

Stellungnahme der Österreichischen Atherosklerosegesellschaft (AAS) zur Erstattung der neuen Lipidsenkergeneration PCSK9-Inhibitoren durch den Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger (HVB)

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir kommen aus aktuellem Anlass, nämlich der kürzlich erfolgten Zulassung zweier ähnlicher, auf monoklonalen Antikörpern beruhenden Medikamente zur Senkung von erhöhten LDL-Cholesterin-Konzentrationen auf Sie zu, um eine medizinische Expertise im Rahmen einer Stellungnahme zum Antrag auf Kostenerstattung durch den HVB zu legen.

Die Expertise der unterzeichnenden ExpertInnen beruht auf langjähriger Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Lipidstoffwechselstörungen, insbesondere Patienten mit genetisch bedingten Hyperlipidämien, wie etwa familiärer Hypercholesterinämie (FH), kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere als Folge von Lipidstoffwechselstörungen, wissenschaftlichen Publikationen zum Thema Hyperlipidämien inkl. genetisch-epidemiologischer Studien, und Teilnahme an multizentrischen klinischen Studien auf dem Gebiet der lipidsenkenden Therapien, welche die Grundlage der Expertise in dieser Stellungnahme sind. Auch die österreichische Patientenorganisation für Familiäre Hypercholesterinämie, FHchol Austria, wird den vorliegenden Antrag aus gegebenem Anlass unterstützen.

Pathophysiologie und bisherige Therapiemöglichkeiten der Hypercholesterinämie

1) Kausale Beteiligung von LDL-Cholesterin (LDL-C) an der Entstehung der Atherosklerose und deren Auswirkungen

Es ist wissenschaftlich erwiesen, dass LDL-Cholesterin auf molekularer wie zellulärer Ebene an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt ist, vor allem mittels vaskulärer Inflammation, endothelialer Dysfunktion, Entstehung atherosklerotischer Plaques und Plaqueruptur (1, 2) (Abbildung 1).

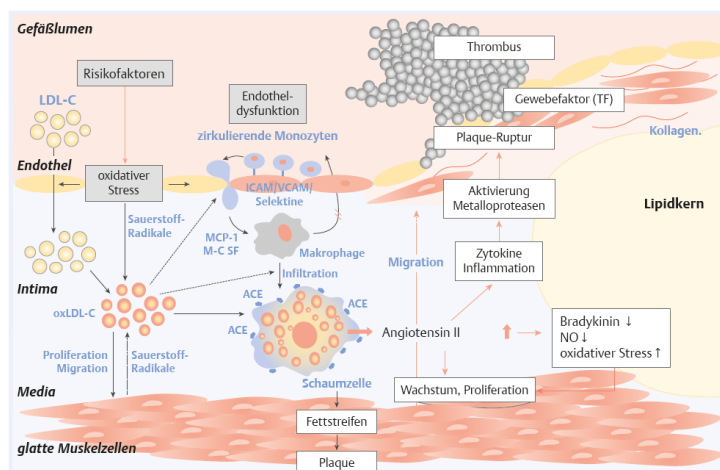


Abb. 1: Schematische Darstellung der Rolle von LDL-C in der Pathogenese der Atherosklerose [Abbildung aus (2)].

Beispielsweise schreiben die JointESC Guidelines zur Prävention wörtlich: „Genetic and pathological studies, as well as observational and interventional studies, have established the crucial role of dyslipidaemia, especially hypercholesterolaemia, in the development of CVD”(3). In den ESC/EAS Guidelines zur Behandlung von Dyslipidämien wird ebenfalls als Grundlage der Richtlinien festgestellt: “Die Evidenz, dass die Senkung von Plasma LDL-Cholesterin das CV-Risiko senkt ist unzweifelhaft; Ergebnisse epidemiologischer Studien, wie auch Studien mit angiographischen wie klinischen Endpunkten bestätigen, dass die Senkung des LDL-Cholesterins ein oberstes Ziel in der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen sein muss (3, 4).

Epidemiologische Studien und Register zeigen übereinstimmend eine Korrelation des Serum LDL-C mit Myokardinfarkt und kardiovaskulären Todesfällen (5). Studien mit sog. Mendel’scher Randomisierung konnten nachweisen, dass die genetisch determinierte Regulation des LDL-C, mit klinischen kardiovaskulären Ereignissen insbesondere dem Risiko für Myokardinfarkte korreliert (6). Diese Studien zeigen, dass die Größe des beobachteten klinischen Nutzens proportional zur absoluten Größenordnung der LDL-C Reduktion, unabhängig vom zugrundeliegenden Wirkmechanismus der LDL-C senkenden Therapie ist(7).

Eine große Meta-Analyse von über 300 000 Menschen zeigte weiterhin, dass die lebenslange Exposition mit niedrigen LDL-C-Serumkonzentrationen linear mit einem erniedrigten Risiko korreliert: Ist LDL-C genetisch determiniert langfristig um 38,7 mg / dl (1mmol/L) reduziert, nimmt das KHK-Risiko um 54,5 % ab(8) (Abbildung 2).

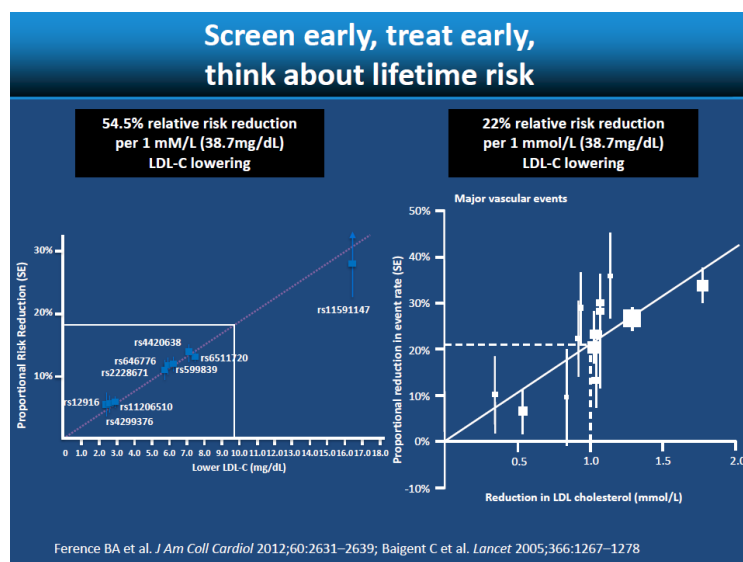


Abb. 2: Signifikante Risikoreduktion für Herz-Kreislaufkrankungen durch erniedrigte LDL-C Werte.

Die US-amerikanische National Lipid Association veröffentlichte kürzlich eine richtungweisende Stellungnahme inkl. Empfehlungen zum effektiven Patienten-orientierten Lipid-Management (9): 1) erhöhte Blutspiegel von Cholesterin, die von ApoB-haltigen Lipoproteinen transportiert werden, stellen einen kausalen Risikofaktor für atherosklerotische Erkrankungen dar; 2) die Senkung der Konzentration dieses atherogenen Cholesterins

erniedrigt das Risiko für diese Erkrankungen im Ausmaß der Reduktion, unabhängig davon, ob sie durch Lifestyle-Änderungen oder durch medikamentöse Behandlung erreicht wurde; 3) Atherosklerose ist ein pathologischer Prozess, der oft in jungen Jahren beginnt und sich erst nach Jahrzehnten in klinischen Endpunkten manifestiert. Risiko-reduzierende Maßnahmen können daher nicht früh genug ergriffen werden; 4) Für Patienten, insbesondere solche mit familiärer (also genetisch bedingter) Hypercholesterinämie (FH), stellt die Behandlung mit Statinen die bevorzugte Therapie dar.

2) Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Joseph Goldstein und Michael Brown legten in den 1970er Jahren mit ihren bahnbrechenden Erkenntnissen zur Aufnahme von LDL-Partikel über Rezeptor-vermittelte Endozytose (die dann 1985 zum Nobelpreis für Medizin und Physiologie führten) nicht nur den Grundstein für unser Verständnis eines damals völlig neuen zellbiologischen Vorganges der Aufnahme von Liganden über Zellmembranen (10), sondern klärten damit auch den molekulargenetischen und zellulären Mechanismus auf, der den meisten FH Patienten zugrunde liegt, nämlich Mutationen im LDL-Rezeptorgen (11). Mittlerweile sind mehr als 1700 verschiedene Mutationen im Gen des LDL-Rezeptors bekannt, die zu verschiedenen starken Ausprägungen von FH führen und für ca. 75% aller FH-Fälle verantwortlich sind (12, 13). Die restlichen 25% werden durch Mutationen im Gen für Apolipoprotein B (dem Trägerprotein für LDL und damit Hauptliganden des LDL-Rezeptors), PCSK9, LDL-Rezeptor-Adapter-Protein (LDLR-AP), sowie Mutationen in noch unbekannt Genen verursacht. Die klassische Form der FH folgt einem autosomal-dominanten Erbgang, eine Ausnahme bieten die seltenen Mutationen im LDLR-AP, die autosomal-rezessiv vererbt werden. Durch die extrem hohe Anzahl an FH Mutationen erklärt auch, warum die allermeisten homozygoten FH Patienten eigentlich compound-heterozygot sind (d.h. 2 verschieden mutierte Allele tragen); Ausnahmen bilden natürlich Patienten aus Kulturen mit hoher Blutsverwandtschafts-Häufigkeit.

Eine kürzlich publizierte populationsbasierte Studie an über 40.000 dänischen Probanden bestätigte eindrucksvoll signifikant erhöhte Konzentrationen an Lipoprotein(a) [Lp(a)], einem genetisch determinierten zusätzlichen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, bei Personen mit klinisch diagnostizierter FH (14). Die Autoren gingen in ihrer Interpretation sogar soweit, Lp(a) bzw. sein dafür kodierendes Gen als neuen, FH verursachenden genetischen Risikofaktor zu bezeichnen. Dieser Aussage kommt insofern große Bedeutung zu (auch im Sinne der Zulassung und Erstattung der neuen PCSK9 Inhibitoren), da diese neuen, potenten Cholesterinsenker, im Gegensatz zu Statinen, auch Lp(a) substantiell senken können (siehe unten) (15).

FH ist mit einer Häufigkeit von 1:500 bis 1:250 eine der häufigsten monogenen Erkrankungen und ist, bedingt durch die reduzierte oder defekte Clearance von LDL, durch eine Erhöhung v.a. von LDL-C im Serum gekennzeichnet (LDL-C bei Heterozygoten 190-450 mg/dl, bei Homozygoten >400 mg/dl), die, wie oben beschrieben, kausal zu frühzeitigen kardiovaskulären Ereignissen führen kann (16). Diese Ereignisse (Herzinfarkte, Schlaganfälle,

etc.) können bei homozygoter FH, unbehandelt, bereits zu Todesfällen im Kindes- und Jugendlichenalter führen.

Die vorliegenden Prävalenzdaten, verbunden mit unserem Wissen über den Mechanismus der Entstehung von FH und der seit 30 Jahren möglichen (und gerade jetzt dramatisch verbesserten) kurativen Behandlungsmöglichkeit von FH, lassen es vollkommen unverständlich erscheinen, warum in den meisten Ländern (u.a. in Deutschland und Österreich) es keine oder nur höchst unvollständige Registerdaten für FH gibt. Daher erklärt sich auch die Tatsache, dass ca. 90% der FH Patienten in Deutschland und Österreich weder diagnostiziert, noch adäquat therapiert sind. Eine löbliche Ausnahme bildet hier Holland, das bereits seit über 20 Jahren ein landesweites FH Register aufbaut und bzgl. Erfassung der FH weltweit an der Spitze steht (17).

3) Aufbau eines österreichweiten FH-Registers

Im Rahmen des 1989 an der University of Utah gegründeten internationalen MEDPED („Make Early Diagnosis to Prevent Early Death“) Projekts wurde auch in Österreich 1994, ausgehend von der Universität Graz, ein MEDPED Projekt gestartet, das die österreichweite Erfassung aller von FH Betroffenen in Österreich zum Ziel hatte (18). In 23 landesweiten Lipidkliniken wurden insgesamt knapp 1000 Indexpatienten identifiziert und in einer zentralen Datenbank in Graz registriert. Mangels finanzieller Ressourcen und öffentlicher Unterstützung musste das Projekt in der Folge leider beendet werden, ohne dass es zum Aufbau eines landesweiten Registers kam. Die Daten stehen allerdings nach wie vor zur Verfügung.

Auf diesem Hintergrund und angesichts intensiver internationaler einschlägiger Aktivitäten, die sicherlich durch die Entwicklung, Zulassung inkl. erster Kostenerstattungen durch nationale Versicherungsträger (siehe unten) der neuen, potenten Lipidsenker-Generation einen kräftigen An Schub erfuhren, hat die AAS im Jahre 2015 eine neue Initiative zum Aufbau eines österreichweiten FH Registers gestartet.

Dabei wurde von Anfang an darauf geachtet, die AAS als Trägerorganisation in enger Kooperation mit verwandten Fachgesellschaften und Disziplinen wie Kardiologie, Diabetologie, Pädiatrie (besonders wichtig angesichts vieler zu erwartenden FH-diagnostizierter Kinder – siehe unten), Labormedizin, Humangenetik, Epidemiologie, aber auch der Patientenorganisation für Familiäre Hypercholesterinämie, FHchol Austria, zu etablieren. Eine weitere wichtige Strategie bestand darin, zunächst als Pilotstudie in den Städten Innsbruck und Graz zu starten, der sich mittlerweile auch Wien und Vorarlberg angeschlossen haben. In den genannten Städten und Regionen wurden entsprechende Ethikkommissionsanträge eingebracht, die mittlerweile (z.T. mit geringfügigen Auflagen) bewilligt wurden und daher mit der aktiven Rekrutierung von FH Betroffenen und Angehörigen (mittels Kaskadenscreenings) begonnen werden kann. Als weitere Voraussetzung wird momentan eine zentrale Datenbank aufgebaut, in welche die von den bisherigen Pilotzentren erhobenen Patientendaten einfließen soll. Nach erfolgreichem Anlaufen der Pilotstudie soll das FH Register natürlich auf ganz Österreich ausgeweitet werden. Wir rechnen mit einer „Laufzeit“ von 5-10 Jahren, was

angesichts der mehr als 20-jährigen Entstehungszeit in Holland ohnehin ein ehrgeiziges Ziel darstellt. Wir arbeiten in diesem Projekt eng mit einer ähnlich strukturierten Initiative in Mannheim/D zusammen, die auch das gleiche Datenbanksystem verwendet.

Ergänzend sei noch an dieser Stelle angeführt, dass es zurzeit zusätzliche, ähnliche, komplementäre Initiativen in Österreich gibt, die jedoch mit dem Register der AAS eng kooperieren, deren Proponenten auch in der entsprechenden Arbeitsgruppe mitarbeiten und deren Daten in die zentrale Datenbank des FH Registers einfließen sollen:

Dazu gehört ein kardiologisches Kollektiv aus einer prospektiv geführten Stent-Datenbank bei über 3000 Patienten nach akutem Koronarsyndrom (2006-2015), die retrospektiv auf das Vorliegen einer initial nicht beschriebenen FH untersucht werden (M. Tscharre, T. Weiss, K. Huber, Wilhelminenspital, Wien) und ein bereits von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Wien genehmigtes Projekt, das sich mit einem selektiven Screening von FH in Volksschulkindern befasst. Hierzu werden alle Erstklässler des Schuljahres 2016/17 an den Volksschulen in Wien zur Teilnahme eingeladen. Bei positiver Familienanamnese wird beim Kind das Blut auf Cholesterin untersucht. Bei positivem Verdacht auf FH erfolgt eine weitere Abklärung in der Spezialambulanz für Fettstoffwechselstörungen an der Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde. Durch die frühe Diagnose kann man präventiv mit der Aufklärung, Lebensstiländerung und Therapie starten und somit erfolgreich in der Verhinderung kardiovaskulärer Erkrankungen mitwirken.

4) FHchol Austria – eine Patienten-Selbsthilfe-Organisation für von FH und anderen genetisch bedingten Lipidstoffwechselstörungen betroffene Personen

FHchol Austria besteht als gemeinnütziger Verein seit 2011, als lose Selbsthilfegruppe bereits seit 2004. Als unabhängige Patientenorganisation sieht es FHchol Austria unter anderem als primäre Aufgabe, die Zugänglichkeit von innovativen Therapien für FH-Betroffene zu unterstützen und einzufordern, um ihr vorrangiges Ziel – die Prävention von frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen, zu erreichen. Für FHchol Austria ist es keine Option, die neuen PCSK9-Inhibitoren seitens des Hauptverbandes bei Patienten erst nach dem Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses zu erstatten, da das die Mission der Patientenorganisation – die Prävention von ebendiesen kardiovaskulären Ereignissen – konterkarieren würde, insbesondere bei jenen FH-Betroffenen, bei denen aufgrund des Schweregrades ihrer FH – abhängig vom Mutationstyp - die gefährlichen LDL-C-Konzentrationen im Blut mit Statinen und anderen herkömmlichen Lipidsenkern wie Ezetimib nicht ausreichend gesenkt werden können. FHchol Austria fordert zudem eine Erstattung für FH-Betroffene, welche eine invasive Apherese-Therapie mit Hilfe von PCSK9-Inhibitoren vermeiden könnten, da dies nicht nur für Betroffene einen großen physischen und psychischen Vorteil brächte, sondern auch die Kosten für Öffentliche Gesundheit erheblich senken würde. Letzter Punkt gilt im Übrigen für alle ausreichend therapierten FH-Betroffenen (also auch jene Hochrisikopatienten, die eine zusätzliche PCSK9-Inhibition benötigen), da durch eine zielführende Therapie teure Folgekrankheiten wie Myokardinfarkt, Bypass-Operationen oder Insult vermieden werden können. Mehr Info zu FHchol Austria: www.fhchol.at

5) Orale Therapien sind effektiv – haben aber Grenzen

Die prospektiven Meta-Analysen der „Cholesterol Treatment Trialists Cooperation“ (CTT-Studie) zeigten, dass eine LDL-C-Senkung pro 38,7 mg/dl (1mmol/L) das relative Risiko für ein CV-Ereignis um 22 % reduziert (19).

Die IMPROVE-IT Studie, die mit Ezetimib eine zusätzliche Senkung des LDL-C um 16,7 mg/dl (von 69,5 mg/dl in der Simvastatin-Kontrollgruppe auf 53,7 mg/dl) zeigen konnte, reiht sich erwartungsgemäß in die Reihe dieser Ergebnisse ein: Der primäre Endpunkt trat in der Kontrollgruppe in 34,7 % (2742 Ereignisse) auf, in der Ezetimib / Simvastatin-Kombinationsgruppe in 32,7 % (2572 Ereignisse) (Therapieeffekt 6,4 %, $p = 0,016$) (20, 21). Weiters wurde gezeigt, dass die stärkere Senkung des LDL-Cholesterins auf Werte unter 55mg/dl im Vergleich zu Werten knapp unter 70mg/dl LDL-Cholesterin mit einer statistisch signifikanten Reduktion ischämischer Ereignisse einhergeht. Unabhängig vom Wirkprinzip sind somit LDL-C senkende Therapien effektiv.

Einige Patienten erreichen dennoch nicht ihren therapeutischen LDL-C Zielwert– trotz maximal tolerierter oraler Lipid-senkender Therapie.

FH Patienten sind Hochrisikopatienten, die durch Lifestyle-Änderungen alleine keine Normalisierung ihrer Cholesterinwerte erreichen können. Sie haben daher einen besonders hohen medizinischen Bedarf an einer Lipid-senkenden Therapie: durch ihre extrem hohen LDL-C Spiegel sind sie von frühen CV-Ereignissen betroffen und erliegen ohne adäquate Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit einem früheren Herztod als Menschen ohne entsprechende Genmutationen (22). Das Risiko einer Herz-Kreislauf-erkrankung hängt sogar ursächlich vom Mutationstyp ab, da verschiedene Mutationen (meist am LDL-Rezeptorgen) zu verschiedenen Schweregraden der LDL-Rezeptorfunktion führen (siehe Abbildung 3). Daher sollte eine molekulargenetische Untersuchung nicht nur für die diagnostische Absicherung von FH, sondern auch zur Risikoabschätzung unbedingt durchgeführt werden.

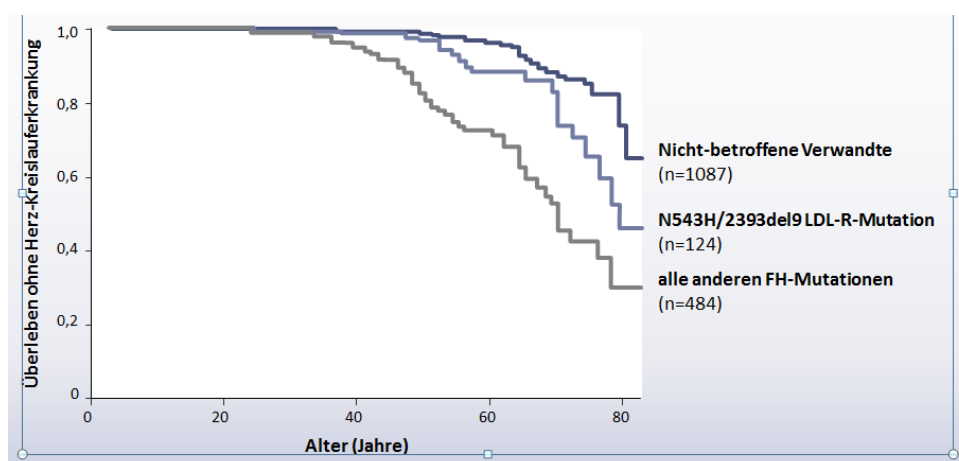


Abb. 3: Überlebenskurven nach fatalem Herzinfarkt oder kardiovaskulärer Erkrankung in Abhängigkeit von verschiedenen LDL-Rezeptor-Mutationen [Abbildung aus (22)].

Eine weitere Patientengruppe ist die auch von der ESC definierte Gruppe von Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko nach bereits stattgefundenen CV-Ereignissen, einer

fortschreitenden Erkrankung, die trotz ausgeschöpfter Therapien und maximaler Lebensstiländerung nicht die empfohlenen Zielwerte von LDL-C <70 mg/dl erreichen. Dabei sind Patienten mit einem rezenterem CV-Ereignis besonders hervorzuheben, bei diesen sind die Auswirkungen hoher LDL-C Spiegel unmittelbar sichtbar und spürbar und eine rasche LDL-C Senkung ein wichtiger Bestandteil der internistischen Maßnahmen.

Das „The-lower-the-better-Prinzip“ für die Senkung der LDL-C Spiegel konnte wie oben ausgeführt, für Statine und Ezetimib bewiesen werden und ist für die Klasse der PCSK-9 Hemmer in Analogie anzunehmen, obwohl entsprechende klinische Endpunkt-Studien erst 2017 oder 2018 zu erwarten sind (23).

Wirkmechanismus und Alternativen

Die derzeit in Österreich zugelassenen PCSK9-Inhibitoren sind vollhumane monoklonale Antikörper, die selektiv an PCSK9 binden, dessen Funktion als Kofaktor des LDL-Rezeptors hemmen und so seinen Abbau in den Lysosomen der Leberzellen unterbinden. Dadurch sind vermehrt LDL-Rezeptoren zur Aufnahme von LDL-C an der Zelloberfläche der Hepatozyten verfügbar; es erfolgt daher eine vermehrte Aufnahme von LDL-C aus dem Serum, was folglich zu einer Reduktion des LDL-C Spiegels führt(24).

Diesem Wirkprinzip liegt eigentlich eine relativ selten vorkommende Variante in der Natur zugrunde: Loss-of-Function (LOF) Mutationen des PCSK9 Gens bewirken bei den Trägern dieser Genmutation niedrigere LDL-C Plasmaspiegel und ein damit verbundenes niedrigeres CV-Risikoprofil. Umgekehrt sind vermehrte Aktivitäten des PCSK9 Gens bei einem kleinen Teil der Patienten mit FH als Ursache für deren erhöhte LDL-C Spiegel identifiziert worden. Diese Entdeckungen haben zur Entwicklung von monoklonalen Antikörpern, die an PCSK9 binden (sog. PCSK9 Inhibitoren) geführt(25).

Ein weiterer, sehr wichtiger Wirkmechanismus sei an dieser Stelle erwähnt, der nicht nur die enorme Effizienz der PCSK9 Inhibitoren zusätzlich begründet, sondern auch ein sehr überzeugendes Argument für eine Kombinationstherapie mit Statinen UND PCSK9 Inhibitoren liefert. Statine haben nämlich leider neben den bekannten klinischen Nebenwirkungen (wie z.B. Myopathien) noch eine sehr unerwünschte metabolische Nebenwirkung: sie erhöhen nämlich die PCSK9 Konzentrationen im Blut und bewirken damit eine kontraproduktive Reduktion der LDL-Rezeptoren (26). Eine aktuelle Studie beschreibt daher sogar PCSK9 als unabhängigen Biomarker für kardiovaskuläre Erkrankungen (27). Diesen „metabolischen Teufelskreis“ vermögen die therapeutischen PCSK9 Inhibitoren daher zu durchbrechen, was eben ihre enorme Wirksamkeit erklärt.

Vor allem aus diesem Grund und weil die PCSK9 Inhibitoren bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zum Einsatz kommen sollen (wie etwa bei heterozygoten UND homozygoten FH Patienten), wenn in Österreich verfügbare Medikamente aus dem Erstattungskodex keine medizinisch relevante Option (mehr) darstellen, ist ein Vergleich mit „therapeutischen Alternativen“ aus medizinischer Sicht nicht statthaft. Die gerade angesprochenen homozygoten FH Patienten stellen, obwohl mit geschätzten 20 Fällen in

Österreich sicherlich zu den „Rare Diseases“ zu zählen, eine bevorzugte Zielgruppe von Patienten dar, da für diese Patienten außer der sehr aufwändigen und belastenden Lipidapherese bisher keine adäquaten Behandlungsmöglichkeiten vorhanden waren (sieht man von der ebenfalls sehr teuren Therapie mit dem neuen Lipidsenker Lomitapide ab)(28).

Medizinisch-therapeutischer Nutzen für die Patienten

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat Mitte 2015 zwei PCSK9 Inhibitoren, nämlich Evolocumab (Repatha®) und Alirocumab (Praluent®) für folgende therapeutische Indikation zugelassen:

Begleitend zu einer Diät zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.“ Evolocumab (Repatha®) ist außerdem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.

Im Zulassungstext der EMA wird auch festgehalten, daß die Wirkung der beiden PCSK9-Hemmer auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität noch nicht nachgewiesen wurde.

Viele dieser Hochrisiko-Patienten erreichen trotz maximal tolerierter Therapie mit oralen in Österreich verfügbaren Medikamenten zur Lipidsenkung nicht die erforderlichen LDL-C Zielwerte und erleiden eine fortschreitende kardiovaskuläre Erkrankung. Es ist daher für die Aufnahme in den EKO eine Fallgruppe festzulegen, für die ein wesentlicher therapeutischer Nutzen für die Mehrzahl der Patienten abgeleitet werden kann.

Die neuen Cholesterinsenker der PCSK9 Inhibitoren können, zusätzlich zur bestehenden lipidsenkenden Therapie je nach Höhe der Ausgangswerte und verwendeter Dosis eine weitere Reduktion der LDL-C Werte um 50 - 60% gegenüber dem Ausgangswert bewirken und somit bis etwa 80% der Patienten in den jeweils geforderten LDL-C Zielbereich bringen. Die neuen Lipidsenker kommen aus medizinischer Sicht vor allem für jene Hochrisiko-Patienten in Frage, bei denen eine weitere deutliche Senkung des LDL-C nach Ausschöpfen der optimierten Zweitlinientherapie (Atorvastatin, Rosuvastatin, Ezetimib) medizinisch notwendig erscheint.

Aufgrund der vorliegenden Studien und Zulassungsdaten sollten diese neuen Medikamente nach unserer Ansicht insbesondere für folgende Fallgruppen erstattet werden:

1. Patienten mit der Diagnose FH, die trotz Ausschöpfung diätetischer Maßnahmen und der maximal tolerierten oralen lipidsenkenden Therapie deutlich über dem

empfohlenen **Therapieziel von <100 mg/dl LDL-C liegen** (<130 mg/dl, wie in den Empfehlungen der NLA) (4, 29).

2. Bei primärer Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach einem akuten atherosklerotisch bedingten, ischämischen kardiovaskulären Ereignis bei PatientInnen mit diagnostisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und/oder peripherer Verschlusskrankheit und/oder zerebraler arterieller Verschlusskrankheit
 - wenn aufgrund des sehr hohen kardiovaskulären Risikos (größer gleich 10% gemäß ESC Leitlinie) eine zusätzliche Senkung von LDL-C medizinisch erforderlich ist.
 - wenn über mindestens 3 Monate mit der maximal verträglichen Dosierung einer intensivierten Therapie mit Atorvastatin bzw. Rosuvastatin, jeweils in Kombination mit Ezetimib ein LDL-Wert von **<100 mg/dl** nicht erreicht werden kann, oder wenn diese Behandlungen kontraindiziert sind.
 - wenn eine professionelle Ernährungsberatung erfolgt, der arterielle Blutdruck kontrolliert und der Blutzucker auf ein HbA1c kleiner 7.5% eingestellt ist, sowie eine Tabakrauchabstinenz angestrebt wird.
 - Eine Unverträglichkeit gegenüber Statinen gilt als belegt, wenn Therapieversuche mit mindestens 3 verschiedenen Statinen - jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin – zu nicht tolerablen Myalgien führten.
3. Diagnosestellung, Erstverordnung und regelmäßige Kontrollen durch entsprechende Fachabteilung bzw. Zentrum bzw. durch einen/eine in der Therapie von Fettstoffwechselstörungen erfahrenen/erfahrene Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen.
4. Die Behandlung mit PCSK9 Inhibitoren kann nur fortgesetzt werden, wenn bei einer Laborkontrolle 2-3 Monate nach Behandlungsbeginn das LDL-C gegenüber dem Ausgangswert (unter der maximal intensivierten lipidsenkenden Therapie) um mindestens 40% gesunken bzw. ein LDL-Wert von kleiner als 70 mg/dl erreicht ist.

Nachdem sowohl bei Patienten mit heterozygoter FH als auch bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko der LDL-Zielwert mit herkömmlicher lipidsenkender Therapie nicht immer unterschritten werden kann, stellen PCSK9 Inhibitoren eine neue Therapieoption mit einem wesentlichen therapeutischen Zusatznutzen dar. Die oben beschriebenen Kriterien bilden die Basis für die Zulassung der PCSK9 Inhibitoren in Holland.

Begründung - Studienlage

In den ESC/EAS Leitlinien zur Behandlung von Patienten mit sehr hohem CV Risiko wird ein LDL-C Ziel von < 70 mg/dl empfohlen. Für Patienten mit FH (noch ohne kardiovaskuläre Symptome) entsprechen die empfohlenen Zielwerte von LDL <100 mg/dl denen von Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko.

Zurzeit ist die Datenlage für sämtliche zugelassene und in Prüfung befindlichen PCSK9 Inhibitoren sehr robust und basiert auf großen Phase III Studienprogrammen, welche die relevanten Patientenpopulationen abdecken.

Zur Untermauerung der Empfehlung wurden exemplarisch 3 Studien herangezogen, um die primären Populationen mit dem größten medizinischen Zusatznutzen (Patienten mit FH und sehr hohem CV-Risiko) abzubilden:

1. Kastelein et al. beschreiben die gepoolte Population von FH Patienten aus den sog. „ODYSSEY FH-I und FH-II“ Studien (30).
2. Kereiakes et al. haben die Ergebnisse der sog. „COMBO I Studie“ für Patienten mit sehr hohem CV-Risiko veröffentlicht, die mit einer dosisadaptierten Alirocumab Therapie behandelt wurden (31).
3. Robinson JG et al. haben im März 2015 mit „Efficacy and Safety of Alirocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events“ Langzeitergebnisse einer Alirocumab Therapie über 18 Monate bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko einschließlich FH-Patienten aus der sog. „LONGTERM Studie“ veröffentlicht (15).

In allen Fällen konnte neben einer robusten LDL-C Senkung vs. Baseline von bis zu 61% für die Gesamtpopulation auch noch andere Lipidparameter, wie Lp(a) [-30,2 %], non-HDL-Cholesterin [-53,1 %], HDL-Cholesterin [+4,2 %], Apolipoprotein B [-54,3 %] und Triglyzeride [-15,8%] günstig beeinflusst werden (15). In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass PCSK9 Inhibitoren derzeit die einzigen Substanzen sind, die das ebenfalls sehr atherogene Lp(a) signifikant senken können.

FH Patienten

Insgesamt 919 FH Patienten wurden in den beiden von Kastelein et al. veröffentlichten Studien FHI und FH II randomisiert untersucht (30). 46% bzw. 36% hatten bereits ein vorhergehendes kardiovaskuläres Ereignis und galten als Patienten mit sehr hohem Risiko. Sie erhielten als Basistherapie eine für sie maximal verträgliche Hochdosis Statine ± weitere lipidsenkende Therapien. Die Patienten hatten einen LDL-C Baseline Spiegel von 144,7 bzw. 134,6 mg/dl. Es wurde eine Ziel-adaptierte PCSK9 Therapie gegen Placebo doppelblind verglichen: alle Patienten erhielten anfangs 75 mg PCSK9 Inhibitor alle 2 Wochen bzw. Placebo. 56,6% bzw. 61,4% der Patienten erreichten mit dem PCSK9 Inhibitor ihre LDL-C Ziele bereits mit 75mg, alle anderen erhielten verblindet ab Woche 12 150 mg PCSK9 Inhibitor alle 2 Wochen. Damit konnten insgesamt, je nach Ausgangswert, nach 24 Wochen **72,2% bzw. 81,4% aller mit PCSK9 Inhibitor behandelten Patienten ihre Risiko-adaptierten Zielwerte von 70 mg/dl bzw. 100 mg/dl erreichen vs. 1,4% bzw. 11,3% im Placebo Arm ($p < 0,0001$).**

Das Sicherheitsprofil der PCSK9 Inhibitoren war hier wie in den anderen Studien mit Placebo vergleichbar, jedoch weisen neueste Studien auf negative neurokognitive Nebenwirkungen durch PCSK9 Inhibitoren hin (32, 33). Die Unterzeichner dieser Stellungnahme stellen jedoch mit aller Deutlichkeit fest, daß die diesbezügliche Datenlage noch sehr dünn ist und es daher noch weiterer, größer, insbesondere randomisiert-kontrollierter

langfristiger Studien bedarf, um hier eine endgültige Empfehlung abzugeben. Eine ähnliche Diskussion gab und gibt es nach wie vor im Zusammenhang mit Statinen (33); trotzdem hat sich diesbezüglich eindeutig die Erkenntnis des größeren Patientennutzens gegenüber potentiellen Risiken durchgesetzt.

Patienten mit sehr hohem CV-Risiko

Tentzeris et al. untersuchten die Kurzzeit-Mortalität (3 Monate nach dem Akutereignis) von über 1500 Patienten mit akutem Koronarsyndrom nach koronarer Stent-Implantation mit sofortiger Gabe von hocheffektiven Hochdosis-Statinen vs. anderen oder niedrigdosierten hocheffektiven Statinen oder ohne Lipidsenkungstherapie und fanden einen signifikanten Mortalitätsvorteil in der aggressiveren Behandlungsgruppe (0,9%) im Vergleich mit der eher konservativ behandelten Gruppe (3,5%; $p < 0,01$), was für eine rasche optimale LDL-Senkung nach akutem Koronarsyndrom spricht (34).

Kereiakes et al. untersuchten mit ähnlichem Design wie bei Kastelein et al. die Wirksamkeit und Sicherheit einer flexiblen „Treat-to-Target Strategie“ eines PCSK9 Inhibitors im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit sehr hohem CV-Risiko, die bereits mit einer maximal tolerierten Hochdosis Statinen ± anderen lipidsenkenden Therapien austherapiert waren (31). Alle Patienten erhielten über 24 Wochen zusätzlich zur bestehenden lipidsenkenden Therapie 75mg PCSK9 Inhibitor bzw. Placebo alle 2 Wochen. Auch hier wurde die Dosis nach 12 Wochen auf 150 mg/dL erhöht, falls nach 8 Wochen die Zielwerte < 70 mg/dl nicht erreicht wurden. Bei Baseline LDL-C Werten von 100,3 mg/dl **blieben 83,2% aller Patienten bei der 75 mg Q2W Dosierung. Nach 24 Wochen erreichten 75% der ITT Population und 77,5% der on-treatment Population LDL-C Zielwerte unter 70 mg/dl** vs. 9,0% bzw. 8,0% der Patienten im Placebo Arm ($p < 0.0001$).

Langzeitergebnisse für Hochrisiko-Patienten inkl. FH

Robinson et al. schließlich untersuchten in der LONGTERM Studie die Sicherheit und Wirksamkeit einer dauerhafte LDL-C Senkung sowie die Auswirkung auf kardiovaskuläre Ereignisse in einer Hochrisiko Population einschließlich FH Patienten (15). Mit **über 18 Monaten Beobachtungszeit zählt diese Studie eines PCSK9 Hemmers zu denen mit der längsten Studiendauer und mit n=2341 randomisierten Patienten mit der größten Patientenzahl in einer einzelnen Studie.**

Die durchschnittlichen LDL-C Spiegel in dieser Hochrisiko Population betrugen unter maximal tolerierter Statin-Therapie und ± weiteren lipidsenkenden oralen Therapien 122 mg/dl. Die **durchschnittliche Dauer der Exposition gegenüber der Studienmedikation war mit 70 Wochen sehr lang, die Adhärenz zum Dosierungsschema mit 98,0% und 97,6% in beiden Armen hoch.**

Durch eine mittlere Absenkung der LDL-C Spiegel um 61% vs Baseline (vs. 0,8% mit Placebo) erreichten 79,3 % aller behandelten Patienten nach 24 Wochen ihre Zielwerte von 70 mg/dl. Diese Senkung blieb bei den Patienten, die nach 78 Wochen noch auf Therapie

waren, mit 58% erhalten. Die Absenkungen und Zielerreichungen waren auch hier unabhängig von den untersuchten Subgruppen, wie Geschlecht, HeFH Status, PCSK9 Plasmaspiegel bei Baseline oder LDL-C Spiegel am Anfang der Studie. **Der Unterschied der erzielten LDL-C Spiegel vs. Placebo von 75 % war allerdings am größten bei Ausgangswerten unter 100 mg/dl.**

Die Studie von Robinson et al. ist aufgrund ihrer Länge und Größe hinsichtlich der Sicherheitsparameter besonders aufschlussreich, wobei keine wesentlichen Signale im Unterschied zu Placebo aufgefallen sind. Auch in dieser Studie wurde die Patientensicherheit allgemein und besonders bei Patienten mit Spiegeln unter 25 mg/dl untersucht. Es ergaben sich auch hier keine besonders auffälligen Abweichungen im Vergleich zu Placebo.

In einer Post hoc Analyse war die Rate an „major adverse cardiovascular events (death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization) niedriger in der PCSK9 Gruppe verglichen mit Placebo (1.7% vs. 3.3%; hazard ratio), 0.52; 95% confidence interval, 0.31 to 0.90; Diese post hoc Analyse zeigt eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Insult und instabile Angina pectoris) um mehr als 50 %.

Kostenerstattungspraxis in anderen europäischen Ländern

Von Februar bis Juni 2016 wurden erstmals Kostenerstattungen für die ersten PCSK9 Inhibitoren von den nationalen Krankenkassen Spaniens, Hollands und Großbritanniens beschlossen. Exemplarisch sei hier die Regelung angeführt, die für Großbritannien gilt:

PCSK9 Inhibitoren werden empfohlen und die Kosten erstattet, wenn folgende Bedingungen gegeben sind:

- Dosierung 140 mg (Evolocumab) bzw. 150mg (Alirocumab) alle 2 Wochen, alleine oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern
- für Patienten mit primärer nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und nach folgenden Ereignissen: ACS (wie zB Myokardinfarkt), koronare oder andere arterielle Revaskularisierungen, chronische Herzerkrankung, ischämischer Schlaganfall, PAVK UND LDL-C dauerhaft >155 mg/dl trotz maximal tolerierter konventioneller Lipidsenker-Therapie
- für Patienten mit primärer nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie nach wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen UND LDL-C dauerhaft >135 mg/dl trotz maximal tolerierter konventioneller Lipidsenker-Therapie
- für Patienten mit primärer heterozygoter FH oder gemischter Dyslipidämie und nach folgenden Ereignissen: ACS (wie zB Myokardinfarkt), koronare oder andere arterielle Revaskularisierungen, chronische Herzerkrankung, ischämischer Schlaganfall, PAVK UND LDL-C dauerhaft >135 mg/dl trotz maximal tolerierter konventioneller Lipidsenker-Therapie
- für Patienten mit primärer heterozygoter FH oder gemischter Dyslipidämie OHNE kardiovaskulärer Erkrankung und einer LDL-C Konzentration dauerhaft >195 mg/dl trotz maximal tolerierter konventioneller Lipidsenker-Therapie

Die Regelung in Spanien, das als erstes Land die Erstattung genehmigte, basiert auf wesentlich niedrigeren LDL-C Grenzwerten (100 mg/dl), ist also deutlich großzügiger; Holland hat überhaupt keine Grenzwerte für Verschreibung und Erstattung festgelegt.

Zusammenfassung

Aus pharmakologischer und medizinischer Sicht ist für die neue Cholesterinsenkergeneration der PCSK9 Inhibitoren keine vergleichbare lipidsenkende Alternative im EKO verfügbar.

Bis zu 80 % der CV-Hochrisikopatienten mit einer maximal tolerierten oralen lipidsenkenden Therapie, die dennoch nicht den LDL-C Zielwert gemäß Leitlinien erreichten, konnten mit einer dosisadaptierten Therapie den LDL-C Zielbereich erreichen.

Optimale LDL-Spiegel müssen so bald als möglich erreicht werden, da das Risiko von neuerlichen kardiovaskulären Ereignissen in den ersten 6 Monaten nach akutem Koroanrsyndrom (z.B. nach Myokardinfarkt) am höchsten ist. Eine langsame Statin-Dosistitration über Monate ist daher klinisch nicht vertretbar.

Der von der AAS initiierte und laufende Aufbau eines gesamtösterreichischen FH Registers wird eine große Anzahl durch konventionelle Statintherapie nicht ausreichend versorgte und versorgbare FH Patienten identifizieren, die von den neuen Lipidsenkern im besonderen Maße profitieren werden. Länder wie Holland sind uns, sowohl die Erfassung von Risikopatienten, als auch die Erstattung der neuen Cholesterinsenker betreffend, weit voraus.

Die Aufnahme dieser innovativen Arzneimittel in den EKO ist notwendig und gerechtfertigt durch den oben beschriebenen wesentlichen therapeutischen Nutzen für PatientInnen, die aufgrund ihres kardiovaskulären Risikos als Hochrisiko-Kollektiv anzusehen sind und bei denen andere Therapiemaßnahmen des EKO nicht ausreichen, um das Therapieziel LDL-Cholesterin <70 mg/dl bzw. <100 mg/dl zu erreichen.

Mit freundlichen Grüßen,

Hans Dieplinger, Bernhard Föger, Christoph Säly, Bernhard Paulweber, Christoph Binder, Susanne Greber-Platzer, Gabriele Hanauer-Mader (für die AAS bzw FHchol Austria).

Kurt Huber (Interventioneller Kardiologe und Lipidforscher, früherer Sekretär, Präsident und Past-Präsident der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft).

Referenzen:

1. Schulz R, Schluter KD, and Laufs U. Molecular and cellular function of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). *Basic Res Cardiol.* 2015;110:4.

2. Custodis F, and Laufs U. LDL-Cholesterol--Is there an "LDL hypothesis"? *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140:761-4.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(12):1168 e1- e60.
5. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, and McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1971;74:1-12.
6. Burgess S, Freitag DF, Khan H, Gorman DN, and Thompson SG. Using multivariable Mendelian randomization to disentangle the causal effects of lipid fractions. *PLoS One.* 2014;9:e108891.
7. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, and Brook RD. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:1552-61.
8. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, Mirowska KK, Mewada A, Kahn J, Afonso L, Williams KA, Sr., and Flack JM. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2631-9.
9. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, McKenney JM, Grundy SM, Gill EA, Wild RA, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1--full report. *J Clin Lipidol.* 2015;9:129-69.
10. Brown MS, and Goldstein JL. Expression of the familial hypercholesterolemia gene in heterozygotes: mechanism for a dominant disorder in man. *Science.* 1974;185:61-3.
11. Goldstein JL, and Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem.* 1974;249:5153-62.
12. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, and Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: Mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet.* 1990;24:133-70.
13. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, and Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet.* 2008;72:485-98.
14. Langsted A, Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, and Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a

- prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; doi: 10.1016/S2213-8587(16)30042-0
15. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372:1489-99.
 16. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, and National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5(3 Suppl):S9-17.
 17. Besseling J, Sjouke B, and Kastelein JJ. Screening and treatment of familial hypercholesterolemia - Lessons from the past and opportunities for the future (based on the Anitschkow Lecture 2014). *Atherosclerosis.* 2015;241:597-606.
 18. Schmidt H, and Kostner GM. Familial hypercholesterolemia in Austria reflects the multi-ethnic origin of our country. *Atherosclerosis.* 2000;148:431-2.
 19. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267-78.
 20. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, Musliner TA, Tershakovec AM, White JA, Reist C, McCagg A, Braunwald E, and Califf RM. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J.* 2014;168:205-12 e1.
 21. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, White JA, Lokhnygina Y, Reist C, Im K, Bohula EA, Isaza D, et al. Reduction in Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome: The IMPROVE-IT Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:353-61.
 22. Umans-Eckenhausen MA, Sijbrands EJ, Kastelein JJ, and Defesche JC. Low-density lipoprotein receptor gene mutations and cardiovascular risk in a large genetic cascade screening population. *Circulation.* 2002;106:3031-6.
 23. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, and Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur Heart J.* 2014;35:1996-2000.
 24. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJ, and Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res.* 2012;53:2515-24.
 25. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., and Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-72.
 26. Careskey HE, Davis RA, Alborn WE, Troutt JS, Cao G, and Konrad RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res.* 2008;49:394-8.
 27. Leander K, Malarstig A, Van't Hooft FM, Hyde C, Hellenius ML, Troutt JS, Konrad RJ, Ohrvik J, Hamsten A, and de Faire U. Circulating Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin

- Type 9 (PCSK9) Predicts Future Risk of Cardiovascular Events Independently of Established Risk Factors. *Circulation*. 2016;133:1230-9.
28. Sjouke B, Hovingh KG, Kastelein JJ, and Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26:200-9.
 29. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, La Forge R, Daniels SR, Wilson DP, Morris PB, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015;9:S1-122 e1.
 30. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, 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.
 31. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, and Colhoun HM. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J*. 2015;169:906-15 e13.
 32. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, Torguson R, Brewer HB, Jr., and Waksman R. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37:536-45.
 33. Swiger KJ, and Martin SS. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Saf*. 2015;38:519-26.
 34. Tentzeris I, Rohla M, Jarai R, Farhan S, Freynhofer MK, Unger G, Nurnberg M, Geppert A, Wessely E, Wojta J, et al. Influence of high-dose highly efficient statins on short-term mortality in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2014;113:1099-104.