



**INNOWACYJNA
GOSPODARKA**
NARODOWA STRATEGIA SPÓJNOŚCI



UNIA EUROPEJSKA
EUROPEJSKI FUNDUSZ
ROZWOJU REGIONALNEGO



Krajowe Centrum Diagnostyki i Leczenia Hipercholesterolemii Rodzinnej
Projekt współfinansowany przez Unię Europejską z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego

Rodzinna hipercholesterolemia u dorosłych jako przykład kompleksowego leczenia miażdżycy

Andrzej Rynkiewicz

**Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii
Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie**

**Projekt współfinansowany przez Unię Europejską
z Europejskiego Funduszu Rozwoju Regionalnego**



**Make Early Diagnosis to
Prevent Early Death**
For people with inherited high cholesterol

A Non-profit World Wide Preventive Medicine Project



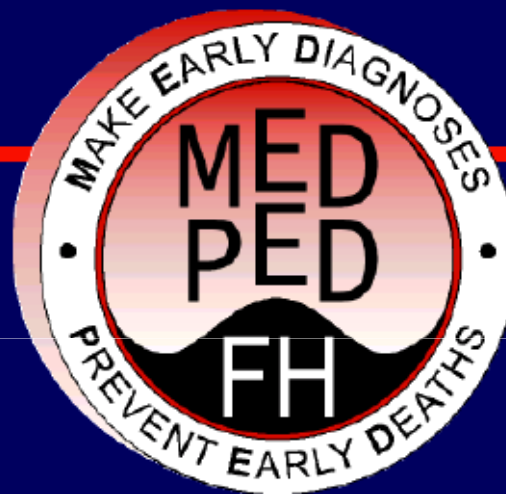
*Wczesne rozpoznanie
dla zapobieżenia
przedwczesnym zgonom*

www.medped.org

Roger R. Williams, M.D.

MEDPED

A humanitarian project to find and help persons
with familial hypercholesterolemia (FH)



FH is under-recognized and under-treated!

Web site: www.medped.org

Hipercholesterolemia rodzinna jest zbyt rzadko rozpoznawana i skutecznie leczona

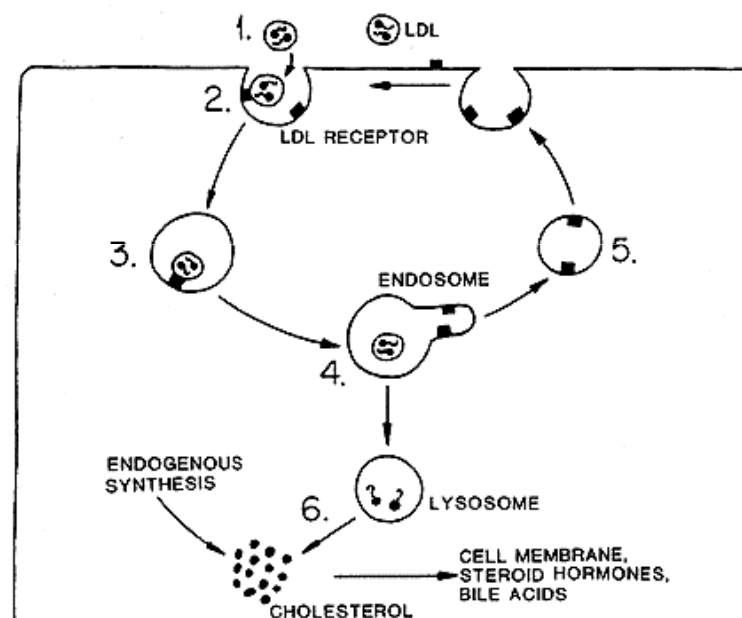
Molekularne podłoże hipercholesterolemii rodzinnej



Michael S. Brown



Joseph Goldstein



Hipercholesterolemia Rodzinna

OMIM #143890

✓ hipercholesterolemia, AD, typ IIA / FH

mutacje genu receptora LDL- ponad 1000

✓ hipercholesterolemia, AD, typ IIB / FDB

mutacje genu apolipoproteiny B-100

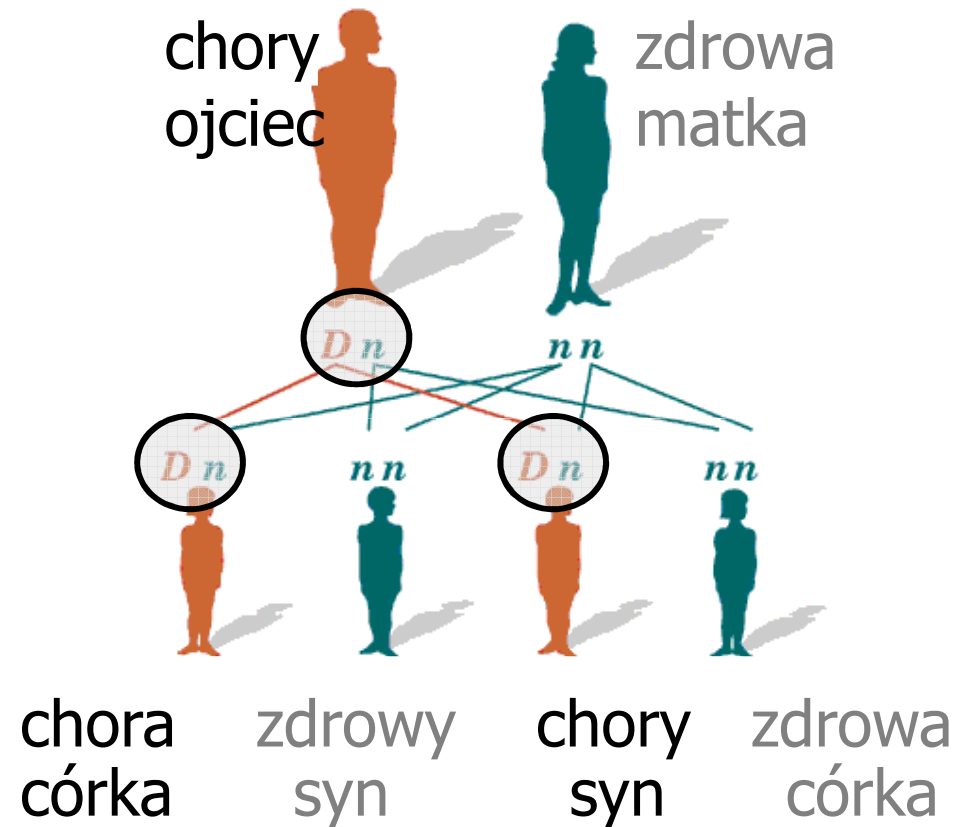
✓ hipercholesterolemia, AD, 3 / FH3

mutacje genu *PCSK9*

Hipercholesterolemia Rodzinna

- ✓ 10 milionów osób z FH na świecie,
- ✓ **80-150 tysięcy osób z FH w Polsce**
- ✓ **Heterozygoty FH 1:300-500, homozygoty FH 1:1 000 000**
- ✓ **Ryzyko zgonu u nieleczonych chorych z FH w 20-40 r.ż.
100-krotnie wyższe niż u zdrowych**
- ✓ 45% mężczyzn i 20% kobiet z FH doznaje ostrego incydentu wieńcowego przed 50 r.ż.
- ✓ Ryzyko zawału serca u heterozygot w wieku 50 lat wynosi około 50%

Hipercholesterolemia Rodzinna dziedziczona w sposób autosomalny dominujący



ryzyko urodzenia chorego dziecka: **50%**

Hipercholesterolemia Rodzinna

Wyzwania przyszłości

✓ Wyszukanie osób z FH

- a/ Badanie genetyczne (DNA)
czy rozpoznanie kliniczne?
- b/ Kto płaci?

✓ Pilność wyszukania osób z HF

- a/ dawniej głównie przypadki młodych osób z zawałem serca
- b/ wczesne rozpoznanie i agresywne leczenie
najskuteczniejszą prewencją

Hipercholesterolemia Rodzinna

FENOTYP

- ✓ podwyższony poziom cholesterolu LDL w surowicy krwi współistniejący z prawidłowymi poziomami HDL, VLDL i trójglicerydów
- ✓ zwiększona częstość powikłań związanych z przedwczesnym rozwojem miażdżycy, w tym choroby niedokrwiennej mięśnia sercowego
- ✓ złogi cholesterolu występujące pod postacią żółtaków lub rąbka rogówkowego

Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej (WHO)

WYWIAD RODZINNY:

- | | |
|--|-------|
| 1. Krewni I-ego stopnia z przedwczesną chorobą wieńcową lub naczyniową | 1 pkt |
| 2. Krewni I-ego stopnia z LDL powyżej 95-ego percentyla | 2 pkt |
| 3. Krewni I-ego stopnia z żółtakami i/lub rąbkiem rogówkowym | 2 pkt |
| 4. Dzieci i młodzież poniżej 18 roku życia z cholesterolem LDL powyżej 95-ego percentyla | 2 pkt |

WYWIAD:

- | | |
|---|-------|
| 1. Przedwczesna choroba wieńcowa | 2 pkt |
| 2. Przedwczesna choroba naczyń mózgowych lub obwodowych | 1 pkt |

BADANIE PRZEDMIOTOWE:

- | | |
|----------------------------------|-------|
| 1. Żółtaki ścięgien | 6 pkt |
| 2. Rąbek rogówkowy przed 45 r.ż. | 4 pkt |

Kryteria rozpoznawania hipercholesterolemii rodzinnej (WHO)

BADANIA LABORATORYJNE:

1. Cholesterol LDL	>8.5 mmol/l (325 mg/dl)	8 pkt
2. Cholesterol LDL	6.5-8.4 mmol/l (250-325 mg/dl)	5 pkt
3. Cholesterol LDL	5.0-6.4 mmol/l (193-250 mg/dl)	3 pkt
4. Cholesterol LDL	4.0-4.9 mmol/l (155-193 mg/dl)	1 pkt

BADANIE GENETYCZNE:

1. Mutacja genu receptora LDL	8 pkt
-------------------------------	-------

ROZPOZNANIE FH

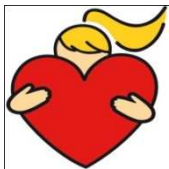
Pewe	> 8 pkt
Wysoce prawdopodobne	6-8 pkt
Prawdopodobne	3-5 pkt
Nie potwierdzone	<3 pkt

Wytyczne NICE 2008

**Cholesterol całkowity >300 mg/dl
lub LDL>190 mg/dl
(7,5 mmol/l)**

**oraz przedwczesna choroba wieńcowa
w wywiadzie lub w rodzinie**

HIPERCHOLESTEROLEMIA RODZINNA?

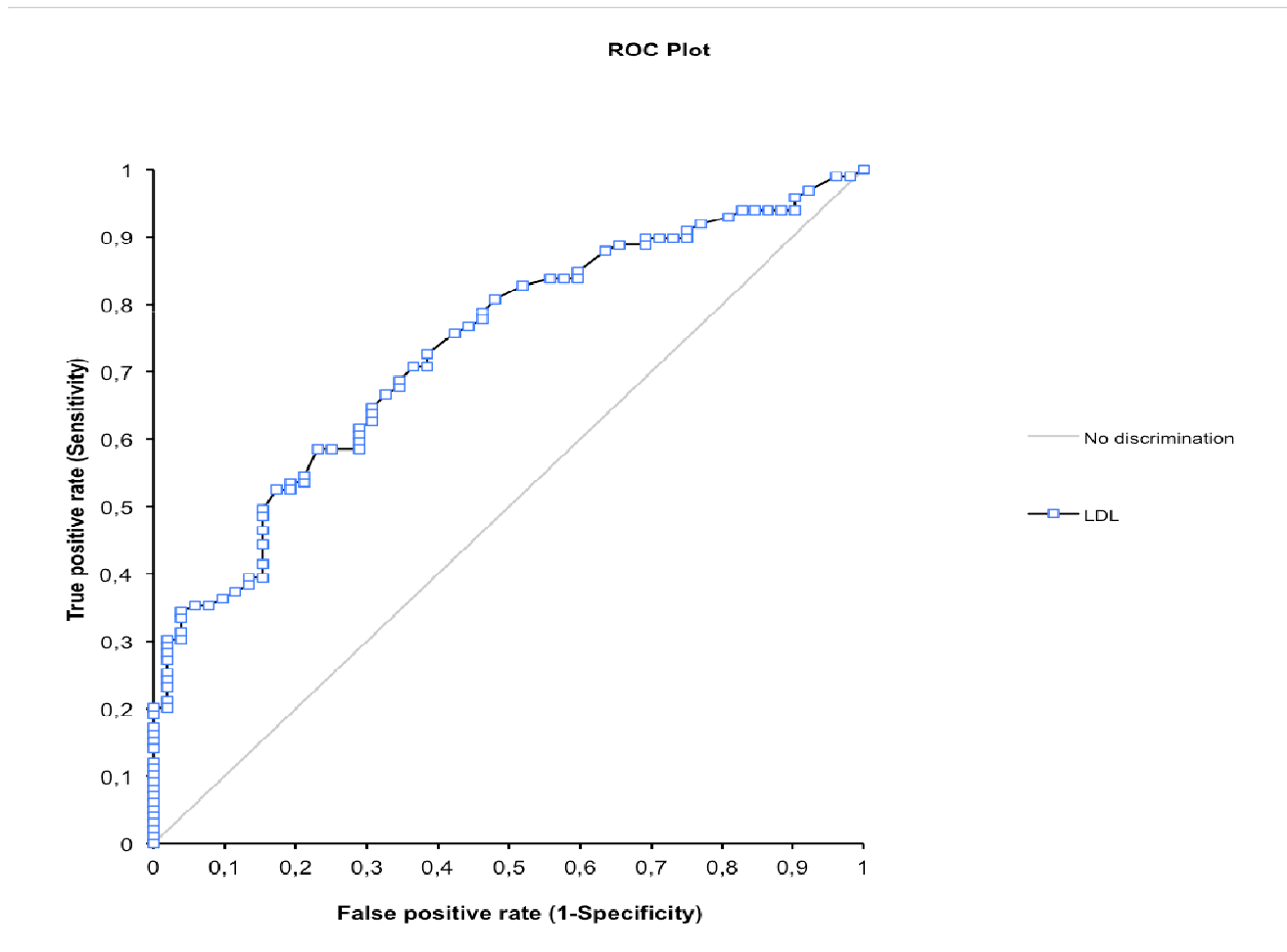


Wykluczyć hipercholesterolemię wtórną

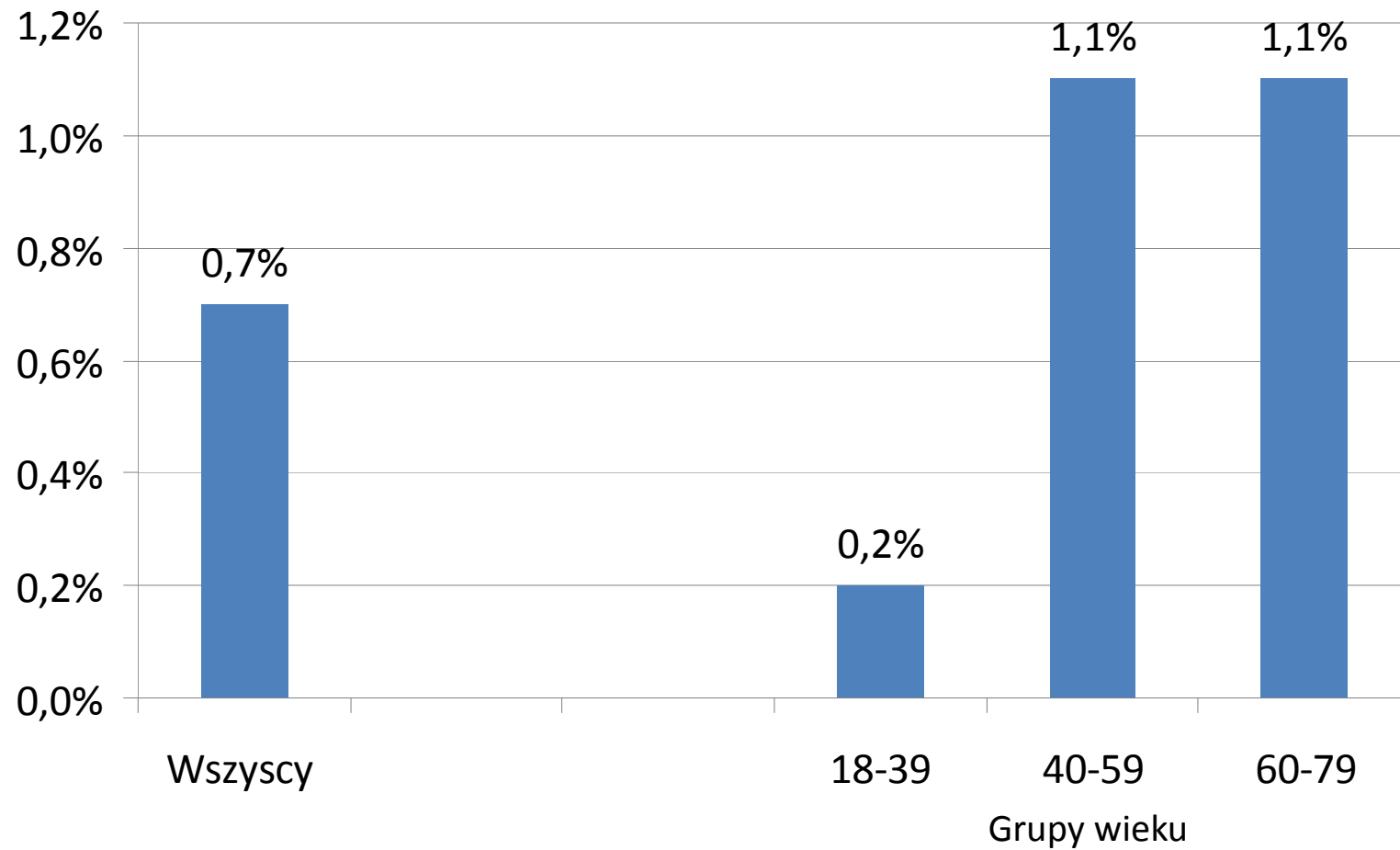
Parametry ilościowe badanych pacjentów zależnie od wyniku analizy DNA w kierunku FH

Mutacja LDLR lub APOB			P
Parametr/grupa badana	Obecna mutacja <i>LDLR lub APOB</i>	Brak mutacji <i>LDLR lub APOB</i>	
LDL-C mg/dl	280± 71	232± 33	<0,05
CH-C mg/dl	364±76	321±41	<0,05
HDL-C mg/dl	57±16	58±13	NS
TG mg/dl	140±62	161±74	NS
wiek	46±15	52±10	<0,05
ilość punktów	8±2,4	6±1,7	<0,05

Prezyktor obecności mutacji LDLR lub APOB u pacjentów z FH optymalny punkt odcięcia dla LDL-C -240 mg/dl (czułość 67% i specyficzność 67% , $p < 0.05$, AUC= 0,73)



Cholesterol całkowity $\geq 320\text{mg/dl}$



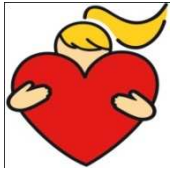
Najskuteczniejsza prewencja pierwotna

- 1. Identyfikacja mutacji u probanta (index case)**
- 2. Identyfikacja nosicieli mutacji wśród dzieci i krewnych**
- 3. Objęcie kompleksową opieką i leczeniem
prewencyjnym nosicieli mutacji**

Hipercholesterolemia Rodzinna

diagnostyka molekularna

- ✓ Proband – badania molekularne sekwencji kodującej *LDLR* oraz fragmentu eksonu 26 genu *APOB* (*negatywny wynik – poszukiwanie mutacji PCSK9*)
- ✓ Członek rodziny – identyfikacja mutacji genu *LDLR* i/lub *APOB* znalezionej u probanda

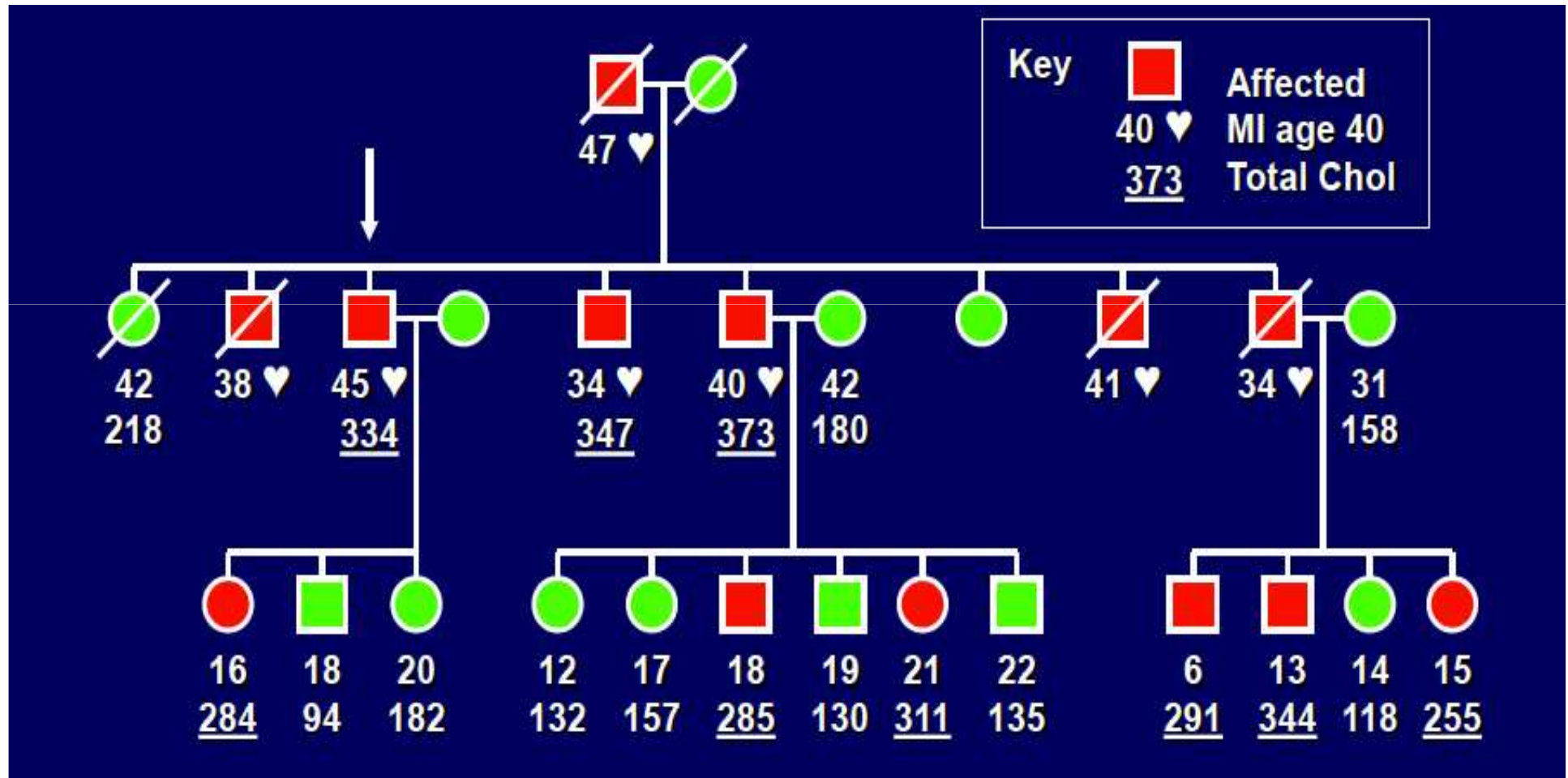


Metodyka „cascade screening„

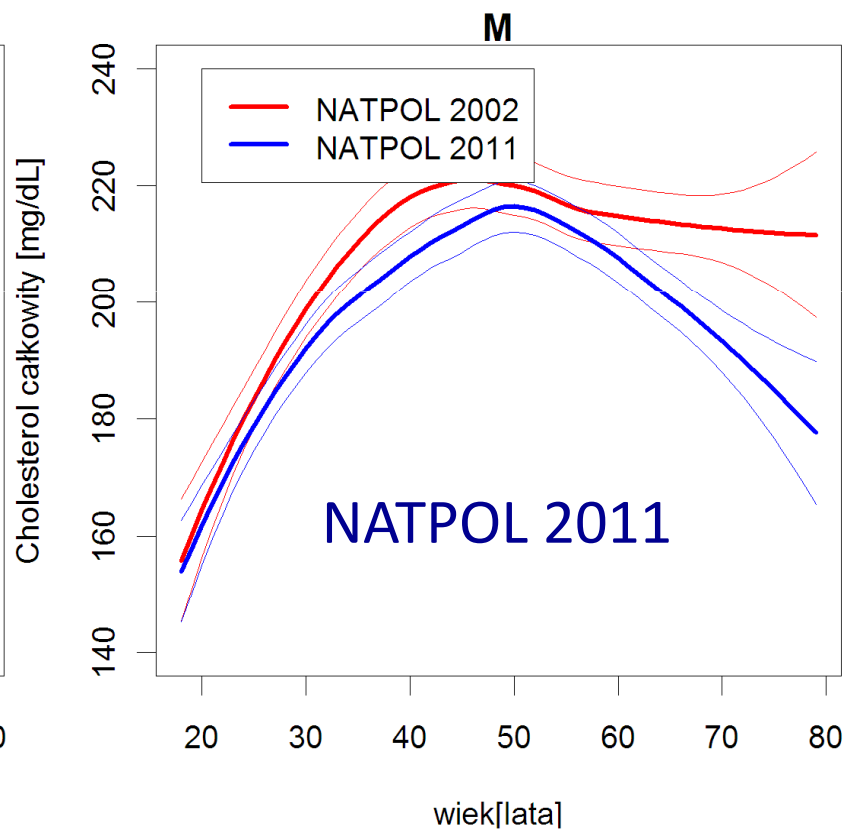
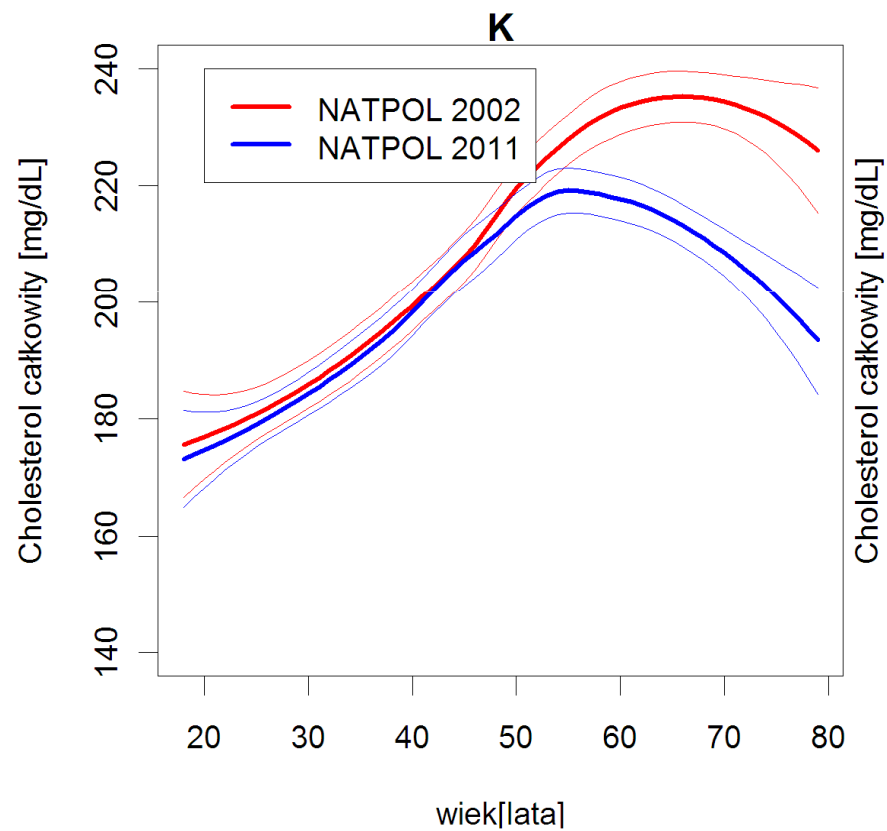
- Kliniczna diagnoza FH –analiza DNA u probanta
- Drzewo rodowodowe
- Identyfikacja krewnych, którym w pierwszej kolejności należy zaproponować diagnostykę w kierunku FH
- Kontakt z krewnymi przez probanta (list do krewnego i jego lekarza rodzinnego)
- Krewni: wizyta w Poradni wraz z lipidogramem i pobraniem DNA (krew) lub w wyjątkowych sytuacjach wypełnienie ankiety i pobranie wymazu z policzka w domu
- Znane przypadki potwierdzenia mutacji przy normalnym poziomie LDL-C u dzieci i młodych dorosłych

Hipercholesterolemia Rodzinna

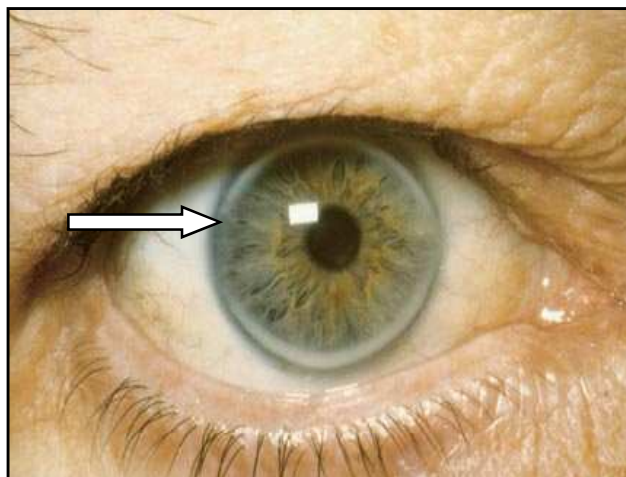
Drzewo rodzinne



Zmiana stężenia cholesterolu z wiekiem



Hipercholesterolemia Rodzinna złogi cholesterolu



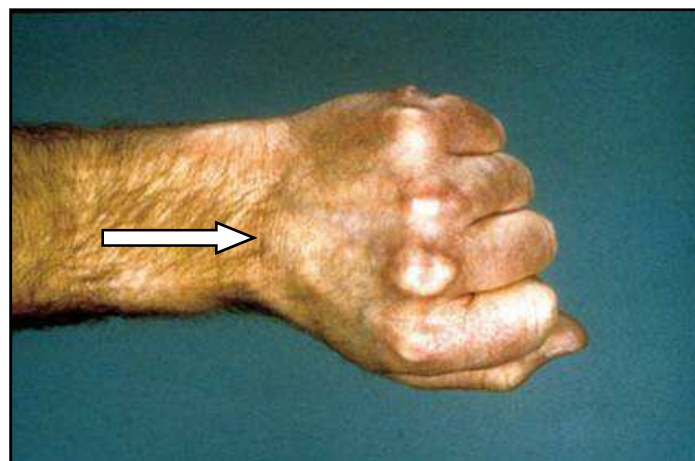
Rąbek rogówkowy



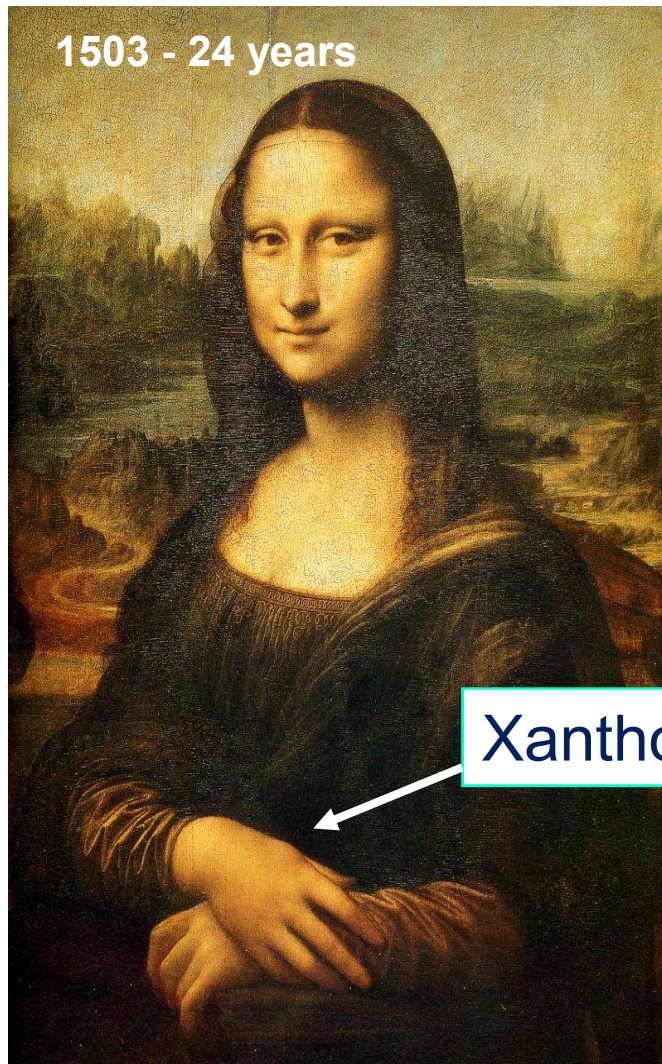
Żółtaki powiek



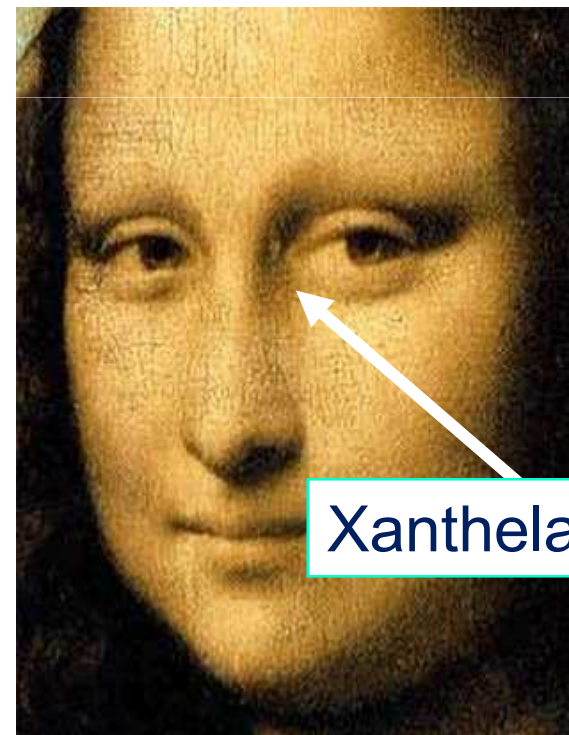
Żółtaki ścięgien



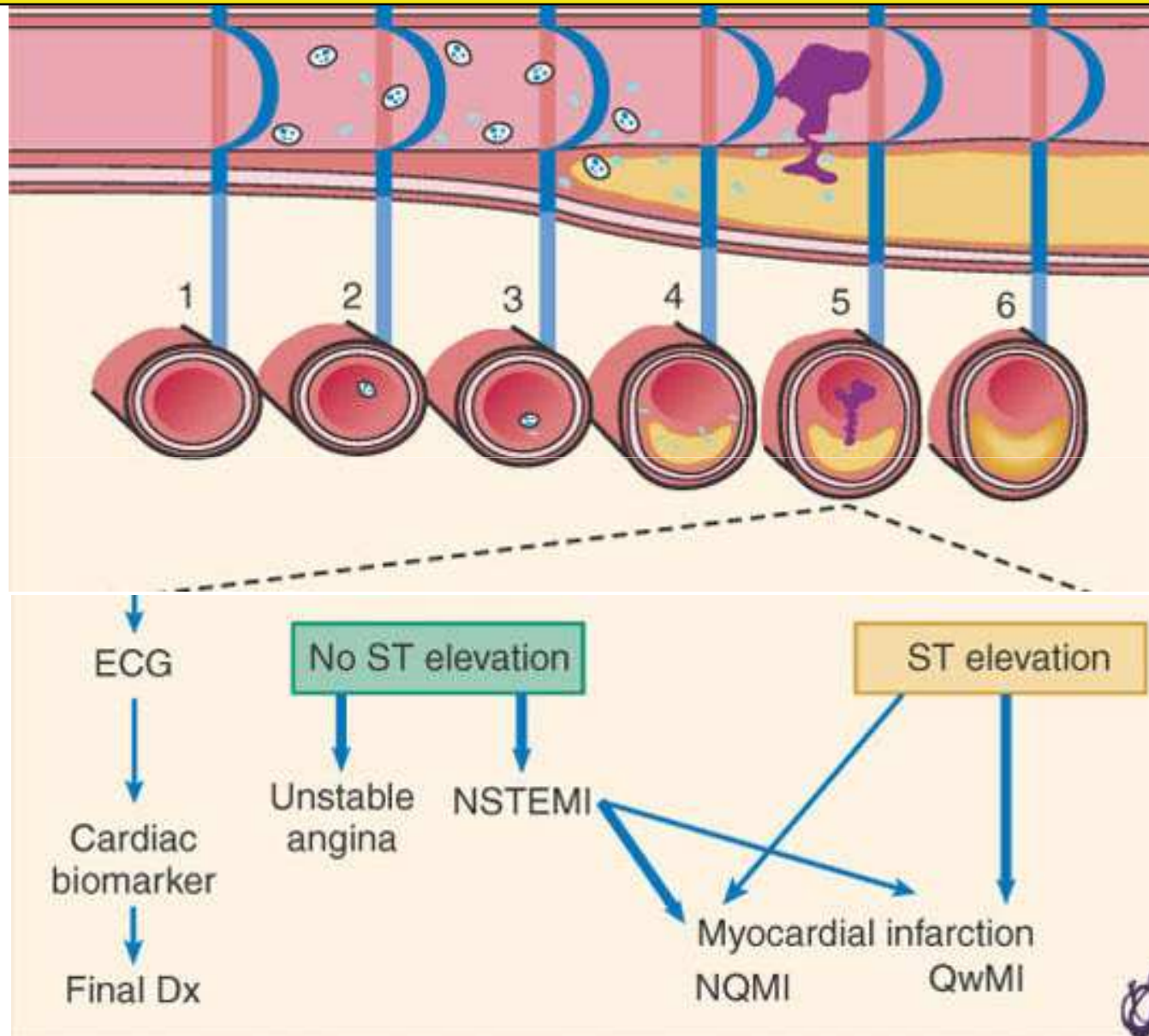
Hipercholesterolemia Rodzinna Choroba Mony Lizy?



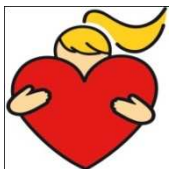
Madonna Lisa Maria di Gherardini
Urodzona we Florencji 1479
Zmarła w 1526 w wieku 37 lat



Historia naturalna choroby wieńcowej

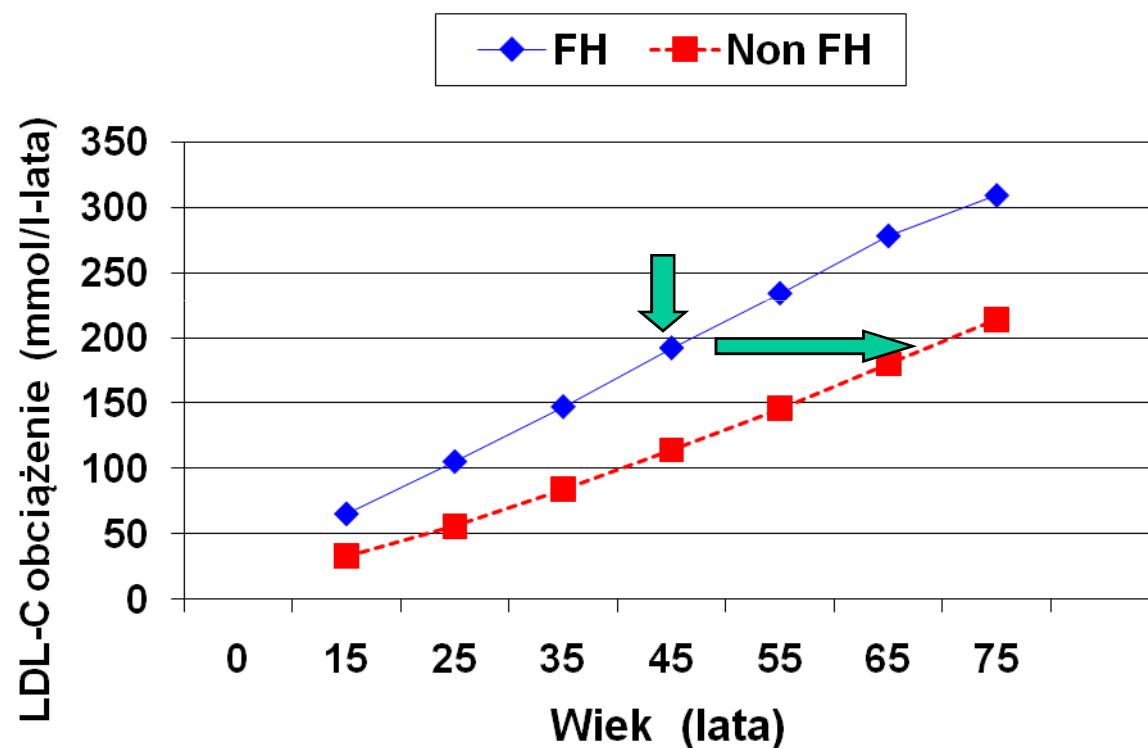


(Modified with permission from Libby P: *Circulation* 104:365, 2001; Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E: *Lancet* 358:1533, 2001;



Ekspozycja na LDL-C w FH

Pacjent z FH ma wysoki LDL-C od urodzenia



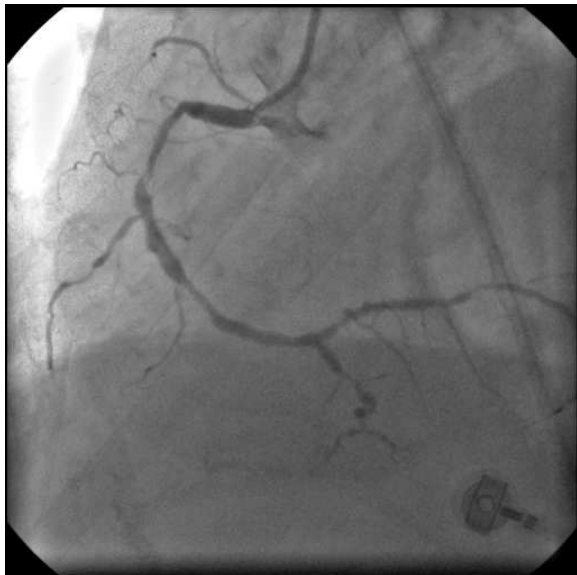
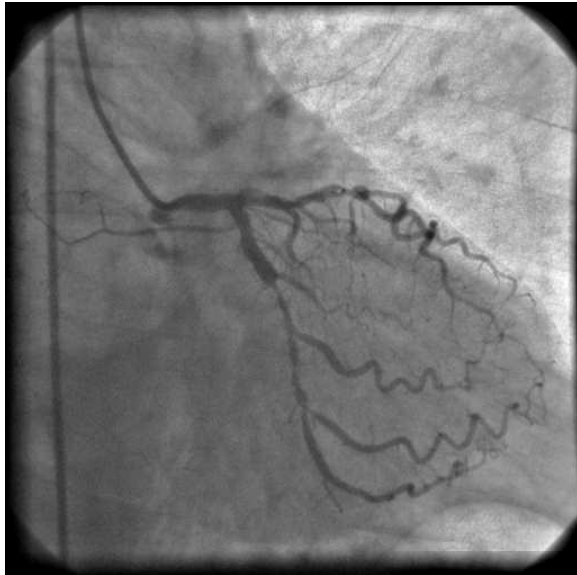
LDL - obciążenie =
LDL-C poziom x
Lata ekspozycji

Ekspozycja na LDL-C
jest jak paczkołata u
palacza tytoniu

Starr et al 2008

Do 45 rż pacjent z FH doznaje ekspozycji na LDL-C
podobnej jak 70 latek bez FH
Co uzasadnia konieczność agresywnego leczenia hypolipemizującego

Historia naturalna choroby wieńcowej w FH



Wiek (lata)	♂ % CHD	♀ % CHD
<30	5	0
30-39	22	2
40-49	48	7
50-59	80	51
60-69	100	75

Slack, Lancet.1969;1380-2

Wykluczenie przyczyn wtórnej hipercholesterolemii

- ✓ cukrzyca
- ✓ niedoczynność tarczycy
- ✓ niewydolność nerek
- ✓ choroby wątroby
- ✓ leki (progestageny, sterydy anaboliczne, glukokortykosterydy, inhibitory proteazy w HIV)

Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej

- ✓ Modyfikacja stylu życia
- ✓ Farmakoterapia hipolipemizująca
- ✓ Afereza cholesterolu LDL
- ✓ Przeszczepienie wątroby
- ✓ Terapia genowa

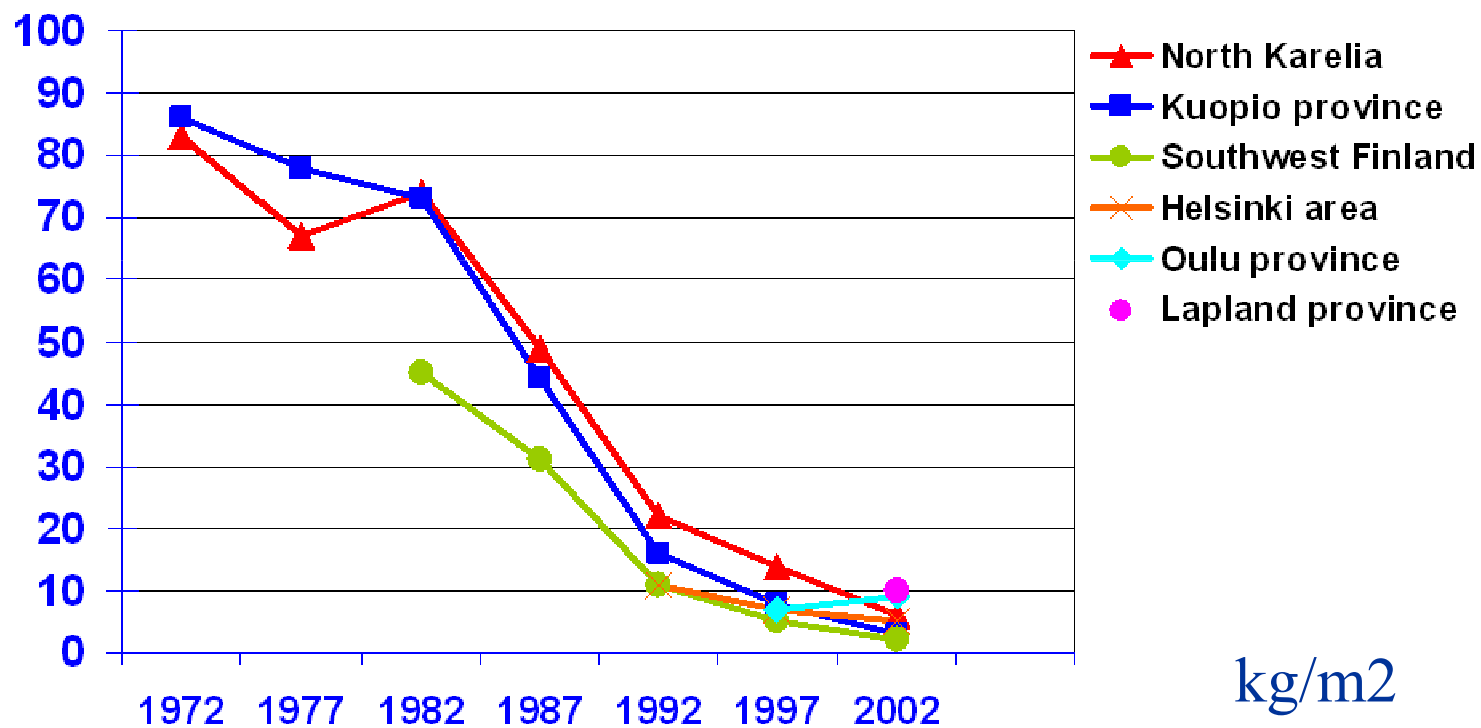
Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej

modyfikacja stylu życia

- ✓ modyfikacja diety (tłuszcze nasycone)
- ✓ redukcja masy ciała
- ✓ zwiększenie aktywności fizycznej
- ✓ zaprzestanie palenia papierosów

Smarowanie chleba masłem

(mężczyźni, wiek 30-59 lat) Finlandia



kg/m²

Leczenie hipercholesterolemii rodzinnej

leczenie farmakologiczne

- ✓ **Inhibitory reduktazy HMG-Co A (statyny)**
- ✓ **Ezetimib (selektywny inhibitor wchłaniania cholesterolu)**
- ✓ **Leki przerywające krążenie kwasów żółciowych (żywice)**
- ✓ **Kwas nikotynowy**
- ✓ **Nowe klasy leków**

Zalecenia ESC/EAS dotyczące wykrywania i leczenia FH

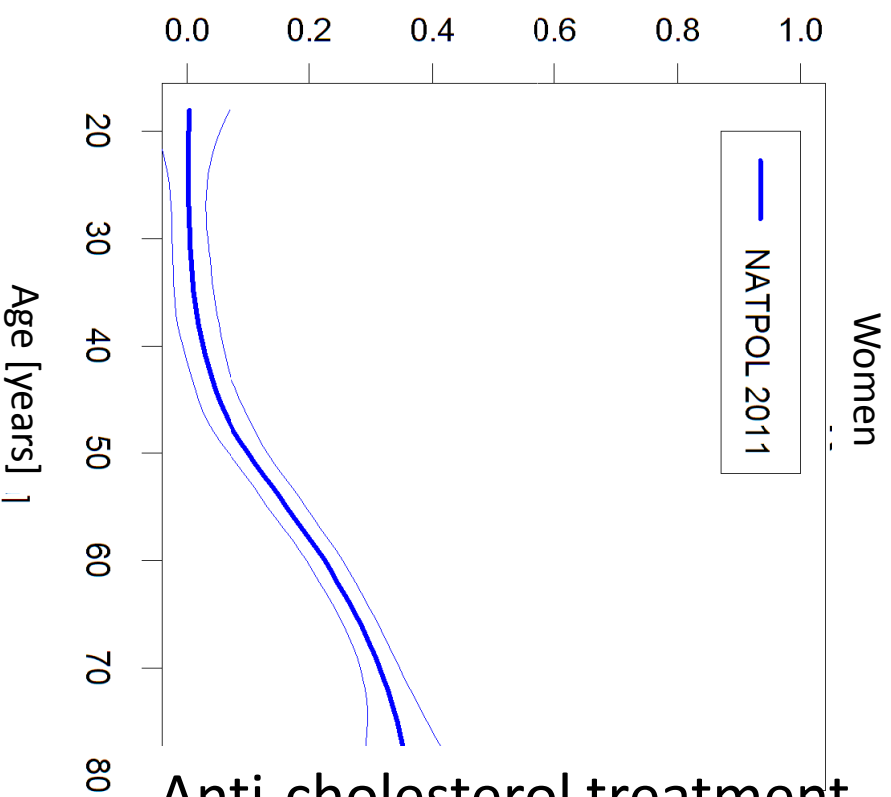
W HeFH zaleca się **stosowanie dużych dawek statyn**, a jeśli jest to uzasadnione **w skojarzeniu z inhibitorami wchłaniania cholesterolu i/lub lekami wiążącymi kwasy żółciowe**

**Cel leczenia LDL-C dla osób o dużym ryzyku <100 mg/dl
a dla osób z bardzo dużym ryzykiem <70 mg/dl**

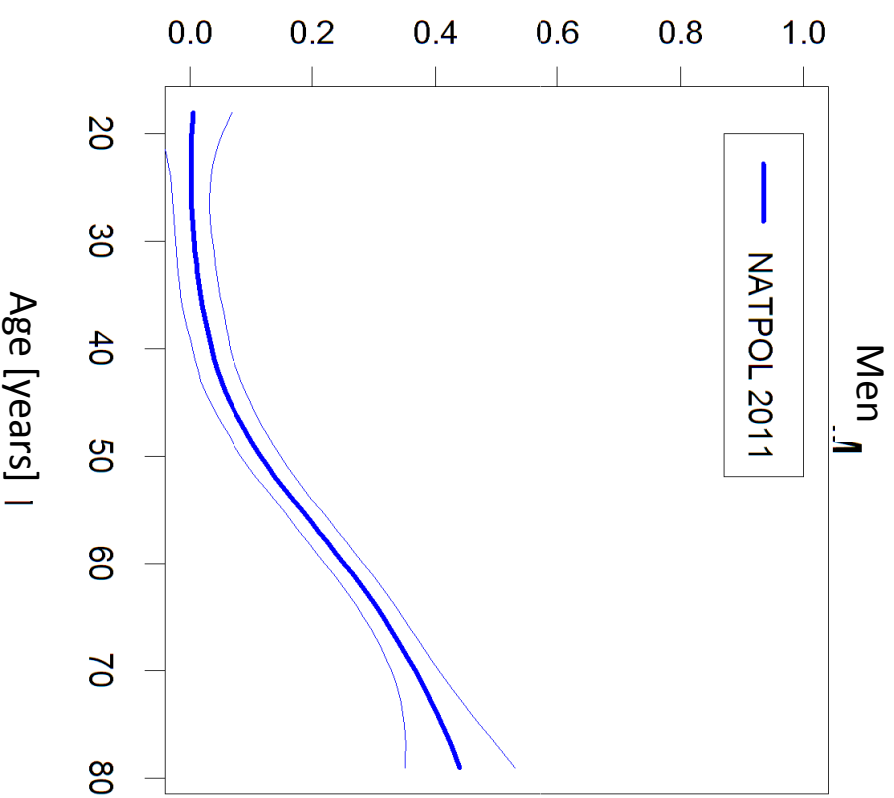
Jeśli nie można osiągnąć wartości docelowych, **powinno się osiągnąć maksymalną redukcję LDL-C (min. 50%) przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia skojarzonego w tolerowanych dawkach**

Leczenie hipolipemizujące – wiek

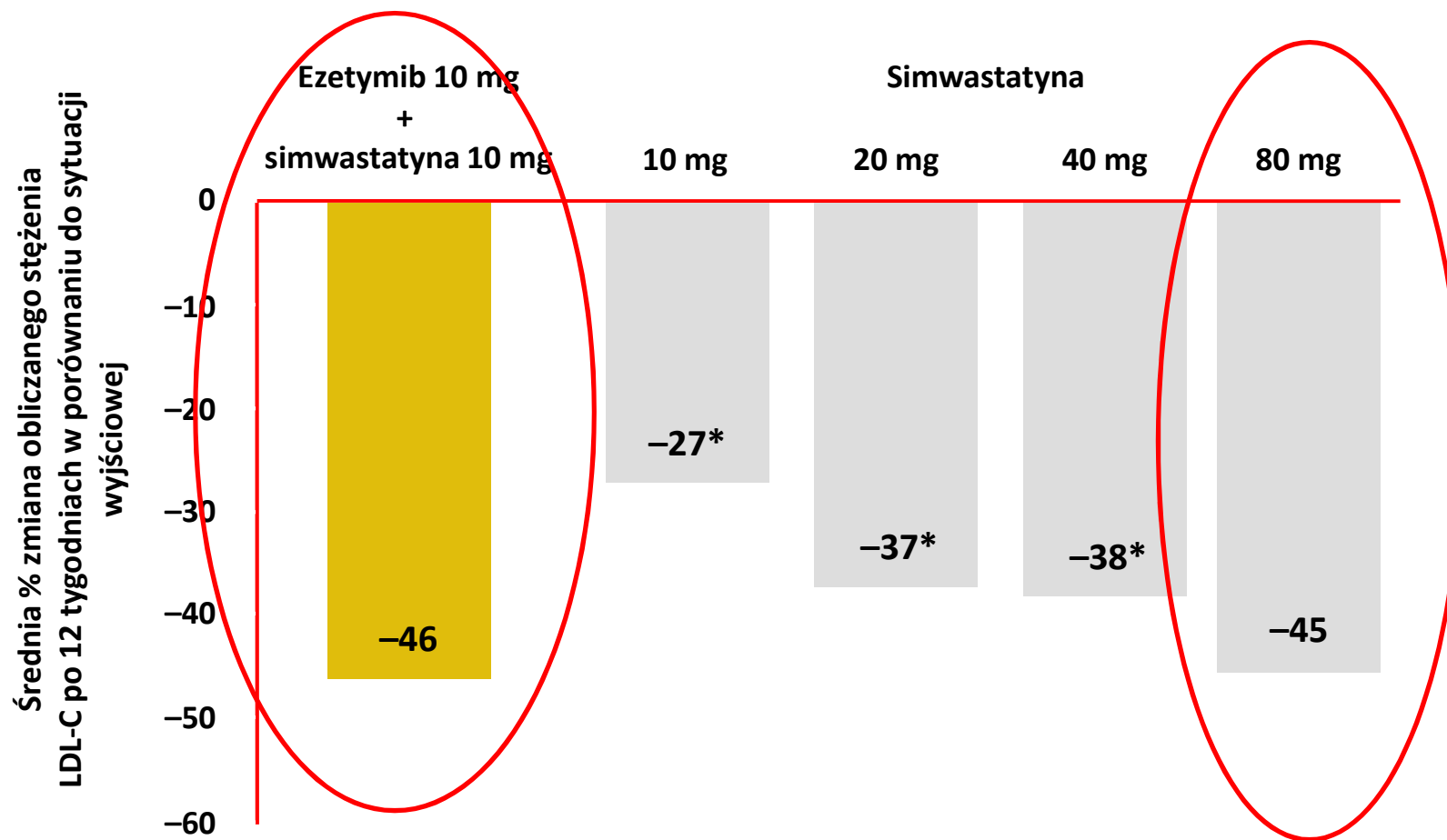
Anti-cholesterol treatment Przyjmowanie leków hipolipemizujących



Anti-cholesterol treatment Przyjmowanie leków hipolipemizujących



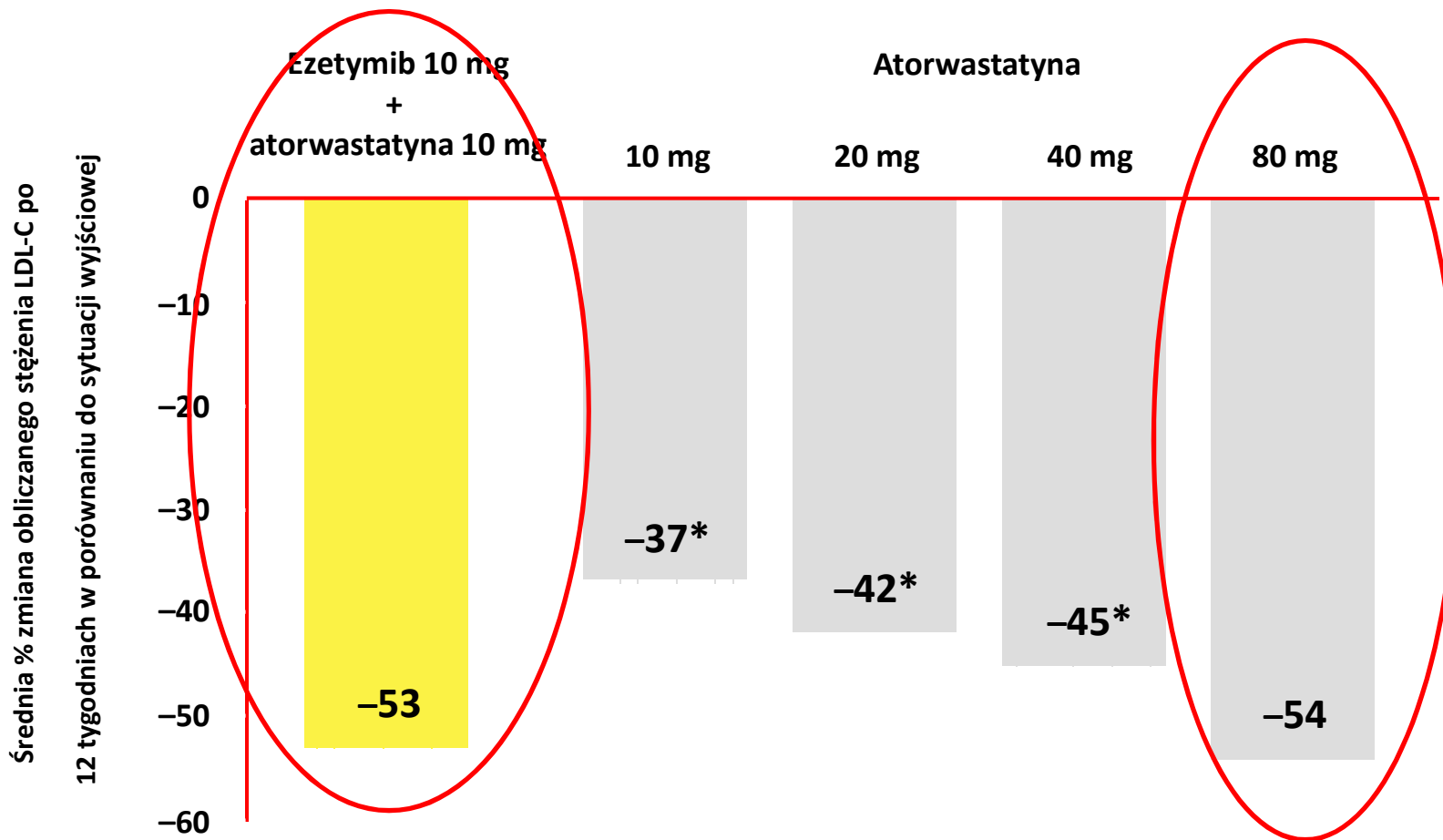
Leczenie skojarzone ezetymibem i simwastatyną: skuteczność w odniesieniu do LDL-C



* $p < 0,01$ leczenie skojarzone w porównaniu ze statyną w monoterapii

Za Davidson MH i wsp. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-2134.

Leczenie skojarzone ezetymibem i atorwastatyną: skuteczność w odniesieniu do LDL-C



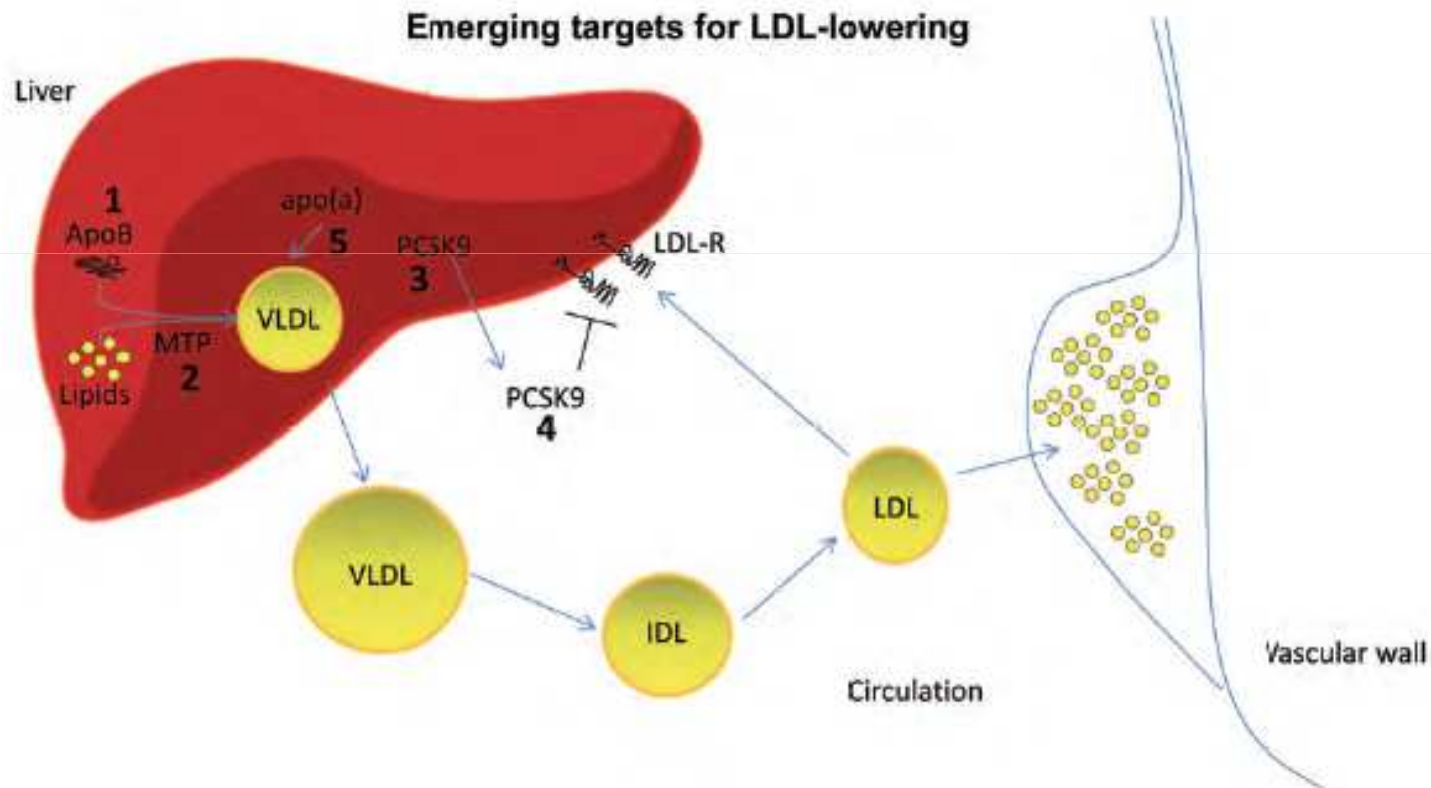
* $p < 0,01$ leczenie skojarzone w porównaniu ze statyną w monoterapii

Za Ballantyne CM i wsp. *Circulation* 2003;107:2409-2415.

Nowe możliwości nowe klasy leków

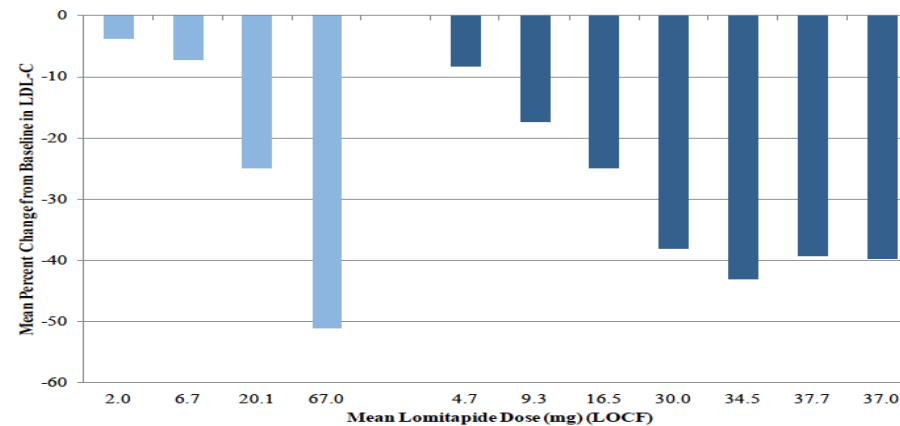
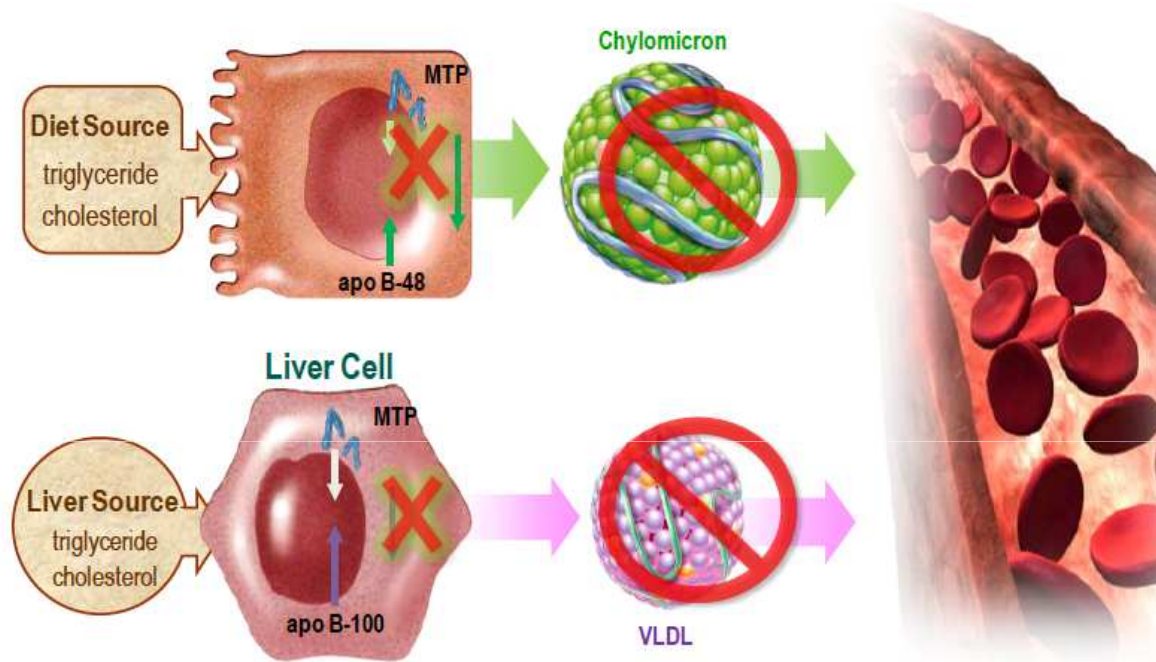
- ✓ Przeciwciała monoklonalne PCSK9
- ✓ Lomitapide, inhibitor MTP (Microsomal Triglyceride Transfer Protein) (FDA HoFH +)
- ✓ Mipomersen (podawany w iniekcji podskórnej), apoB antysensowny oligonukleotyd blokujący syntezę apoB
- ✓ (FDA HoFH +)

Nowe cele terapii farmakologicznej



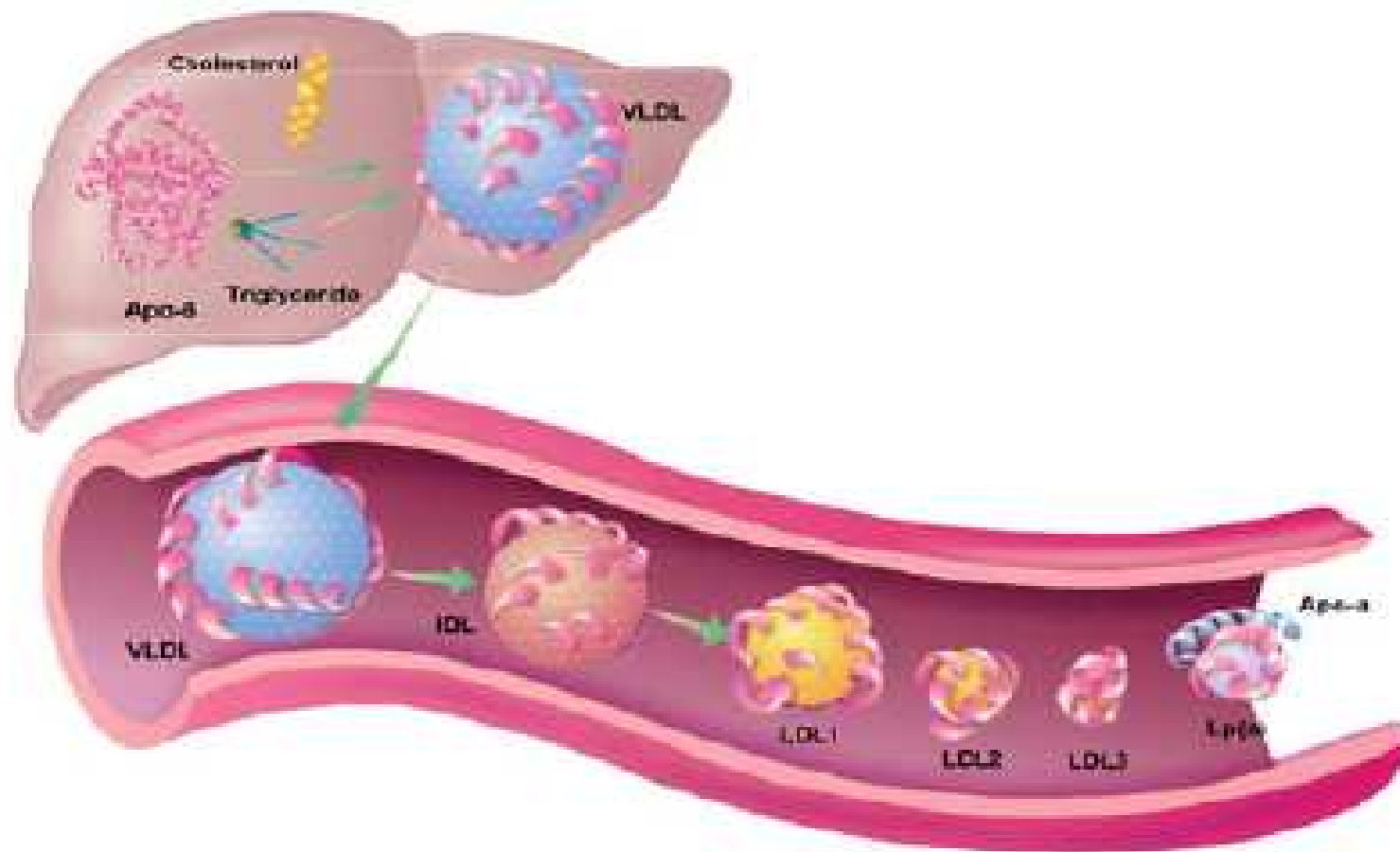
Lomitapide – inhibitor MTP

Microsomal Triglyceride Transfer Protein

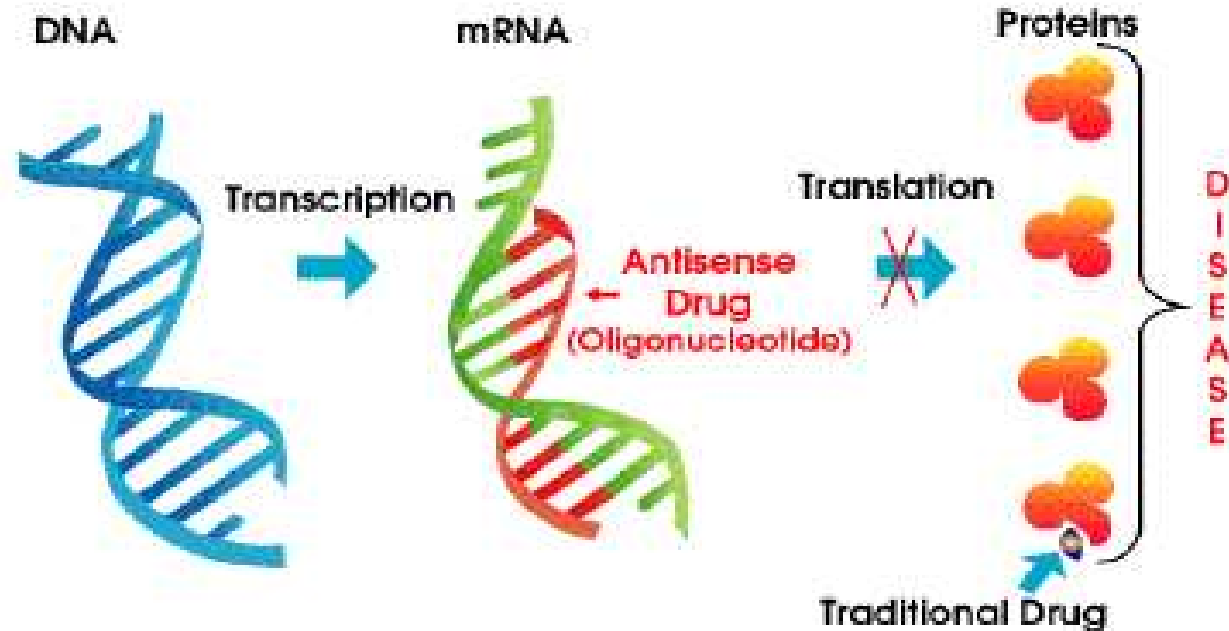
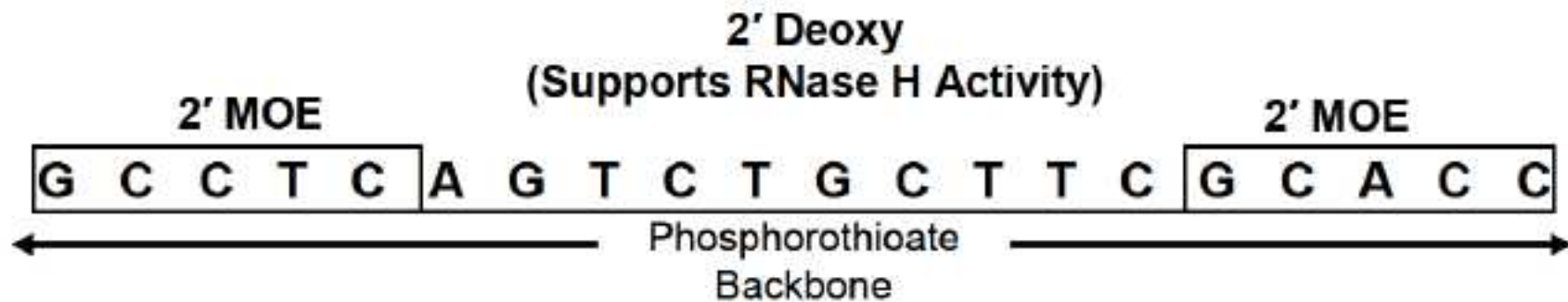


HoFH
Dawka
Skuteczność %

Mipomersen (podawany w iniekcji podskórnej), apoB antysensowny oligonukleotyd blokujący syntezę apoB



Mipomersen (podawany w iniekcji podskórnej), apoB antysensowny oligonukleotyd blokujący syntezę apoB

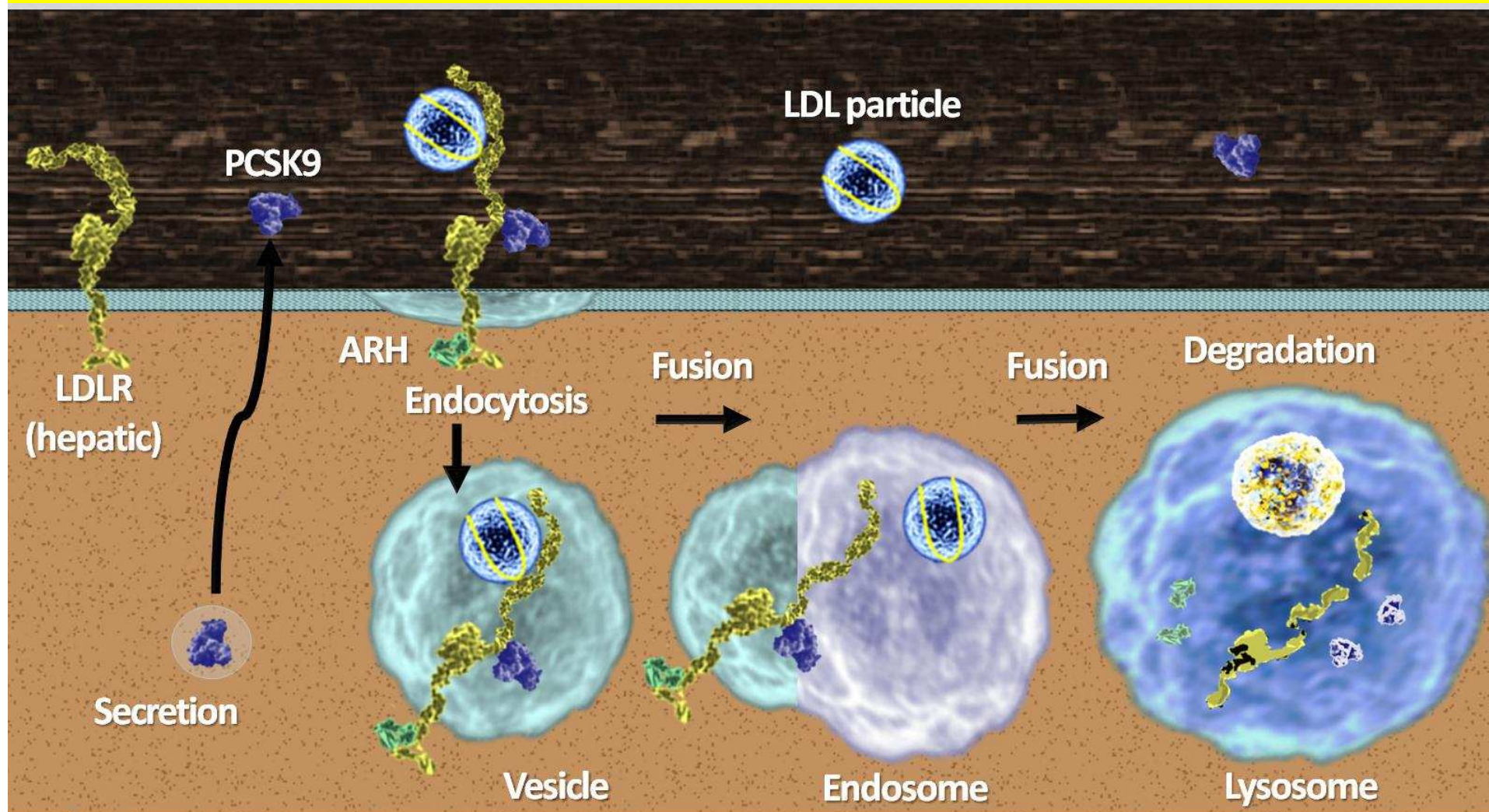


Mipomersen (podawany w iniekcji podskórnej), apoB antysensowny oligonukleotyd blokujący syntezę apoB

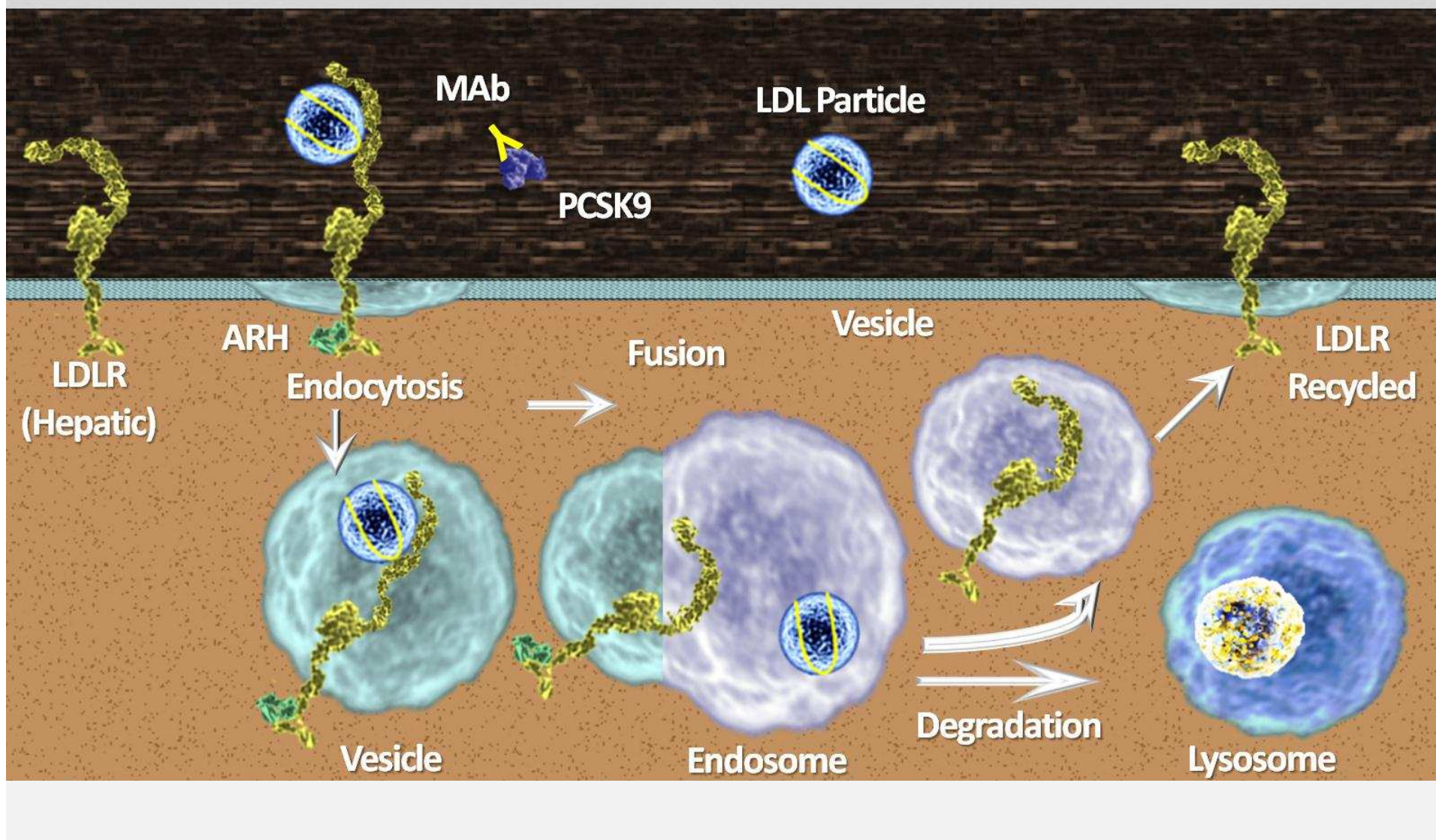
Table 1 Effect of apolipoprotein B silencing by mipomersen therapy (200 mg/weekly) on low-density lipoprotein-cholesterol levels (for details see Visser *et al.*⁴)

Patient population	Trial phase	Conventional lipid-lowering therapy	Duration of treatment (weeks)	Baseline LDL-C levels (mg/dL)	Change in LDL-C, %
Heterozygous FH	II	Y	6	207	-21
Heterozygous FH	II	Y	13	155	-22
High-CV risk statin-intolerant patients	II	N	26	244	-47
LDL-C \geq 130 mg/dL	II	N	13	171	-45
Homozygous FH	III	Y	26	439	-25
Heterozygous FH (with CAD)	III	Y	26	153	-28
Severe hypercholesterolaemia	III	Y	26	276	-36
High CV risk	III	Y	26	123	-37

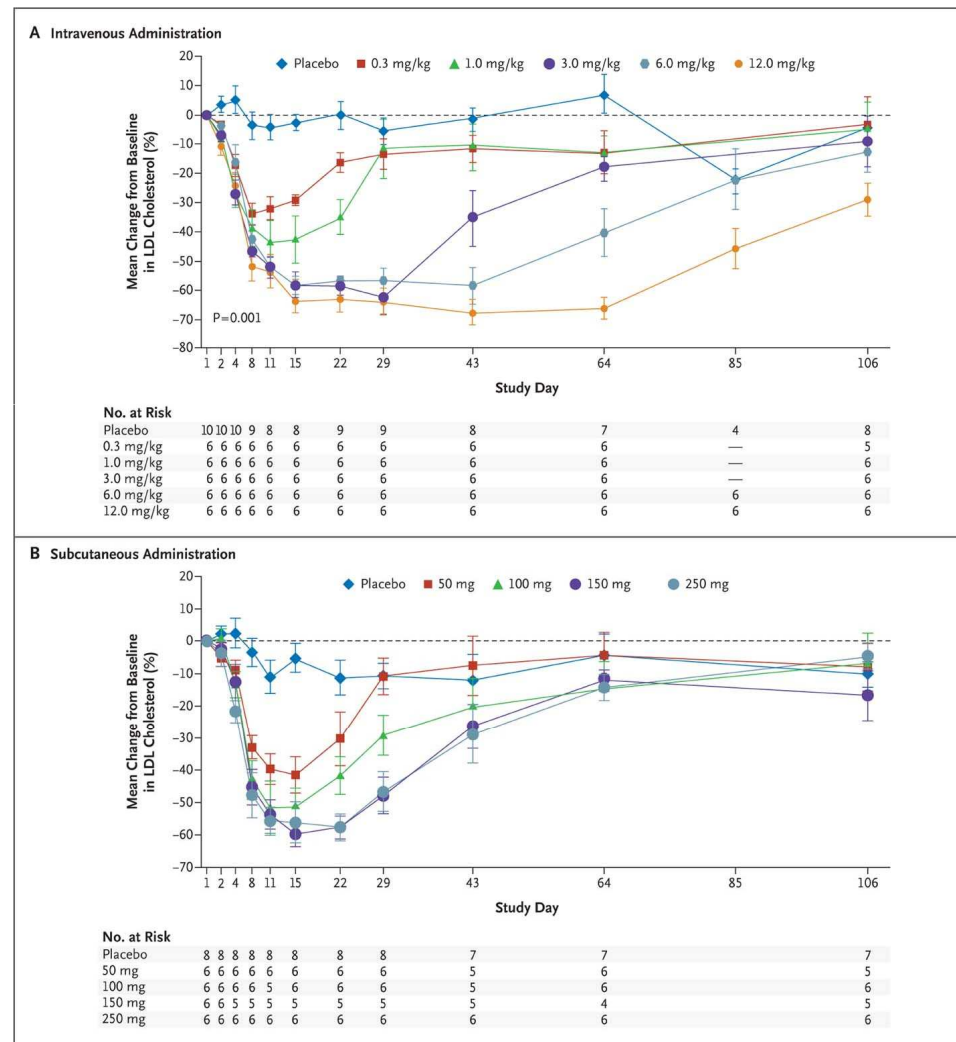
Proteinaza serynowa PCSK9 reguluje ilość receptorów dla LDL poprzez tempo ich degradacji



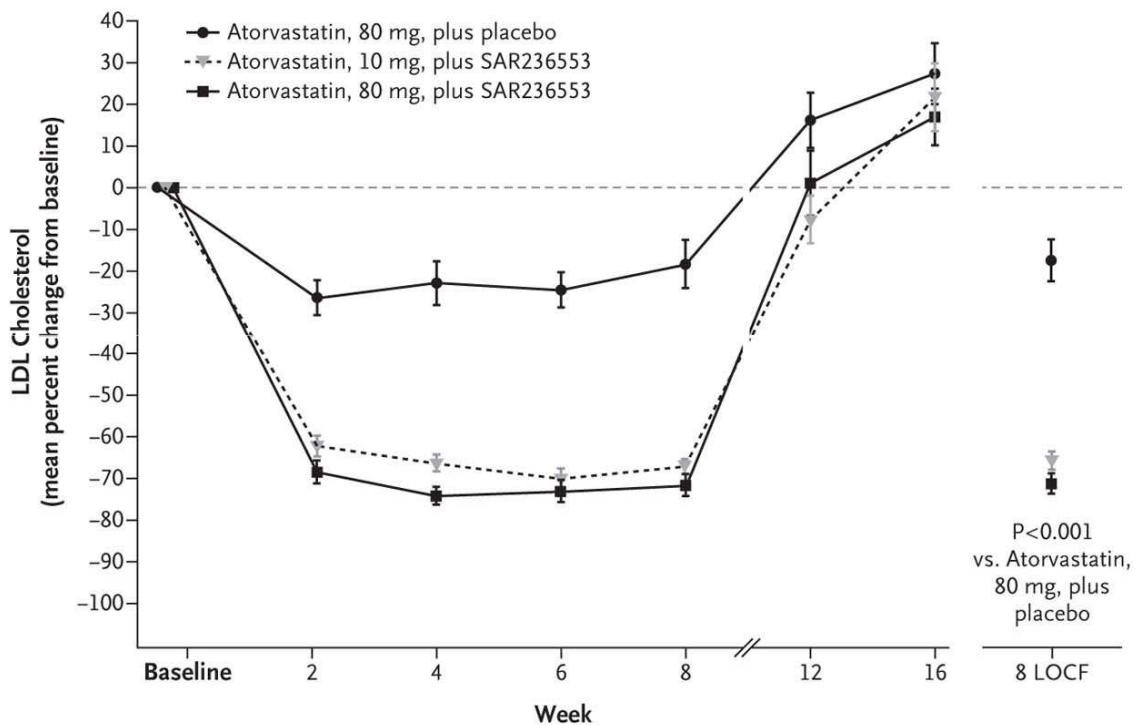
Proteinaza serynowa PCSK9 reguluje ilość receptorów dla LDL poprzez tempo ich degradacji



Przeciwciała monoklonalne PCSK9 badania I fazy u zdrowych ochotników (REGN727)



Skuteczność przeciwciał PCSK9 w skojarzeniu z atorwastatyną (10mi 80 mg) w terapii FH



No. of Patients

Atorvastatin, 80 mg, plus placebo	29	29	27	25	24	25	21	29
Atorvastatin, 10 mg, plus SAR236553	29	29	26	26	27	27	24	29
Atorvastatin, 80 mg, plus SAR236553	30	29	28	28	28	27	27	30

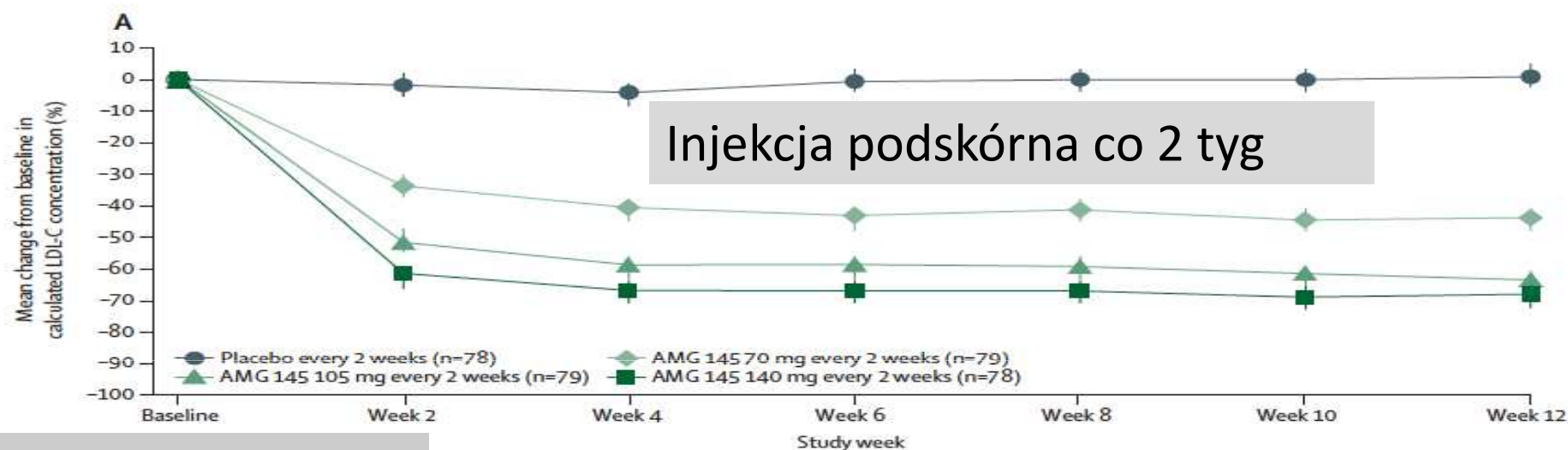
Redukcja %
stężenia

17,3%

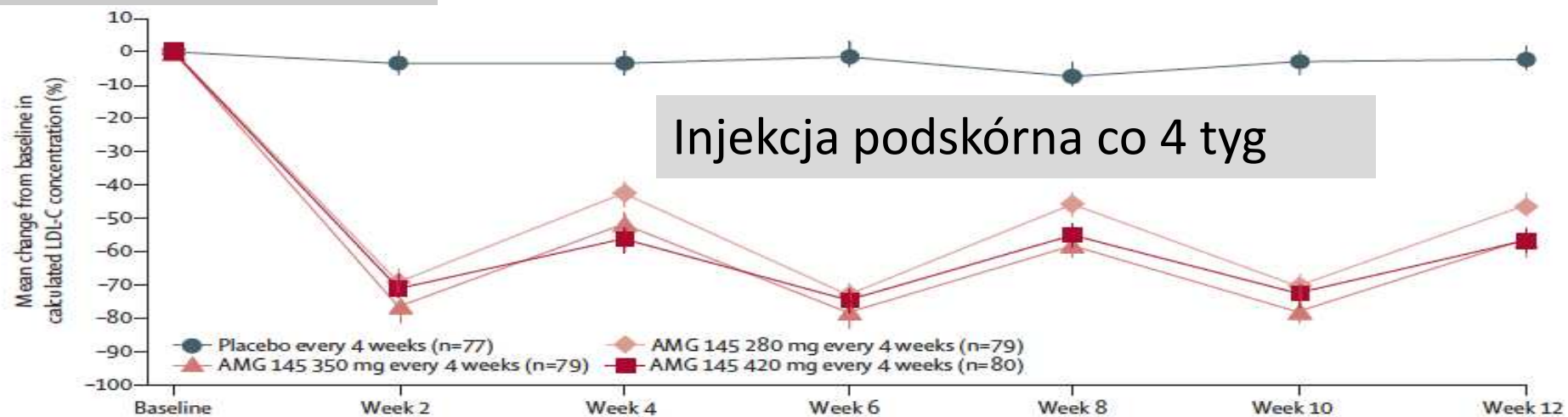
66,2% !!!

73,2% !!!

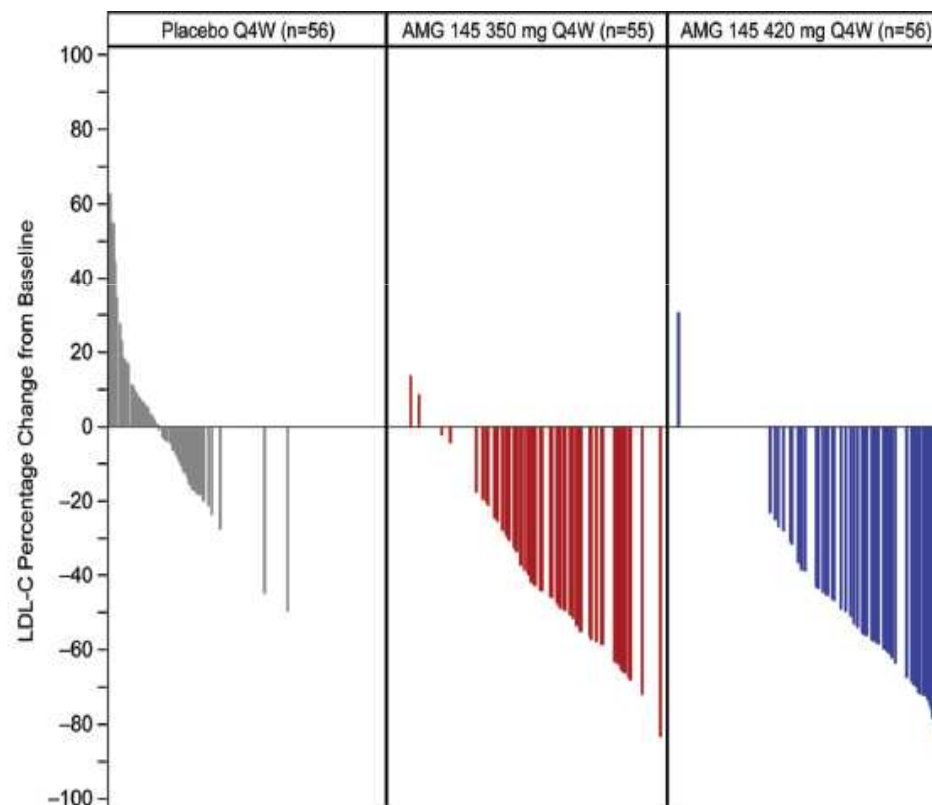
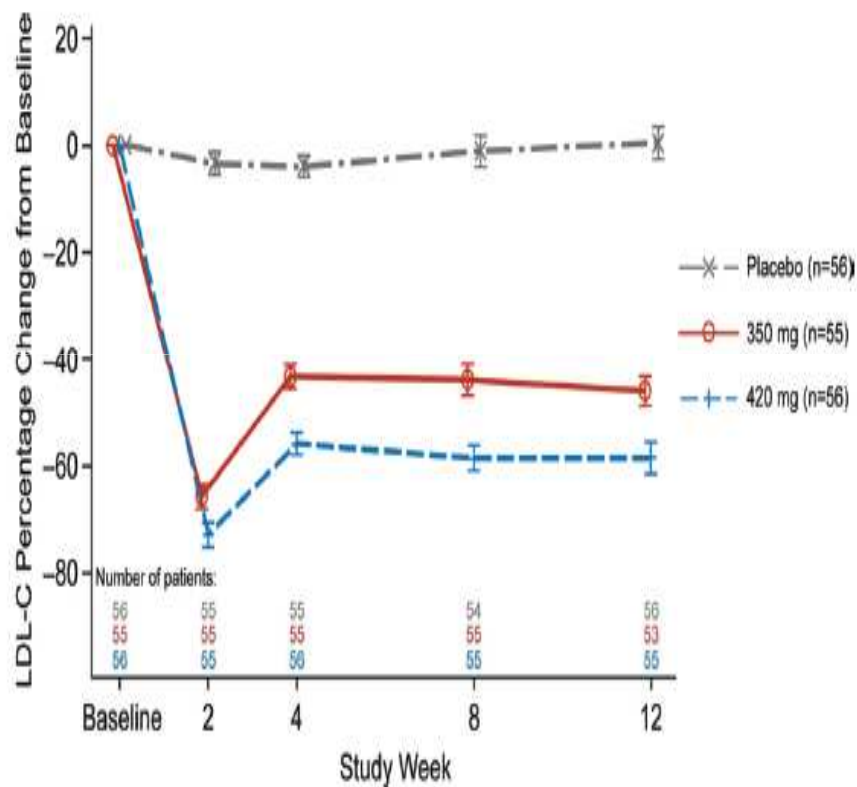
Skuteczność hamowania PCSK9 (AMG145) u pacjentów leczonych statyną z/bez ezetimibu



LAPLACE Lancet 2012

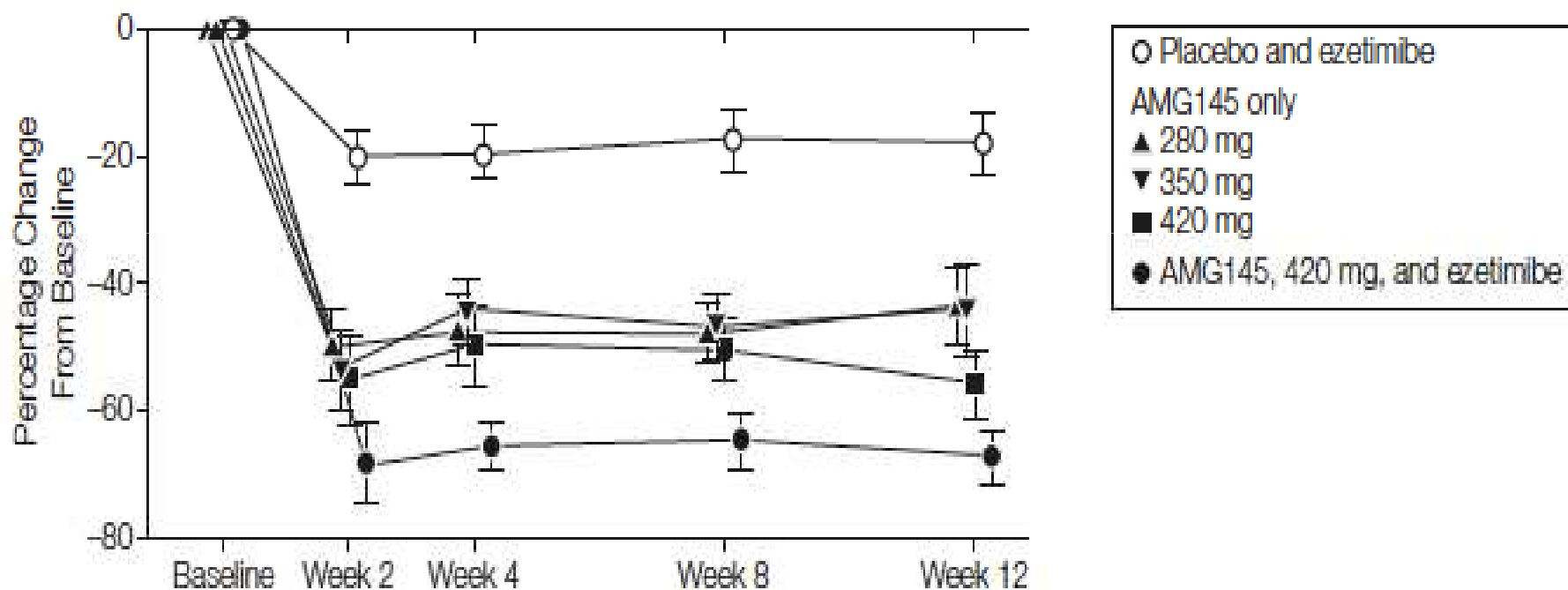


Skuteczność hamowania PCSK9 (AMG145) u pacjentów z HeFH leczonych statyną z/bez ezetimibu



Skuteczność hamowania PCSK9 (AMG145)

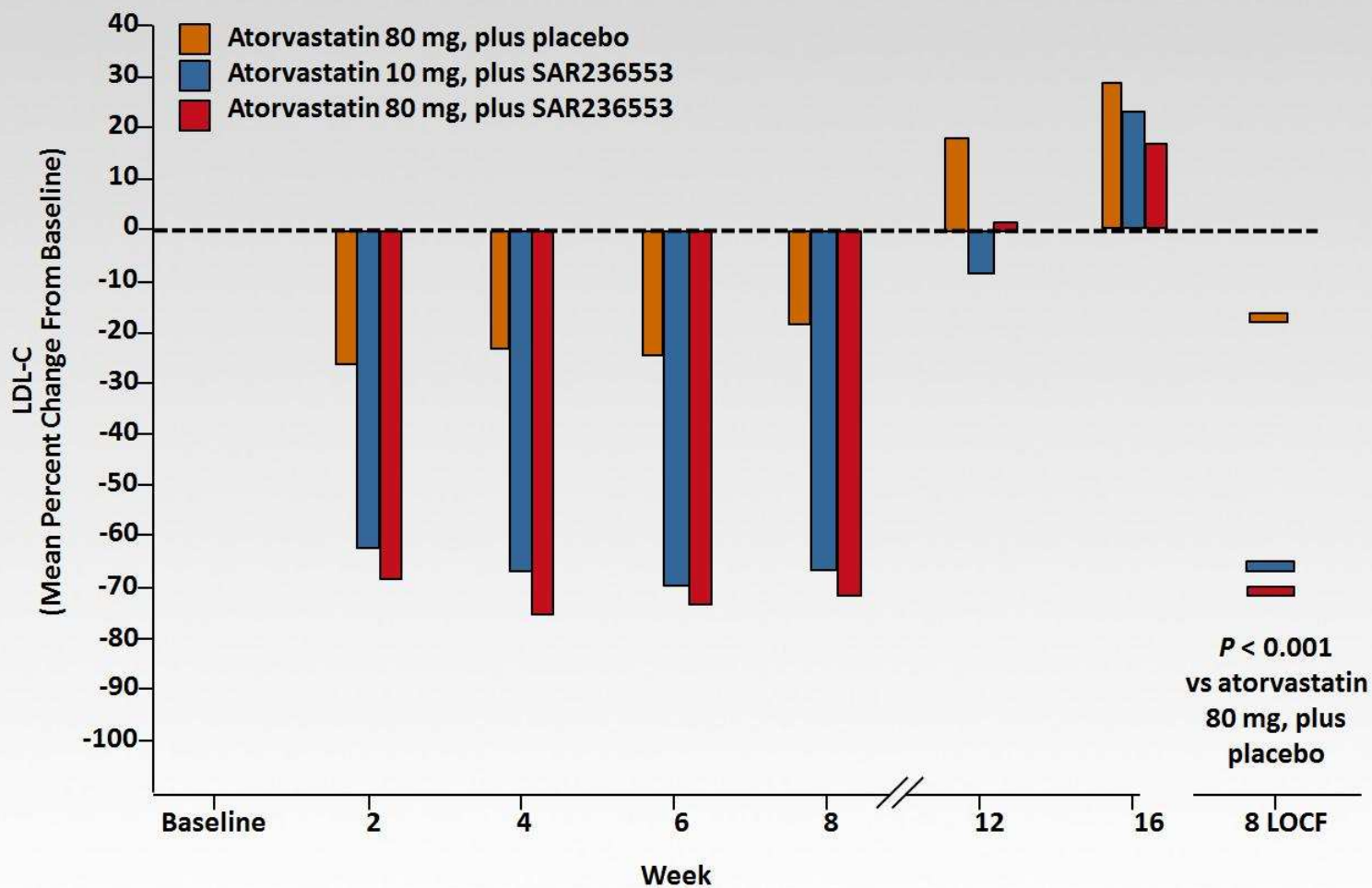
u pacjentów nietolerujących max dawek statyn



GAUSS JAMA 2012

Skuteczność hamowania PCSK9 (SAR236553)

u pacjentów z FH leczonych atorwastatyną



Skuteczność przeciwciał PCSK9 w terapii skojarzonej w FH

Patient population	Trial	In study lipid-lowering therapy	Doses and duration of treatment	Baseline LDL-C average level (mg/dL)	Change in LDL-C, %
Hypercholesterolaemia (LDL-C 100–190 mg/dL)	MENDEL ^a	None	70–480 mg s.c. every 2 or 4 weeks for 12 weeks	143	–41 to –51
High-CV risk statin intolerant patients	GAUSS ^a	± Ezetimibe	280–480 mg s.c. every 4 weeks for 12 weeks	193	–41 to –63
Hypercholesterolaemia (LDL-C ≥100 mg/dL)	NCT01288443 ^b	Statins	50–300 mg s.c. every 2 or 4 weeks for 12 weeks	~125	–40 to –72
Heterozygous FH	NCT01266876 ^b	Statins ± ezetimibe	150–300 mg s.c. every 2 or 4 weeks for 12 weeks	~152	–29 to –68
Heterozygous FH	RUTHERFORD ^a	Statins ± ezetimibe	350–480 mg s.c. every 4 weeks for 12 weeks	156	–43 to –55
Hypercholesterolaemia (LDL-C ≥85 mg/dL)	LAPLACE-TIMI 57 ^a	Statins	70–480 mg s.c. every 2 or 4 weeks for 12 weeks	146	–42 to –66

Afereza LDL

- ❑ szybka redukcja LDL-C o 60-80%
- ❑ wymaga powtarzania co 1-2 tygodnie
- ❑ usuwane są też VLDL oraz : fibrynogen, Lp(a), a-2- makroglobulina, czynniki krzepnięcia

Afereza jest wskazana **głównie u homozygot**, ale także **heterozygot z ciężkim przebiegiem klinicznym FH**, u których pomimo diety i maksymalnej tolerowanej farmakoterapii stosowanej przez 6 miesięcy poziom LDL-C wynosi $\geq 300\text{mg/dl}$ lub $\geq 200\text{mg/dl}$ u chorych z udokumentowaną chorobą wieńcową.

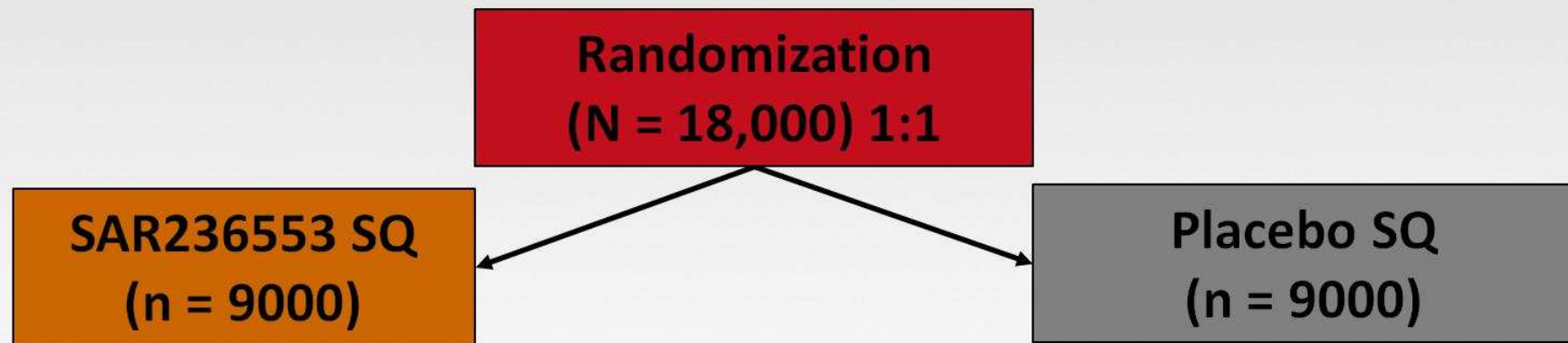
Problemy z refundacją i kontraktowaniem !!!

ODYSSEY badanie III fazy SAR 236553

Wyniki w 2018 ?

18,000 Pts, Age > 40 y, 4-16 weeks post-ACS

- On evidence-based medical therapy
- LDL-C > 70 mg/dL
- 2-4 month run-in phase
- Up to 64 months Rx + 2 month f/u post Rx



Primary end point: CHD death, nonfatal MI or stroke, or UA requiring hospitalization

Secondary end point: Any CHD event, major CHD event, any CV event; composite of all-cause mortality, nonfatal MI or stroke; all-cause mortality