

PARAGH GYÖRGY DR., HARANGI MARIANN DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

A MAGYAR LIPID AJÁNLÁST BEFOLYÁSOLÓ LEGÚJABB KLINIKAI TANULMÁNYOK

A HYPERLIPIDAEMIA, EZEN BELÜL AZ EMELKEDETT LOW-DENSITY LIPOPROTEIN-KOLESZTERIN (LDL-C) SZINT AZ ÉRELMEZESÉDÉS TALAJÁN KIALAKULT KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK ÉS KLINIKAI TÜNETEKET OKOZÓ SZÖVŐDMÉNYEIK LEGFONTOSABB KOCKÁZATI TÉNYEZŐJE. EZÉRT AZ LDL-C-SZINT GYÓGYSZERES CSÖKKENTÉSE STATIN ÉS NEM STATIN TÍPUSÚ LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREKKEL A KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK KOCKÁZATÁNAK MÉRSÉKLÉSÉBEN KIEMELKEDŐEN FONTOS. AZ ALÁBBIKBAN ÖSSZEFOGLALJUK ÉS ÉRTELMEZZÜK A LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉSELLEL KAPCSOLATOS LEGÚJABB KLINIKAI TANULMÁNYOK ADATAIT. KIEMELJÜK A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA KEZELÉSÉBEN ALKALMAZOTT LEGÚJABB TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEKET ÉS ÁTTEKINTJÜK A KOCKÁZATI KATEGÓRIÁKRA ÉS LIPID-CÉLÉRTÉKEKRE VONATKOZÓ LEGÚJABB NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOKAT. EZEK AZ ADATOK ALAPVETŐEN MEGHATÁROZZÁK AZ AKTUÁLIS MAGYAR LIPID IRÁNYELVEKET ÉS A MINDENNAPI KLINIKAI GYAKORLATOT IS.

Kulcsszavak: lipidcsökkentés, statin, klinikai vizsgálatok, guidelines

RECENT CLINICAL STUDIES THAT DETERMINE THE CURRENT HUNGARIAN LIPID GUIDELINES. HYPERLIPIDEMIA, ESPECIALLY THE ELEVATED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL (LDL-C) LEVEL IS A MAJOR CAUSE OF ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASE (CVD) AND ITS PROGRESSION TOWARDS CLINICAL COMPLICATIONS. THEREFORE, PHARMACOLOGICAL REDUCTION OF LDL-C USING STATIN AND NON-STATIN LIPID LOWERING DRUGS IS FOUNDATIONAL THERAPY TO REDUCE CVD RISK. IN THIS REVIEW, WE SUMMARIZE AND DISCUSS THE DATA OF RECENT CLINICAL STUDIES IN THE CONTEXT OF LIPID LOWERING. WE HIGHLIGHT THE NOVEL TREATMENT OPTIONS IN FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA AND OVERVIEW THE MOST IMPORTANT INTERNATIONAL GUIDELINES REGARDING RISK CATEGORIES AND TREATMENT GOALS. THESE NOVEL DATA FUNDAMENTALLY DETERMINE THE CURRENT HUNGARIAN LIPID GUIDELINES AND THE EVERYDAY CLINICAL PRACTICE.

Keywords: lipid lowering, statins, clinical studies, lipid guidelines

BEVEZETÉS

A legutóbbi Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia óta eltelt időszakban az új amerikai és európai ajánlások jelentek meg, amelyek hátterét az elmúlt időszak multicentrikus, prospektív, kettős vak vizsgálatainak eredményei támasztják alá. Az alábbiakban áttekintjük ezeknek a véleményformáló vizsgálatoknak az eredményeit, kiemelve a fami-

liáris hypercholesterinaemia (FH) kezelésében alkalmazott új terápiai lehetőségeket, a hypertriglyceridaemia, az alacsony high-density lipoprotein koleszterin (HDL-C) szint és az emelkedett low-density lipoprotein koleszterin (LDL-C) esetén alkalmazott statin- és nem statin kezelésekkel elért legújabb eredményeket, valamint a nemzetközi irányelvekben szereplő kockázati kategóriákat és terápiai célértékeket.

ÚJ ADATOK A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA KEZELÉSÉBEN

Az elmúlt időszakban egyre több adat áll rendelkezésre az FH-t illetően. Ez részben annak is köszönhető, hogy a korábbi években elkezdett szűrővizsgálatok eredményeként egyre több beteg kerül felismerésre. Ennek ellenére becslések szerint az FH-betegek 80%-a nem kerül diag-

nosztizálásra és a diagnosztizált betegek 10%-a éri el csak a kívánatos terápiás célértéket. Az epidemiológiai tanulmányok azt mutatták, hogy a korábbi 1:500 incidencia adatok nem biztos, hogy pontosak, hiszen a legújabb vizsgálatok, amelyek 2 458 456 egyén adatát foglalták magukban azt igazolták, hogy minden 250 egyén közül 1 heterozigóta (1). Magyarországon 20-50 000 főre tehető a familiáris hypercholesterinaemia heterozigóta betegek száma. Ennek a jelentőségét az adja, hogy ezekben az esetekben a születéstől kezdve jelenlévő magas koleszterinszint elősegíti az ér öregedését, és ha még egyéb rizikófaktorok is társulnak hozzá, akkor már korai életkorban halálos kardiovaszkuláris (CV) szövődmények alakulhatnak ki (2, 3). Ezt bizonyítja egy, a norvég populációban végzett vizsgálat is, amelyben azt mutatták ki, hogy az FH-ben szenvedő egyének élettartama 15 évvel rövidebb az FH-ben nem szenvedőkhöz képest (4). Ez azzal magyarázható, hogy az FH-s nőbetegek 25%-ának, a férfi betegek 50%-ának van CV szövődménye. A koronáriabetegség rizikója 3,5-16-szor nagyobb a heterozigóta FH-s betegekben a nem FH-s betegekhez képest, és 5-10-szer nagyobb a perifériás érbetegség kockázata (5). A Framingham Risk Score és a SCORE alkalmazása az FH-s betegeknek nem ajánlott, mert jelentősen alábecsüli a CV-kockázatot. Még azonos LDL-C-értékek mellett is a mutációval rendelkező FH-s betegek magasabb CV-rizikóval rendelkeznek. Egyéb tényezők is befolyásolhatják a CV rizikófaktorokat (6-9). A UK NICE ajánlás az FH-s betegek elsővonalbeli kezelésének a statinkezelést, és legalább 50%-os kiindulási LDL-C-csökkenést javasol (10). A Simon Broome Regiszter adatai alapján az Egyesült Királyságban 1980-2006 között a statin adása mellett FH-s betegeknek primer prevencióban 40%-kal, szekunder prevencióban 25%-kal csökkent a CV-halálozás (11). Az FH-s betegeknek alkalmazott korai lipidcsökkentéssel 5 évvel lehetett késleltetni az ateroszklerotikus eseményeket azoknál képest, akiknél 15 éves korban kezdtek el a kezelést (3).

MULTICENTRIKUS, PROSPEKTÍV, KETTŐS VAK VIZSGÁLATOK A TRIGLICE- RIDSZINT CSÖKKENTÉSÉBEN

A trigliceridcsökkentéssel kapcsolatban mind az epidemiológiai, genetikai, állatkísérletes és klinikai tanulmányok azt támasztották alá, hogy a magas trigliceridszint fokozza az érelmeszesedés kialakulásának kockázatát. Ennek alapján az európai munkacsoport két nagy csoportra osztotta a hypertriglyceridaemiákat; az enyhe és közepes, valamint a súlyos hypertriglyceridaemia formára. 2-10 mmol/l közötti trigliceridszint esetén enyhe és közepes, míg 10 mmol/l feletti triglicerid értéknel súlyos hypertriglyceridaemiát definiál (12). Ezzel szemben az amerikai National Lipid Association 2015-ös ajánlása alapján a hypertriglyceridaemiát a következő kategóriákba sorolja: 1,7 mmol/l alatti trigliceridértéket tekint normálértéknek, 1,7-2,2 mmol/l közöttit határértéknek, 2,2-5,6 mmol/l közötti értéket magas trigliceridértéknek, 5,6 mmol/l feletti értéket nagyon magas trigliceridértéknek tekint (13). A 2016-os európai ajánlás megállapítja azt, hogy a trigliceridszintet figyelembe kell venni a kardiovaszkuláris kockázat megállapítása, valamint a lipidterápia megválasztása során (14, 15). Új terápiás ajánlasként nagy CV-kockázatú betegeknek, ha statinkezelés mellett a trigliceridérték 2,3 mmol/l felett van, fenofibrát választható (15).

MULTICENTRIKUS, PROSPEKTÍV, KETTŐS VAK VIZSGÁLATOK A HDL-C- SZINT EMELÉSÉBEN

A korábbi tanulmányok arra utaltak, hogy az alacsony HDL-C-szint növeli a CV-kockázatot. A Münster-tanulmányban azt találták, hogy a 0,9 mmol/l alatti HDL-C-szinttel rendelkező egyéneknél jelentősen nőtt az iszkémiás szívbetegség kialakulásának kockázata azokhoz képest, akiknek a HDL-C-értéke 0,9-1,4 mmol/l volt (16). A Framingham Heart tanulmány elemzése során azt mutatták, hogy azonos LDL-C-szinttel rendelkező egyének közül azoknál akiknél a HDL-C-szint alacsonyabb volt, jóval nagyobb gyakorisággal fordult elő a koszorúér-

betegség (17). A TNT-tanulmányban azt találták, hogy a kardiovaszkuláris események gyakorisága 39%-kal csökkent azon egyéneknél, akik a magas HDL-C kvartilisben helyezkedtek el, azokhoz képest akiknek a HDL-C-szintje a legalacsonyabb kvartilisbe esett, még abban az esetben is, ha minden kvartilisbe eső betegnek az LDL-C-értéke 1,8 mmol/l volt (18). Ugyanakkor a nagy prospektív, kettős vak, kontrollált multicentrikus tanulmányok: a FIELD (19), az ACCORD (20), valamint a CETP-gátlókkal végzett ILLUMINATE (18), dal-OUTCOMES (21) és ACCELERATE (22) tanulmányok nem támasztották alá a HDL-C CV-prevencióban korábban hitt szerepét. Ezért sokan kétségbe vonják a HDL oki szerepét a CV-betegségek kialakulásában (14) és a HDL-nek a kardiovaszkuláris betegség elleni védelemben játszott szerepét is megkérdőjelezték (15). Ugyanakkor korábbi vizsgálatok eredményei alapján a HDL-C-szintet továbbra is a CV-kockázat markerének tekintjük. Férfiaknál 1 mmol/l alatti HDL-C-értéket, nőknél 1,2 mmol/l alatti HDL-C-értéket tekintjük kórosnak.

1998-ban Frost és Havel felvetette a non-HDL-C, mint CV-rizikó marker alkalmazását. A non-HDL-C és a CV-betegségek közötti összefüggést számos tanulmány megerősítette (20). Rainwater és munkatársai vizsgálatai 15-34 éves, nem CV-betegségben meghalt egyén boncolása során azt mutatták, hogy a non-HDL-C szoros korrelációt mutatott az érelmeszesedés morfológiai jeleivel, köztük a zsíros csíkok (fatty streak) megjelenésével és az ateroszklerotikus léziók nagyságával (23). Goliash és munkatársai 40 évnél fiatalabb miokardiális infarktusban szenvedő egyéneket vizsgálva azt találták, hogy a lipoprotein-frakciók közül a non-HDL-C mutatta a legszorosabb korrelációt az infarktussal. Sniderman és munkatársai 12 független tanulmány metaanalízisét elvégezve, amelybe több mint 200 000 egyén adatát elemezték, azt mutatták ki, hogy a 10 éves periódus alatt a non-HDL-C-érték jobb markere volt a CV-eseményeknek, mint az LDL-C (24). Ezen eredményeket figyelembe véve emelkedett trigliceridérték esetén a non-HDL-C-célértéket, mint másodlagos célértéket javasolja a 2013-as euró-

pai ajánlás és azt állapítja meg, hogy a 2-es típusú diabéteszes dyslipidaemiát gyakran jobban jellemzi a non-HDL-C, mint az egyéb lipidfrakciók (25).

LIPID-CÉLÉRTÉKEK A LEGFRISSEBB NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOK ALAPJÁN

A Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2011-es ajánlásában a non-HDL-C-t másodlagos célként javasolt, 2,3 mmol/l feletti triglicerid-érték esetén. A non-HDL-C célértéke 0,8 mmol/l-el nagyobb, mint az LDL-C célértéke (26).

A 2011-es európai ajánlás a nagy rizikójú CV-betegeknél 2,6 mmol/l-es LDL-értéket tartja kívánatosnak (27–29). A 2015-ös National Lipid Association (NLA) ajánlása a különböző rizikó kategóriákban az LDL-C-célértékhez képest 0,8 mmol/l-rel magasabb non-HDL-C célértéket javasol magas triglicerid-értékkel rendelkező egyéneknek (30).

Elsődleges célértéknek a lipidcsökkentő kezelés vonatkozásában továbbra is az LDL-C-célértéket kell tekinteni. A Cholesterol Treatment Trialist (CTT) metaanalízise azt igazolta, hogy 1 mmol/l LDL-C csökkentés 1/5-ével csökkenti a vaszkuláris események kialakulásának esélyét; 2-3 mmol/l-rel történő csökkentés 40-50%-kal (31). A korábbi prospektív multicentrikus, kettős vak vizsgálatok eredményei alapján egyértelműen igazolódott az LDL-C-csökkentés CV-rizikócsökkentésre kifejtett kedvező hatása. A nagyobb mértékű LDL-C-csökkentés nagyobb mértékű CV-előnyvel járt, sőt a kiindulási LDL-C nagyobb, mint 50%-kal történő csökkentése, valamint a 2 mmol/l alatti LDL-C-szint esetén plakk-regressziót mutattak ki. Ezért Grundy professzor és munkatársai módosították a korábbi lipid ajánlást és egy új rizikó kategóriát, a nagyon nagy rizikó kategóriát vezették be. Ebben a csoportban rövidtávon is szükséges a plakk-regresszió ahhoz, hogy jelentősen csökkentsük a kardiovaszkuláris eseményeket, ezért 1,8 mmol/l-es LDL-C-célértéket fogalmaztak meg ebben a csoportban (32). Az ATP III szintén átvette a nagyon nagy rizikó kategória fogalmát, kissé módosítva annak tartalmát, de célértékben az 1,8 mmol/l-es LDL-C-értéket fogalmazta meg (33). ACC/AHA ajánlás

ezzel szemben elvetette a célérték fogalmát és 4 olyan betegcsoportot fogalmazott meg, akiknél a statin alapú LDL-C-csökkenés előnyös. (1. ábra) (34). Ez az ajánlás elvetette a nem statin alapú lipidcsökkentést.

A NEM STATIN TÍPUSÚ LIPIDCSÖKKENTŐ SZEREKRE VONATKOZÓ NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOK

EZETIMIB

A több mint 9000 krónikus vesebeteg magába foglaló SHARP-tanulmányban a statin+ezetimib kombináció hatékonyabb LDL-C-csökkentést eredményezett, mint a statinterápia és kedvezőbb hatást gyakorolt a klinikai végpontokra is. Szignifikánsan, 17%-kal csökkentette a primer végpontot (35). Az IMRPOVE-IT-tanulmányba 18 000 akut koronária szindrómás beteget vontak be. A betegek fele simvastatin monoterápiában, másik fele simvastatin + ezetimib kezelésben részesült. A tanulmány igazolta azt, hogy a simvastatin + ezetimib alkalmazása szignifikánsan nagyobb mértékű LDL-C-csökkentést hozott létre mint a simvastatin monoterápia és az egyéb lipidprofilok is kedvezőbbek voltak. Ezzel együtt mind a primer, mind a szekunder CV-végpontokban szignifikáns javulást észleltek. Az alacsonyabb: 1 mmol/l-es LDL-C-célértéket elért csoportban kedvezőbbek voltak az eredmények, mint az 1,54–2,06 mmol/l-es célértéket elért csoportban. Ugyanakkor a tanulmány igazolta azt is, hogy a hosszútávon alkalmazott statin+ezetimib nem növelte a nem kívánt mellékhatások számát, így alkalmazása biztonságos (36). A PRECISE IVUS-tanulmány szintén azt támasztotta alá, hogy az atorvastatin monoterápiához képest az atorvastatin+ezetimib együttes alkalmazása kedvezőbb hatást fejtett ki a plakk-regresszióra (37). Ezek az adatok azt mutatták, hogy a korábbi ACC/AHA ajánlással szemben nemcsak a statin monoterápia, hanem a kombinációs terápia is előnyös lehet a CV prevencióban, jelen esetben a statin+ezetimib kombináció. A statin+ezetimib kombináción kívül a korábban alkalmazott statin+niacin, statin+CETP-gátló, statin+fenofibrát a

1. ÁBRA: ACC/AHA AJÁNLÁS AZON BETEGCSONPORTOKRÓL, AKIKNÉL A STATINKEZELÉS ALKALMAZÁSA KLINIKAI HASZONNAL JÁR

1. KLINIKAILAG ISMERT KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNY.
2. PRIMEREN MAGAS LDL (4,9 MMOL/L FELETT)
3. 40-75 ÉV KÖZÖTTI CUKORBETEGEK (LDL 1,8-4,9 MMOL/L)
4. KLINIKAI KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGTŐL MENTES VAGY DIABÉTESZMENTES BETEGEK 40-75 ÉV KÖZÖTT (LDL 1,8-4,9 MMOL/L) ÉS KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ 7,5% FELETT VAN.
Stone NJ, et al. 2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline

klinikai végpontokat illetően nem hozott kedvező eredményt. A 2017-ben publikált REVEAL-vizsgálatban több mint 30 000 beteget vontak be. A betegek egyik fele anacetrapib kezelésben részesült, a másik fele placebót kapott. A 4 éves követési idő alatt az LDL-C 20%-kal csökkent, a HDL 105%-kal emelkedett. A primer végpont szignifikánsan 9%-kal csökkent (koronária-halálozás, AMI, koronária-revaszkularizáció). Az iszkémiás stroke gyakorisága nem nőtt és csökkent az új diabetes megjelenése. Ez a tanulmány azt veti fel, hogy a statin+anacetrapib kombináció is kedvező lehet a kardiovaszkuláris prevenciót illetően. A 9%-os primer végpontcsökkentés hátterében ugyanakkor felvetődik a 20%-os LDL-csökkentés hatása, így az nem elsősorban a HDL-emeléssel függhet össze (38).

PROPROTEIN-KONVERTÁZ SZUBTILIZIN/KEJIN 9 (PCSK9) GÁTLÓK

A nagyon magas kiindulási LDL-C-értékkel rendelkező egyéneknek a maximálisan tolerálható statin+ezetimib kombinációval sem érjük el a kívánatos LDL-C-célértéket. Ennek javítása céljából az elmúlt évtizedekben jelentős gyógyszerfejlesztések indultak, amelyek eredményeként a kifejlesztésre kerültek a PCSK9-gátlók. A PCSK9-gátlókkal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a maximálisan tolerálható statin+ezetimib kombináció mellé adva is további több, mint 50%-os LDL-C-csökkentést képesek kiváltani (39). Az LDL-C-csökkentésen kívül az ODYSSEA Outcome tanulmány (40, 41) interim analízise alapján a CV-eseményeket 54%-kal csökkentette az alirocumab, míg az Osler-tanulmányban az evolocumabbal 53%-os csök-

kenést találtak (42). Több mint 27 000 beteget magába foglaló Fourier-tanulmányba igen nagy CV-rizikó csoportba tartozó egyéneket vizsgáltak, akik átlagéletkora 63 év volt, 24,6%-uk nő, 75,4%-uk férfi volt. A betegek 2/3-a nagy intenzitású statinkezelésben részesült, míg 1/3-a mérsékelt intenzitású statinkezelést kapott, mindösszesen a betegek 5,2%-a részesült ezetimib kezelésben. A betegek felénél 140 mg evolocumabot adtak 2 hetente, vagy 420 mg havonta, a másik fele placebokezelésben részesült. Az evolocumab alkalmazásának hatására szignifikáns, 59%-os átlagos LDL-C-csökkenés jött létre, amelynek eredményeként a kezelt betegek átlag LDL-C-szintje 0,78 mmol/l volt. A primer CV-végpont szignifikánsan, 15%-kal javult, a szekunder CV-végpont szintén szignifikáns mértékben, 20%-kal csökkent az evolocumabbal kezelt csoportban. Ezek az adatok azt mutatták, hogy nemcsak a statin+ezetimib, hanem a statin+evolocumab kombinált kezelés is további CV-eseménycsökkenést vált ki. Ezek háttérben elsősorban az LDL-C csökkenése áll. A kérdés az, hogy milyen mértékben lehet az LDL-C-szintet csökkenteni? A Fourier-tanulmány alcsoport-elemzése során az elért LDL-C-értékek alapján 5 alcsoportot különböztettek meg; az egyik csoportban az LDL-C 0,5 mmol/l alatti értéken volt, a másokban 0,5–1,3 mmol/l között, a harmadik alcsoportban 1,3–1,8 mmol/l között, a negyedikben 1,8–2,6 mmol/l között, az ötödikben 2,6 mmol/l felett volt. Azt találták, hogy az LDL-C alapján osztályozott különböző alcsoportokban a súlyos mellékhatások előfordulásában, az újonnan megjelenő diabétesz gyakoriságban, daganatos betegségekben, a kataraktában, neurokognitív funkciókban, májenzim és CK-emelkedésben, a nem kardiovaszkuláris halálozásban, valamint haemorrhagiás stroke-ban nem volt szignifikáns különbség (43). Az Ebbinghaus-vizsgálat 2000 beteg bevonásával készült, ebből 1204 beteg került elemzésre az átlagos követési idő 19,8 hónap volt. Vizsgálták a kognitív funkciókat, és azt találták, hogy a betegek önbevallása, valamint a vizsgálók által közölték alapján nem volt szignifikáns eltérés a placebo és az evolocumabbal kezelt csoportban a kognitív funkciók tekintetében (36).

2. ÁBRA: PCSK9-INHIBITOR KEZELÉS A NATIONAL LIPID ASSOCIATIONS AJÁNLÁSA ALAPJÁN

1. PCSK9-INHIBITOR KEZELÉS MEGFONTOLANDÓ STABIL ATEROZKLEROTIKUS EGYÉNEKNÉL, AKIK EGYÉB KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓFAKTOROKKAL RENDELKEZNEK ÉS A MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN ÉS EZETIMIB KOMBINÁCIÓ MELLETT AZ LDL 1,8 MMOL/L, A NON-HDL 2,6 MMOL/L FELETT VAN.

A ERŐSSÉG, MAGAS KVALITÁS

2. A PCSK9-GÁTLÓ KEZELÉST MEG LEHET FONTOLNI ABBAN AZ ESETBEN, HOGYHA AZ ATEROZKLEROTIKUS VASZKULÁRIS BETEGSÉG PROGRESSZIÓJA FIGYELHETŐ MEG A MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN+EZETIMIB KEZELÉS MELLETT AZ LDL 1,8 MMOL/L FELETT, A NON-HDL 2,6 MMOL/L FELETT VAN.

B ERŐSSÉG, MÉRSÉKELT KVALITÁS

3. A., A PCSK9-GÁTLÓ KEZELÉS MEGFONTOLANDÓ 40–79 ÉVES NEM KONTROLLÁLT ATEROZKLEROTIKUS RIZIKÓFAKTORRAL RENDELKEZŐ EGYÉNEKNÉL, AKIKNEK EGYÉB JÁRULÉKOS RIZIKÓIK VANNAK ÉS A KEZELÉS ELŐTTI LDL ÉRTÉKÜK 4,9 MMOL/L FELETT VOLT. A MAXIMÁLISAN TOLERÁLT STATIN+EZETIMIB KEZELÉS MELLETT AZ LDL 2,6 MMOL/L FELETT, VAGY A NON-HDL 3,4 MMOL/L FELETT VAN.

B ERŐSSÉG, MÉRSÉKELT KVALITÁS

B., A PCSK9-GÁTLÓ KEZELÉS MEGFONTOLANDÓ 40–79 ÉVES NEM KONTROLLÁLT ATEROZKLEROTIKUS RIZIKÓFAKTORRAL RENDELKEZŐ EGYÉNEKNÉL, AKIKNEK EGYÉB MAGAS RIZIKÓJUK VAN, VAGY GENETIKUSAN MEGERŐSÍTETT FH-JUK ÉS A KEZELÉS ELŐTTI LDL ÉRTÉKÜK 4,9 MMOL/L FELETT VOLT. A MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN+EZETIMIB TERÁPIÁVAL NEM ÉRTÉK EL AZ 1,8 MMOL/L LDL VAGY A 2,6 MMOL/L NON-HDL ÉRTÉKET.

B ERŐSSÉG, MÉRSÉKELT KVALITÁS

C., PCSK9-GÁTLÓ KEZELÉS MEGFONTOLANDÓ LEHET 18–39 ÉV KÖZÖTTI FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁS EGYÉNEKNÉL, AKIKNEK A KEZELÉS ELŐTT AZ LDL-C SZINTJE 4,9 MMOL/L FELETT VOLT ÉS NEM KONTROLLÁLT EGYÉB ATHEROSCLEROSIS RIZIKÓFAKTORUK VAN. EZEN KÍVÜL NAGYON MAGAS RIZIKÓFAKTORUK, VAGY AZ FH DIAGNÓZISA GENETIKAILAG MEGERŐSÍTETT. A MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN+EZETIMIB KEZELÉSSSEL NEM ÉRIK EL A 2,6 MMOL/L-ES LDL ÉRTÉKET, VAGY A 3,4 MMOL/L-ES NON-HDL ÉRTÉKET.

E ERŐSSÉG, ALACSONY KVALITÁS

D., PCSK9-GÁTLÓ KEZELÉS MEGFONTOLANDÓ A TOVÁBBI LDL CSÖKKENTÉS CÉLJÁBÓL FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁS HOMOZIGÓTA EGYÉNEKNÉL, AKIKNÉL NEM ISMERT A GENETIKAI HÁTTÉR, VAGY AZOKNÁL AKIK LDL RECEPTOR DEFEKTÍVEK ÉS MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ STATIN+EZETIMIB TERÁPIA MELLETT AZ LDL NAGYOBB MINT 1,8 MMOL/L, VAGY A NON-HDL 2,6 MMOL/L.

B ERŐSSÉG, MÉRSÉKELT KVALITÁS

Orringer, C. E. Journal of Clinical Lipidology (2017) 11, 880–890.

Összefoglalva megállapítható, hogy a statin+ezetimib vagy statin+PCSK9 kombinációval az LDL-C alacsony szintre csökkenthető, az 1 mmol/l alatti érték is elérhető, amely a CV-végpontok további javulását mutatta az 1,8 mmol/l alatti LDL-C szintnél. A biztonságossági paramétereket illetően nem volt különbség a nagyon alacsony LDL-C-szinttel rendelkező betegeknél.

RIZIKÓKATEGÓRIÁK A LEGÚJABB AJÁNLÁSOK ALAPJÁN

Ezek az eredmények megerősítik a korábbi ajánlásokban azt, hogy a terápia során továbbra is az elsődleges célértéknek az LDL-C-szintet kell tekinteni. Ezen eredményeket is figyelembe véve a 2016-os ESC/EAS ajánlás három rizikó kategóriát javasol;

nagyon nagy rizikó kategóriát, amelyben az LDL-célérték 1,8 mmol/l, vagy minimum 50%-os kiindulási LDL-csökkenés javasolt. A nagy rizikó kategóriában az LDL-célérték 2,6 mmol/l, vagy legalább 50%-os LDL-csökkenés javasolt. A közepes és alacsony rizikó kategóriában az LDL-célérték 3 mmol/l. Másodlagos célértékként a non-HDL-C-célértéket javasolja. HDL tekintetében férfiaknál 1 mmol/l alatti, nőknél 1,2 mmol/l alatti HDL-t tekint kórosnak, triglicerid vonatkozásában 1,7 mmol/l alatti értéket javasol (15).

TERÁPIÁS AJÁNLÁSOK A LEGÚJABB AJÁNLÁSOK TÜKRÉBEN

A kérdés az, hogy mi legyen a terápiás megközelítés az előbb említett célértékek elérése érdekében?

KÖVETKEZTETÉSEK

Mind az Amerikai mind az Európai ajánlás első terápiás megközelítésként a statinterápiát javasolja. A cél az, hogy maximálisan tolerálható statindózissal elérjük a kívánt célértéket. Amennyiben statin-intolerancia van, vagy a maximálisan tolerálható statindózissal nem érjük el a célértéket, akkor megfontolandó a statin+ezetimib kombináció. A familiáris hypercholesterinaemiás egyéneknél, ahol a kiindulási LDL-C-célérték nagyon magas, és a maximálisan tolerálható statin+ezetimib kombinációval sem érjük el a kívánt terápiás értéket, a homozigóta betegeknél a mikrosz-

mális transzfer protein (MTP) gátló lomitapid, vagy az apoB100-gátló mipomersen adása javasolt. A heterozigóta FH-betegeknél abban az esetben, ha az illető egyén az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatba tartozik, kardiovaszkuláris betegsége van, vagy diabetes mellitusa célszervkárosodással, akkor a statin mellé PCSK9-gátló javasolt. Természetesen azoknál az FH-betegeknél is, ahol statin-intolerancia észlelhető és az ezetimib monoterápia nem elégséges a megfelelő LDL-C-célérték eléréséhez (39). A legújabb National Lipid Association ajánlását a 2. ábra tartalmazza (44).

Mindezen új adatok alapvetően megszabják a legújabb hazai lipid irányelvek kialakítását is, egyben szemléletformálók és hatással bírnak a mindennapi klinikai gyakorlatra is a kardiovaszkuláris prevenció és a lipidcsökkentés területén.

Köszönetnyilvánítás

A publikáció/prezentáció/poszter elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

IRODALOM

- Akiyamen LE, Genest J, Shan SD, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7: e016461.
- Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet* 2012; 5: 354–359.
- Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 791–803.
- Mundal L, Sarancic M, Ose L, et al. Mortality among patients with familial hypercholesterolemia: a registry-based study in Norway, 1992–2010. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e001236.
- Hovingh GK, Kastelein JJ. Diagnosis and Management of Individuals With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: Too Late and Too Little. *Circulation* 2016; 134: 710–712.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Hypercholesterolaemia EASCPoF. 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: 2146–2157.
- Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2578–2589.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Investigators S. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 2004–2010.
- Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, et al. FHANCGAA. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl* 2011; 12: 221–263.
- DeMott KNL, Shaw EJ, Minhas R, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners 2008.
- 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: 2625–2633.
- Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. Panel EASC. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 655–666.
- Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015; 9: S1–122.e121.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Members ATF. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Members ATF, Contributor A. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
- Assmann G, von Eckardstein A, Funke H. High density lipoproteins, reverse transport of cholesterol, and coronary artery disease. Insights from mutations. *Circulation* 1993; 87: III28–34.
- Castelli WP. Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease – the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4(Suppl A): 5A–10A.
- Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Investigators I. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–2122.
- Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med* 2002; 162: 2597–2604.
- Frost PH, Havel RJ. Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. *Am J Cardiol* 1998; 81: 26B–31B.
- Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Investigators d-O. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–2099.
- Eyvazian VA, Frishman WH. Evacetrapib: Another CETP Inhibitor for Dyslipidemia With No Clinical Benefit. *Cardiol Rev* 2017; 25: 43–52.
- Rainwater DL, McMahan CA, Malcom GT, et al. Lipid and apolipoprotein predictors of atherosclerosis in youth: apolipoprotein concentrations do not materially improve prediction of arterial lesions in PDAY subjects. The PDAY Research Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 753–761.
- Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as

- markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4: 337–345.
25. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. Members ATF, (CPG) ECPG, Reviewers D. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035–3087.
 26. Szollár Lajos PG, Balogh Sándor, Bedros J. Róbert, Csiba László, et al. Összefoglalás az V. Magyar Kardiovaszkuláris Konferencia Ajánlásairól. *Metabolizmus Suppl* 2012.: Különszám 2012.febr. 2011–2081.
 27. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. Panel EASC. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011; 32: 1345–1361.
 28. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013; 29: 151–167.
 29. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. (EAS) TFFmodotESoCEatEAS, Committees ECPG-a-. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (Suppl 1): S1–44.
 30. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – full report. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 129–169.
 31. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Collaboration CTC. 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: 1670–1681.
 32. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Program CcotNCE. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720–732.
 33. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. Rehabilitation Eafcp, Committees ECPGC-a-. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
 34. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. Guidelines ACoCAHATFoP. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129: S1–45.
 35. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010; 160: 785–794.e710.
 36. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 547–555.
 37. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Investigators PI. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 495–507.
 38. Bowman L, Chen F, Sammons E, Hopewell JC, et al. Group RC. Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification (REVEAL)-A large-scale, randomized, placebo-controlled trial of the clinical effects of anacetrapib among people with established vascular disease: Trial design, recruitment, and baseline characteristics. *Am Heart J* 2017; 187: 182–190.
 39. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017; 38: 2245–2255.
 40. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 431–438.
 41. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1454–1459.
 42. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Investigators O-LSol-TEaLCO. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
 43. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Investigators FSCa. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.
 44. Orringer CE, Jacobson TA, Saseen JJ, et al. Update on the use of PCSK9 inhibitors in adults: Recommendations from an Expert Panel of the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 880–890.

Gratulálunk!

DR. KEMPLER PÉTER, a Magyar Tudományos Akadémia doktora, a Magyar Diabetes Társaság elnöke, a Semmelweis Egyetem Diabetológiai Licenc Grémium elnöke, a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara I. sz. Belgyógyászati Klinikájának egyetemi tanára a március 15-i nemzeti ünnep alkalmából a haza érdekeinek előmozdításában és az egyetemes emberi értékek gyarapításában végzett tevékenysége elismeréseként Magyar Érdemrend Tisztikereszt polgári tagozat kitüntetését kapott.

