

“

μ

-μ

μ

-

”

N

MD, MSc, PhD, FRSPH

IASO/EASO Scope Member

EASD Diabetes & Cardiovascular Disease Group Member

, μ



Declaration of interest

- Associate Editor of *Angiology*
- Associate Editor of *Clinical Lipidology*
- Associate Editor of the Hellenic College of Treatment of Atherosclerosis for *The Open Cardiovascular Medicine Journal*
- Section Editor of *Archives of Medical Science*
- Book Review and News and Views Editor of *Current Vascular Pharmacology*
- Editorial Board Member of *Metabolism Clinical and Experimental* and *Current Medical Research and Opinion*

Declaration of interest

- NK has given talks, attended conferences and participated in trials sponsored by Amgen, Angelini, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Galenica, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi and WinMedica



**Αναθεωρημένες Κατευθυντήριες Οδηγίες
της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης
για τη Διάγνωση και Αντιμετώπιση των
Δυσλιπιδαιμιών-2014**

Μωυσής Ελισάφ, Χρήστος Πίτσαβος,
Ευάγγελος Λυμπερόπουλος, Κων/νος Τζιόμαλος,
Βασίλειος Άθυρος

**Updated Guidelines of the Hellenic
Society of Atherosclerosis for the
diagnosis and treatment of
dyslipidemia-2014**

Moses Elisaf, Christos Pitsavos,
Evangelos Liberopoulos, Kostas Tziomalos,
Vasilios Athyros



Ελληνική Εταιρεία
Αθηροσκλήρωσης
www.atherosclerosis.gr

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ

1.1 Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Οι πιο σημαντικές πρωτοπαθείς διαταραχές των λιπιδίων είναι οι παρακάτω:

1. Χυλομικροναϊμία (κληρονομική ή επίκτητη): ↑↑↑↑ τριγλυκεριδίων (>1000 mg/dL) (συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας)
2. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
 - α. Ομόζυγη (1/160.000-1/1.000.000 άτομα): ↑↑↑↑↑ LDL χοληστερόλης
 - β. Ετερόζυγη (1/200-500 άτομα): ↑↑↑↑ LDL χοληστερόλης
3. Μικτή υπερλιπιδαιμία
 - α. Οικογενής μικτή (1/300 άτομα): ↑ LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων, ↓↓ HDL χοληστερόλης
 - β. Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων) (1:10.000 άτομα): ↑ LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων, ↓ HDL χοληστερόλης
4. Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία (1/2.000 άτομα): ↑↑ τριγλυκεριδίων
5. Οικογενής μείωση της HDL χοληστερόλης: ↓↓ HDL χοληστερόλης

Κατά κανόνα σε ασθενείς με πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες απαιτείται φαρμακευτική αγωγή.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ

1.2 Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Σε ασθενείς με παθολογικές τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων πρέπει να αποκλεισθούν οι δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες, δηλαδή οι διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων που οφείλονται σε άλλα νοσήματα ή φάρμακα:

1. Σακχαρώδης διαβήτης
2. Υποθυρεοειδισμός
3. Χολόσταση
4. Χρόνια νεφρική νόσος-Νεφρωσικό σύνδρομο
5. Παχυσαρκία
6. Κατάχρηση οινόπνεύματος
7. Φάρμακα που προκαλούν δυσλιπιδαιμία
 - α. προγεστερινοειδή
 - β. αναβολικά στεροειδή
 - γ. κορτικοστεροειδή
 - δ. θειαζιδικά διουρητικά σε υψηλές δόσεις
 - ε. κλασικοί β-αποκλειστές
 - στ. αντιρετροϊκά φάρμακα
 - ζ. ιντερφερόνη-α
 - η. ρετινοειδή
 - θ. οιστρογόνα-ταμοξιφαίνη
 - ι. κυκλοσπορίνη-everolimus-tacrolimus

Καθορισμός ομάδας πληθυσμού για έλεγχο πλήρους λιπιδαιμικού προφίλ νηστείας

- Άνδρες άνω των 40 ετών και μετα-εμμηνόπαυσιακές γυναίκες
- Άτομα με αθηροσκληρωτική νόσο ανεξάρτητα από την ηλικία ή με κλινικά ευρήματα ενδεικτικά δυσλιπιδαιμίας
- Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ανεξάρτητα από την ηλικία
- Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο [υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) <60 mL/min/1.73m² ή παρουσία αλβουμινουρίας]
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου
- Άτομα με αρτηριακή υπέρταση
- Άτομα με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ερυθηματώδης λύκος, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωρίαση ή σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας)
- Ενήλικα άτομα που καπνίζουν
- Ενήλικα άτομα με σεξουαλική δυσλειτουργία
- Υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα με δείκτη μάζας σώματος (BMI) >27 kg/m²
- Συγγενείς ατόμων με κληρονομικές διαταραχές των λιπιδίων
- Παιδιά με κληρονομικό ιστορικό υπερλιπιδαιμίας ή καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες κινδύνου

Ελληνικό SCORE για τον υπολογισμό του κινδύνου θανατηφόρου καρδιαγγειακού συμβάματος τα επόμενα 10 έτη



Βασικές αρχές υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης

1

- Διακοπή καπνίσματος

2

- Υπολιπιδαιμική δίαιτα (πτωχή σε ζωικά λίπη και trans λιπαρά οξέα, αυξημένη σε φυτικές ίνες)

3

- Κατανάλωση τροφών εμπλουτισμένων με φυτικές στερόλες/στανόλες (αναμένεται να μειώσουν την LDL χοληστερόλη κατά ~10%)

4

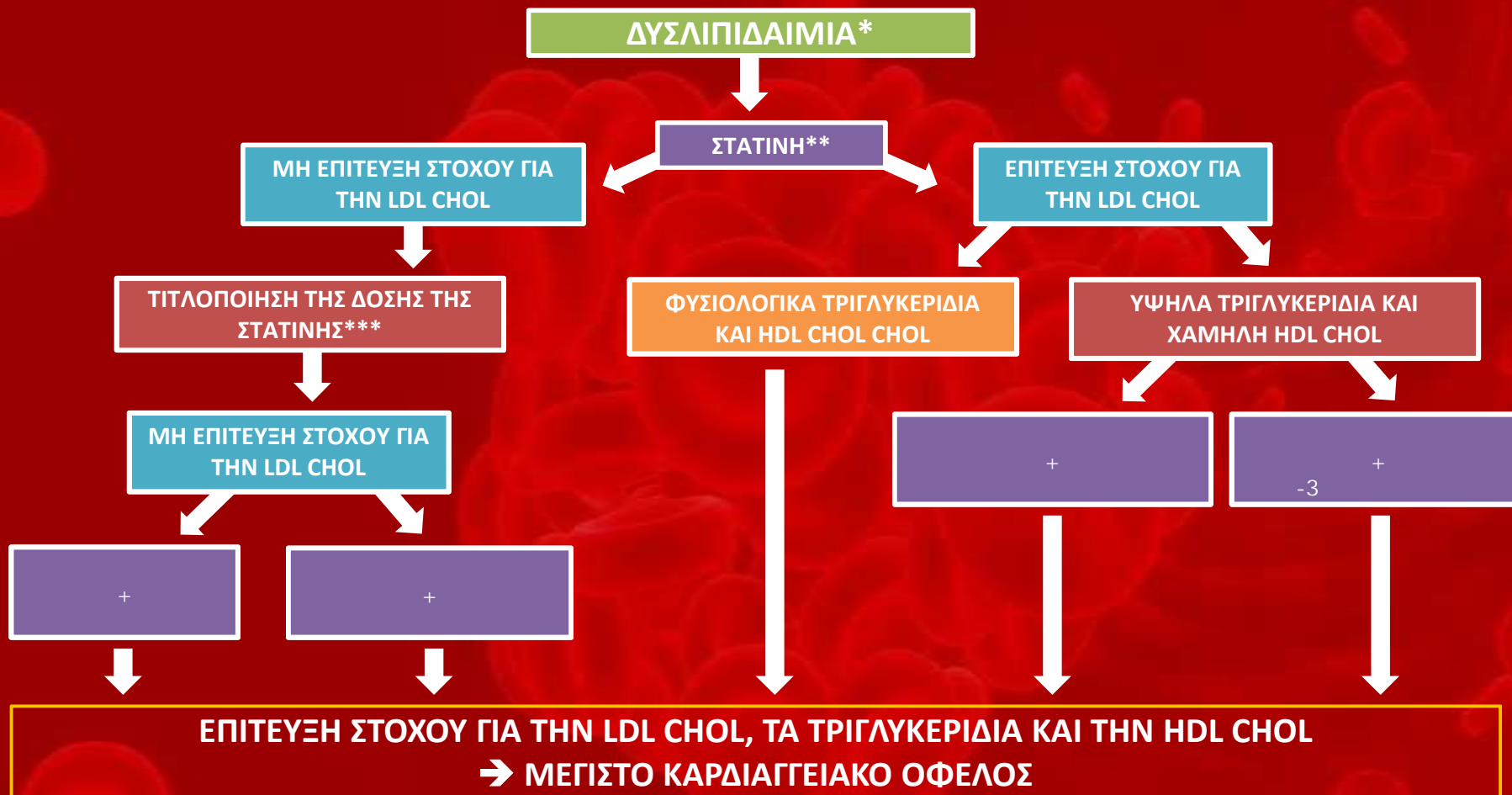
- Απώλεια βάρους (μείωση κατά 10% μέσα σε 6 μήνες)

5

- Σωματική άσκηση (για παράδειγμα γρήγορο βάδισμα 30'-60'/ημέρα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας)

Αλγόριθμος φαρμακευτικής θεραπευτικής προσέγγισης ασθενών με δυσλιπιδαιμία

Hellenic Journal of Atherosclerosis 2014;5(3): 151-163



*Αν τριγλυκερίδια νηστείας >500 mg/dL συνιστάται η άμεση χορήγηση μίας φμπράτης ή/και ω-3 λιπαρών οξέων

**Για την επίτευξη του στόχου της αγωγής συνιστάται η χορήγηση μιας στατίνης σε δόση που αναμένεται να επιτύχει το στόχο της θεραπείας

***Κάθε διπλασιασμός της δόσης μίας στατίνης οδηγεί σε 6% περαιτέρω ελάττωση της LDL CHOL

Οι στατίνες που κυκλοφορούν στην Ελλάδα

Στατίνη	Δοσολογικό εύρος
Ατορβαστατίνη	10-80 mg
Λοβαστατίνη	20-80 mg
Πιταβαστατίνη	1-4 mg
Πραβαστατίνη	10-40 mg
Ροσουβαστατίνη	5-40 mg
Σιμβαστατίνη	5-40 mg
Φλουβαστατίνη	20-80 mg

Επιπρόσθετα κυκλοφορούν οι σταθεροί συνδυασμοί σιμβαστατίνης με εζετιμίπη (10/10, 10/20 και 10/40 mg), πραβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (40/160 mg), καθώς και σιμβαστατίνης με φαινοφιμπράτη (20/145 και 40/145 mg).

Hellenic Journal of Atherosclerosis 2014;5(3): 151-163



Ελληνική Εταιρεία
Αθηροσκλήρωσης
www.atherosclerosis.gr

ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΑ ΑΠΟ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

ΒΑΣΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:

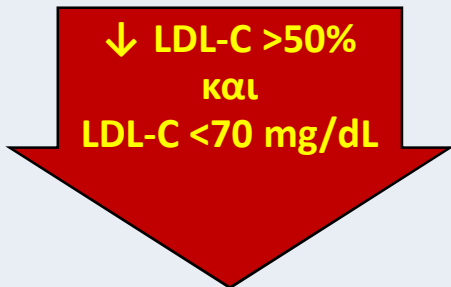


Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL CHOL

Hellenic Journal of Atherosclerosis 2014;5(3): 151-163



Ελληνική Εταιρεία
Αθηροσκλήρωσης
www.atherosclerosis.gr

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ LDL-C

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΣ: ΚΑΝ, ΣΔ2, ΣΔ1 >40 ετών, μέτρια-σοβαρή ΧΝΝ, Hellenic Heart SCORE>10%	ΥΨΗΛΟΣ: SCORE 5-10%, ή 1 πολύ επιβαρυντικός παράγοντα κινδύνου, Οικογ. υπερχοληστερολαιμία, αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα	ΜΕΤΡΙΟΣ-ΧΑΜΗΛΟΣ: SCORE <5%
 <p>↓ LDL-C >50% και LDL-C <70 mg/dL</p>	 <p>LDL-C <100 mg/dL</p>	 <p>LDL-C <115 mg/dL</p>

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1. **Στεφανιαία νόσος**
2. **ΑΕΕ ή Διαλείπουσα χωλότητα ή νόσος καρωτίδων**
3. **Σακχαρώδης διαβήτης**
4. **Χρόνια νεφρική νόσος**
5. **HELLENIC SCORE >10%**



ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:
Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

ΑΜΕΣΗ ΕΝΑΡΞΗ ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ
ΜΕ ΣΤΟΧΟ ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ

κατά **>50%**

<70 mg/dL

✓ ΣΥΝΙΣΤΑΤΑΙ Η ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΠΙΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΩΝ
ΣΤΑΤΙΝΩΝ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

1. **HELLENIC SCORE 5-10%**
2. Ένας παράγοντας κινδύνου αλλά πολύ αυξημένος (π.χ. βαριά υπέρταση, υπερβολικό κάπνισμα)
3. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
4. **Αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα**



ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:
Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ**

**ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ ΑΝ ΔΕΝ ΕΠΙΤΕΥΧΘΕΙ Ο ΣΤΟΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ LDL
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3 ΜΗΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ
ΜΕΤΡΩΝ**



<100 mg/dL

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ-ΜΕΤΡΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

➤ **HELLENIC SCORE <5% (χωρίς κανένα πολύ επιβαρυντικό παράγοντα κινδύνου)**



ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ-ΜΕΤΡΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

**ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΓΩΓΗΣ:
Η ΜΕΙΩΣΗ ΤΗΣ LDL ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗΣ**

**ΕΝΑΡΞΗ ΑΓΩΓΗΣ ΜΕ ΣΤΑΤΙΝΗ ΑΝ ΔΕΝ ΕΠΙΤΕΥΧΘΕΙ Ο ΣΤΟΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ LDL
ΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3-6 ΜΗΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΩΝ
ΜΕΤΡΩΝ**



<115 mg/dL

Αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου

Καθορισμός ομάδας πληθυσμού για έλεγχο λιπιδίων



Προσδιορισμός του καρδιαγγειακού κινδύνου



Οδηγίες για την αλλαγή του τρόπου ζωής (υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση)



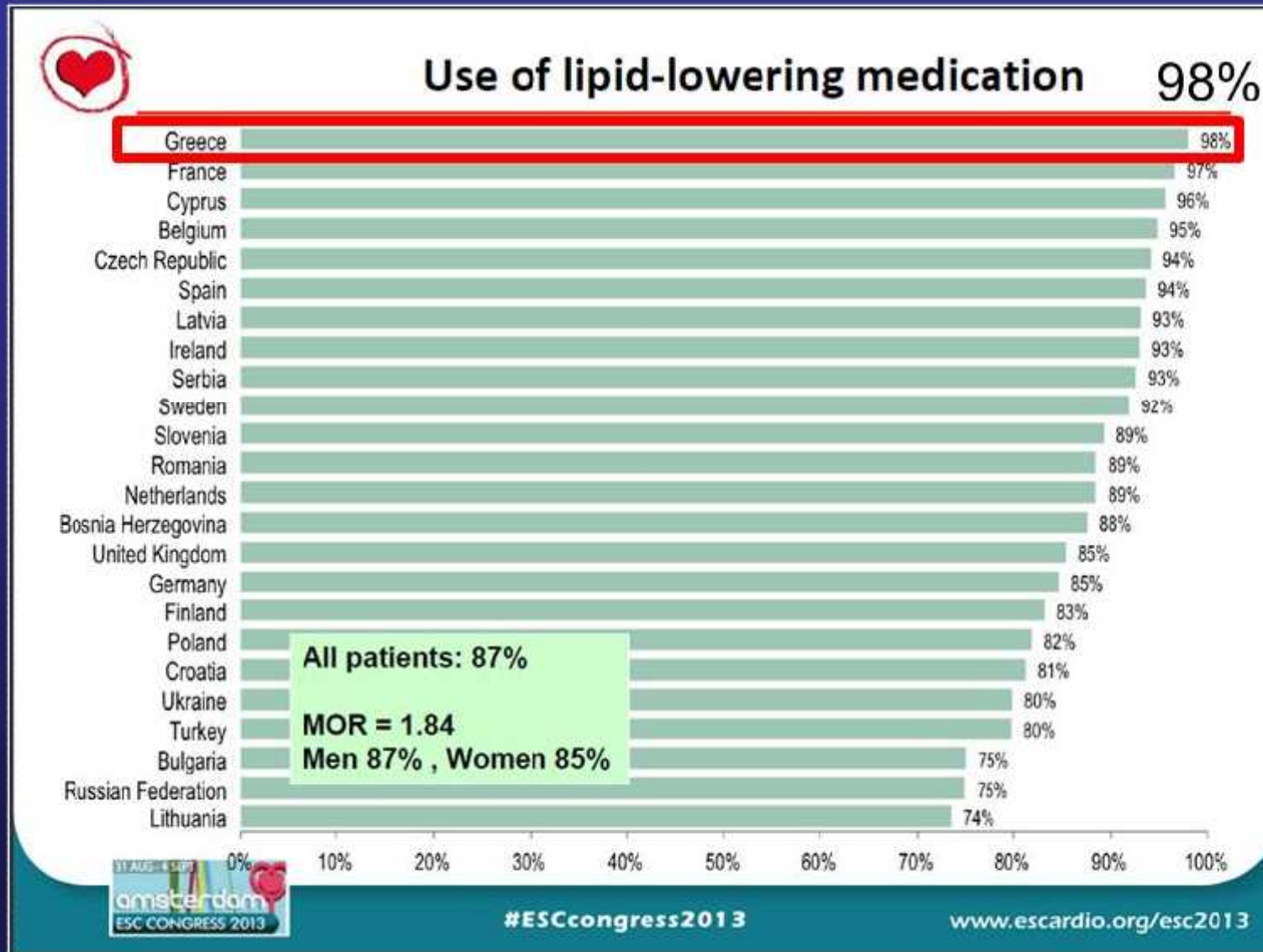
Φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το στόχο της αγωγής



Θεραπευτικές δυνατότητες σε ασθενείς με δυσανεξία στις στατίνες

- 1 • Επιθετική υγιεινοδιαιτητική αγωγή
- 2 • Χορήγηση εζετιμίμπης (10 mg/ημέρα)
- 3 • Χορήγηση συνδυασμού εζετιμίμπης (10 mg/ ημέρα) με κολεσεβελάμη (3.8 g/ ημέρα). Η αναμενόμενη μείωση της LDL χοληστερόλης είναι $\approx 30\%$. Εναλλακτικά μπορεί να χορηγηθεί ο συνδυασμός εζετιμίμπης με φαινοφιμπράτη
- 4 • Ενδεχόμενη προσεκτική χορήγηση πραβαστατίνης 20 mg/ημέρα ή φλουβαστατίνης 40 mg/ημέρα
- 5 • Χορήγηση ροσουβαστατίνης 5 mg ή ατορβαστατίνης 10 mg ανά δεύτερη ημέρα ή δύο φορές την εβδομάδα ή μια φορά την εβδομάδα, σε συνδυασμό με εζετιμίμπη
- 6 • Προσδιορισμός των επιπέδων της βιταμίνης 25(OH)D3 και υποκατάστασή της σε περιπτώσεις μειωμένων επιπέδων
- 7 • Χορήγηση τροφοφαρμάκων (ARMOLIPID®, 1 δισκίο ημερησίως) σε ασθενείς που εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες (ή δεν επιθυμούν να πάρουν αγωγή με στατίνη). Τα δισκία αυτά περιέχουν μεταξύ των άλλων κυρίως αντιοξειδωτικών ουσιών, μαγιά του κόκκινου ρυζιού (red yeast rice) που περιέχει μονακολίνες, ουσίες οι οποίες συσχετίζονται με τις στατίνες. Τα τροφοφάρμακα πρέπει να χορηγούνται με ιατρική συνταγή και υπό ιατρική παρακολούθηση

EUROASPIRE IV – Ασθενείς σε υπολιπιδαιμική θεραπεία

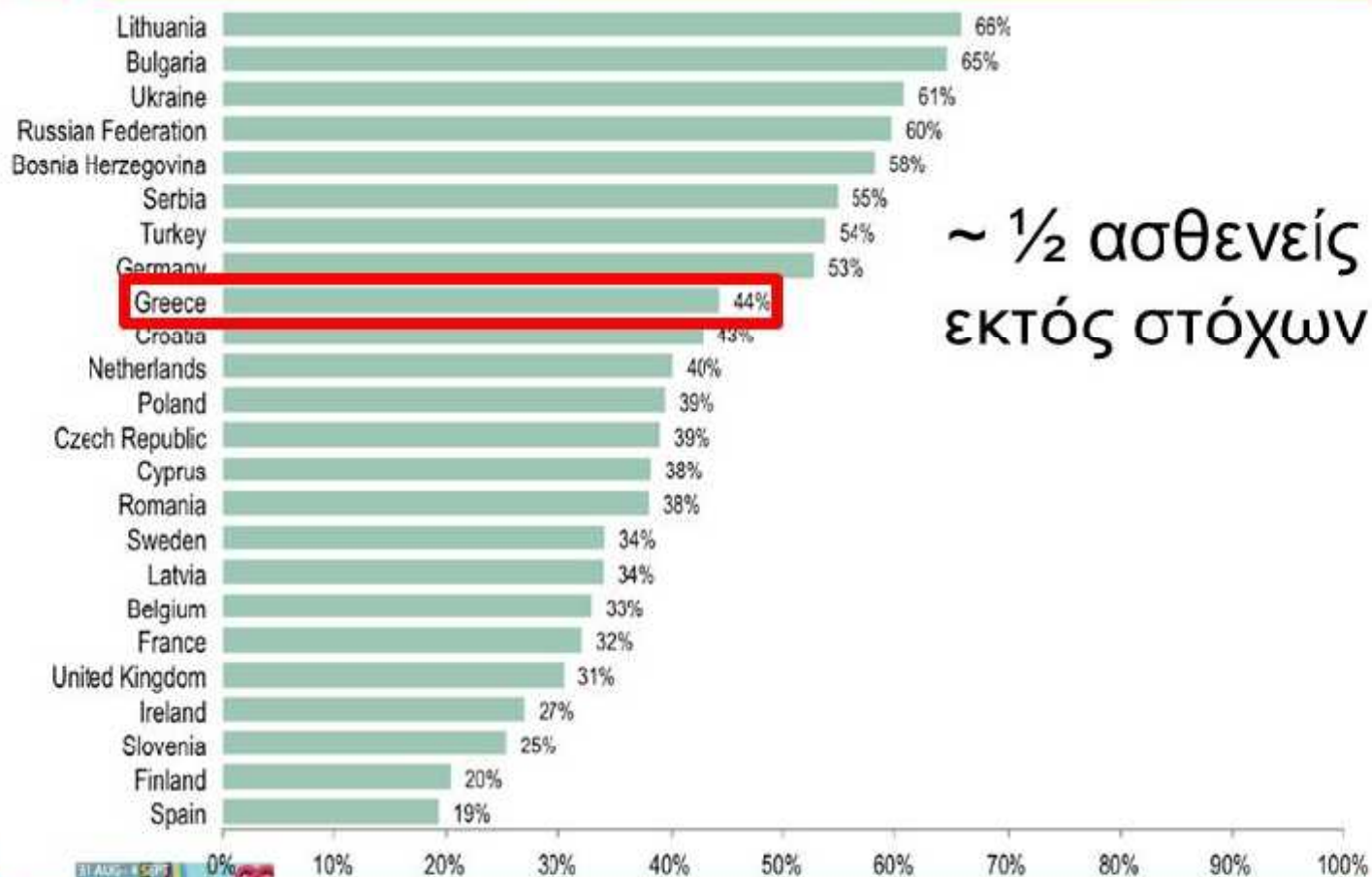


EUROASPIRE IV

Ασθενείς με LDL-c > 100 mg/dL



LDL cholesterol \geq 100 mg/dl



~ 1/2 ασθενείς
εκτός στόχων



#ESCcongress2013

www.escardio.org/esc2013



LDL cholesterol < 1.8 mmol/L in patients on lipid-lowering medication (70 mg/dL)



EUROASPIRE IV

All patients: 21%

MOR = 1.71

Men 22% , Women 17%



*Εθνικό Μητρώο Καταγραφής Ασθενών με Οικογενή
Υπερχοληστερολαιμία – The Hellenic Familial
Hypercholesterolemia Registry: “Hellas-FH”*

**: Hellas-FH
1.0**

03/09/2015



ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ

1.1 Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες

Οι πιο σημαντικές πρωτοπαθείς διαταραχές των λιπιδίων είναι οι παρακάτω:

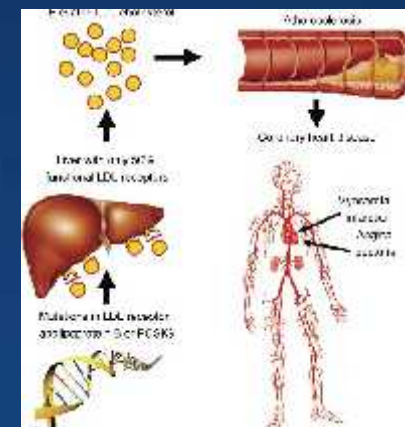
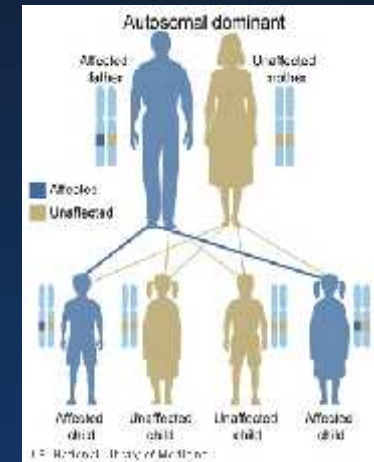
1. Χυλομικροναϊμία (κληρονομική ή επίκτητη): ↑↑↑↑ τριγλυκεριδίων (>1000 mg/dL) (συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας)
2. Οικογενής υπερχοληστερολαιμία
 - α. Ομόζυγη (1/160.000-1/1.000.000 άτομα): ↑↑↑↑↑ LDL χοληστερόλης
 - β. Ετερόζυγη (1/200-500 άτομα): ↑↑↑↑ LDL χοληστερόλης
3. Μικτή υπερλιπιδαιμία
 - α. Οικογενής μικτή (1/300 άτομα): ↑ LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων, ↓↓ HDL χοληστερόλης
 - β. Οικογενής δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (νόσος των λιποπρωτεϊνικών καταλοίπων) (1:10.000 άτομα): ↑ LDL χοληστερόλης, ↑↑ τριγλυκεριδίων, ↓ HDL χοληστερόλης
4. Οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία (1/2.000 άτομα): ↑↑ τριγλυκεριδίων
5. Οικογενής μείωση της HDL χοληστερόλης: ↓↓ HDL χοληστερόλης

Κατά κανόνα σε ασθενείς με πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες απαιτείται φαρμακευτική αγωγή.

LDL

(1:500 / 1:1.000.000)

LDL





(

)



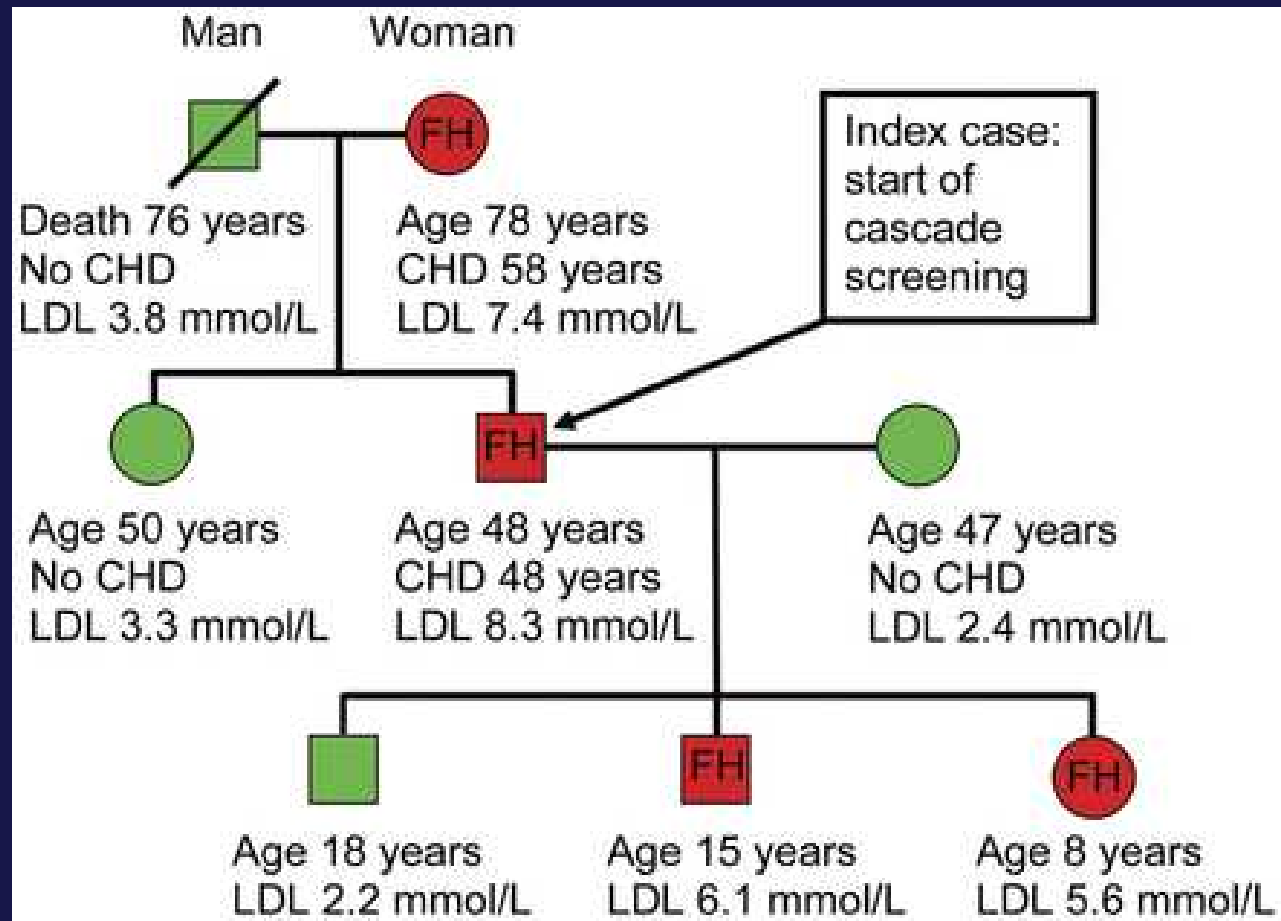
(

)



Dutch Lipid Clinic Network κριτήρια για τη διάγνωση της ετερόζυγου οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας

Κριτήρια		Score
Οικογενειακό Ιστορικό	1 ^ο βαθμού συγγενείς με:	
	•Πρώιμη στεφανιαία ή αγγειακή νόσος (άνδρες <55 ετών; γυναίκες <60 ετών)	1
	•LDL χοληστερόλη > 95 ^ο εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	1
	•Τενόντια ξανθώματα ή/και γεροντότοξο	2
	•1 ^ο βαθμού συγγενείς <18 ετών με LDL χοληστερόλη >95 ^ο εκατοστημόριο για το φύλο και την ηλικία	2
Ατομικό ιστορικό	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	2
	Ασθενής με ιστορικό πρώιμης περιφερειακής αγγειακής νόσου ή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ηλικίες όπως αναφέρθηκαν παραπάνω)	1
Φυσική εξέταση	Τενόντια ξανθώματα	6
	Γεροντότοξο σε ηλικία κάτω των 45 ετών	4
Εργαστηριακός έλεγχος	LDL χοληστερόλη, mg/dL (mmol/L)	
	•330 (≥8.5)	8
	•250-330 (6.5-8.4)	5
	•190-250 (5.0-6.4)	3
	•159-190 (4.0-4.9)	1
DNA ανάλυση	Αποτελέσματα γενετικού ελέγχου που επιβεβαιώνουν λειτουργική μετάλλαξη στα γονίδια του LDL υποδοχέα, της απολιποπρωτεΐνης Β ή της PCSK9	8
Συνολικό score	Διάγνωση	
≥8	Βέβαιη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
6-7	Πολύ πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	
3-5	Πιθανή οικογενής υπερχοληστερολαιμία	





ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ LDL-C

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ		
ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΣ: ΚΑΝ, ΣΔ2, ΣΔ1 >40 ετών, μέτρια-σοβαρή ΧΝΝ, Hellenic Heart SCORE>10%	ΥΨΗΛΟΣ: SCORE 5-10%, ή 1 πολύ επιβαρυντικός παράγοντα κινδύνου, Οικογ. υπερχοληστερολαιμία, αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα	ΜΕΤΡΙΟΣ-ΧΑΜΗΛΟΣ: SCORE <5%
↓ LDL-C >50% και LDL-C <70 mg/dL	LDL-C <100 mg/dL	LDL-C <115 mg/dL

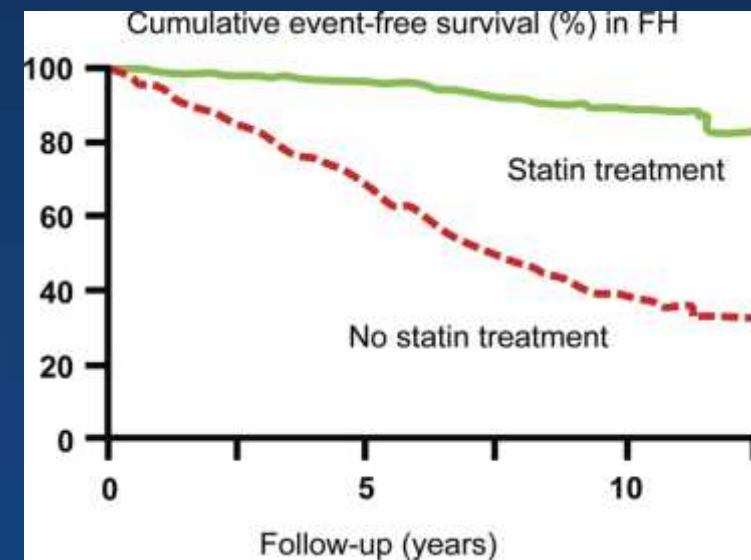


European Heart Journal (2013) 34, 3478–3490
doi:10.1093/eurheartj/ehc273

CURRENT OPINION

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



μ

LDL

μ

LDL-

μ

μ

LDL¹⁻³

LDL μ

μ

1

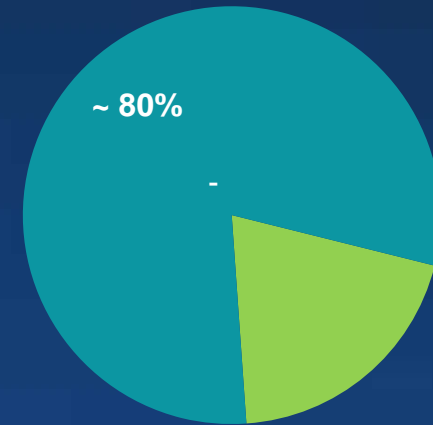
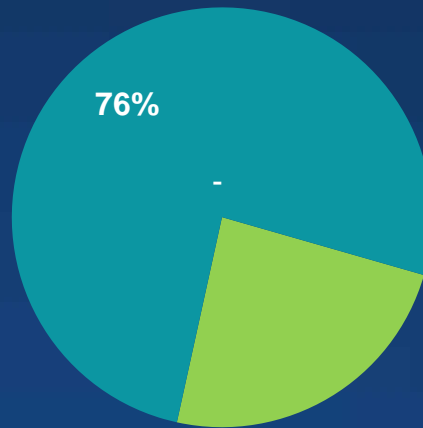
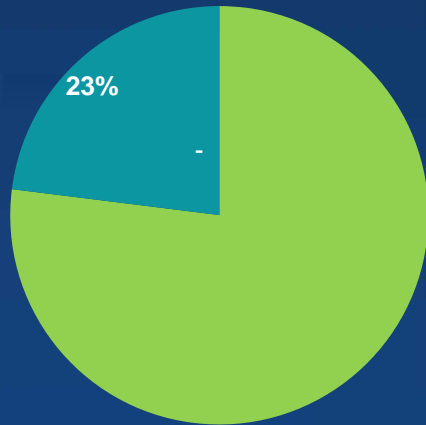
μ HeFH^{2,3}

LDL <100

LDL <70 mg/dL

LDL <100 mg/dL

mg/dL



Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9-PCSK-9

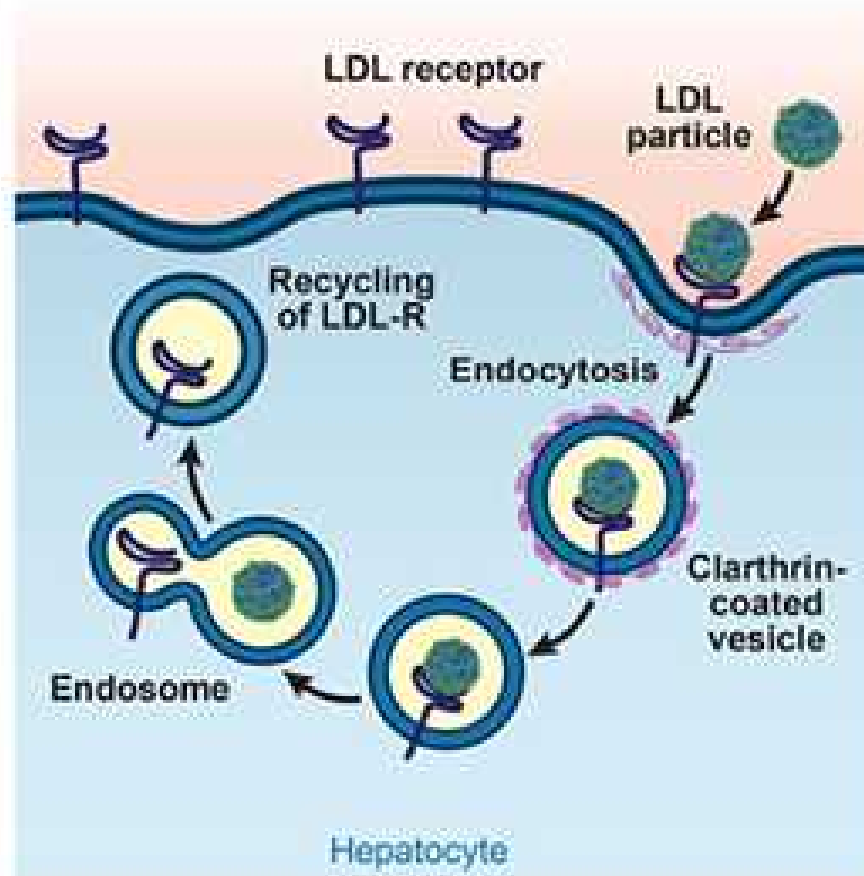
μ

μ

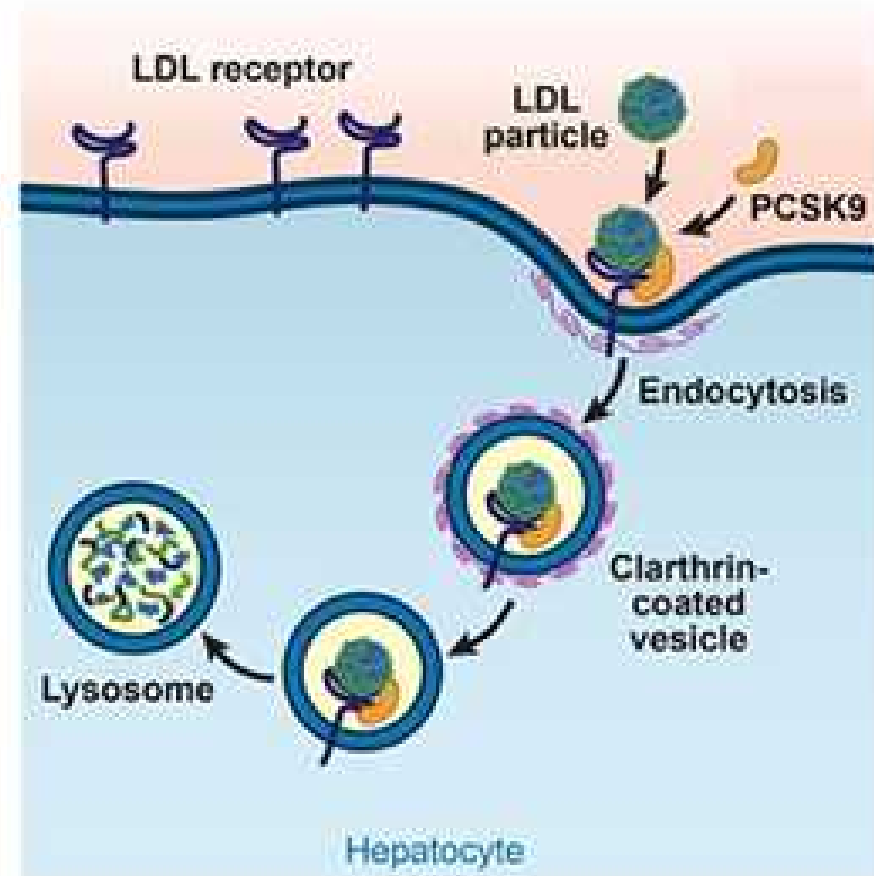
μ

(LDL-C)

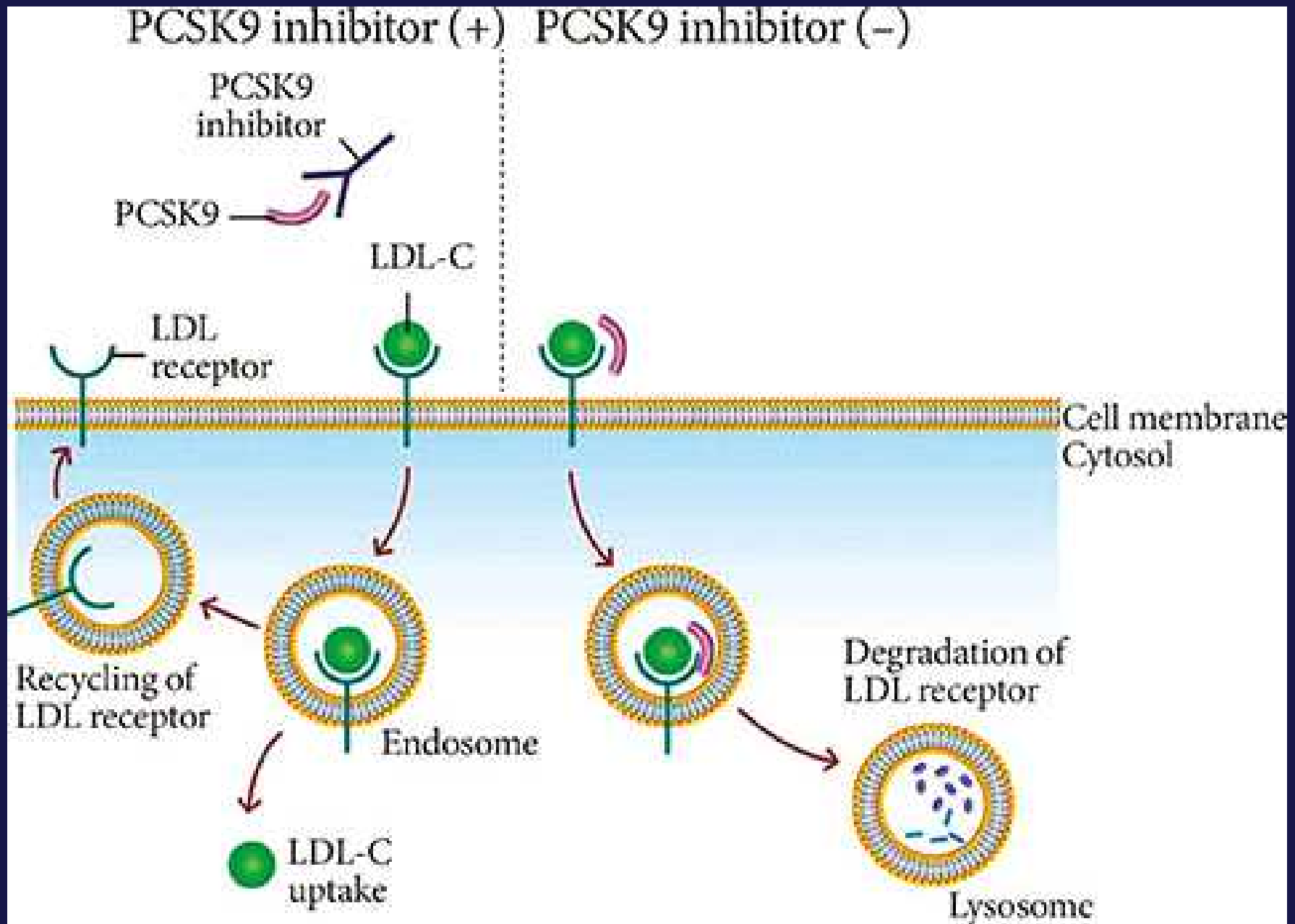
PCSK9 Mechanism of Action



LDL degradation and recycling of LDLR



PCSK9-mediated degradation of LDLR


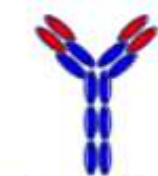




Alirocumab and evolocumab

- ◆ μ μ PCSK9
- ◆ μ μ


- μ
- μ
- μ

Εξέλιξη των θεραπευτικών μονοκλωνικών αντισωμάτων

Ποντίκι	Χιμαρικό	Εξανθρωπισμένο	Ανθρώπινο
Μονοκλωνικά αντισώματα: μωρομονόκμη	Μονοκλωνικά αντισώματα: rituximab, adalimumab	Μονοκλωνικά αντισώματα: trastuzumab/μπερσοζουμάμπη	Μονοκλωνικά αντισώματα: oadalimumab / πανιουμουμάμπη
			
<ul style="list-style-type: none"> • Μεταβλητή ποντικού • Σταθερά ποντικού • Όχι επαναλαμβανόμενη δοσολογία 	<ul style="list-style-type: none"> • Όλες οι μεταβλητές ποντικού • Σταθερή ανθρώπου • Χρονοβόρο στη δημιουργία 	<ul style="list-style-type: none"> • Μεταβλητή ποντικού • Σταθερή ανθρώπου • Χρονοβόρο στη δημιουργία 	<ul style="list-style-type: none"> • Μεταβλητή ανθρώπου • Σταθερή ανθρώπου • Μειωμένος κίνδυνος ανοσογονικότητας

Δυναμικό ανοσοαπόκρισης προς θεραπευτικό αντίσωμα

mAb = monoclonal antibody
adapted from Carrasco JL, et al. (Pharmacology) 2012;7:111



μ alirocumab μ

μ 24

LDL

μ

μ

μ

μ : % μ

LDL-C

μ 24

μ

μ

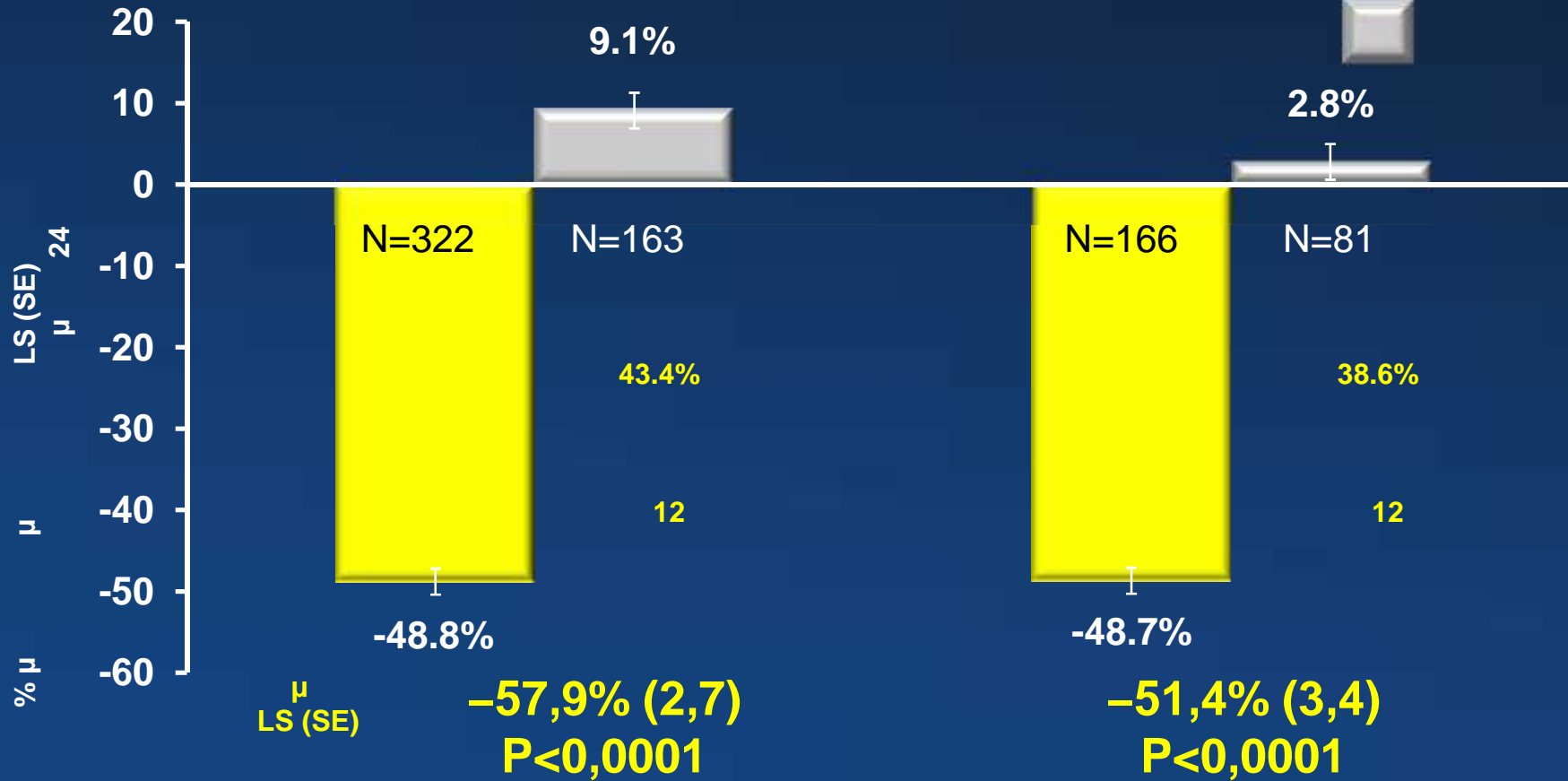
±

FH I

FH II

Alirocumab

μ



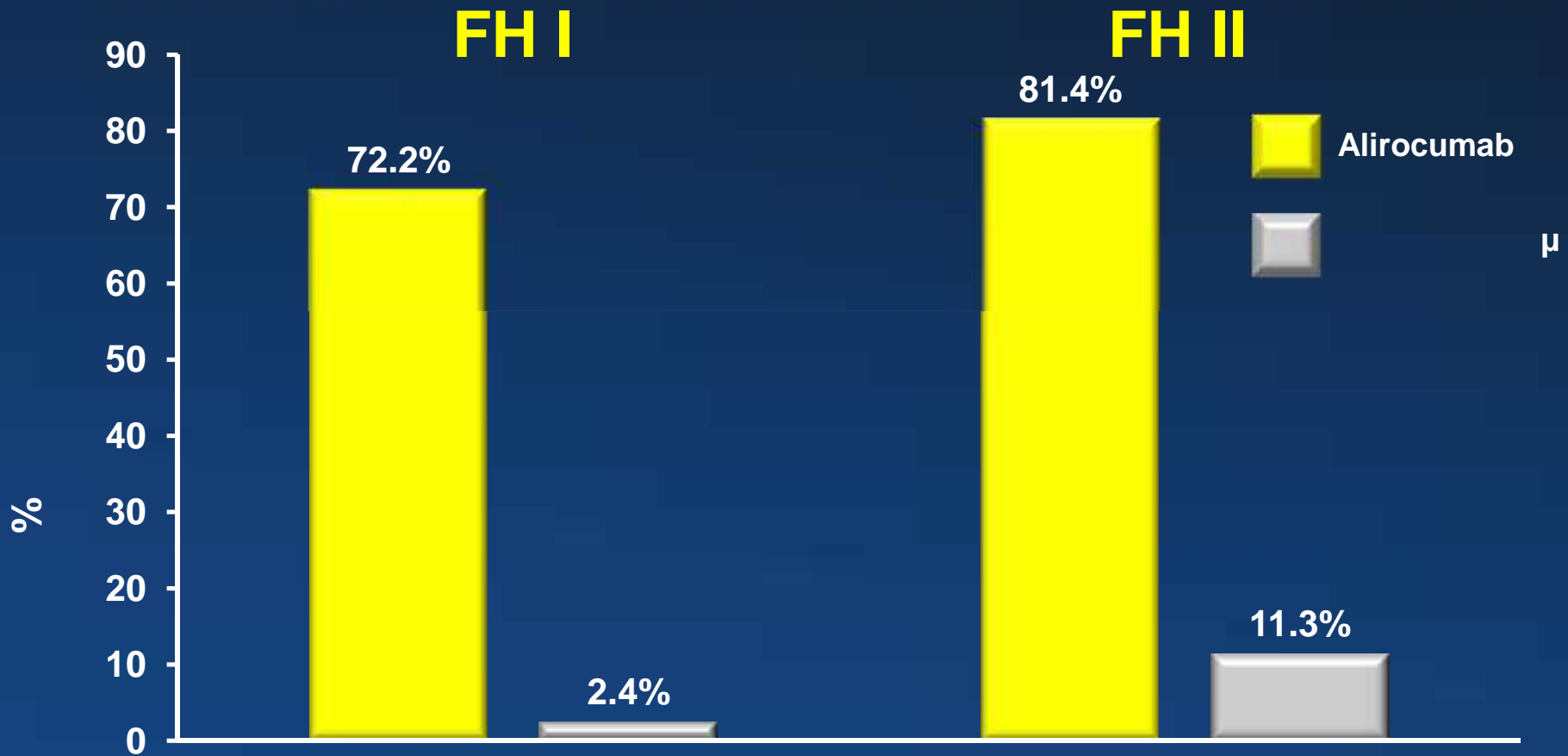
μ LS (SE)

μ :

μ μ

(ITT)

LDL-C†



$P < 0,0001$

† : <1.81 mmol/L (70 mg/dL),

: <2.59 mmol/L (100 mg/dL). LLT =

μ

μ μ

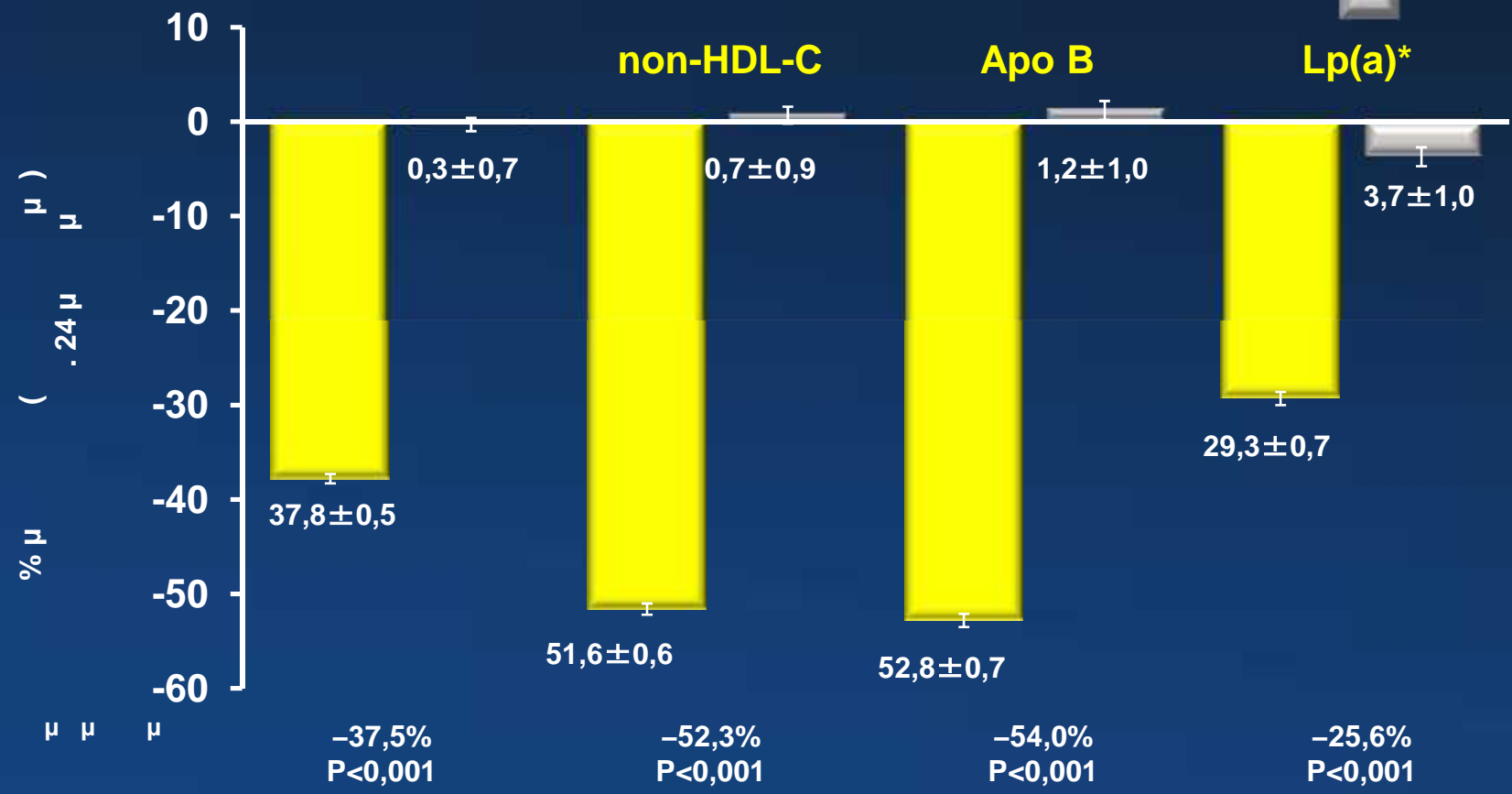
(ITT)

Kastelein et al. Eur Heart J 2015 Sep 1. [Epub ahead of print]

24:

, non-HDL-C, Lp(a) ()

Alirocumab



The RUTHERFORD-2 Study

➤ **Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (NCT20110117)**

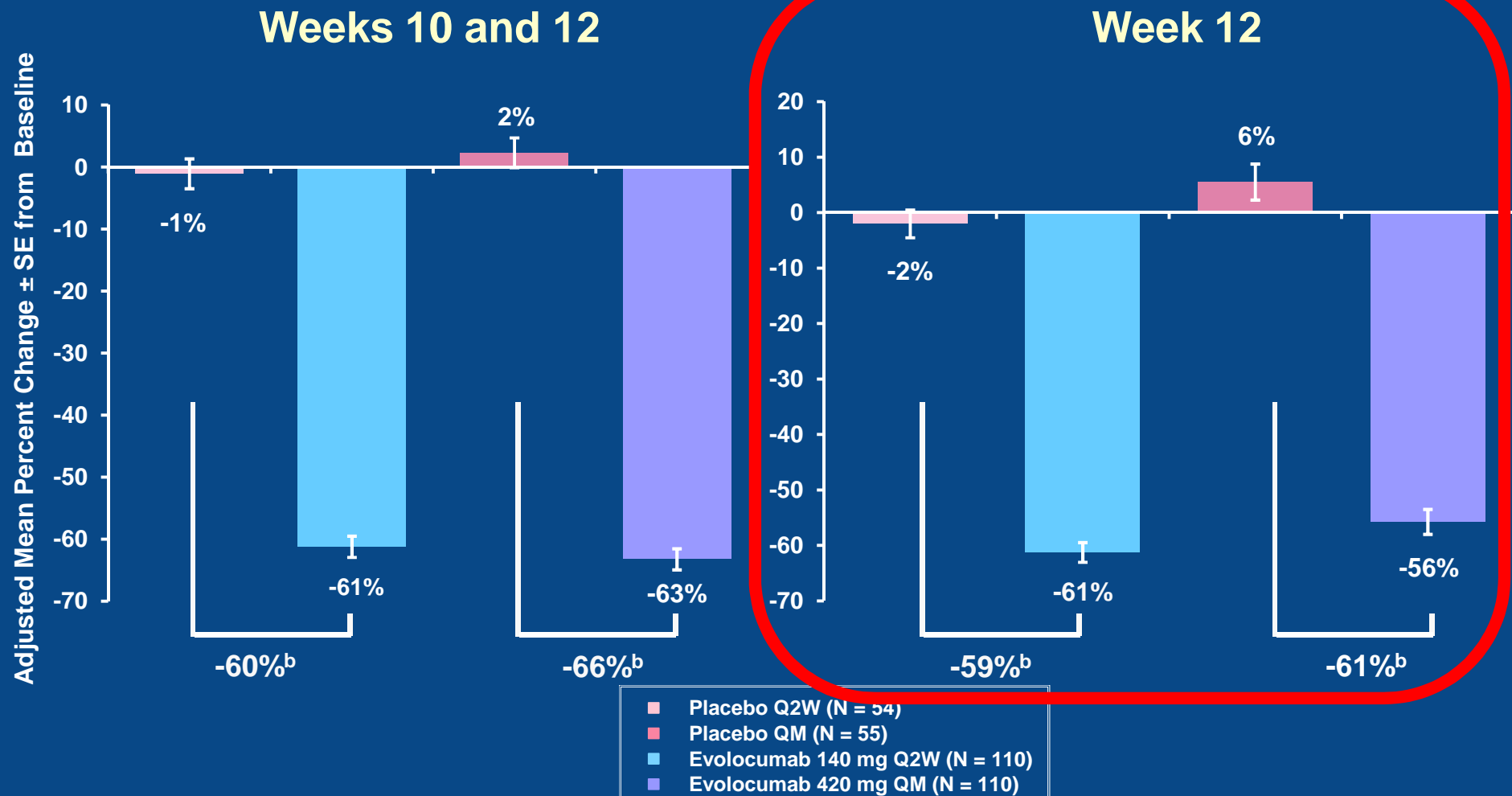
➤ **Design:**

A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 study

➤ **Objective:**

To evaluate the efficacy and safety of evolocumab (AMG 145) 140 mg Q2W and 420 mg QM administered subcutaneously in a large cohort of HeFH patients unable to achieve an LDL-C < 100 mg/dL despite statin therapy with or without ezetimibe

RUTHERFORD-2: Mean % Change in LDL-C^a from Baseline to the Mean of Weeks 10 and 12, and Week 12 Alone



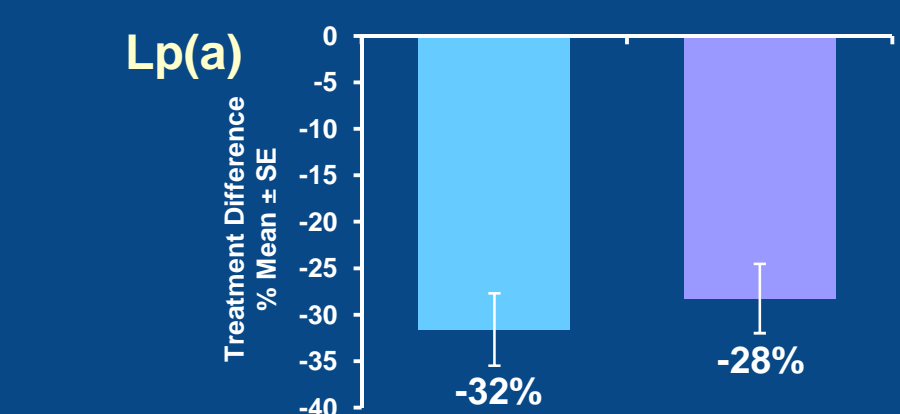
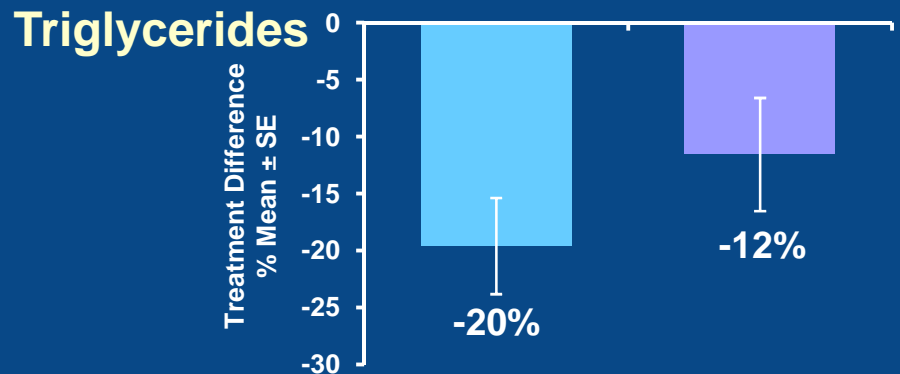
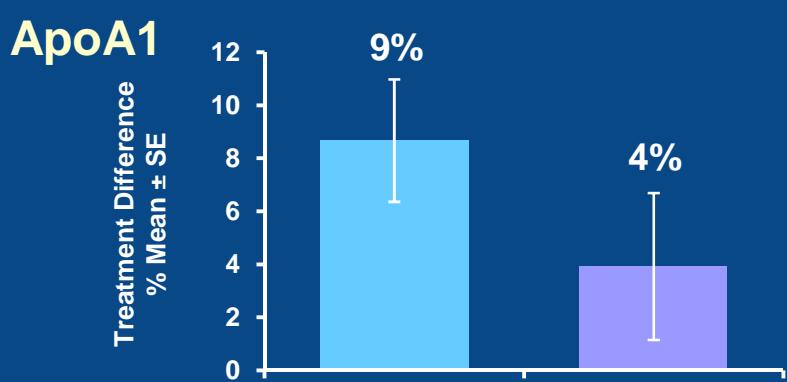
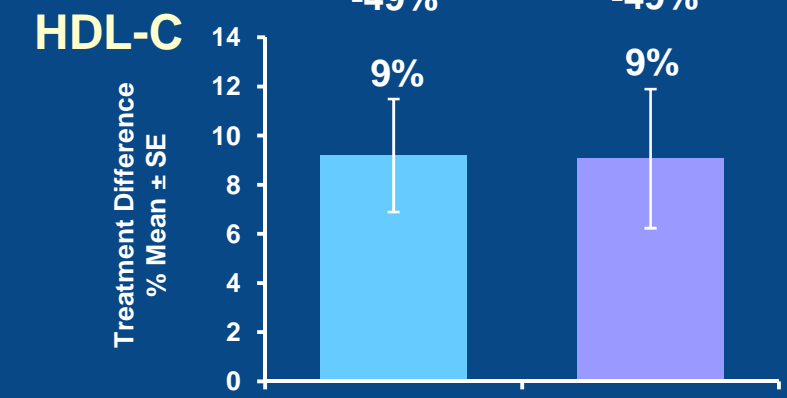
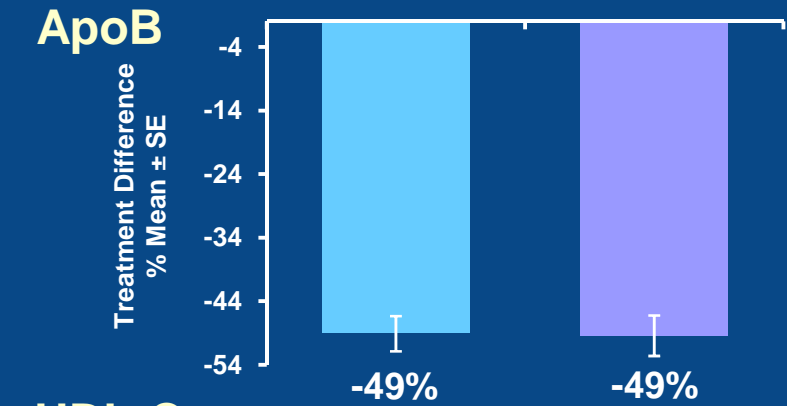
^a Determined by the Friedewald formula with reflexive testing via preparative ultracentrifugation when calculated LDL-C was < 40 mg/dL or triglyceride levels were > 400 mg/dL

^b P < 0.001; placebo-adjusted treatment difference analyzed using repeated measures model which included treatment group, stratification factors (from IVRS), scheduled visit and the interaction of treatment with scheduled visit as covariates

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Q2W, biweekly; QM, monthly; SE, standard error

Raal FJ, et al. Lancet 2015;385:331-40

RUTHERFORD-2: Placebo-adjusted Treatment Differences in Other Lipids from Baseline to Week 12



■ Evolocumab 140 mg Q2W vs. placebo
■ Evolocumab 420 mg QM vs. placebo

All evolocumab vs. placebo treatment differences were statistically significant at the P < 0.001 level (except for ApoA1, which was not part of the testing hierarchy); adjusted for multiplicity

No notable difference were observed between the means of Weeks 10 and 12 and Week 12 alone

Apo, apolipoprotein; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; Lp(a), lipoprotein (a); SE, standard error

Raal FJ, et al. Lancet 2015;385:331-40

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ

Συμφωνία (Consensus) ειδικών
για την ορθολογική χορήγηση
των αναστολέων της PCSK9



Επίσημη Έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης

HELLENIC JOURNAL OF ATHEROSCLEROSIS
Official Publication of the Hellenic Atherosclerosis Society

Πίνακας 1. Ομάδες υποψήφιων ασθενών για χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της PCSK9 μέχρι την ολοκλήρωση των μεγάλων τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών με καρδιαγγειακές επιβασεις.

Ομάδα ατόμων υψηλού-πολύ υψηλού κινδύνου		Τελικός στόχος αγωγής
1α. Ενήλικες ασθενείς με εγκατεστημένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαίων αγγείων, καρωτίδων ή περιφερικών αγγείων) και LDL χοληστερόλη ≥ 100 mg/dL	Υπό κατάλληλη υγιεινοδιαπαιτητική αγωγή και φαρμακευτική αγωγή με τη μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεσματικής στατίνης (ατορβαστατίνη 40/80 mg ή ροσουβαστατίνη 20/40 mg)+ezetimibe 10 mg	LDL χοληστερόλη <70 mg/dL
1β. Διαβητικοί ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική νόσο ή άλλη βλάβη οργάνου-στόχου και LDL χοληστερόλη ≥ 100 mg/dL		
2. Ενήλικες ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς γνωστή αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο και LDL χοληστερόλη ≥ 130 mg/dL*	Υπό αγωγή με τη μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεσματικής στατίνης (ατορβαστατίνη 40/80 mg ή ροσουβαστατίνη 20/40 mg) + εζετιμίμπη 10 mg	LDL χοληστερόλη <100 mg/dL
3. Ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου (HELLENIC SCORE >5% ή >10%, αντίστοιχα) που εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες και έχουν LDL χοληστερόλη ≥ 130 ή >100 mg/dL, αντίστοιχα	Υπό οποιαδήποτε ανεκτή υπολιπιδαιμική αγωγή	LDL χοληστερόλη <70 mg/dL σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου LDL χοληστερόλη <100 mg/dL σε ασθενείς υψηλού κινδύνου

*Το evolocumab έχει λάβει επιπλέον ένδειξη σε εφήβους άνω των 12 ετών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες

Πίνακας 1. Ομάδες υποψήφιων ασθενών για χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της PCSK9 μέχρι την ολοκλήρωση των μεγάλων τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών με καρδιαγγειακές επιβασεις.

Ομάδα ατόμων υψηλού-πολύ υψηλού κινδύνου		Τελικός στόχος αγωγής
1α. Ενήλικες ασθενείς με εγκατεστημένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαίων αγγείων, καρωτίδων ή περιφερικών αγγείων) και LDL χοληστερόλη ≥ 100 mg/dL	Υπό κατάλληλη υγιεινοδιαπαιτητική αγωγή και φαρμακευτική αγωγή με τη μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεσματικής στατίνης (ατορβαστατίνη 40/80 mg ή ροσουβαστατίνη 20/40 mg)+ezetimibe 10 mg	LDL χοληστερόλη <70 mg/dL
1β. Διαβητικοί ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική νόσο ή άλλη βλάβη οργάνου-στόχου και LDL χοληστερόλη ≥ 100 mg/dL	Υπό αγωγή με τη μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεσματικής στατίνης (ατορβαστατίνη 40/80 mg ή ροσουβαστατίνη 20/40 mg) + ezetimibe 10 mg	LDL χοληστερόλη <100 mg/dL
2. Ενήλικες ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς γνωστή αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο και LDL χοληστερόλη ≥ 130 mg/dL*	Υπό οποιαδήποτε ανεκτή υπολιπιδαιμική αγωγή	LDL χοληστερόλη <70 mg/dL σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου LDL χοληστερόλη <100 mg/dL σε ασθενείς υψηλού κινδύνου
3. Ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου (HELLENIC SCORE >5% ή >10%, αντίστοιχα) που εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες και έχουν LDL χοληστερόλη ≥ 130 ή >100 mg/dL, αντίστοιχα		

*Το evolocumab έχει λάβει επιπλέον ένδειξη σε εφήβους άνω των 12 ετών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες

Πίνακας 1. Ομάδες υποψήφιων ασθενών για χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά της PCSK9 μέχρι την ολοκλήρωση των μεγάλων τυχαίοποιημένων κλινικών δοκιμών με καρδιαγγειακές εκβάσεις.

Ομάδα ατόμων υψηλού-πολύ υψηλού κινδύνου		Τελικός στόχος αγωγής
1α. Ενήλικες ασθενείς με εγκατεστημένη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαίων αγγείων, καρωτίδων ή περιφερικών αγγείων) και LDL χοληστερόλη ≥ 100 mg/dL	Υπό κατάλληλη υγιεινοδιαπαιτητική αγωγή και φαρμακευτική αγωγή με τη μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεσματικής στατίνης (ατορβαστατίνη 40/80 mg ή ροσουβαστατίνη 20/40 mg)+ezetimibe 10 mg	LDL χοληστερόλη <70 mg/dL
1β. Διαβητικοί ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική νόσο ή άλλη βλάβη οργάνου-στόχου και LDL χοληστερόλη ≥ 100 mg/dL	Υπό αγωγή με τη μέγιστη ανεκτή δόση αποτελεσματικής στατίνης (ατορβαστατίνη 40/80 mg ή ροσουβαστατίνη 20/40 mg) + εζετιμίμπη 10 mg	LDL χοληστερόλη <100 mg/dL
2. Ενήλικες ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία χωρίς γνωστή αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσο και LDL χοληστερόλη ≥ 130 mg/dL*	Υπό οποιαδήποτε ανεκτή υπολιπιδαιμική αγωγή	LDL χοληστερόλη <70 mg/dL σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου LDL χοληστερόλη <100 mg/dL σε ασθενείς υψηλού κινδύνου
3. Ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου (HELLENIC SCORE >5% ή >10%, αντίστοιχα) που εμφανίζουν δυσανεξία στις στατίνες και έχουν LDL χοληστερόλη ≥ 130 ή >100 mg/dL, αντίστοιχα		

*Το evolocumab έχει λάβει επιπλέον ένδειξη σε εφήβους άνω των 12 ετών με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε συνδυασμό με άλλες υπολιπιδαιμικές θεραπείες

FH Awareness Day

- September 24, 2014 -

FH causes early heart attacks.
Heart disease is the #1 killer
for men & women.



www.theFHfoundation.org

90%

90% of people with FH
have **not** been properly
diagnosed.

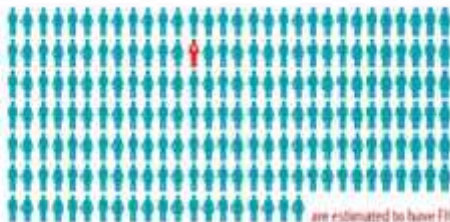


Individuals with FH are
at a **20 times** higher risk
of having an early heart
attack.

F + H = FH

Family history of early cardiac events + High cholesterol
Familial Hypercholesterolemia

as many as
1/200
PEOPLE



SIGNS OF FH

- **Family history** of early heart disease and/or heart attacks.
- **High LDL-cholesterol** levels from an early age.
(above 190 mg/dL in adults and above 140 mg/dL in children).
- **Bumps on the skin** around the elbows and knees (xanthomas),
and/or small bumps around the eyes (xanthelasma).
- **Inadequate response** to cholesterol lowering medications.



TWO FORMS OF FH

HeFH
Heterozygous FH

The most common form of FH. If one parent passes the FH gene, each of their children will have a 50% chance of having FH.

HoFH
Homozygous FH

A rare, yet severe form of FH. If both parents pass on the FH gene, each of their children has a 25% chance of having HoFH.

Globally,
34 Million
people have FH

1 in 160,000
people have HoFH



FH causes
20%
of early heart attacks

**Early Diagnosis, Early Treatment
SAVES LIVES.**

What you can do if you have Familial Hypercholesterolemia:

- Receive timely and consistent medical treatment.
- Eat a heart-healthy diet and exercise regularly.
- Have your family screened for FH.

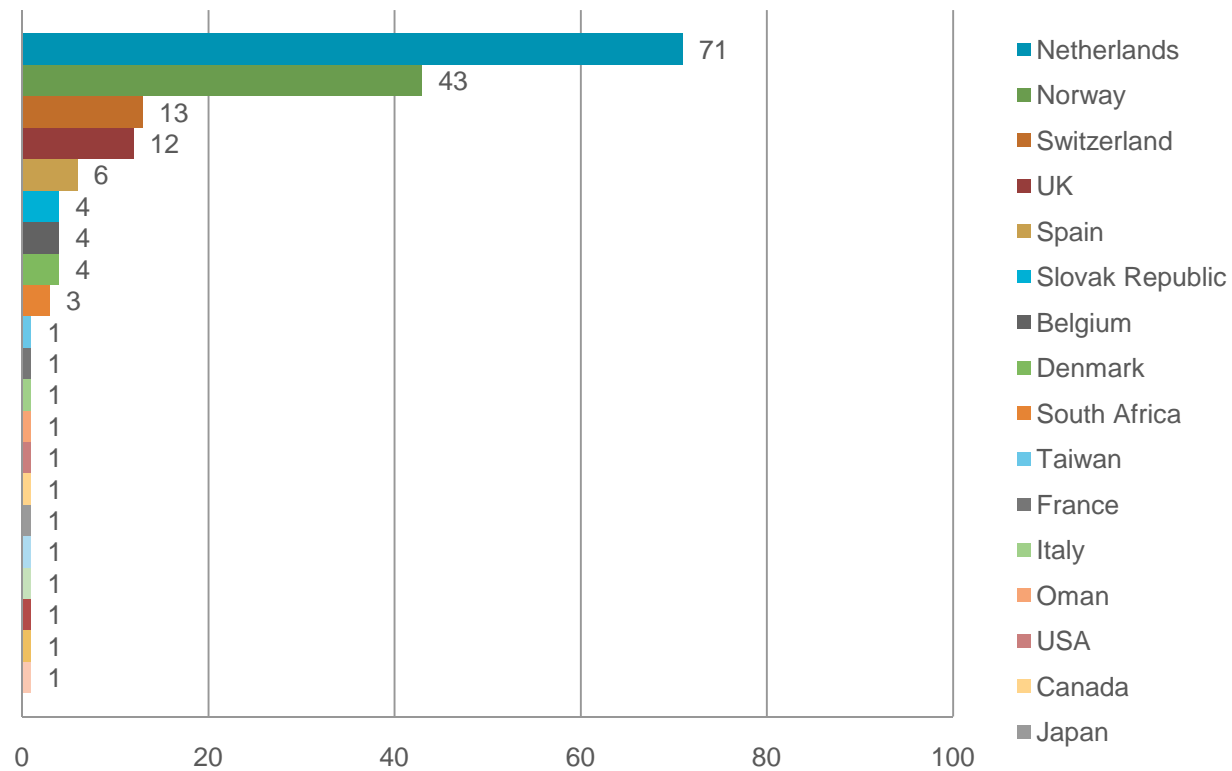


**ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ Οικογενούς
υπερχοληστερολαιμίας ~ 1/250**

Διαγνωσμένοι ασθενείς ~ 3.000

Αδιάγνωστοι: ?????? (>35.000)?

Διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας σε διάφορες χώρες

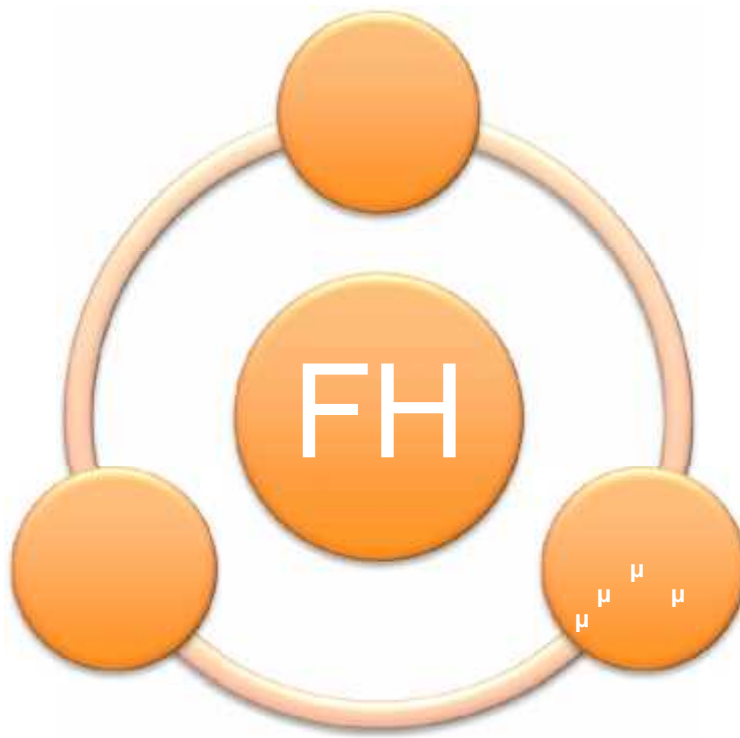


Data from Nordestgaard, B. G., et al. (2013). Eur Heart J 34(45): 3478-3490a

μ :

μ

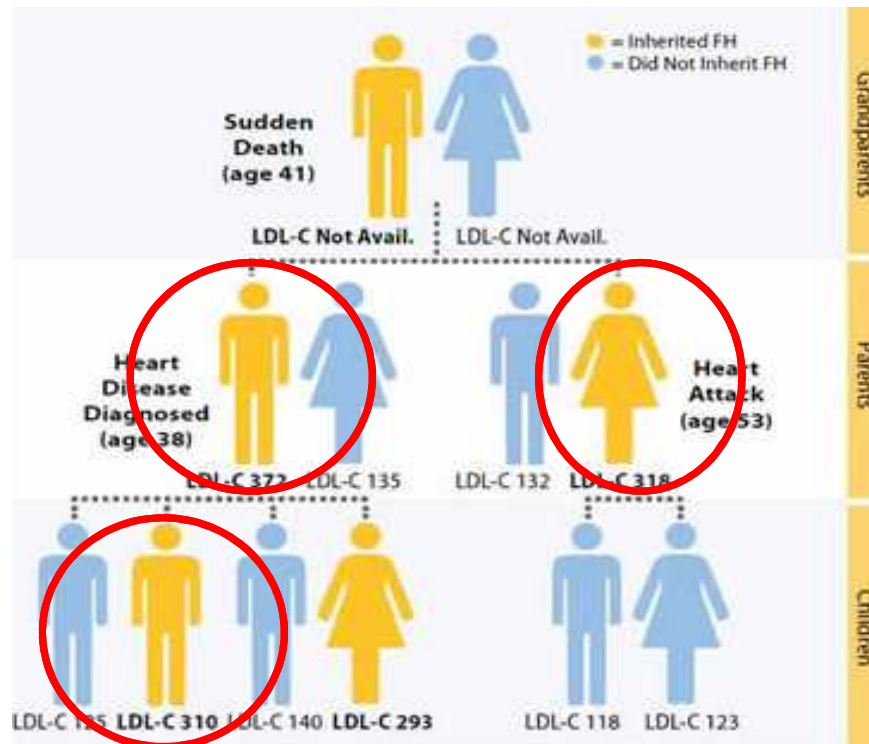
/



ΕΧΕΙ ΤΕΡΑΣΤΙΑ ΣΗΜΑΣΙΑ Η ΕΓΚΑΙΡΗ
ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΤΟΥ
ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΟΙΚΟΓΕΝΗ
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ

ΠΡΟΚΕΙΜΕΝΟΥ ΝΑ ΕΦΑΡΜΟΣΘΟΥΝ
ΚΑΤΑΛΛΗΛΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΚΑΙ
ΜΑΛΙΣΤΑ ΑΠΟ ΜΙΚΡΗ ΗΛΙΚΙΑ

μ



Adapted from <http://pcna.net/patients---preventive-cardiovascular-nurses-association/familial-hypercholesterolemia>



*Εθνικό Μητρώο Καταγραφής Ασθενών με Οικογενή
Υπερχοληστερολαιμία – The Hellenic Familial
Hypercholesterolemia Registry: “Hellas-FH”*

**: Hellas-FH
1.0**

03/09/2015



ΣΚΕΠΤΙΚΟ :

- Η δημιουργία ενός ελληνικού διαδικτυακού μητρώου καταγραφής των ατόμων που πάσχουν από οικογενή υπερχοληστερολαιμία σε εθνικό επίπεδο και σε δεύτερο στάδιο η διασύνδεσή του με υπάρχοντα ευρωπαϊκά μητρώα της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.



Πληθυσμός της μελέτης :

- **Κριτήρια εισόδου:**

1. Ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί ή μπορεί να διαγνωσθούν κατά την διαδικασία επιλογής με Οικογενή υπερχοληστερολαιμία.
2. Ανήλικοι (6-18 ετών): LDL >160 mg/ dL + Κριτήρια «Dutch Lipid Clinic Network»

Ή

Ενήλικες (18 > ετών): LDL >190 mg/dL + Κριτήρια «Dutch Lipid Clinic Network»

3. Υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης και των όρων συμμετοχής στο μητρώο

- **Κριτήρια αποκλεισμού:**

1. Οποιαδήποτε κλινικά σημαντική διαταραχή που αναγνωρίζεται κατά τη χρονική στιγμή της προκαταρκτικής αξιολόγησης, η οποία κατά τη κρίση του ερευνητή θα απέκλειε την ασφαλή ολοκλήρωση της μελέτης ή περιορίζει την αξιολόγηση των καταληκτικών σημείων (πχ. μείζονες συστηματικές νόσοι, ασθενείς με βραχύ προσδόκιμο ζωής).



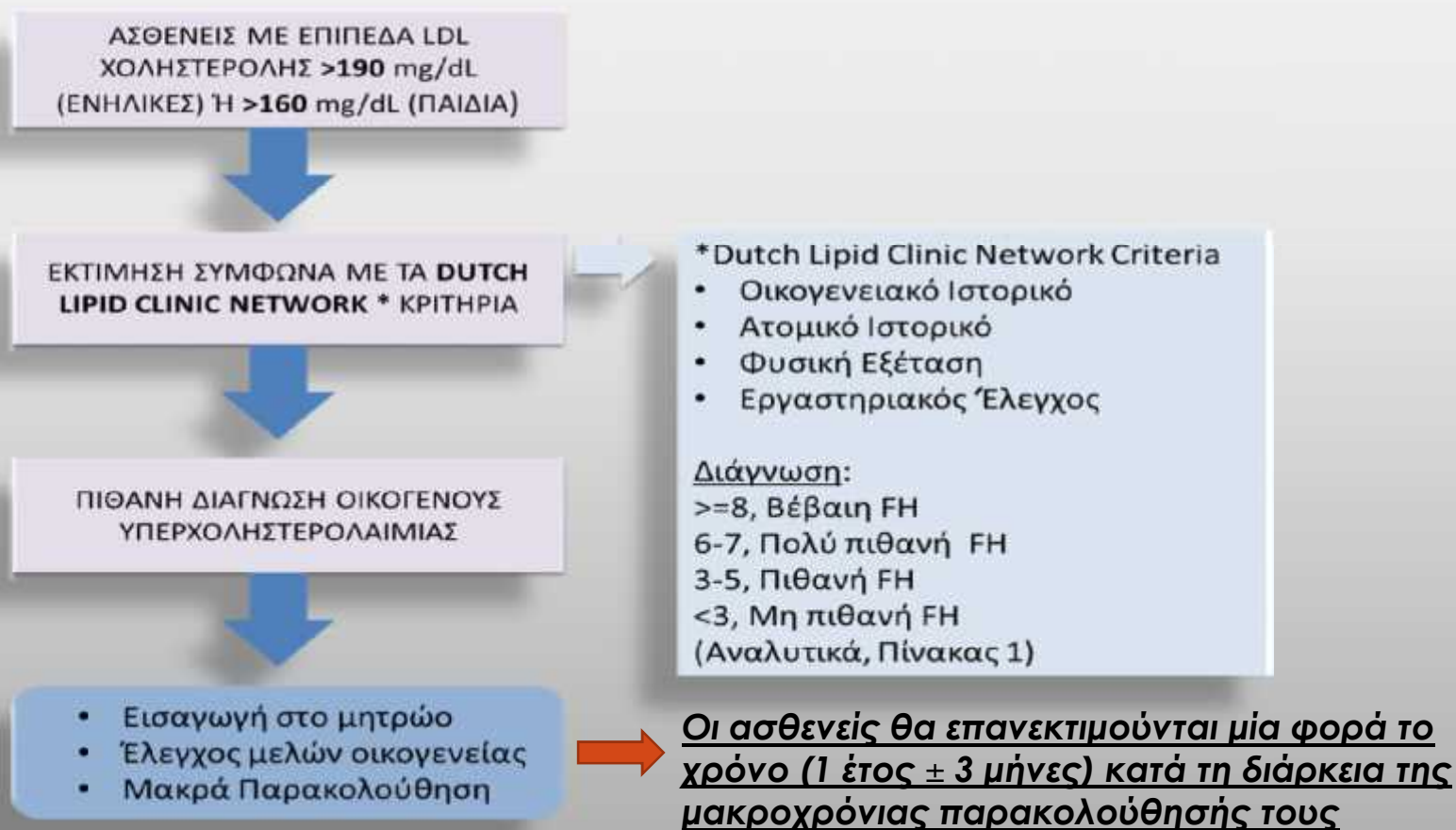
Συμμετέχοντα Κέντρα:

- Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική
- Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
- Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ
- Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Β' Παθολογική Κλινική
- Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, Καρδιολογικός Τομέας
- Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», Α' Καρδιολογική Κλινική
- Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο, «ΑΤΤΙΚΟΝ», Β' Καρδιολογική Κλινική
- Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «ΤΖΑΝΕΙΟ», Καρδιολογική Κλινική
- Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Β' Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική
- Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Καρδιολογική Κλινική



Διάγραμμα Ροής Επιλογής Ασθενών:

Η διαδικασία θα ακολουθείται και σε **νέους ασθενείς** (χωρίς προηγούμενη διάγνωση) αλλά και σε **ήδη διαγνωσμένους ασθενείς**

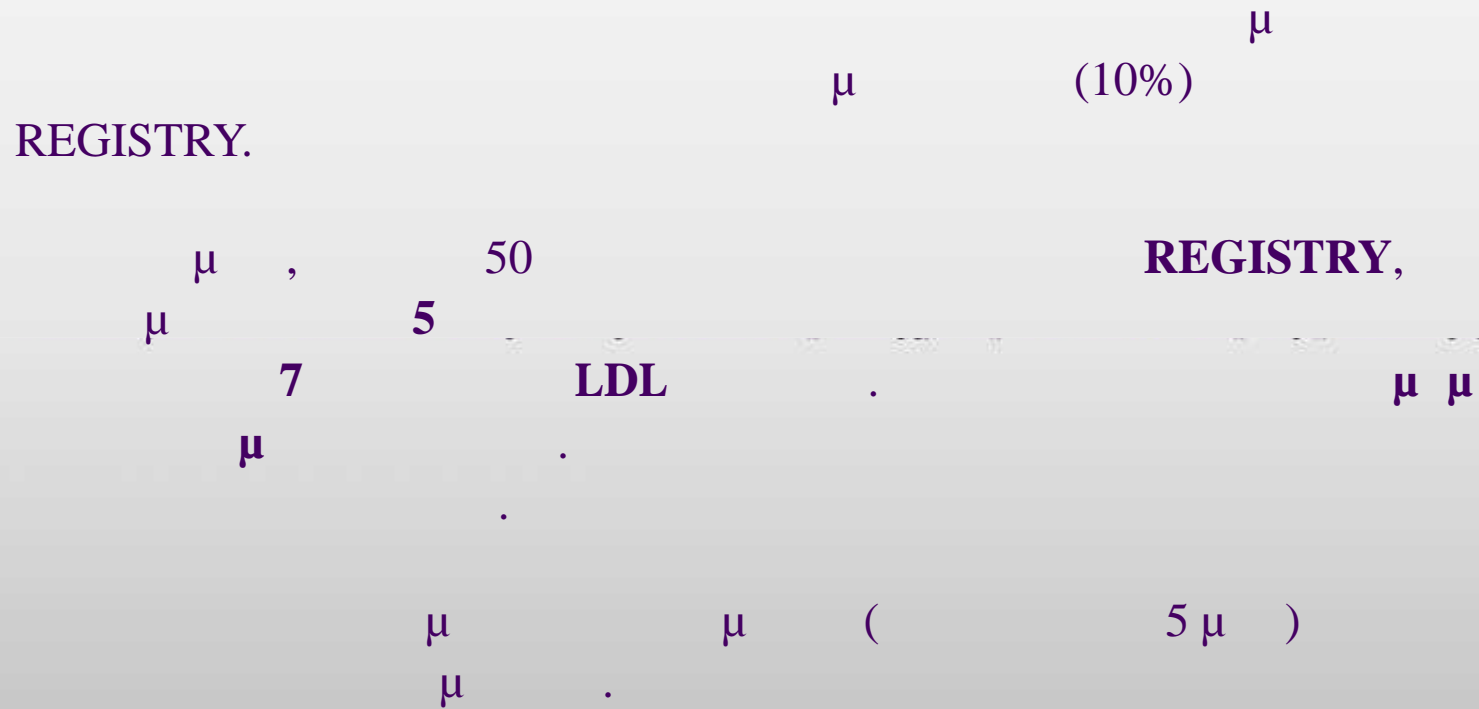




Διάγραμμα Ροής καταγραφών της Μελέτης:

Μεταβλητές	Πρώτη Καταγραφή	Δεύτερη καταγραφή και ετήσιες παρακολουθήσεις	Καταγραφή κατά την αποχώρηση
Συγκατάθεση Ασθενούς κατόπιν Ενημέρωσης	x		
Έλεγχος καταλληλότητας ασθενή (κριτήρια ένταξης - αποκλεισμού)	x		
Δημογραφικά στοιχεία	x		
Κριτήρια διάγνωσης της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας	x		
Ημερομηνία εισαγωγής στο μητρώο	x		
Φυσική/αντικειμενική εξέταση	x	x	x
Οικογενειακό ιστορικό	x		
Ατομικό ιστορικό	x		
Υπολιπιδαιμική αγωγή	x	x	x
Άλλα φάρμακα	x	x	x
Εργαστηριακές διαγνωστικές εξετάσεις	x		
Πιο πρόσφατες εργαστηριακές εξετάσεις	x	x	x
Καταγραφή καρδιαγγειακών συμβάντων		x	x
Καταγραφή άλλων ιατρικών συμβάντων και θανάτου		x	x

ΔΩΡΕΑΝ ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ



Sites Overview

This chart shows the recruitment progress of each site.



FH REGISTRY N = 498

patients

www.atherosclerosis.gr



Hellenic Atherosclerosis Society

Μαιάνδρου 23, 11528
Αθήνα, Ελλάδα
info@atherosclerosis-gr.org
T.: 210 7210055
F.: 210 7210092