

# Souhrn konsenzu panelu expertů International Atherosclerosis Society k problematice definice, diagnostiky a léčby těžké formy familiární hypercholesterolemie

T. Freiburger<sup>1</sup>, V. Bláha<sup>2</sup>, V. Soška<sup>3,4</sup>, M. Vaclová<sup>5</sup>, M. Vrablík<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

<sup>2</sup>Geriatrická a metabolická klinika fakultní nemocnice a lékařské fakulty v Hradci Králové

<sup>3</sup>Oddělení klinické biochemie; ICRC - oddělení kardiovaskulárních chorob, FN u sv. Anny v Brně

<sup>4</sup>Katedra laboratorních metod, LF MU Brno; II. interní klinika, LF MU Brno

<sup>5</sup>III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

## Souhrn

Autoři přináší stručný souhrn konsenzu panelu expertů organizovaného odbornou společností International Atherosclerosis Society k problematice těžké formy familiární hypercholesterolemie, vydaného v květnu 2016 (1). Familiární hypercholesterolemie (FH) je závažná dědičná porucha tukového metabolismu, která vede k manifestaci ischemické choroby srdeční (ICHS) v mladém věku. Heterozygotní forma postihuje přibližně 1 osobu z 200, zatímco vzácná homozygotní forma se vyskytuje s prevalencí 1:300 000. V posledních letech se ukázalo, že klinická manifestace heterozygotní a homozygotní FH se mohou významně překrývat. Cílem konsenzu bylo definovat těžkou formu FH a popsat postup identifikace jedinců s nejvyšším rizikem manifestace ischemických kardiovaskulárních příhod na základě koncentrací LDL-cholesterolu v séru a individuální odpovědi na konvenční hypolipidemickou léčbu. Autoři konsenzu se zabývali také významem molekulární diagnostiky a jednotlivých rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárního postižení, vč. stanovení stupně subklinické aterosklerózy při určení individuálního rizika pacientů. Právě pacienti s těžkou FH mohou nejvíce profitovat z časného zavedení agresivní hypolipidemické léčby s využitím nových možností, např. inhibitorů PCSK9, přičemž přesnější definice těžké FH může pomoci zajistit dostupnost této léčby pacientům v nejvyšším riziku.

## 1. Úvod

Familiární hypercholesterolemie (FH) je metabolická porucha tukového metabolismu s autozomálně kodominantním typem dědičnosti, charakterizovaná vysokými koncentracemi LDL cholesterolu v séru a v průměru 3-13x zvýšeným rizikem předčasné klinické manifestace ICHS oproti jedincům s normocholesterolémií (2,3,4). Heterozygotní forma (heFH) je podmíněna mutací na 1 alele genu pro LDL receptor (LDLR), apolipoprotein B (APOB) nebo vzácněji proprotein konvertázu subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9), zatímco homozygotní forma (hoFH) spočívá v defektu na obou alelách těchto genů (2). Studie z nedávné doby ukázaly, že onemocnění je častější než se dříve předpokládalo, heterozygotní formou trpí asi 1 osoba z 200-300 a homozygotní formou je postižena 1 osoba z 300 000 (3,6,7,8). U heFH jsou hodnoty LDL-cholesterolu 2-3x vyšší než je norma, u hoFH až 10x vyšší, což činí pacienty s hoFH nejrizikovější skupinou z hlediska ICHS vůbec (4,5,8,10). Pokrok v molekulárně

genetické diagnostice a její širší využití ukázaly, že část pacientů, kteří jsou heterozygoti pro některou z kauzálních mutací FH, dosahuje koncentrací LDL-cholesterolu typických spíše pro pacienty s hoFH (>10-13 mmol/l), a naopak někteří pacienti, u nichž byly prokázány mutace na obou alelách genů LDLR, APOB či PCSK9, mají koncentrace LDL-cholesterolu odpovídající heFH (>5-10 mmol/l) (9,11,12). To poukazuje na význam vlivu dalších genetických i vnějších faktorů, vedle kauzální mutace, na výslednou koncentraci LDL-cholesterolu, a zároveň to komplikuje diagnostickou klasifikaci FH. Je důležité si uvědomit, že hlavním určujícím faktorem rizika předčasné ICHS není příslušná kauzální mutace, ale především výše LDL-cholesterolu (18). Pro správnou klinickou praxi je tedy zásadní co nejpřesněji definovat fenotyp těžké FH představující vysoké riziko předčasné ICHS, a to bez ohledu na to, zda se jedná o molekulárně geneticky potvrzenou heFH nebo hoFH. Ve vysokém riziku jsou zejména pacienti s FH v sekundární

prevenci a dále ti, kteří mají pokročilou subklinickou aterosklerózu a/nebo hladinu LDL-cholesterolu >8 mmol/l.

Včasná diagnostika FH je důležitá pro včasné zahájení účinné hypolipidemické léčby. Standardní je vysokodávková léčba statiny v kombinaci s ezetimibem, ale u části pacientů přetrvávají i při této léčbě vysoké hladiny LDL-cholesterolu a tím i vysoké riziko manifestace ICHS. V současné době jsou již schválené regulačními agenturami další, velmi efektivní, ale také nákladnější léčebné možnosti jako mipomersen, lomitapid či inhibitory molekuly PCSK9 (13,14,23). Zdá se, že právě pacienti s těžkou formou FH, kteří jsou v nejvyšším riziku kardiovaskulárních příhod, by mohli z přidání nových léků k dosavadní terapii profitovat nejvíce.

## 2. LDL-cholesterol

O klíčové roli hypercholesterolemie jako nezávislého faktoru rozvoje aterosklerózy již není pochyb (24,25,26). Definitivní potvrzení příčinné souvislosti přinesly intervenční studie s hypolipidemickou

lčbou, především statinovou, které převáživě prokázaly, že pokles cholesterolu vede k redukci kardiovaskulární morbidity i mortalitly (27,28).

Velmi vysoké koncentrace LDL-cholesterolu jsou spojeny s horší prognózou jak u pacientů s hoFH, tak heFH. Onemocnění, pokud není léčeno, má devastující dopad především na mladé jedince, což potvrzuje pozorování z éry před příchodem statinů, kdy muži s FH ve věku 20 až 29 let vykazovali 125x vyšší mortalitu a ženy s FH 48x vyšší mortalitu než jejich vrstevníci s normálními hladinami LDL-cholesterolu (29).

Z důvodu velmi vysokých koncentrací LDL-cholesterolu jsou v nejvyšším riziku pacienti s hoFH, u nichž dochází k předčasné manifestaci ICHS se 100x vyšší pravděpodobností než u jedinců s normálními hladinami LDL-cholesterolu. Pacienti s hoFH jsou kromě aterosklerotického postižení koronárních tepen, aorty, karotid a periferních tepen často postiženi i stenózou aortální chlopně či supraaortální stenózou. Ovšem také část pacientů s heFH je v extrémně vysokém riziku pro velmi vysoké hladiny LDL-cholesterolu, které jsou navíc rezistentní ke standardní hypolipidemické léčbě. Takový závažný fenotyp heFH je indikován hladinou LDL-cholesterolu >8 mmol/l, a to nezávisle na přítomnosti dalších tradičních rizikových faktorů, jako je kouření, diabetes, hypertenze nebo výskyt předčasné manifestace ICHS v rodině (22). Přítomnost zmíněných rizikových faktorů ale hraje důležitou roli a vede k dalšímu zvýšení rizika u těchto pacientů.

Ukazatelem tíže FH je i věk zahájení hypolipidemické léčby. Pozdní zavedení léčby (ve věku nad 40 let) znamená příliš dlouhou expozici arteriální stěny vysokým hladinám LDL-cholesterolu, která probíhá hned od narození, a s tím spojené vyšší riziko kardiovaskulární příhody (6).

Po příchodu statinů se situace pacientů s FH významně změnila, ale stále je značně neuspokojivá. Studie 149 jiohafrických pacientů s hoFH ukázala, že výskyt závažných kardiovaskulárních příhod u nich poklesl po zavedení statinové léčby v roce 1990 o 51 %, ale věk manifestace se posunul z 12,8 let na pouhých 28,3 let (30). V kohortě španělských pacientů v programu SAFEHEART, čítající 2170 jedinců s geneticky potvrzenou diagnózou

heFH, dostávalo 72 % pacientů maximální hypolipidemickou léčbu definovanou jako statin, samostatně nebo v kombinaci s ezetimibem, cílený k alespoň 50% redukci LDL-cholesterolu. Pouze 11 % pacientů dosáhlo doporučenou cílovou hodnotu LDL-cholesterolu <2,5 mmol/l, přičemž ve skupině pacientů v sekundární prevenci jen 5 % z nich se dostalo na hodnoty <1,8 mmol/l (30). Uvedená data ukazují, že přes dostupnost účinné léčby se u pacientů s hoFH i heFH stále nedaří snižovat hladinu LDL-cholesterolu a tím i rizika předčasné manifestace ICHS dostatečně efektivně.

### 3. Genotyp FH

Základním kamenem diagnostiky FH je vysoká hladina LDL-cholesterolu. O diagnóze heFH je potřeba u dospělých pacientů uvažovat při hodnotách LDL-cholesterolu >5 mmol/l, přičemž přítomnost předčasné manifestace ICHS v rodině, šlachových xantomů, a případně i xantelasmat a arcus cornealis v mladém věku zvyšuje pravděpodobnost, že se skutečně jedná o FH (2,6). Určení mutace zodpovědné za vznik FH vede k potvrzení diagnózy FH a je velice přínosné při kaskádovém screeningu onemocnění v rodinách. Je ovšem potřeba zdůraznit, že detekce kauzální mutace není nezbytná ani pro stanovení diagnózy, ani léčebné strategie, která se řídí především hladinami LDL-cholesterolu a nikoliv genotypem pacienta. Širší užití DNA diagnostiky vedlo k odhalení pacientů nesoucích patogenní mutaci, jejichž hodnoty LDL-cholesterolu jsou nižší a průběh onemocnění mírnější než je typické pro klasickou FH. Z řady důvodů se pro stanovení závažnosti choroby nejeví vhodné aplikovat výhradně genetická kritéria a geneticky potvrzenou hoFH nelze považovat automaticky za velmi těžkou formu a naopak heterozygotní nositele kauzální mutace hodnotit automaticky jako méně závažné případy FH. Vztah genotypu a fenotypu je komplexní a zahrnuje řadu faktorů, jako jsou heterogenita patogenních mutací, vliv dalších genů a jejich vzájemných interakcí, epigenetické vlivy a vnější faktory.

#### 3.1 Heterogenita patogenních mutací

FH je autozomálně kodominantní onemocnění, jehož příčinou je nejčastěji defekt v genu LDLR, následován defektem v genu APOB a vzácně též mutace PCSK9,

vedoucí k posílení funkce tohoto proteinu (6,31). Byly popsány ojedinělé případy, kdy byl fenotyp FH podmíněn dominantními mutacemi v genu STAP1 nebo APOE (5,6). U mutací LDLR rozlišujeme mutace nulové, které vedou k poklesu aktivity LDL receptoru pod 2 % a závažnějším fenotypu FH, a mutace defektní způsobující pokles na 2-25 % (5). Přítomnost mutace na 1 alele vede k heFH, přítomnost na obou alelách k hoFH. V případě stejné mutace na obou alelách hovoříme o pravých homozygotech, pokud jsou na obou alelách různé mutace stejného genu, jedná se o složené heterozygoty, kteří odpovídají hoFH. Pokud jsou mutace ve 2 různých funkčně spojených genech (LDLR, APOB, PCSK9), označujeme pacienty jako dvojité (double) heterozygoty. Tato situace rovněž koresponduje s hoFH. Fenotyp hoFH je vzácně způsoben defektem na obou alelách genu LDLRAP1, představující autozomálně recesivní (AR) variantu onemocnění. V tomto případě jsou heterozygotní nositelé mutace zdraví a vzorec dědičnosti je odlišný od klasické autozomálně dominantní formy choroby. Podobný fenotyp jako FH mají i některé další AR dědičné choroby, jako deficit kyselý lysozomální lipázy (defekt genu LIPA) nebo fytosterolemie (defekt genu ABCG5 nebo ABCG8).

Genotyp pacientů se promítá do koncentrací LDL-cholesterolu. Například pacienti homozygotní pro nulové mutace LDLR mají vyšší průměrné hodnoty LDL-cholesterolu, než složení heterozygoti s jednou mutací nulovou a jednou defektní. Vztah jednotlivých genotypových variant k průměrným hladinám LDL-cholesterolu je zobrazen na obr. č. 1.

Ukázalo se, že jenom přibližně polovina pacientů, u nichž byla geneticky potvrzena hoFH, má koncentrace LDL-cholesterolu odpovídající kritériím hoFH, tedy >13 mmol/l (5,9). Potřeba maximálně agresivní léčby u pacientů se řídí koncentracemi LDL-cholesterolu a nikoliv genotypem. Pacienti s mutací na obou alelách LDLR, kteří mají hladinu LDL-cholesterolu odpovídající heFH, by měli být léčeni jako heterozygoti. Naopak pacienti s geneticky potvrzenou diagnózou heFH, pokud je jejich LDL-cholesterol vyšší než 13 mmol/l, by měli být léčeni jako pacienti s fenotypem hoFH.

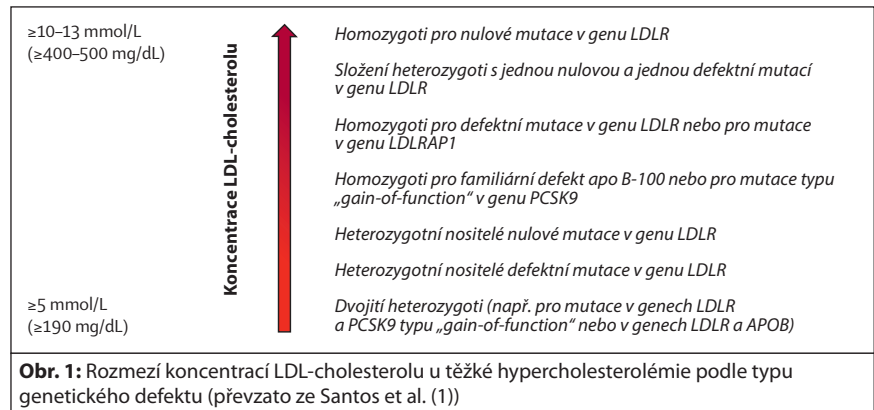
### 3.2 Polygenní vliv

U 20-40 % pacientů, splňujících diagnostická kritéria FH, není detekována kauzální mutace ve známých genech, spojených s FH (16). U části těchto pacientů je fenotyp podmíněn polygenním efektem, tedy účinkem kombinace určitých variant malého účinku v řadě kandidátních genů (16,17). Tento polygenní vliv se navíc uplatňuje i u pacientů s geneticky potvrzenou monogenní FH, u nichž ovlivňuje průběh a tíži choroby.

### 4. Stratifikace kardiovaskulárního rizika u pacientů s FH

V největším riziku opakování ischemické kardiovaskulární příhody a úmrtí jsou pacienti s FH, kteří jsou v sekundární prevenci. Léčba statiny u nich sice vede ke značnému, 37 % snížení mortality spojené s ICHS, ovšem standardizovaná úmrtnost je ve srovnání s obecnou populací stále asi 4x vyšší (19). Pacienti s FH léčení v rámci primární prevence mají z léčby oproti pacientům v sekundární prevenci dvojnásobný přínos, tedy poloviční riziko úmrtí v důsledku ICHS, což jenom podtrhuje význam kaskádovitěho screeningu FH v rodinách a stanovení diagnózy už v presymptomatickém stadiu nemoci. Riziko manifestace ICHS je ovšem velmi heterogenní a může se výrazně lišit i u nositelů stejné kauzální mutace podmiňující FH (10). Vedle koncentrace LDL-cholesterolu je riziko ovlivněno dalšími rizikovými faktory, včetně těch tradičních. Závažnější fenotyp je spojen se zahájením hypolipidemické léčby po 40. roku věku, mužským pohlavím, kouřením, přítomností diabetes mellitus, hypertenze, pozitivní rodinnou anamnézou předčasné manifestace ICHS (do 55 let u mužů a 60 let u žen), hodnotou BMI nad 30 kg/m<sup>2</sup> a chronickou renální insuficiencí (glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (22,32,33,34,35). Nezávislým rizikovým faktorem jsou také zvýšené koncentrace lipoproteinu(a), které nacházíme častěji u pacientů s FH, než v obecné populaci. Dvě velké studie ukázaly, že pacienti s FH a hladinami Lp(a) > 75 nmol/l (> 0,5 g/l) mají vyšší riziko klinické manifestace ICHS, než pacienti s hladinami Lp(a) pod touto hranicí (32,36).

Nezávislým a významným ukazatelem rizika kardiovaskulárních příhod v obecné populaci je rozsah subklinické aterosklerózy (20,21). Data z prospektivních studií ukázala, že pokročilá kalcifikace



koronárních arterií detekovaná CT vyšetřením (definovaná jako koronární kalciové skóre > 100 Agatston jednotek) identifikuje jedince ve vysokém relativním i absolutním riziku kardiovaskulární příhody a úmrtí (37). Podobně může být využito i kritérium koronárního kalciového skóre > 75. percentilem hodnot specifických pro daný věk a pohlaví (38). Jiným nezávislým ukazatelem rizika infarktu myokardu a úmrtí je přítomnost > 50% stenózy na jedné koronární tepně nebo přítomnost neobturujících aterosklerotických plátů ve stěně alespoň dvou koronárních tepen stanovená pomocí CT vyšetření (21,39). V současné době ovšem neexistují jasná doporučení k detekci subklinické aterosklerózy, ať už v obecné populaci, nebo u pacientů s FH v primární prevenci. Pacienti s hoFH a hodnotami LDL-cholesterolu > 10 mmol/l jistě potřebují časté a podrobné monitorování rozsahu aterosklerotického postižení. U ostatních pacientů, kteří trpí těžkou formou FH, může stanovení rozsahu subklinické aterosklerózy pomoci určit ty, u nichž je žádoucí co nejagresivnější hypolipidemická intervence s cílovou hodnotou LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l, přestože se jedná o pacienty v primární prevenci.

### 5. Definice těžké formy FH a cílové léčebné hodnoty LDL-cholesterolu

Panel expertů IAS navrhl následující kritéria pro definici těžké FH, včetně cílových hodnot LDL-cholesterolu:

- Hodnoty LDL-cholesterolu před léčbou > 10 mmol/l, nebo > 8 mmol/l ve spojení s jedním vysoce rizikovým faktorem, nebo > 5 mmol/l ve spojení s alespoň dvěma vysoce rizikovými faktory;
  - realistickým cílem je v tomto případě redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 %, ideálně na cílovou hodnotu < 2,5 mmol/l.

- Přítomnost pokročilé subklinické aterosklerózy, definované jako koronární kalciové skóre > 100 Agatston jednotek nebo > 75. percentilem hodnot specifických pro daný věk a pohlaví, nebo CT vyšetřením určená > 50 % stenóza jedné koronární tepny nebo přítomnost neobturujících aterosklerotických plátů ve stěně alespoň dvou koronárních tepen;
  - realistickým cílem je v tomto případě redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 %, ideálně na cílovou hodnotu < 1,8 mmol/l.

- Výskyt klinické manifestace aterosklerózy v osobní anamnéze definovaný jako infarkt myokardu, angina, koronární revaskularizace, neembolizační ischemická cévní mozková příhoda či tranzitorní ischemická ataka, nebo intermitentní klaudikace;
  - realistickým cílem je v tomto případě redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 %, ideálně na cílovou hodnotu < 1,8 mmol/l.

Za vysoce rizikové faktory se považují zahájení hypolipidemické léčby po 40. roku věku, kouření, mužské pohlaví, Lp(a) > 75 nmol/l, HDL-cholesterol < 1,0 mmol/l, hypertenze, diabetes mellitus, pozitivní rodinná anamnéza předčasné manifestace ICHS (do 55 let u mužů a 60 let u žen), chronická renální insuficience (glomerulární filtrace < 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>) a BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>. Kalciové skóre je kalkulováno pomocí kritérií použitých v Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (40).

### 6. Léčba těžké formy FH

Panel expertů IAS navrhl algoritmus léčby těžké FH, který je znázorněn na obr. č. 2. Pacienti s těžkou FH mají ve většině případů velmi vysoké hodnoty LDL-cholesterolu a cílová léčebná hodnota LDL-cholesterolu by měla být vybrána

buď realistická nebo ideální (viz kapitola 5) v závislosti na výchozí koncentraci LDL-cholesterolu, dostupnosti léčby, toxických nežádoucích účincích a konečně i ceně léčby potřebné k dosažení dané cílové hodnoty.

## 6.1 Konvenční léčba

Redukce LDL-cholesterolu by měla být iniciálně zahájena nejvyšší tolerovanou dávkou potentních statinů (atorvastatinu nebo rosuvastatinu) s přidáním ezetimibu. V závislosti na dostupnosti a individuální snášenlivosti lze dle konsenzu přidat i sekvestranty žlučových kyselin a niacin, pokud nebylo dosaženo žádoucího poklesu LDL-cholesterolu. Co se týče niacinu, žádná jeho léková forma není v ČR k dispozici a ani jeho uplatnění v kontextu statinové léčby ve velkých klinických studiích nepotvrdilo přídavný benefit. Aktuálně tedy tuto léčbu považujeme spíše za „nouzové řešení“ a snahu o využití všech možností léčby.

## 6.2 Nové možnosti léčby

efektu konvenční léčby. Studie s evolucimabem i alirocumabem potvrdily velký potenciál tohoto typu léčby pro pacienty s těžkou FH, když vedly ke snížení LDL-cholesterolu <1,8 mmol/l u 61-66 %, resp. u 60-68 % pacientů s heFH, u nichž nebyl zaznamenán uspokojivý terapeutický efekt při standardní hypolipidemické léčbě (15,23). V obou studiích byla léčba dobře tolerována a frekvence a závažnost nežádoucích účinků nebyla vyšší než ve skupině s placebem. Efektivita v prevenci rozvoje aterosklerotických komplikací a dlouhodobá bezpečnost léků je v současné době testována v řadě dalších klinických studií (41).

K léčbě pacientů s hoFH byly schváleny i mipomersen (v USA) a lomitapid (v Evropě i USA). Tyto léky mají schopnost redukovat LDL-cholesterol u hoFH o 25-50 % a jsou indikovány u pacientů s hoFH rezistentních k léčbě statiny, ezetimibem a PCSK9 inhibitory (k PCSK9 inhibitorům jsou rezistentní např. pacienti s nulovými mutacemi LDLR na obou alelách).

pro použití v celé Evropě a lomitapid byl z rozhodnutí výrobce stažen z českého trhu v nedávné době, takže tyto léčebné modality musíme aktuálně považovat za v ČR nedostupné.

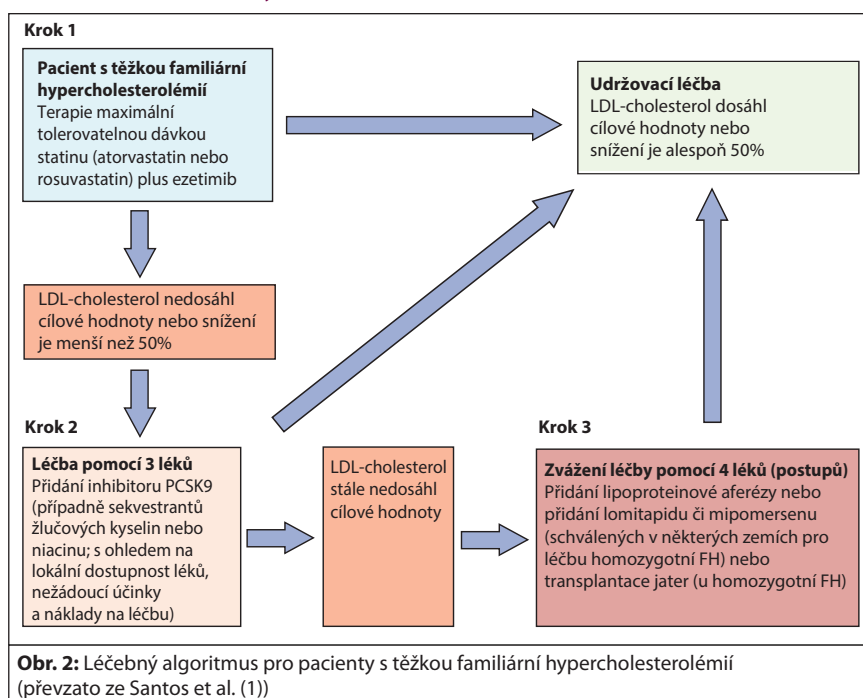
LDL-afézeza je účinná metoda, která vede k omezení progresu nebo dokonce k regresi aterosklerotického postižení koronárních tepen (42,43). U 130 pacientů s heFH studovaných v Japonsku vedla ke snížení počtu kardiovaskulárních příhod, když byla přidána k farmakologické léčbě (44). Výhodou je schopnost výrazně snížit koncentraci Lp(a). U pacientů s těžkou FH je LDL afézeza indikovaná, pokud farmakologická léčba nevede k dostatečnému poklesu LDL-cholesterolu, což v klinické praxi nastává poměrně běžně.

## 7. Závěrečné poznámky

Všichni pacienti s FH mají zvýšené celoživotní riziko klinické manifestace ICHS. V rámci pacientů s FH ovšem existuje skupina pacientů, jejichž riziko kardiovaskulárních příhod a předčasného úmrtí je výrazně vyšší než u ostatních pacientů. Jedná se o pacienty s FH v sekundární prevenci, dále o pacienty s velmi vysokými koncentracemi LDL-cholesterolu, bez ohledu na to, zda jde o geneticky potvrzené homozygoty nebo heterozygoty FH, pacienty s pokročilou subklinickou koronární aterosklerózou a pacienty s přítomností dalších vysoce rizikových faktorů. U této skupiny pacientů by měla být bez odkladu zahájena maximálně tolerovatelná léčba statiny a ezetimibem. Pokud není dosaženo cíle léčby, měly by být do léčebného schématu přidány nové léky, především inhibitory PCSK9 (mipomersen ani lomitapid v současné době nejsou v ČR k dispozici). Další modalitou, která by měla být i u nás více využita, je LDL afézeza. Samozřejmostí je důraz na omezení nebo eliminaci ovlivnitelných rizikových faktorů, především kouření.

## 8. Poděkování

Práce byla podpořena granty AZV ČR 15–28277A a 16–29084A.



U pacientů s těžkou FH rezistentních ke konvenční léčbě, kteří nedosáhli cíle redukce LDL-cholesterolu alespoň o 50 % (nebo ideální cílové hodnoty), je další volbou zařazení inhibitorů PCSK9 do léčebného schématu, a to s ohledem na jejich vysokou účinnost, uspokojivou toleranci a nižší náklady ve srovnání s dalšími farmakologickými možnostmi. Léčba PCSK9 inhibitory by měla být zahájena hned po zjištění nedostatečného

širšímu využití těchto léků brání jejich vedlejší účinky, vyšší náklady na léčbu a jejich obtížná dostupnost, ale i tak mají v případech, kdy pacienti s hoFH nedosahují cílových hodnot, své opodstatnění. Pro použití mipomersenu nebo lomitapidu v kombinaci s PCSK9 inhibitory také zatím chybí důkazy z klinických studií, jakkoli existují jednotlivé kazuistiky, popisující úspěšné použití takových kombinací. Mipomersen ovšem nebyl schválen

## LITERATURA

- 1 Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S; International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel: Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Oct;4(10):850-61. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9. Epub 2016 May 27. Review. PMID: 27246162
- 2 Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 2167–92.
- 3 Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956–64.
- 4 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: 148–72.
- 5 Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. 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: 2146–57.
- 6 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–90a.
- 7 Lahtinen AM, Havulinna AS, Jula A, Salomaa V, Kontula K. Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. *Atherosclerosis* 2015; 238: 64–69.
- 8 Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262–68.
- 9 Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36: 560–65.
- 10 Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 421–29.
- 11 Baum SJ, Sijbrands EJ, Mata P, Watts GF. The doctor's dilemma: challenges in the diagnosis and care of homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 542–49.
- 12 Bertolini S, Pisciotto L, Rabacchi C, et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. *Atherosclerosis* 2013; 227: 342–48.
- 13 Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 998–1006.
- 14 Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381: 40–46.
- 15 Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al, for the 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.
- 16 Talmud PJ, Shah S, Whittall R, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381: 1293–301.
- 17 Futema M, Shah S, Cooper JA, et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. *Clin Chem* 2015; 61: 231–38.
- 18 Souverein OW, Defesche JC, Zwiderman AH, Kastelein JJ, Tanck MW. Influence of LDL-receptor mutation type on age at first cardiovascular event in patients with familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2007; 28: 299–304.
- 19 Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2625–33.
- 20 Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA* 2012; 308: 788–95.
- 21 Cho I, Chang HJ, Hartzogh BO, et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the COOrnary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study. *Eur Heart J* 2015; 36: 501–08.
- 22 Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, Hutten BA, Hovingh GK. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14 000 mutation carriers. *Atherosclerosis* 2014; 233: 219–23.
- 23 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: 2996–3003.
- 24 Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, et al. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA* 2012; 307: 2499–506.
- 25 Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV, et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature* 2010; 466: 707–13.
- 26 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–72.
- 27 Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
- 28 Cannon CP, Blazing MA, Braunwald E. Ezetimibe plus a statin after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 373: 1476–77.
- 29 Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991; 303: 893–96.
- 30 Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011; 124: 2202–07.
- 31 Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36: 2425–37.
- 32 Alonso R, Andres E, Mata N, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1982–89.
- 33 Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, et al. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med* 2004; 256: 482–90.
- 34 Chan DC, Pang J, Hooper AJ, et al. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2015; 201: 633–38.
- 35 Civeira F, Castillo S, Alonso R, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1960–65.
- 36 Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; published online May 12. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30042-0.
- 37 McClelland RL, Jorgensen NW, Budoff M, et al. 10-year coronary heart disease risk prediction using coronary artery calcium and traditional risk factors: derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) with validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) study and the DHS (Dallas Heart Study). *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1643–53.
- 38 Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: a follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 105–10.
- 39 Hadamitzky M, Taubert S, Deseive S, et al. Prognostic value of coronary computed tomography angiography during 5 years of follow-up in patients with suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34: 3277–85.
- 40 The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Calcium calculator. <http://www.mesa-nhlbi.org/calcium/input.aspx> (accessed March 21, 2016).
- 41 Santos RD, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia: PCSK9 inhibitors are coming. *Lancet* 2015; 385: 307–10.
- 42 Thompson GR, Barbir M, Davies D, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010; 208: 317–21.
- 43 Stefanutti C, Vivenzio A, Di Giacomo S, Mazzarella B, Bosco G, Berni A. Aorta and coronary angiographic follow-up of children with severe hypercholesterolemia treated with low-density lipoprotein apheresis. *Transfusion* 2009; 49: 1461–70.
- 44 Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, et al, for the Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1489–95.