυο φαρμάκων, χωρίς να παρατηρηθούν διαφορές στις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μεταξύ των ασθενών που έλαβαν alirocumab ή evolocumab και εικονικό φάρμακο.

Έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον το γεγονός ότι δύο μελέτες που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα στο περιοδικό New England Journal of Medicine (μελέτες ODYSSEY LONG TERM & OSLER) έδειξαν ότι η χορήγηση και των δύο φαρμάκων, πέρα από την ασφαλή μείωση της LDL χοληστερόλης, είχε ως αποτέλεσμα και σημαντική (περίπου κατά 50%) μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων (διάρκεια αγωγής \approx 1 έτος). Ωστόσο, οι μελέτες αυτές δεν είχαν σχεδιαστεί για να αξιολογήσουν την επίδραση των φαρμάκων στα καρδιαγγειακά συμβάντα, ενώ

ο αριθμός των συμβάντων που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της αγωγής ήταν μικρός και ο χρόνος προοπτικής παρακολούθησης των ασθενών που τυχαίοποιήθηκαν στην αγωγή ήταν περιορισμένος. Μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη θα απαντήσουν στο ερώτημα εάν η μείωση της LDL χοληστερόλης μέσω της αναστολής της PCSK9 οδηγεί και σε ανάλογη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χορήγησης χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι διεθνείς εγκριτικές αρχές των ΗΠΑ και της Ευρώπης (FDA & EMA) έχουν ήδη εγκρίνει τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων σε ενήλικες ασθενείς με πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία (ετερόζυγη οικογενή και μη οικογενή) ή μικτή δυσλιπιδαιμία, ως συμπληρωματική θεραπεία στη δίαιτα:

- Σε συνδυασμό με μία στατίνη ή στατίνη και άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ασθενείς που δεν μπορούν να επιτύχουν το στόχο για την LDL χοληστερόλη υπό θεραπεία με τη μέγιστα ανεκτή δόση στατίνης, ή
- Ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν δυσανεξία στις στατίνες ή στους οποίους η χορήγηση μίας στατίνης δεν θεωρείται κατάλληλη.

Ειδικά το enolocumab έχει λάβει επιπλέον ένδειξη σε έφηβους άνω των 12 ετών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες.

Ασθενείς που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη θεραπεία με αναστολείς της PCSK9

Μέχρι την ανακοίνωση – δημοσίευση των προοπτικών τυχαίοποιημένων μελετών που θα πιστοποιήσουν την επίδραση αυτών των φαρμάκων στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, προτείνεται η συνταγογράφησή τους να περιορίζεται σε ειδικές ομάδες ατόμων πολύ υψηλού κινδύνου που αναμένεται να ωφεληθούν από τη θεραπεία.

Οι ακόλουθες οδηγίες βρίσκονται σε συμφωνία με τις πρόσφατες συστάσεις της Εθνικής Επιτροπής Λιπιδίων (NLA) των ΗΠΑ και συνοψίζονται στον Πίνακα 1. Σημειώνεται ότι πρέπει πάντα πρώτα να ελέγχεται η συμμόρφωση του ασθενή στην ήδη χορηγούμενη υπολιπιδαιμική θεραπεία. Οι ομάδες που αναμένεται να ωφεληθούν από τη θεραπεία είναι:

1. οι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία,
2. οι ασθενείς με εγκατεστημένη αγγειακή νόσο και οι διαβητικοί ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου

ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Πίνακας 1. Ομάδες υποψήφιων ασθενών για χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της PCSK9 μέχρι την ολοκλήρωση των μεγάλων τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών με καρδιαγγειακές εκβάσεις

ΟΜΑΔΑ ΑΤΟΜΩΝ ΥΨΗΛΟΥ – ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		ΤΕΛΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΑΓΩΓΗΣ
1α. Ενήλικες ασθενείς με εγκατεστημένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαίων αγγείων, καρωτίδων ή περιφερικών αγγείων) και LDL χοληστερόλη ≥ 100 mg/dL	Υπό κατάλληλη υγειονομιακή αγωγή και φαρμακευτική αγωγή με την μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεσματικής στατίνης (ατορβαστατίνη 40/80 mg ή ροσουβαστατίνη 20/40 mg) + εξεπιμίμνη 10 mg	LDL χοληστερόλη < 70 mg/dL
1β. Διαβητικοί ασθενείς με: γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική νόσο ή άλλη βλάβη οργάνου-στόχου και LDL χοληστερόλη ≥ 100 mg/dL		
2. Ενήλικες ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς γνωστή αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο και LDL χοληστερόλη ≥ 130 mg/dL*	Υπό αγωγή με την μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεσματικής στατίνης (ατορβαστατίνη 40/80 mg ή ροσουβαστατίνη 20/40 mg) + εξεπιμίμνη 10 mg	LDL χοληστερόλη < 100 mg/dL
3. Ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου (HELLENIC SCORE $> 5\%$ ή $> 10\%$, αντίστοιχα) που εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες και έχουν LDL χοληστερόλη ≥ 130 ή > 100 mg/dL, αντίστοιχα	Υπό οποιαδήποτε ανεκτή υπολιπιδαιμική αγωγή	LDL χοληστερόλη < 70 mg/dL σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου LDL χοληστερόλη < 100 mg/dL σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

*Το *evolocumab* έχει λάβει επιπλέον ένδειξη σε εφήβους άνω των 12 ετών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες.

Πίνακας 2. Dutch Lipid Clinic Network κριτήρια για την πιθανότητα οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

ΚΡΙΤΗΡΙΑ	SCORE	
Οικογενειακό ιστορικό	1ου βαθμού συγγενής με:	
	• Πρώιμη στεφανιαία ή αγγειακή νόσο (άνδρες < 55 ετών, γυναίκες < 60 ετών)	1
	• LDL χοληστερόλη > 95 εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	1
	• Τενόντια ξανθώματα ή/και γεροντότοξο (τόξο του κερατοειδούς)	2
1ου βαθμού συγγενείς < 18 ετών με LDL χοληστερόλη > 95 εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	2	
Ατομικό ιστορικό	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	2
	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης περιφερικής αγγειακής νόσου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	1
Φυσική εξέταση	Τενόντια ξανθώματα	6
	Γεροντότοξο σε ηλικία κάτω των 45 ετών	4
Εργαστηριακός έλεγχος	LDL χοληστερόλη, mg/dL (mmol/L)	
	• ≥ 330 ($\geq 8,5$)	8
	• 250 – 329 (6,5 – 8,4)	5
	• 190 – 249 (5,0 – 6,4)	3
• 155 – 189 (4,0 – 4,9)	1	
DNA ανάλυση	Αποτελέσματα γενετικού ελέγχου που επιβεβαιώνουν λειτουργική μετάλλαξη στα γονίδια του LDL υποδοχέα, της απολιποπρωτεΐνης Β ή της PCSK9	8
Συνολικό score	Διάγνωση	
> 8	Βέβαιη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
6 – 8	Πολύ πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
3 – 5	Πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	

Πίνακας 3. Αίτια που πρέπει να αποκλεισθούν σε ασθενείς με μυαλγίες ή/και αύξηση της CK προτού αυτά τα ευρήματα να αποδοθούν στις στατίνες.

1. Άσκηση-Μυϊκή καταπόνηση
2. Ενδομυϊκές ενέσεις
3. Φάρμακα (κοκαΐνη, ηρωίνη, αμφεταμίνες)- Αλκοόλ
4. Υποθυρεοειδισμός
5. Λοιμώξεις
6. Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. υποκαλιμία)
7. Μεταβολικές μυοπάθειες
8. Φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες μυοσίτιδες

Πίνακας 4. Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις των στατινών

1. Φιμπράτες (κυρίως η γεμφιπροζίλη-όχι η φαινοφιμπράτη)
2. Κουμαρινικά αντιπηκτικά
3. Κυκλοσπορίνη
4. Ερυθρομυκίνη και άλλα μακρολίδια (κλαριθρομυκίνη)
5. Ιπρακοναζόλη και άλλα αντιμυκητιασικά φάρμακα
6. Αντικαθλιπτικά φάρμακα (nefazodone)
7. Ανασταλείς των πρωτεασών
8. Διϋδροπυριδίνες, καθώς και διλταζέμη/βεραπαμίλη (κυρίως με σιμβαστατίνη)
9. Αμιωδαρόνη (κυρίως με σιμβαστατίνη/λοβαστατίνη)
10. Χυμός grapefruit εάν καταναλώνεται την ίδια ώρα με τη λήψη του φαρμάκου
11. Φάρμακα που επάγουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 (φαινοτυπίνη, ριφαμπικίνη)

Πίνακας 5. Οι στατίνες που κυκλοφορούν στη Ελλάδα (εγκεκριμένο δοσολογικό εύρος)

ΣΤΑΤΙΝΗ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΕΥΡΟΣ
Ατορβαστατίνη	10-80 mg
Λοβαστατίνη	20-80 mg
Πιπαστατίνη	1-4 mg
Πραβαστατίνη	10-40 mg
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg
Σιμβαστατίνη	10-40 mg
Φλουβαστατίνη	20-80 mg

που δεν επιτυγχάνουν τους στόχους της υπολιπιδαιμικής αγωγής με τη μέγιστη διαθέσιμη υπολιπιδαιμική αγωγή (υψηλές δόσεις αποτελεσματικών στατινών + εζετιμίμη) και

3. Οι ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες. Οι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είναι άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα LDL χοληστερόλης που δεν επιτυγχάνουν τους στόχους της υπολιπιδαιμικής

Πίνακας 6. Θεραπευτικές δυνατότητες σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες πριν από τη χορήγηση αναστολέων της PCSK9

1. Επιθετική υγιεινοδιαιτητική αγωγή.
2. Χορήγηση εζετιμίμης (10 mg/ημέρα).
3. Χορήγηση συνδυασμού εζετιμίμης (10 mg/ ημέρα) με κολεσεβελάμη (3.8 g/ ημέρα). Η αναμενόμενη μείωση της LDL χοληστερόλης είναι ≈ 30%. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ο συνδυασμός εζετιμίμης με φαινοφιμπράτη.
4. Ενδεχόμενη προσεκτική χορήγηση πραβαστατίνης 20 mg/ημέρα ή φλουβαστατίνης 40 mg/ημέρα.
5. Χορήγηση ροσουβαστατίνης 5 mg ή ατορβαστατίνης 10 mg ανά δεύτερη ημέρα ή δύο φορές την εβδομάδα ή μια φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με εζετιμίμη.
6. Προσδιορισμός των επιπέδων της βιταμίνης 25(OH)D3 και υποκατάστασή της σε περιπτώσεις μειωμένων επιπέδων.

αγωγής στην καθημέρα κλινική πράξη. Πρέπει να υπογραμμισθεί ότι ένα ποσοστό ασθενών εμφανίζει δυσανεξία στις στατίνες δηλαδή εμφανίζει μυαλγίες με ή χωρίς αύξηση των μυϊκών ενζύμων που καθιστούν δύσκολη τη συνέχιση της θεραπείας με στατίνες ή τη χορήγηση υψηλών δόσεων αυτών των φαρμάκων.

Διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

Η διάγνωση της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας τίθεται κλινικά με τη χρησιμοποίηση των Ολλανδικών κριτηρίων (Πίνακας 2 και FH score in App Store (<https://appsto.re/gr/wF4Q7.i>), FH score in Google Store (<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.ajjmax.helleniccalculat>) και Download in desktop (<http://web.alphabit.gr/FHCalculator/index.html>)) και όταν ο ασθενής εμφανίζει score ≥6 («πολύ πιθανή» ή «βέβαιη»).

Η Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης έχει ήδη ξεκινήσει μια πανελλαδική καταγραφή των ασθενών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HELLAS FH Registry - Ελληνικό Μητρώο Ασθενών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία). Η ένταξη κάθε ασθενή σε αυτή την καταγραφή επιβεβαιώνει και τη διάγνωσή της.

Διάγνωση της δυσανεξίας στις στατίνες

Η διάγνωση της δυσανεξίας στις στατίνες τίθεται σε ασθενείς που α) εμφανίζουν σημαντικές αυξήσεις

της κρεατινικής κινάσης (CK) >5 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών και/ή β) εμφανίζουν ανεξάρτητα από την ενδεχόμενη αύξηση της CK, μυϊκά συμπτώματα που μπορούν να αποδοθούν στις στατίνες (πόνος, κόπωση, αδυναμία, κράμπες) όταν έχουν αποκλειστεί τα άλλα αίτια που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε παρόμοια συμπτώματα (Πίνακας 3) και η ενδεχόμενη συσχέτισή τους με αλληλεπιδράσεις χορηγούμενων φαρμάκων (Πίνακας 4).

Για την πιστοποίηση ενδεχόμενης δυσανεξίας στις στατίνες απαιτείται η διαδοχική χορήγηση τουλάχιστον 2 διαφορετικών στατινών με έναρξη χορήγησης μικρών δόσεων και προσεκτικά προοδευτική μέσα σε εβδομάδες πιλοποίηση της δόσης (Πίνακας 5). Η βελτίωση των συμπτωμάτων με τη διακοπή της στατίνης και η επανεμφάνισή τους με την επαναχορήγηση της ίδιας ή διαφορετικής στατίνης ενισχύουν τη διάγνωση της δυσανεξίας στις στατίνες. Οι θεραπευτικές δυνατότητες πριν από τη χορήγηση αναστολέων της PCSK9 σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες φαίνονται στον Πίνακα 6.

Βιβλιογραφία

1. Elisaf M, Pitsavos C, Liberopoulos E, Tziomalos K, Athyros V. Updated guidelines of the Hellenic Society of Atherosclerosis for the diagnosis and treatment of dyslipidemia-2014. *Hellenic J Atheroscler* 2014; 5: 151-163
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32:1769-1818.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1-45.
4. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013; 29: 151-167
5. Grundy SM, Arai H, Barter P et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia-full report. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 29-60.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2015. *Diabetes Care* 2015; 38: S49-S57.
7. Navarese E.P. et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/KexinType 9. Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40-51.
8. Zhang X.L. et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a metaanalysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015; 13: 123.
9. Jacobson TA et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015.
10. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al: Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870-1882.
11. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al: Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108-1118.
12. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al: A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1809-1819.
13. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al: Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2541-2548.
14. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al: Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2531-2540.
15. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al: Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014; 129: 234-243.
16. 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: 341-50.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500-9.
18. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-99.
19. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012-2.
20. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al; RUTHERFORD-2

- Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331-40.
21. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478-90.
22. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al: Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. *Int J Cardiol* 2014; 176: 55-61.
23. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al: Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 485-494.
24. Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR. Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors--The Clinical Benefit of Lipid Drugs. *N Engl J Med* 2015; 373:1588-91.
25. Giugliano RP, Sabatine MS. Are PCSK9 Inhibitors the Next Breakthrough in the Cardiovascular Field? *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2638-51.
26. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015 Sep 1. pii: ehv370. [Epub ahead of print].
27. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3140-8.
28. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015; 169: 906-915.e13.
29. Verbeek R, Stoekenbroek RM, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors: Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol* 2015;763(Pt A): 38-4.
30. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 1186-94.
31. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682-9.
32. Panagiotakos DB, Fitzgerald AP, Pitsavos C, et al. Statistical modeling of 10-year fatal cardiovascular disease risk in Greece: the Hellenic SCORE (a calibration of the ESC Score project). *Hellenic J Cardiol* 2007;48: 55-63.