

## Διαφωνία στη «Συμφωνία Ειδικών» για τους PCSK9 Αναστολείς σε Υπερχοληστερολαιμία

**ΧΡΗΣΤΟΣ ΝΤΕΛΛΟΣ**

Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

*Δήλωση οικονομικών συμφερόντων: καμία*

### Λέξεις Ευρητηρίου:

PCSK9 αναστολείς, υπερχοληστερολαιμία, δυσανεξία στις στατίνες, καρδιαγγειακή νόσος

### Χρήστος Ντέλλος

Διευθυντής Καρδιολογικού Τμήματος, Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά

### Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Τζάνειο Νοσοκομείο Πειραιά, Αφεντούλη και Ζαννή,  
1 85 36 Πειραιάς  
Τηλ: +30 210 4592965  
Κιν: +30 6932427790  
Email: ntellos2000@hotmail.gr

**Η** νέα κατηγορία φαρμάκων δραστικής μείωσης της χοληστερόλης του αίματος, οι PCSK9 αναστολείς, αποτελεί το κύριο θέμα τον τελευταίο χρόνο σε όλα τα καρδιολογικά και συναφή με τα λιπίδια συνέδρια, ημερίδες και κάθε είδους επιστημονικές εκδηλώσεις στη χώρα μας. Ένας καταγισμός ομιλιών, διαλέξεων, δορυφορικών συμποσίων και ενημέρωσης στους χώρους εργασίας των γιατρών, αλλά και ενημέρωσης κοινού, έχει ως αντικείμενο δύο φάρμακα αυτής της κατηγορίας (evolocumab/Repatha και alirocumab/Praluent). Επίσης στα ιατρικά περιοδικά, αλλά και σε περιοδικά ποιότητας ύλης και στο διαδίκτυο κυριαρχεί η ενημέρωση για το θέμα.

Ένα κείμενο που ξεχωρίζει και κυκλοφορεί σε ιατρικά περιοδικά, αλλά και διανέμεται σε φυλλάδιο στους γιατρούς από φαρμακευτικές εταιρείες υπό τύπο «οδηγίων», είναι «η συμφωνία (consensus) ειδικών για την ορθολογική χορήγηση των αναστολέων της PCSK9», που προσυπογράφουν 34 γνωστοί καρδιολόγοι, παθολόγοι, διαβητολόγοι κ.α.<sup>1,2</sup> Η βασική μου διαφωνία σε αυτή τη «συμφωνία» είναι ότι περίμενα από τους «ειδικούς» περισσότερες αναστολές στη προτεινόμενη χρήση των αναστολέων της PCSK9, με δεδομένο ότι πρόκειται για φάρμακα που το πιθανό όφελος και η πιθανή βλάβη είναι ακόμα άγνωστα, ενώ το κόστος είναι γνωστό και αστρονομικά υψηλό για κάθε χώρα, πόσο μάλλον για τη δική μας.

### «Ιατρική βασισμένη σε ενδείξεις» ή σε «συμφωνίες»;

Οι κάθε είδους οδηγίες (guidelines) εκδίδονται σήμερα από μεγάλες ιατρικές εταιρείες ακολουθώντας, όχι πάντα με ευλάβεια, τους κανόνες της «ιατρικής βασισμένης σε ενδείξεις». Κάποιες προϋποθέσεις θεωρούνται απαραίτητες για να υπάρξει ισχυρή ένδειξη ωφέλειας και επομένως σύσταση για μια νέα θεραπεία. Γενικά πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον μια μεγάλη τυχαίοποιημένη και προοπτική μελέτη και η σύμφωνη γνώμη των ειδικών με εμπειρία. Το πρόβλημα είναι πως οι «ειδικοί» έχουν κατά κανόνα πολύ ισχυρούς οικονομικούς δεσμούς με τη φαρμακοβιομηχανία. Έστω και έτσι, τέτοιες προϋποθέσεις για έκδοση οδηγιών για τους PCSK9 δεν υφίστανται. Η πρώτη μελέτη ωφέλειας-βλάβης αυτών των φαρμάκων θέλει ένα χρόνο ακόμα για να ολοκληρωθεί και φυσικά κανένας «ειδικός» δεν έχει την απαιτούμενη πείρα στη χρήση τους. Ακόμα να σημειωθεί πως η έγκριση κυκλοφορίας ενός φαρμάκου από το FDA και αντίστοιχους ευρωπαϊκούς οργανισμούς, που πράγματι υπάρχει για τους PCSK9 αναστολείς, δεν έχει την ισχύ «οδηγίας».

Οι παραπάνω λόγοι είναι η αιτία που ούτε οι πρόσφα-

τες ευρωπαϊκές οδηγίες για την πρόληψη των καρδιαγγειακών νόσων, ούτε άλλα guidelines μεγάλων εταιρειών σε όλο τον κόσμο δίνουν ακόμα οδηγίες για τους PCSK9.<sup>3</sup> Η δική μας τόσο βιαστική «συμφωνία ειδικών» ισχυρίζεται πως «οι ακόλουθες οδηγίες βρίσκονται σε συμφωνία με τις πρόσφατες συστάσεις της Εθνικής Επιτροπής Λιπιδίων (NLA) των ΗΠΑ και συνοψίζονται στον πίνακα 1». Είναι όμως έτσι; Οι εν λόγω αμερικανικές οδηγίες αφορούν όλο το κεφάλαιο των λιπιδίων και η αναφορά τους στους PCSK9 είναι ιδιαίτερα προσεκτική και σύντομη. Ακόμα πιο σημαντικό όμως στοιχείο είναι πως στον πίνακα 13, αντίστοιχο πίνακα 1 της «συμφωνίας ειδικών» της χώρας μας, οι αμερικανικές οδηγίες βάζουν ουσιαστικά αρνητική σύσταση στις αντίστοιχες ενδείξεις με βάση τη βαθμολόγησή τους (C, Low), εκτός εξαιρέσεων, λαμβάνοντας υπόψη τους όπως αναφέρουν την έλλειψη στοιχείων για πιθανό όφελος-βλάβη, καθώς και το ιδιαίτερα υψηλό κόστος!<sup>4</sup>

Προκαλεί κατάπληξη το γεγονός ότι πουθενά στις οδηγίες της «συμφωνίας ειδικών» της χώρας μας δε γίνεται αναφορά στο κόστος! Ο «πίνακας 1» περιλαμβάνει όπως φαίνεται παρακάτω έναν τεράστιο αριθμό ασθενών και ατόμων υψηλού κινδύνου! Ίσως θεωρούν πως ένα μηνιαίο κόστος 500 περίπου ευρώ εφ'όρου ζωής του ασθενούς δεν είναι σοβαρό πρόβλημα για τον ΕΟΠΠΥ, τους ασθενείς και τη χώρα γενικότερα. Μια ακόμα σοβαρή παράλειψη είναι η έλλειψη δήλωσης οικονομικών συμφερόντων. Δε νοείται έκδοση κάθε είδους «οδηγιών» χωρίς την παράθεση δήλωσης οικονομικών συμφερόντων (disclosures) των συγγραφέων, στοιχείο που απουσιάζει από τη δική μας «συμφωνία ειδικών».

## Ομάδες «υποψήφιων ασθενών» για χορήγηση των PCSK9 αναστολέων

Η βασική πιθανή ένδειξη των PCSK9 αναστολέων θεωρείται η οικογενής υπερχοληστερολαιμία, που αφορά ελάχιστους ασθενείς με πολύ υψηλές τιμές χοληστερόλης. Στη συνέχεια προστέθηκαν και άλλες δυο κατηγορίες, που αν δεχθούμε τις συστάσεις του πίνακα 1 της «συμφωνίας ειδικών» θα χρειασθούμε όλο τον προϋπολογισμό της φαρμακευτικής δαπάνης της χώρας, χωρίς βεβαίως να ξέρουμε ακόμα το πιθανό όφελος και την πιθανή βλάβη:

1. Ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και διαβητικοί πολύ υψηλού κινδύνου που δεν επιτυγχάνουν με συνδυασμό άλλων φαρμάκων

το στόχο μείωσης της LDL χοληστερόλης <70 mg/dL.

2 Ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου, με στόχο μείωση της LDL χοληστερόλης <100mg/dL και <70mg/dL αντίστοιχα. Να σημειωθεί πως είναι πολύ εύκολο κάποιος να χαρακτηριστεί υψηλού ή και πολύ υψηλού κινδύνου, μιας και χρησιμοποιείται το HELLENIC SCORE >5% και 10% αντίστοιχα.

Το πρώτο ερώτημα είναι πόσοι είναι αυτοί οι ασθενείς των παραπάνω δυο κατηγοριών και το δεύτερο, αν πραγματικά χρειάζεται να πετύχουν με οποιοδήποτε κόστος οικονομικό και παρενεργειών τους «στόχους» μείωσης της LDL χοληστερόλης. Ας δούμε κάποια στοιχεία, μιας και η «συμφωνία ειδικών» δε μας αναφέρει κάτι σχετικό στα δυο αυτά καίρια ερωτήματα:

- Ένα μικρό ποσοστό ασθενών παγκοσμίως πετυχαίνει τους προτεινόμενους στόχους. Στην Ολλανδία για παράδειγμα, στη χώρα με το κορυφαίο σύστημα υγείας, αλλά και σε άλλες χώρες της βόρειας Ευρώπης, το 80% δεν πετυχαίνει το «στόχο», μιας και γιατροί και ασθενείς δεν έχουν πεισθεί πως αυτό είναι απαραίτητο και ασφαλές.<sup>5</sup>

- Οι παραπάνω «στόχοι» είναι αυθαίρετοι και έχουν απορριφθεί από τις τελευταίες αμερικανικές οδηγίες.<sup>6</sup> Οι ευρωπαϊκές οδηγίες δέχονται τους παραπάνω στόχους, παραδέχονται όμως πως δε στηρίζονται σε τεκμηριωμένες μελέτες.<sup>3</sup>

- Πρόσφατη μεγάλη μελέτη, που δημοσιεύθηκε στο JAMA, διαπιστώνει πως οι ασθενείς με μικρότερες δόσεις στατινών και μη επίτευξη του θεραπευτικού «στόχου» μείωσης της LDL-χοληστερόλης είχαν το ίδιο θεραπευτικό όφελος και λιγότερες παρενέργειες από εκείνους με τις μεγαλύτερες δόσεις και επίτευξη του «στόχου»!<sup>7</sup> Η μελέτη είναι ένα ακόμα πλήγμα στη θεωρία του «όσο πιο χαμηλά τόσο πιο καλά για τις τιμές της χοληστερόλης».<sup>8</sup>

- Πόσοι έχουν δυσανεξία στις στατίνες; Πριν την έλευση των PCSK9 αναστολέων οι ειδικοί παγκοσμίως δήλωναν 1%. Μετά την έλευση τους οι ίδιοι ειδικοί ανέβασαν το ποσοστό μέχρι 29% και το έγγραφαν σε επίσημες οδηγίες!<sup>9</sup> Το ποσοστό φθάνει και 40% όσων πετυχαίνουν το «στόχο» λένε, μιας και οι παρενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες! Δε διαφωνώ καθόλου με αυτά τα νούμερα, άλλωστε αυτά έγγραφα και έλεγα εδώ και πολλά χρόνια και εθεωρούντο αιρετικά! Καταλαβαίνει όμως κανείς πόσο αυξάνει η «αγορά» για τους PCSK9 αναστολείς με το κυνήγι των στόχων που είτε δεν επιτυγχάνονται είτε οδηγούν σε «δυσανεξία»!

- Αυτή καθεαυτή η μείωση της χοληστερόλης

όμως με οποιοδήποτε φάρμακο προστεθεί στις στατίνες αυξάνει τον κίνδυνο παρενεργειών. Πρόσφατη μελέτη δείχνει τετραπλάσιο κίνδυνο οξείας απώλειας μνήμης στην έναρξη θεραπείας με στατίνες, αλλά και με κάθε άλλο φάρμακο μείωσης της χοληστερόλης.<sup>10</sup> Είναι άλλωστε γνωστή η αξία της χοληστερόλης στη λειτουργία του εγκεφάλου και των κυττάρων του νευρικού συστήματος, ενώ υπάρχουν προειδοποιήσεις από το FDA για τις νοπτικές διαταραχές που μπορούν να προκληθούν με τη χρήση στατινών. Για τους PCSK9-αναστολείς υπάρχουν ήδη ενδείξεις ότι μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τις νοπτικές λειτουργίες, ακριβώς λόγω της δραστηκής μείωσης της χοληστερόλης.

## Σύνοψη διαφωνίας στη «συμφωνία ειδικών»

Η βασική και πρόωρη «συμφωνία ειδικών» της χώρας μας, πριν την ολοκλήρωση των μελετών ωφέλειας-βλάβης αυτών των ιδιαίτερα υψηλού κόστους φαρμάκων, δε βοηθά στην ορθολογική χορήγηση των PCSK9 αναστολέων όπως ισχυρίζεται, δε βρίσκεται σε συμφωνία με καμιά επίσημη διεθνή οδηγία και δε λαμβάνει υπόψη τις κοινωνικοοικονομικές συνθήκες της χώρας και τις προτεραιότητες στη διάθεση των περιορισμένων πόρων της υγείας. Αυτό το κείμενο σε καμιά περίπτωση δε μπορεί να γίνει «οδηγία» ή οδηγός συνταγογράφησης για τους έλληνες γιατρούς. Μπορεί «34 κατασκευαστές οδηγίων να συνιστούν PCSK9 αναστολείς», ανάμεσά τους αξιόλογοι και αγαπητοί φίλοι, όμως οι πραγματικές ανάγκες για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων στη χώρα μας βρίσκονται αλλού και είναι πολλές.

## Βιβλιογραφία

1. Άθυρος Β, Αλεξανδρίδης Θ, Αλεξόπουλος Δ κα. Συμφωνία (consensus) ειδικών για την ορθολογική χορήγηση των αναστολέων της PCSK9. Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκληρώσεως, τόμος 6, συμπλήρωμα 2015
2. Άθυρος Β, Αλεξανδρίδης Θ, Αλεξόπουλος Δ κα. Συμφωνία (consensus) ειδικών για την ορθολογική χορήγηση των αναστολέων της PCSK9. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση, τόμος 57, τεύχος1. 2016
3. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. Eur Heart J

- 2016
4. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. J Clin Lipidol 2015
5. Balder JW, Scholtens S, Schie LM, et al. Adherence to national guidelines in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases in the Netherlands: The LifeLines cohort study. ISA 2015; May 24, 2015; Amsterdam the Netherlands
6. Stone N, Robinson J, Lichtenstein A, 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, published online November 12, 2013
7. Association between achieved low density lipoprotein levels and major adverse cardiac events in patients with stable ischemic heart disease taking statin treatment. JAMA. June 20 2016
8. Χρήστος Ντέλλος. Χοληστερόλη: Όσο πιο χαμηλά τόσο πιο καλά; Ενδείξεις και «αποδείξεις». Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση 2015
9. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement. Aetiology and Management. European Heart Journal. February 18, 2015
10. Strom BL, Schinnar R, Karlawish J, et al. Statin therapy and risk of acute memory impairment. JAMA Intern Med 2015; 175(8): 1399-1405