

ИНТЕНЗИФИЦИРАНЕ НА ЛЕЧЕНИЕТО НА ФАМИЛНА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЯ – ОПИТ НА ЕДИН ЦЕНТЪР В ИЗТОЧНА БЪЛГАРИЯ

Йото Йотов¹, Татяна Чалъкова¹,
Мария Георгиева¹, Антония Кишева¹,
Лиляна Мирчева¹, Румен Йорданов¹,
Атанас Ангелов¹, Светослав Георгиев¹,
Ана Димитрие², Самуил Вълчанов³

¹УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,
Медицински университет – Варна
²„Топ мениджмънт адвайзърс“ – София
³„Амджен България“ – София

INTENSIFYING THE TREATMENT OF FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA— THE EXPERIENCE OF A SINGLE CENTER IN EASTERN BULGARIA

Yoto Yotov¹, Tatyana Chalakova¹,
Mariya Georgieva¹, Antoniya Kisheva¹,
Lilyana Mircheva¹, Rumen Yordanov¹,
Atanas Angelov¹, Svetoslav Georgiev¹,
Ana Dimitrio², Samuil Valchanov³

¹St. Marina University Hospital,
Medical University of Varna
²Top Management Advisors, Sofia
³Amgen Bulgaria, Sofia

РЕЗЮМЕ

Въведение: Фамилната хиперхолестеролемия е установен рисков фактор за развитие на атеросклеротични сърдечносъдови заболявания, която определя ранна заболяемост и смъртност. Интензивното повлияване на високите нива на липопротеините с ниска плътност (LDL-холестерол) води до намаляване на честотата на ССЗ.

Цел: Да се анализират промените при нивата на липидите след интензифициране на лечението на болни с фамилна хиперхолестеролемия.

Участници и методи: Изследвани са нивата на липидите при 59 болни с фамилна хиперхолестеролемия от Източна България, които са насочени за оптимизиране на лечението в центъра за лечение на ФХ в УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна, през периода 10.2017–07.2020 г. Диагнозата ФХ е определена като вероятна или сигурна според Нидерландските критерии (Dutch Lipid Clinics Network, DLCN) при брой точки ≥ 6 . След оценка на включващи критерии за започване на лечение с Evolocumab всички болни са проследявани през 6 месеца за липиден статус. Анализирани са изходни демографски характеристики и промяна в нивата на лабораторните изследвания на общ холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол. За оценка на разликата от изходната е използван t-тест за групирани двойки.

Резултати: От всички 59 преминали през центъра мнозинството са мъже (58%). Средната възраст е $57,66 \pm 9,57$ г., от 37 до 76 г. Ишемична болест на сърцето имат 54%, с преживян миокарден инфаркт са 30,5%, а с мозъчен инсулт са 12%. Средната изходна стойност на общия холестерол е $8,23 \pm 3,65$ mmol/l, на LDL-холестерола е $5,31 \pm 1,95$ mmol/l, на HDL-холестерола е $1,25 \pm 0,4$ mmol/l. Още след 6 месеца нивата на LDL-холестерола спадат до средно $2,46 \pm 1,59$ mmol/l ($p < 0,0001$) и се задържат 2,5 г. след началото. Същата тенденция се наблюдава и за общия холестерол. Постигане на различни таргетни нива на LDL-х се наблюдава още на 6-ия месец при 76% и 56%

ABSTRACT

Introduction: Familial hypercholesterolemia (FH) is an established risk factor for the development of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD), which determines early morbidity and mortality. Intensive reduction of the high levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) reduces the incidence of CVD.

Aim: The aim of this article is to analyze changes in lipid levels after intensification of the treatment of patients with familial hypercholesterolemia.

Participants and Methods: Lipid levels of 59 patients with familial hypercholesterolemia from Eastern Bulgaria were studied with the aim of optimizing the management at an FH treatment center at St. Marina University Hospital, Varna. The period covered was from October 2017 to July 2020. The diagnosis of FH was determined as probable or certain according to the Dutch Lipid Clinics Network (DLCN) with a score of ≥ 6 points. After evaluation of the inclusion criteria for initiating treatment with evolocumab, all patients were monitored every 6 months for their lipid status. Baseline demographic characteristics and changes in the levels of laboratory tests for total cholesterol, LDL-c, and HDL cholesterol (HDL-c) were analyzed. A t-test for grouped pairs was used to estimate the difference from the baseline.

Results: Of all 59 who passed through the center, the majority were men (58%). The mean age was 57.66 ± 9.57 years, from 37 to 76 years. A total of 54% had ischemic heart disease, 30.5% had survived a myocardial infarction, and 12% had a previous stroke. The mean baseline of total cholesterol was 8.23 ± 3.65 mmol/L, that of LDL cholesterol was 5.31 ± 1.95 mmol/L, and that of HDL-c was 1.25 ± 0.4 mmol/L. After 6 months, LDL-c levels dropped down to an average of 2.46 ± 1.59 mmol/L ($p < 0.0001$) and persisted for 2.5 years after onset. The same trend was observed for total cholesterol. Achieving different target levels of LDL-c was reached as early as the 6th month in 76% and 56% of the treated, respectively.

Conclusion: The use of evolocumab in addition to statin

съответно.

Заключение: Приложението на Evolocumab в добавка на статинова терапия води до значимо и трайно намаление на общия и LDL холестерол при болни с ФХ. При значителен брой от тях се постигат прицелни нива на LDL-холестерол, което намалява риска от нови сърдечносъдови инциденти.

Ключови думи: *фамилна хиперхолестеролемия, Evolocumab, LDL-холестерол, сърдечносъдови заболявания*

ВЪВЕДЕНИЕ

Фамилната хиперхолестеролемия (ФХ) е наследствено заболяване на нарушение на липидната обмяна, което се унаследява автозомно-доминантно (1,2). Най-често се засягат гените, отговорни за синтеза на LDL-рецептора, и по-рядко други нарушения в обмяната на LDL. Честотата на фамилната хиперхолестеролемия не е напълно известна в световен мащаб. Хетерозиготната форма в по-стари проучвания се среща с честота 1:500 в общата популация (3,4), но по-съвременни данни подсказват, че тя вероятно е по-честа - 1:311 (95% CI, 1:250–1:397), като няма разлика между деца и възрастни (5). Хомозиготната форма е доста по-рядка и се изчислява на 1:1000000 население до 1:160000 в някои затворени популации (6). Въпреки че ФХ е възприемана като основен рисков фактор за развитие на сърдечносъдови заболявания (ССЗ) във всички общества, това страдание е значително слабо диагностицирано. Изчислената честота на откритите случаи с ФХ в света е <10% (7).

ФХ е честа причина за преждевременна исхемична болест на сърцето (ИБС), главно миокарден инфаркт (МИ) и ангина пекторис. Ако не се лекуват, болните с хетерозиготна форма на ФХ често заболяват от ИБС преди 55–60 г., докато тези с хомозиготна ФХ обикновено развиват ИБС много по-рано през живота си и понякога загиват още преди достигане на 20-годишна възраст. Кумулативният товар от LDL-холестерола (LDL-x) за развитие на ИБС в серума на мъж без ФХ е 55 г., но се достига при хетерозиготна ФХ на възраст от 35 г., а при хомозиготна ФХ и още по-рано - на 12,5 г. (8). Общата честота на ФХ сред лицата с атеросклеротични ССЗ е 17 пъти по-голяма отколкото в общата популация (1:17, 95% CI 1:12–1:24) (5).

За съжаление лечението на тези болни закъснява много или въобще не се случва. А ползата от своевременно и агресивно лечение е демонстрирана в множество проучвания, където се доказва,

therapy leads to a significant and lasting reduction in total and LDL cholesterol in patients with FH. A significant number of them achieve targeted levels of LDL-c, which reduces the risk of new cardiovascular events.

Keywords: *familial hypercholesterolemia, evolocumab, LDL cholesterol, cardiovascular diseases*

INTRODUCTION

Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant inherited disease with impaired lipid metabolism (1,2). Most often affected genes are responsible for the synthesis of LDL-receptor and less often with other disorders of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) metabolism. The real incidence of FH is not known worldwide. For the heterozygous form, in older studies, the frequency was found to be 1:500 in the general population (3,4), but more recent data suggested that it is probably more common—1:311 (95% CI, 1:250–1:397) and without distinction between children and adults (5). The homozygous form is much rarer and is estimated at 1:1 000 000 generally to 1:160 000 in some special populations (6). Although FH is perceived as a major risk factor for the development of cardiovascular disease (CVD) worldwide, it is significantly underdiagnosed. The estimated incidence of established cases worldwide is <10% (7).

Familial hypercholesterolemia is a common cause of premature ischemic heart disease (IHD), mainly myocardial infarction and angina pectoris. If left untreated, patients with heterozygous FH often develop coronary heart disease before the age of 55–60, while those with homozygous FH usually develop coronary heart disease very early in life and sometimes die before the age of 20. The cumulative LDL-c load for the development of coronary heart disease in a 55-year-old man without FH is reached in heterozygous FH at the age of 35 years and in homozygous FH—at 12.5 years of age (8). The overall prevalence of FH among individuals with atherosclerotic CVD is 18 times higher than in the general population (1.17, 95% CI, 1.12–1.24) (5).

Unfortunately, the treatment of these patients comes very late or does not happen at all. The benefits of timely and aggressive treatment have been demonstrated in numerous studies, which show that the cumulative LDL-c load will be delayed and will be reached at age 48 if the treatment is started at the age of 18, and at the age of 53 if treated from the age of 10 (8). Timely treatment has been shown to reduce the incidence and mortality from CVD in the presence of FH (9). As the prognosis in patients with FH depends on the level of reduction of LDL-c, the current rec-

че кумулативният LDL-товар за ИБС ще се достигне вече на 48 г., ако се започне антилипемично лечение на 18 г., и на 53 г., ако се лекува от 10-годишна възраст (8). Своевременното лечение доказано намалява заболяемостта и смъртността от ССЗ при наличие на ФХ (9). Тъй като прогнозата при болни с ФХ зависи от нивото на редукция на LDL-х, съвременните препоръки за поведение при ФХ поставят прицелни стойности на LDL-холестерола, които трябва да се достигнат с провежданото лечение, за да се постигнат желаните ефекти. Според последните препоръки на Европейското дружество по кардиология те са под 70 mg/dL (1,8 mmol/l) за възрастни с ФХ без други рискови фактори или поне 50% намаление от изходните стойности и под 55 mg/l (1,4 mmol/L) за тези с известно ССЗ или наличие на друг основен рисков фактор за развитието им (10). Статините са основен крайъгълен камък в лечението на ФХ заедно с промяната в начина на живот и диетата. От самото им създаване преди 40 г. този клас медикаменти е основно оръжие за предотвратяване на неблагоприятни събития при болните с ФХ (11–13). При липса на достатъчен ефект от монотерапия с високо потентен статин в оптимална доза се прилага комбинирана терапия. Добавянето на езетимиб намалява допълнително с до 24% нивата на LDL-х (13,14). Инхибицията на ензима proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), който има основна роля в рециклирането на LDL-рецепторите в чернодробните клетки на човека, води до още по-значимо намаляване на серумните нива на LDL-х. Моноклоналните антитела срещу PCSK9 намаляват допълнително серумните нива на LDL-х до 60%, ако се добавят към обичайната максимално толерирана терапия със статин, като над 60% от лекуваните постигат прицелни нива на LDL-х под <70 mg/l (<1,8 mmol/l) (15,16). Поради това лечението с моноклонални анти-PCSK9 антитела е одобрено за приложение като комбинирана терапия на болните с ФХ от 12-годишна възраст (10,1).

ЦЕЛ

Цел на настоящето проучване е да се проследи ефектът от лечението на болни с ФХ с анти-PCSK9 медикамента Evolocumab, в комбинация със статини, върху нивата на липидите в специализиран център за лечение на болни с това генетично нарушение на липидната обмяна.

ommendations for FH management set target values of LDL-c, which must be reached with the treatment in order to achieve the desired effects. According to the latest recommendations of the European Society of Cardiology, they are below 70 mg/dL (1.8 mmol/L) for adults with FH without other risk factors or at least a 50% reduction from baseline and below 55 mg/dL (1.4 mmol/L) for those with a known ACVD or the presence of another major risk factor for their development (10). Statins are the major cornerstone in the treatment of FH, along with changes in lifestyle and diet. Since their introduction 40 years ago, this class of drugs has been a major tool in preventing adverse events in patients with FH (11–13). In the absence of sufficient effect of monotherapy with a highly potent statin in the optimal dose, combination therapy must be used. The addition of ezetimibe further reduces LDL-c levels by up to 24% (13,14). Inhibition of the enzyme proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), which plays a key role in the recycling of LDL receptors in human liver cells, leads to an even more significant reduction in serum LDL-c levels. Monoclonal antibodies to PCSK9 further reduce serum LDL-c levels by up to 60% when added to conventional maximum tolerated statin therapy, with over 60% of subjects achieving targeted LDL-c levels below <70 mg/dL (<1.8 mmol/L) (15,16). Therefore, treatment with monoclonal anti-PCSK9 antibodies is approved for use as combination therapy in patients with FH from 12 years of age (10,17).

AIM

The aim of the present study is to monitor the effect of treatment of patients with FH with the anti-PCSK9 drug evolucumab, in combination with statins, on lipid levels in a specialized treatment center for patients with this heterozygous genetic disorder of lipid metabolism.

STUDY DESIGN

The register of the center for monitoring and treatment of patients with FH, which is located in the St. Marina University Hospital, Varna, and which is the only reference center in Eastern Bulgaria, includes a total of 59 patients for the period October 2017–July 2020. All patients are referred to the Specialized Commission by outpatient or hospital specialists in cardiology and endocrinology and meet the criteria for treatment according to the requirements of the NHIF for the treatment of pure (familial) hypercholesterolemia in outpatient settings (18): presence of at least 6 points according to the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

В регистъра на Центъра за наблюдение и лечение на болни с ФХ, който е разположен в УМБАЛ „Света Марина“ във Варна и се явява единствен референтен център за Източна България, са включени общо 59 болни за периода 10.2017–07.2020 г. Всички пациенти са насочени към специализираната комисия от специалисти по кардиология и ендокринология и са изпълнили критериите за лечение според изискванията на НЗОК за лечение на чиста (фамилна) хиперхолестеролемиа в извънболнични условия (18): наличие на поне 6 точки според DLCN, непостигнати прицелни нива на LDL-х след поне 6-месечно лечение с оптимална доза на статин, както и липса на контраиндикации: възраст под 12 г., бременност и кърмене, вторични причини за хиперлипидемия или смесена дислипидемия (нефрозен синдром или хипотиреоидизъм), тежко бъбречно увреждане (eGFR<30 ml/min/1,73m²), наличие на умерено и тежко чернодробно увреждане, свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Кръвните изследвания на всички болни са извършени в лаборатории по места. Антилипемичната терапия до момента на включване в регистъра е била назначена и провеждана от лекуващите ги специалисти. В центъра е извършен преглед на болните за откриване на клинични белези на хиперхолестеролемиа, включително и ултразвуково изследване на Ахилесово сухожилие при извадка от тях. При всички болни е започнато лечение с Evolocumab (Repatha®, Amgen, USA) в доза 140 mg s.c. два пъти месечно. Нивата на липидите и наличието на новопоявили се ССЗ инциденти, както и появата на странични реакции са проследявани всеки 6 месеца.

Всички непрекъснати променливи са представени

scoring system, unattained target LDL-c levels after at least 6 months of treatment with the optimal dose of statin and no contraindications: age less than 12 years, pregnancy and lactation, secondary causes of hyperlipidemia or mixed dyslipidemia (nephrotic syndrome or hypothyroidism), severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m²), presence of moderate and severe hepatic impairment, hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Blood tests of all patients were performed in local laboratories. Antilipemic therapy until the point of inclusion in the register has been appointed and conducted by their referring specialists. The center examined patients to detect clinical signs of hypercholesterolemia, including an ultrasound examination of the Achilles tendon in a sample of them. All patients were treated with evolocumab (Repatha®, Amgen, USA) at a dose of 140 mg s.c. twice a month. Lipid levels and the presence of new CVD incidents, as well as the occurrence of adverse reactions, were monitored every 6 months. All continuous variables are presented as means ± standard deviation. The analysis of the change was made using a paired t-test for a single sample. A non-parametric Kolmogorov-Smirnov test for one sample was used to estimate the mean reduction in LDL-c relative to the median decrease. The relative share of the patients who achieved LDL-c levels <2.5 mmol/L and <1.8 mmol/L was also analyzed. The level of significance was set at p<0.05.

RESULTS

The mean age of all 59 patients with FH was 57.66±9.57 years, 95% confidence interval (CI) 55.17–60.16 years, median 59 years. Male sex was predominant—34 (57.6%) and 25 (42.4%) women. The distribution of participants by district of living is shown in Fig. 1.

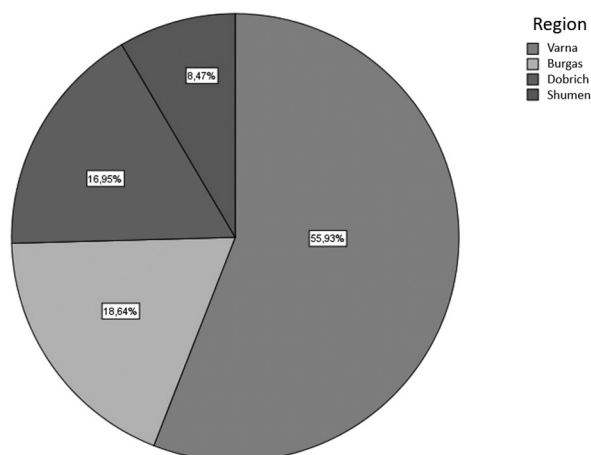


Fig. 1. Distribution of participants with FH by place of residence by areas of reference.

като средни стойности±стандартно отклонение. Анализът на промяната е направена с помощта на

The distribution of patients by available CVD and other diseases is shown in Table 1.

Table 1. Concomitant diseases available in patients with PF treated with Repatha.

Diseases	n (%)
Ischemic heart disease	32 (54)
Significant coronary atherosclerosis	28 (47.5)
Myocardial infarction history	18 (30.5)
Stroke	7 (12)
Peripheral vascular disease	0 (0)
Diabetes mellitus	10 (17)

сдвоен t-тест за единична извадка. За оценка на средното намаление на LDL-х спрямо медианата на понижението е използван непараметричен тест на Kolmogorov-Smirnov за една извадка. Анализирани са и относителният дял на постигналите нива на LDL-х <2,5 mmol/l и <1,8 mmol/L. Нивото на значимост е определено на $p < 0,05$.

Fig. 2 shows the changes in LDL-c levels at 6 months. The mean decrease as early as 6 months was 2.68 ± 1.94 mmol/L ($p < 0.0001$) and persisted after 2.5 years of treatment with evolocumab. The decrease in LDL-c levels was more than 50% as early as 6 months—median 54.25% ($p = 0.015$) and persisted thereafter. At 12 months the median was 54.2% ($p = 0.003$), at the 18th month it was 52.33% ($p = 0.008$), and at the 24th month it was 53.45% ($p = 0.04$).

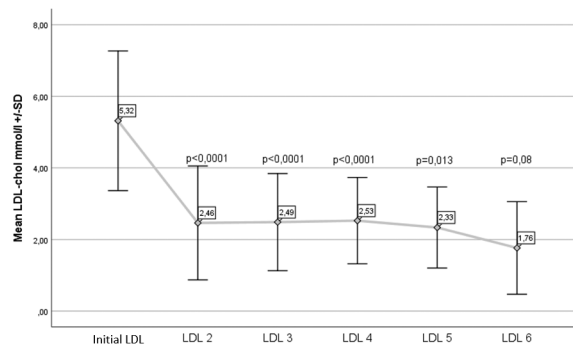


Fig. 2. Changes in LDL-c levels at 6 months.

РЕЗУЛТАТИ

Средната възраст на 59 пациенти с ФХ бе $57,66 \pm 9,57$ г., 95% интервал на доверителност (CI)

A similar improvement was observed for the total cholesterol—a mean decrease of 3.32 ± 4.19 mmol/L ($p < 0.0001$) and persisted for 2.5 years (Fig. 3). HDL cholesterol (HDL-c) did not change significant-

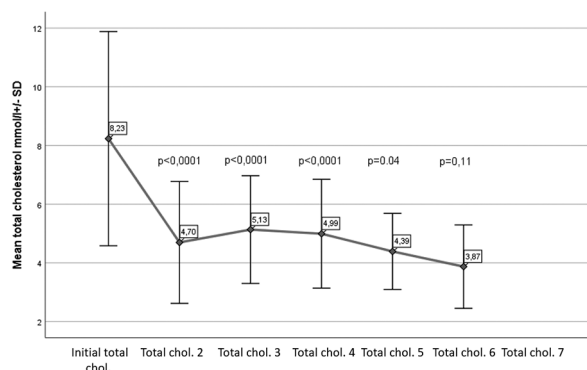


Fig. 3. Total cholesterol levels at the beginning and every 6 months after treatment with Repatha.

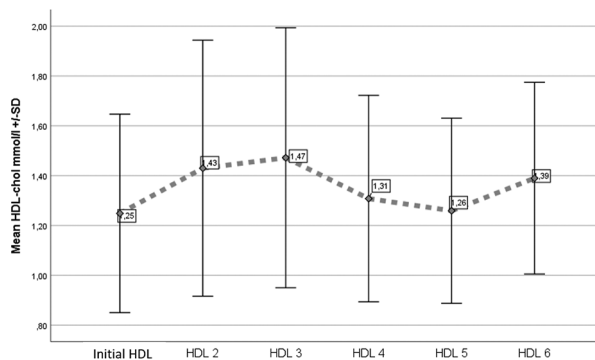


Fig. 4. HDL-c levels before and after treatment with Repatha.

55,17–60,16 г., медиана 59 г. Преобладава мъжкият пол - 34 (57,6%) с/у 25 (42,4%) жени. Разпределението на участниците по области е показано на фиг. 1.

Разпределението на болните по налични ССЗ и други заболявания е показано на табл. 1.

На фиг. 2 са показани промените в нивата на LDL-x през 6 месеца. Средното понижение още на 6-ия месец е до $2,68 \pm 1,94$ mmol/l ($p < 0,0001$) и се задържа след 2,5 г. на лечение с Evolocumab. Намаляването на нивата на LDL-x е с повече от 50% още на 6-ия месец - медиана на понижението 54,25% ($p = 0,015$) и се задържа и след това - на 12-ия месец медианата е 54,2% ($p = 0,003$), на 18-ия месец е 52,33% ($p = 0,008$) и на 24-тия месец е 53,45% ($p = 0,04$).

Подобно подобрение в нивата се наблюдава и при общия холестерол - средно понижението $3,32 \pm 4,19$ mmol/l ($p < 0,0001$) и се задържа до 2,5 г. (фиг. 3) л HDL-холестеролът не се променя значимо, както е видно на фиг. 4л

Изходно едва 8,7% имат LDL-x $< 2,5$ mmol/l, а само 4,3% са с нива на LDL-x $< 1,8$ mmol/L. Още на 6-ия месец 76% от пациентите са с нива на LDL-x $< 2,5$ mmol/l и 56% са с LDL-x $< 1,8$ mmol/l. Редукция на LDL-x под прицелната стойност и с повече от 50% от изходната постигат 43% от болните при таргет $< 2,5$ mmol/l и 28% от болните при таргет LDL-x $< 1,8$ mmol/l.

ДИСКУСИЯ

Приложението на Evolocumab 140 mg s.c. на всеки две седмици при болни с ФХ в този център, със или без предходни ССЗ, намалява значимо нивата на LDL-x от средно 5,3 на 2,4 mg s.c. mmol/l още след 6 месеца и тази промяна се задържа над 2 г. Средното понижението е над 50% още след 6 месеца и остава 53% в края на 2-рата година на лечение. Същата зависимост се наблюдава и в редуцирането на серумните стойности на общия холестерол.

ly, as is evident from Fig. 4.

Initially, only 8.7% had LDL-c < 2.5 mmol/L and only 4.3% had LDL-c < 1.8 mmol/L levels. As early as 6 months, 76% of the patients had LDL-c < 2.5 mmol/L and 56% had LDL-c < 1.8 mmol/L. Reduction of LDL-c below the target value and more than 50% of baseline at the same time was achieved in 43% of patients for the target < 2.5 mmol/L and in 28% of patients for the target LDL-c < 1.8 mmol/L.

DISCUSSION

Evolocumab 140 mg s.c. every 2 weeks in patients with FH, with or without previous CVD, applied at this single center significantly reduced LDL-c levels by an average from 5.3 to 2.4 mmol/L after 6 months and this change was retained for more than 2 years. The average decrease was more than 50% after 6 months and remains 53% at the end of the 2nd year of treatment. The same results were observed in the reduction of serum levels of total cholesterol. There was no significant change in the level of HDL-c. These results are comparable to other studies of evolocumab in subjects with heterozygous FH (15,19–21) or homozygous FH (19,22), as well as of other PCSK9 inhibitors (23,24). The achieved reduction in LDL-c after treatment with evolocumab, with or without other antilipemic therapy, varies in literature between 23% and 76% (25). In the RUTHERFORD-2 study (15), serum LDL-c levels decreased by 61% and 55.7% after 12 weeks of treatment with Repatha once every 2 weeks or once a month ($p < 0.0001$). A total of 331 patients with FH and LDL-c > 2.6 mmol/L were included in this study. In another multicenter study of the antilipemic effect of evolocumab compared to placebo or to ezetimibe after 12 weeks in over 600 patients with high LDL-c > 2.6 mmol/L and low risk of CVD, a reduction in LDL-c by 56–57% was observed (26). Evolocumab for 52 weeks in 903 patients with hypercholesterolemia > 1.9 mmol/L, different levels of CV risk, and at different doses of statin therapy re-

Няма значима промяна в нивото на HDL-х. Тези резултати са съпоставими с други проучвания на приложение на Evolocumab при лица с хетерозиготна ФХ (15, 19–21) или хомозиготна ФХ (19,22), както и при приложение на други инхибитори на PCSK9 (23,24). Достигнатото понижаване на LDL-х след лечение с Evolocumab, със или без друга антилипемична терапия, варира между 23% и 76% (25). В проучването RUTHERFORD-2 (15) серумните нива на LDL-х намаляват с 61% и с 55,7% след 12 седмици лечение с Repatha веднъж на 2 седмици или веднъж месечно ($p < 0,0001$). В това проучване са включени общо 331 болни с ФХ и LDL-х $> 2,6$ mmol/l. В друго многоцентрово проучване на антилипемичното действие на Evolocumab в сравнение с плацебо или с Ezetimibe при над 600 болни с високо ниво на LDL-х $> 2,6$ mmol/l и с нисък риск от ССЗ след 12 седмици се наблюдава редукция на LDL-х с 56–57% (26). Приложение на Evolocumab в продължение на 52 седмици при 903-ма пациенти с хиперхолестеролемия $> 1,9$ mmol/L, които имат различни нива на СС риск и се лекуват с различни дози статини, намалява LDL-х с 57%, като ефектът върху липидните нива е налице още на 12-ата седмица, когато снижението е с 57,5% (2). Ефективността на PCSK9 инхибитора е между 48,5% и 61,6% в зависимост от използваната съпътстваща антилипемична терапия и според изходния рисков профил на участниците. Снижение с повече от 50% на изходните нива на LDL-х в допълнение към оптимална статинова терапия води до значими клинични ползи. Това се доказва и в проучването FOURIER, най-голямото проучване на ефектите на Evolocumab, при над 27 500 болни с известно ССЗ (28). След 48 седмици лечение с Evolocumab или плацебо, на фона на оптимална доза статин, нивата на LDL-х намаляват средно с 59% - от 2,4 mmol/l до 0,78 mmol/l, $p < 0,001$. Това има за клиничен резултат намаляване на композитната крайна цел (смърт от ССЗ, МИ, мозъчен инсулт, хоспитализация за нестабилна ангина пекторис или коронарна реваскуларизация) с 15% (HR=0,85, 95%CI 0,79–0,92, $p < 0,001$) и на вторична крайна цел (СС смъртност, МИ, мозъчен инсулт) с 20% (HR=0,80, 95%CI 0,73–0,88, $p < 0,001$). Клиничните ползи са сходни независимо от изходните нива на LDL-х.

В настоящото изследване се доказва, че приложението на Evolocumab при болни с хетерозиготна ФХ постига по-лесно прицелните нива на LDL-х. По-либералния таргет са постигнали над 3/4 от лекуваните, а по-стриктен контрол имат над 55% от лекуваните. И двете цели (таргетна стой-

duced LDL-c by 57%, with an effect on lipid levels noticed on the 12th week, when the decrease was by 57.5% (27). The efficacy of the PCSK9 inhibitor was between 48.5% and 61.6%, depending on the concomitant antilipemic therapy used and the baseline risk profile of the participants. A reduction by more than 50% in baseline LDL-c levels, in addition to optimal statin therapy, leads to significant clinical benefits. This is also proven in the FOURIER study, the largest study of the effects of evolocumab in over 27 500 patients with known CVD (28). After 48 weeks of treatment with evolocumab or placebo at the optimal statin dose, LDL-c levels decreased by an average of 59% from 2.4 mmol/L to 0.78 mmol/L, $p < 0.001$. This has the clinical result of reducing the composite endpoint (death from CVD, MI, stroke, hospitalization for unstable angina pectoris or coronary revascularization) by 15% (HR=0.85, 95% CI 0.79–0.92, $p < 0.001$) and secondary endpoint (CVD mortality, MI, stroke) by 20% (HR=0.80, 95%CI 0.73–0.88, $p < 0.001$). The clinical benefits are similar regardless of baseline LDL levels.

The present study has shown that the use of evolocumab in patients with heterozygous FH achieves targeted LDL-c levels more easily. More than 3/4 of those treated have achieved the more liberal target, and over 55% of those treated have stricter control. Both targets (target value and reduction of LDL-c by $> 50\%$) were achieved at 43% and 28%, respectively. In other studies of evolocumab, the achieved LDL-c control was between 46% and 98% (25). It is highest in the YUKAWA-2 study (29), where it reached 96–98%, but in it the baseline levels of LDL-c were lower than those in the group we studied— 2.8 ± 0.9 mmol/L vs. 5.32 ± 1.89 mmol/L. Similar levels of LDL-c control to the one observed in this study were achieved in RUDERFORD-2—63 to 68% (15), higher in LAPLACE-2 (20), and worse in GAUSS-2 (30), where it reached only 46–48%. In the latter study, however, the majority of patients were statin intolerant and almost two thirds of the patients were on PCSK9 inhibitor monotherapy without additional antilipemic therapy. The current study also has its limitations. First, it is a prospective open-label phase IV study of patients with FH who have not achieved LDL-c target and lack a control group. Such a design of the study creates a potential danger of bias that could change the results. However, the results obtained are similar to those in randomized double-blind studies, both in terms of the level of LDL-c reduction and the control achieved, which makes invalid conclusions unlikely. Secondly, the number of patients followed is relatively small, becoming critically small in the final visits, where

ност и редуция на LDL-х с >50%) са постигнати съответно при 43% и 28%. В други проучвания с Evolocumab постигнатият контрол на LDL-х е между 46% и 98% (25). Най-висок е той в проучването YUKAWA-2 (29), където достига 96–98%, но там изходните нива на LDL-х са по-ниски от тези в изследваната от нас група - $2,8 \pm 0,9$ mmol/l c/y $5,32 \pm 1,89$ mmol/l. Сходни на наблюдаваните в това проучване нива на контрол на LDL-х са постигнати в RUDERFORD-2 - 63 до 68% (15), по-високи са те в LAPLACE-2 (20) и по-лоши са в GAUSS-2 (30), където достигат едва 46–48%. В последното проучване обаче мнозинството от пациентите са били с непоносимост към статини и почти две трети от пациентите са били на монотерапия с PCSK9 инхибитор, без допълнителна антилипемична терапия.

Настоящото проучване има и своите недостатъци. На първо място, това е проспективно открито фаза IV проучване на болни с ФХ, които не са постигнали прицелни стойности на LDL-х, и в което липсва контролна група. Подобен дизайн на проучването създава потенциална опасност от систематични грешки, които да променят резултатите. Но получените резултати са сходни на тези от рандомизирани двойно слепи проучвания както по отношение на нивото на понижаване на LDL-х, така и на постигнатия контрол, което прави малка вероятността за невалидни изводи. На второ място, броят на проследените болни е сравнително малък, като става критично малък в крайните визити, където изводите се базират само на няколко изследвани болни. Това е така, защото се обобщава опитът само на един център за предписване на терапия за ФХ. Но независимо от броя проследени болни е видно отличен и статистически значим ефект още на 6-ия месец от началото на проследяването и задържане на постигнатия резултат за спадане на LDL-х и на ОХ над 2 години. Така че малкият брой включени лица може да повлияе единствено точността на постигнатите резултати, но не и да промени изводите за благоприятно въздействие от лечение с Repatha върху нивата на LDL-х.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приложението на Evolocumab (Repatha) при болни с ФХ и висок СС риск, които не са достигнали прицелни стойности на LDL-х само със статинова терапия, води до значимо понижаване на нивата на LDL-х с >50% още на 6-ия месец и този ефект се задържа до 2,5 години. След приложението на PCSK9 инхибитора, повече на брой достигат

the findings are based on only a few patients studied. This is because the experience of only single FH prescribing center is summarized. But regardless of the number of monitored patients, an excellent effect was seen as early as the 6th month from the start of follow-up and retention of the achieved result for a decrease in LDL-c and total cholesterol for more than 2 years. Thus, the small number of individuals involved may only impair the accuracy of the results, but it does not affect the conclusions about the beneficial effects of Repatha treatment on LDL-c levels.

CONCLUSION

The use of evolocumab (Repatha) in patients with FH and high CVD risk who have not reached the target values of LDL-c with statin therapy alone leads to a significant reduction in LDL-c levels by >50% at 6 months and this effect lasts up to 2.5 years. After administration of the PCSK9 inhibitor, more patients reached target levels of LDL-c. This would lead to a significant clinical effect in reducing the risk of subsequent CVD in this high-risk group. The addition of evolocumab early in the treatment of all patients at high and very high CVD risk should be considered, especially in those with FH and known CVD.

Address for correspondence:

Yoto Yotov
First Department of Internal Medicine,
St. Marina University Hospital
1 Hristo Smirnenski Blvd
9010 Varna, Bulgaria
e-mail: y_yotov@yahoo.com

REFERENCES

1. Ueda M. Familial hypercholesterolemia. *Mol Genet Metab.* 2005; 86(4):423-6.
2. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2003; 168(1): 1-14.
3. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 407–420.
4. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2003; 168: 1–14.
5. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease: A systematic review and

прицелни нива на LDL-х. Това би довело до значим клиничен ефект на намаляване на риска от последващи ССЗ при тази много високо рискова група. Необходимо е обсъждане на добавяне на Evolocumab рано в терапията на всички болни с висок и много висок СС риск, особено при тези с ФХ и прекарани ССЗ.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Йото Йотов, д.м.
УМБАЛ „Света Марина“
бул. „Христо Смирненски“ 1
Варна, 9010
е-мейл: y_yotov@yahoo.com

- meta-analysis. *Circulation*. 2020;141:1742–1759
6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al., for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35(32): 2146–2157
 7. Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries: the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018; 277: 234–255
 8. Nordestgaard BG, John Chapman M, Humphries SE, Ginsberg HN, 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(45):3478-3490a.
 9. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425-2437.
 10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-188
 11. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-581
 12. Van Wissen S, Smilde TJ, Trip MD, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Long term safety and efficacy of high-dose atorvastatin treatment in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2005; 95: 264-266
 13. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431-1443
 14. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol* 2014; 8(2): 148-172.
 15. 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(9965): 331-340
 16. 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; 36(43): 2996-3003
17. Catapano AL, Graham I, De Backer G, 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 European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the Europe. *Atherosclerosis* 2016; 253: 281-344
 18. Национална здравно-осигурителна каса. Изисквания на НЗОК за лечение на чиста (фамилна) хиперхолестеролемиа в извънболнични условия. София, 03.11.2020 г. <https://www.nhif.bg/>
 19. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–350.
 20. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, 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.
 21. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
 22. Bruckert E, Blaha V, Stein EA, Raal FJ, Kurtz CE, Honarpour N, et al. Trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in patients with genetic LDL disorders (TAUSSIG): Efficacy and safety in patients with homozygous familial hypercholesterolemia receiving lipid apheresis. *Circulation* 2014; 130: A17016.
 23. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489–1499.
 24. Ginsberg HN, Rader DJ, Raal FJ, Guyton JR, Lorenzato C, Pordy R, et al. ODYSSEY HIGH FH: Efficacy and safety of alirocumab in patients with severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; 130: 2119.
 25. Gouni-Berthold I, Descamps OS, Fraass U, Hartfield E, Allcott K, Dent R, März W. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1412–1443.
 26. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, 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.
 27. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370: 1809–1819.
 28. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713-1722
 29. Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A Phase 3 study of evolocumab (AMG 145) in statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2016; 117: 40–47.
 30. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, Civeira F, Rosenson RS, Watts GF, 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.