



Η θέση της LDL αφαίρεσης σε σχέση με τα νεότερα φάρμακα

Γενοβέφα Κολοβού, MD, PhD, FESC, SFASA, FRSH
Διευθύντρια Καρδιολογικού Τομέα και Μονάδας LDL
Αφαίρεσης, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Τα τελευταία 2 χρόνια:

Attended conferences, advisory boards and gave talks sponsored by MSD, Angelini, Amgen, Sanofi, Servier

Chairperson: Expert Panel on 1. Postprandial Lipemia,
2. Longevity Syndrome

Δομή

Επιπλασμός των KAN

Δαπάνες για KAN

PCSK9i

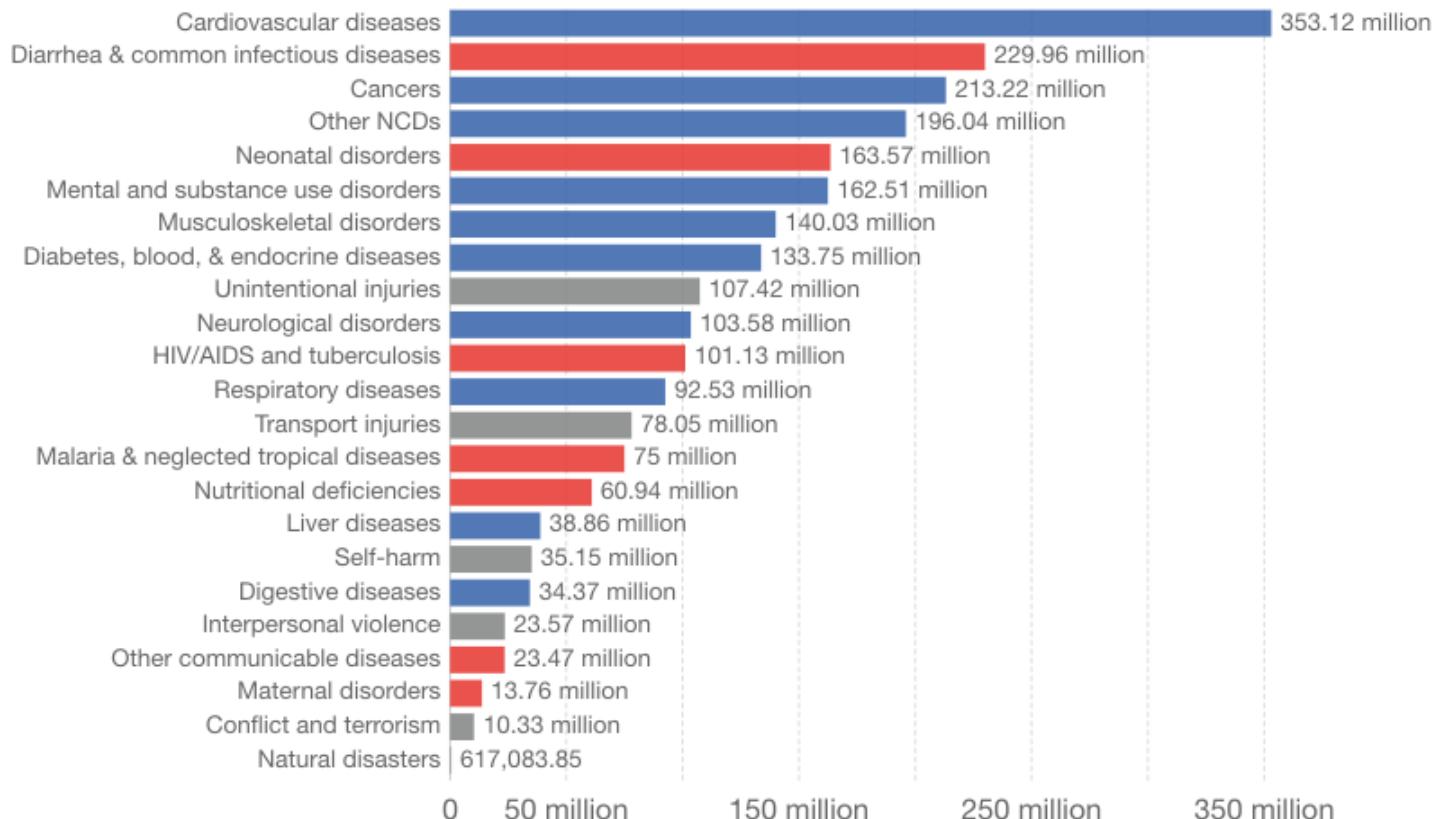
MTPi

LDL στόχος

Συμπεράσματα

Burden of disease by cause, World, 2016

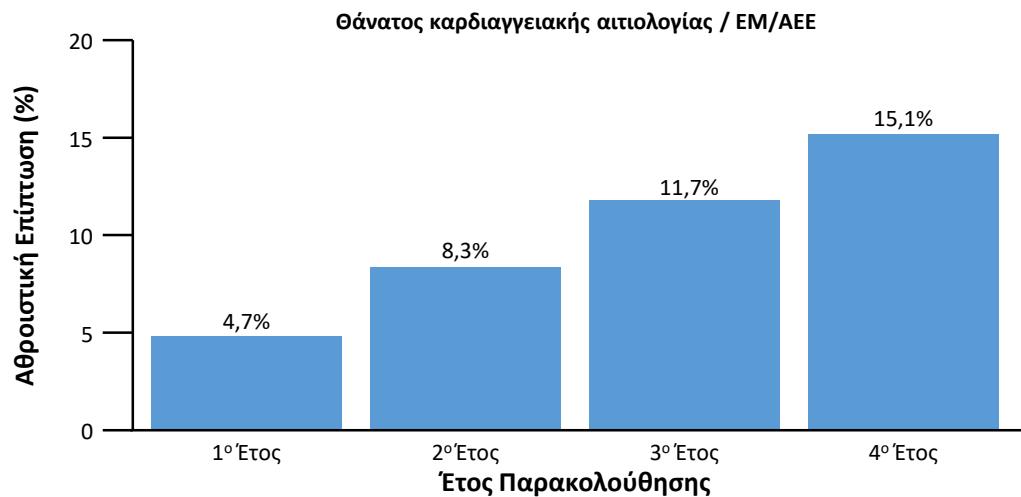
Total disease burden, measured in DALYs (Disability-Adjusted Life Years) by sub-categories of disease or injury. DALYs are used to measure total burden of disease - both from years of life lost and years lived with a disability. One DALY equals one lost year of healthy life.



Source: IHME, Global Burden of Disease

CC BY-SA

Τα Ποσοστά Επεισοδίων Μετά από ΕΜ Αυξάνονται Ακόμη και Μετά την Πάροδο Ετών από το Αρχικό Επεισόδιο



Μητρώο REACH: Ασθενείς με προηγούμενο ΕΜ και χωρίς ιστορικό ΑΕΕ ή ΠΙΕ, F-up 4 έτη

Δεδομένα από 16.770 ασθενείς με ΕΜ και χωρίς ιστορικό ΑΕΕ/ΠΙΕ, οι οποίοι εντάχθηκαν στο Μητρώο REACH (μία διεθνής, προοπτική μελέτη ομάδων, μέσω παρατήρησης, σε 68.236 εξωτερικούς ασθενείς από 44 χώρες με ΣΝ, ΑΕΕ/ΠΙΕ ή με πολλαπλούς ΠΚ), Το 80% των ασθενών που εντάχθηκαν λάμβαναν θεραπεία με στατίνη κατά την έναρξη της μελέτης. Abtan J, et al. Clin Cardiol. 2016, Steg PG, et al. JAMA. 2007.

Δομή

Επιπλασμός των ΚΑΝ

Λαπάνες για ΚΑΝ

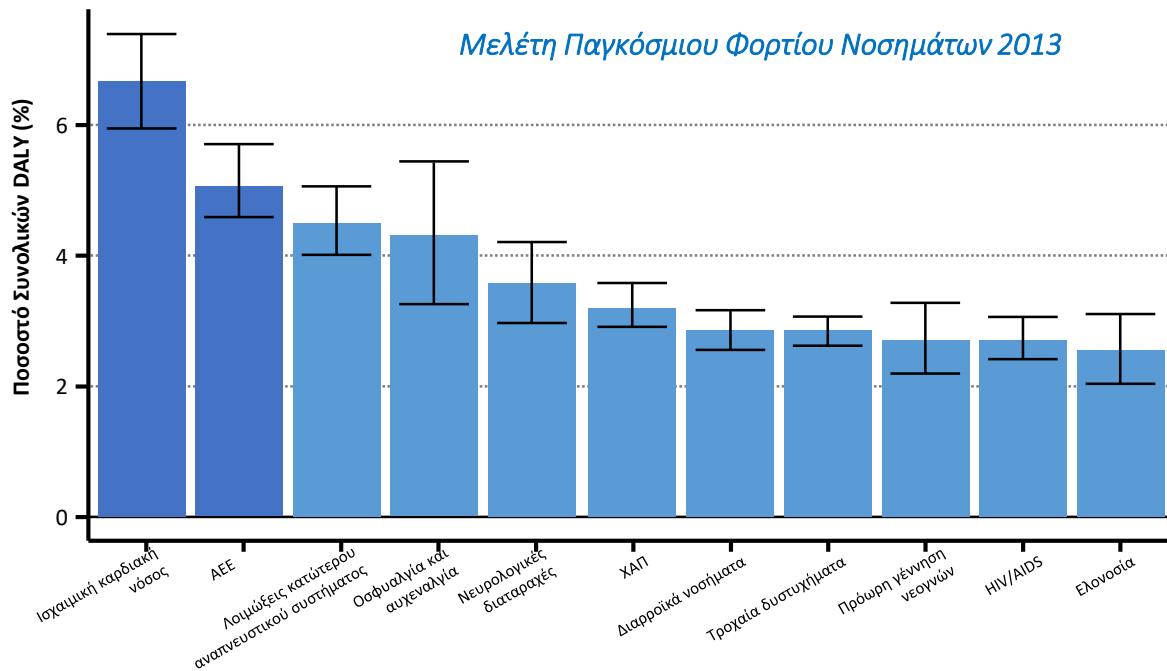
PCSK9i

MTPi

LDL στόχος

Συμπεράσματα

Η ΚΑΝ και το ΑΕΕ είναι Κύριες Αιτίες Αναπηρίας Παγκοσμίως



Πλαίσιο εκτίμησης του GBD: πολυεθνικό ερευνητικό πρόγραμμα συνεργασίας, το οποίο περιλάμβανε ένα μεγάλο εύρος πηγών δεδομένων και μεθόδων για την παραγωγή αποτελεσμάτων με βάση την ηλικία, το φύλο και τη χώρα για τα έτη 1990 έως 2013.
Ποσοστιαία συμμετοχή (%) σταθμισμένων ως προς την ηλικία DALY του ΑΕΕ σε σύγκριση με 10 άλλες κύριες αιτίες DALY, παγκοσμίως, 2013
DALY = διορθωμένα για αναπηρία έτη ζωής. **GBD = παγκόσμιο φορτίο νοσημάτων.** Feigin VL, et al. *Neuroepidemiology*. 2015.

Δομή

Επιπλασμός των KAN

Δαπάνες για KAN

PCSK9i

MTPi

LDL στόχος

Συμπεράσματα

PCSK9

Προ-πρωτεΐνη PCSK9
Proprotein Convertase Subtilin/Kexin 9 gene

PCSK9

Εκφράζεται στο ήπαρ, τα κύτταρα του εντέρου και τα νεφρικά κύτταρα.

Κωδικοποιείται από το γονίδιο *PCSK9*

Η PCSK9 δρα ως μοριακός συνοδός (*chaperone*) και δεσμεύεται στη δομική περιοχή του LDLR.

PCSK9 Gain-of-function

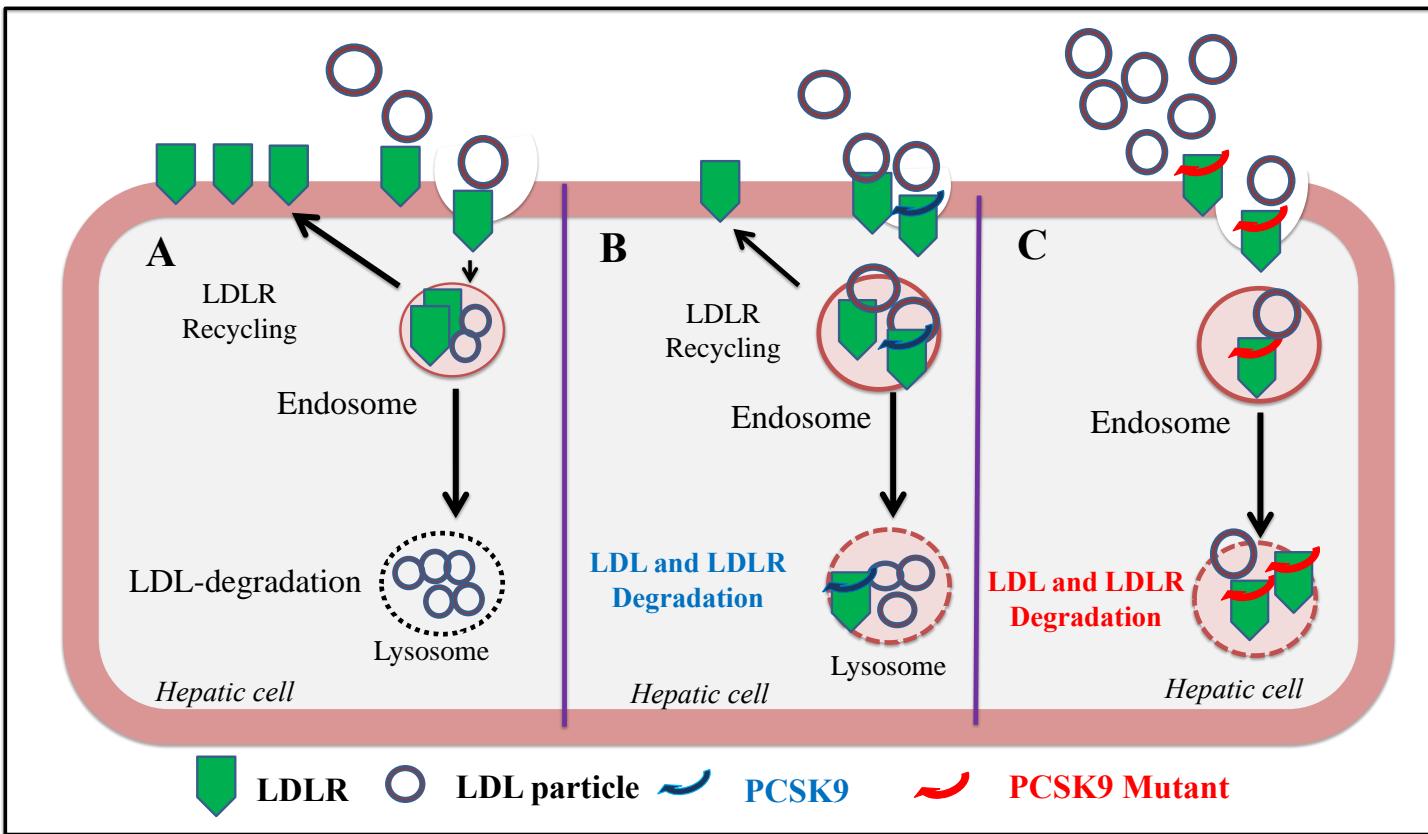
Η μετάλλαξη οδηγεί στο φαινότυπο FH

~ 2% των πασχόντων από FH έχουν *PCSK9* μετάλλαξη

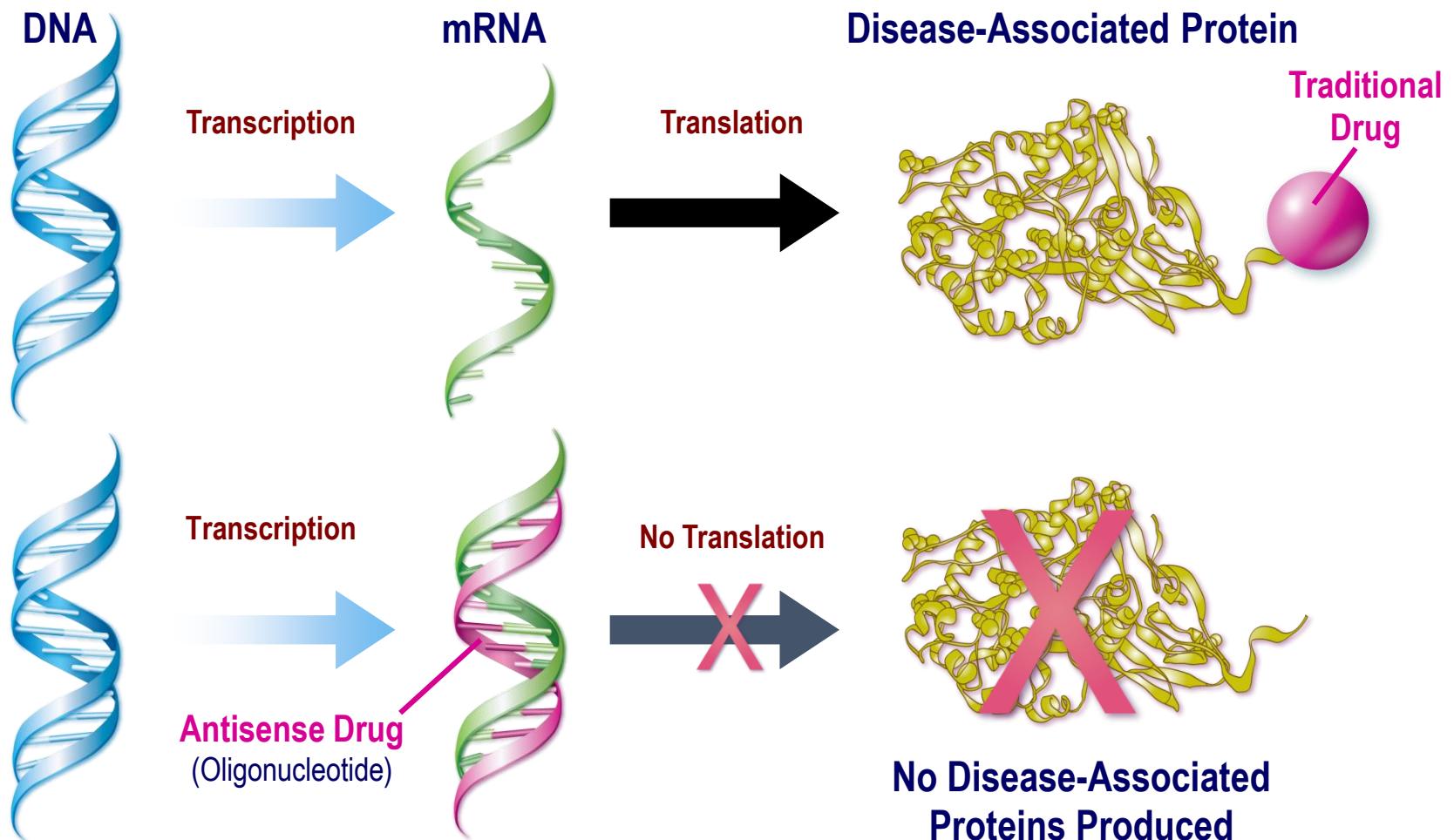
PCSK9 Loss-of-function

Όπως είναι η *R46L* (3.6% των λευκών), η *Y142X* και η *C679X* (2.6% των Αφροαμερικανών)

Οι μεταλλάξεις *Y142X* και *C679X* συσχετίζονται με
↓LDL-C κατά 28%
↓ καρδιακών συμβαμάτων κατά 88%

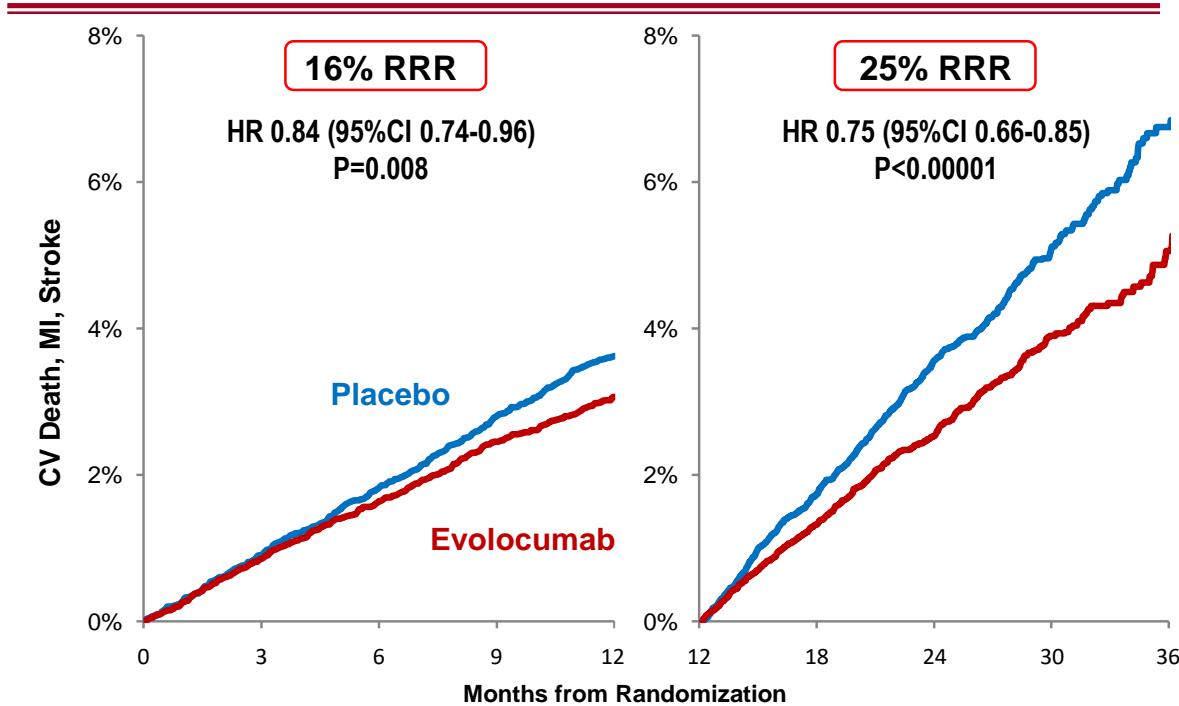


Kolovou G. Severe Hypercholesterolemia Phenotype. Nova Science Publishers, 2018





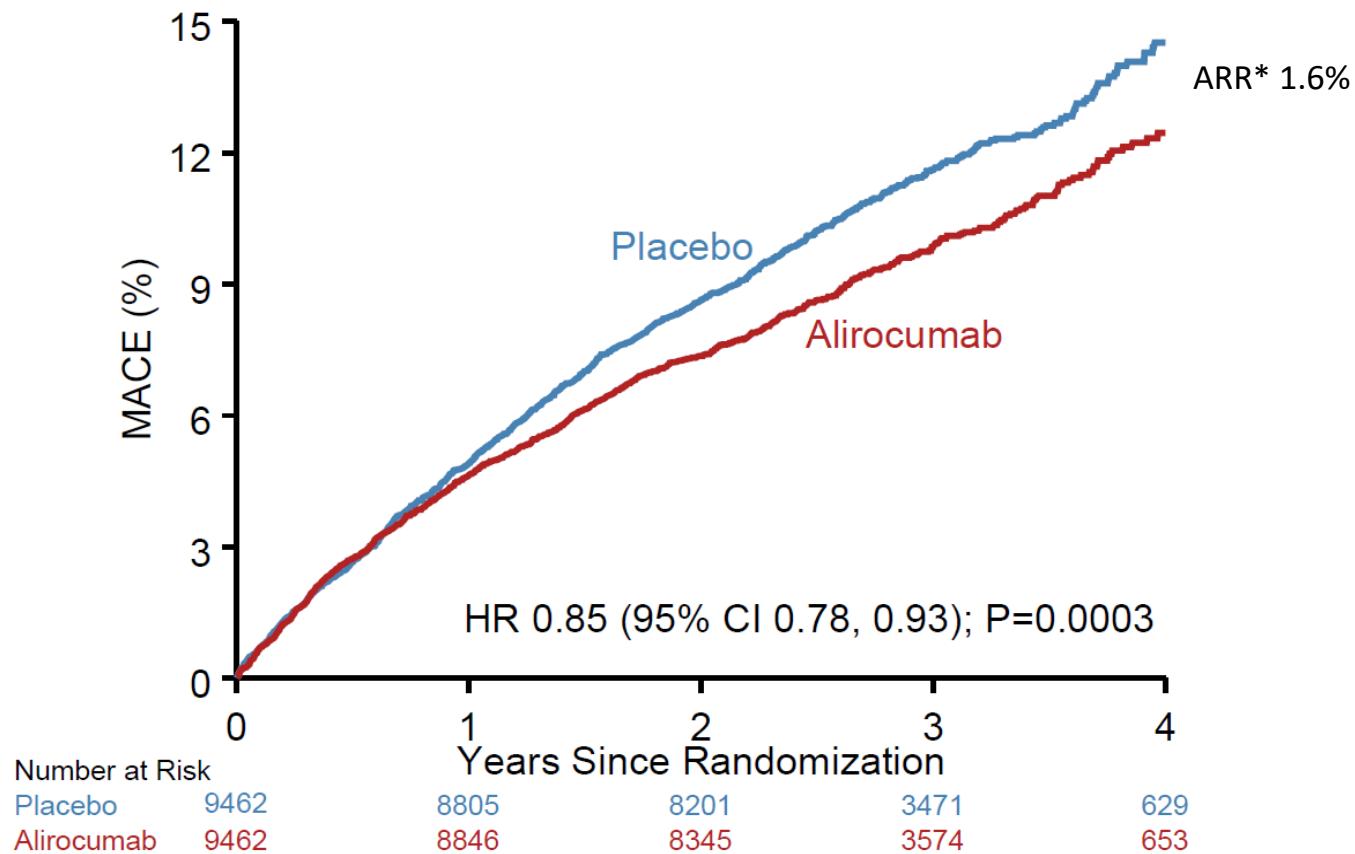
Landmark Analysis



An Academic Research Organization of
Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School

Sabatine MS et al. Am Heart J 2016;173:94-101

ACC 2018, Odyssey



Expert Consensus

Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors

Apostolos Achimastos,¹ Theodoros Alexandrides,² Dimitrios Alexopoulos,³ Vasilios Athyros,⁴ Alexandra Bargiota,⁵ Eleni Bilianou,⁶ Christina Chrysochoou,⁷ Evridiki Drogari,⁸ Moses Elisaf*,⁹ Emanouel Ganotakis,¹⁰ Ioannis Goudevenos,¹¹ Ioannis Ioannidis,¹² Genovefa Kolovou,¹³ Vasilios Kotsis,¹⁴ Ioannis Lekakis,¹⁵ Evangelos Liberopoulos,¹⁶ Andreas Melidonis,¹⁷ Vasilios Nikolaou,¹⁸ George Ntaios,¹⁹ Nikolaos Papanas,²⁰ Stavros Pappas,²¹ Christos Pitsavos,²² Loukianos Rallidis,²³ Dimitrios Richter,²⁴ Ioannis Skoumas,²⁵ Nicolaos Tentolouris,²⁶ Dimitrios Tousoulis,²⁷ Alexandros Tselepis,²⁸ Konstantinos Tsiofiris,²⁹ Dimitrios Tziakas,³⁰ Konstantinos Tziomalos,³¹ Panagiotis Vardas,³² Charalabos Vlachopoulos,³³ Dimitrios Vlahakos³⁴

Hormones, 2016

Δομή

Επιπλασμός των ΚΑΝ

Δαπάνες για ΚΑΝ

PCSK9i

MTPi

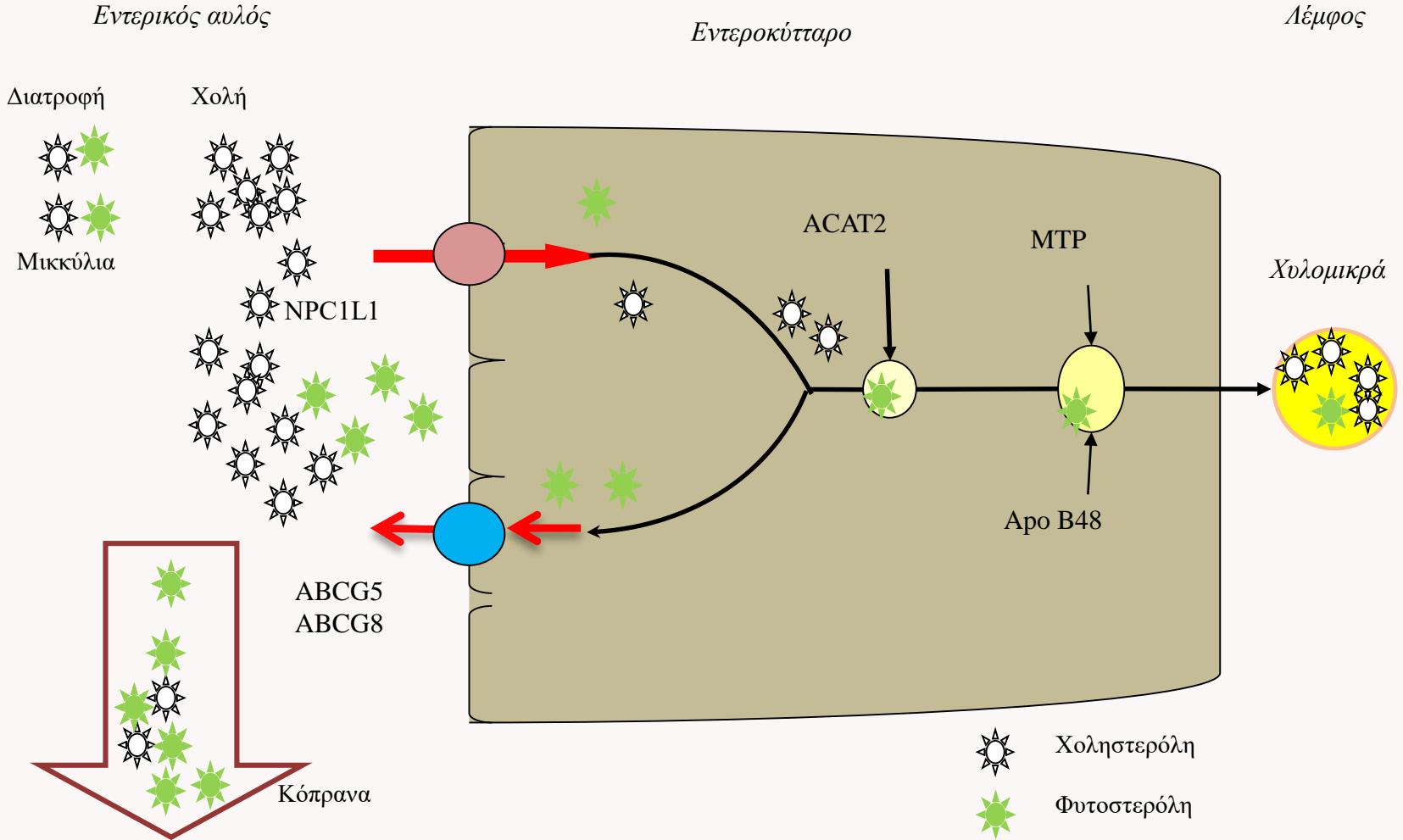
LDL στόχος

Συμπεράσματα

MTTP inhibitor, Lomitapide

↓ LDL 46%

Kolovou G, et al. Microsomal Transfer Protein Inhibitors, New Approach for Treatment of Familial Hypercholesterolemia, Review of the Literature, Original Findings and Clinical Significance. Cardiovasc Therap, 2015



Κολοβού Γενοβέφα, Οικογενής υπερχοληστερολαιμία, Σιτοστερολαιμία, 2012
εκ. INFOHEALTH

Δομή

Επιπλασμός των ΚΑΝ

Δαπάνες για ΚΑΝ

PCSK9i

MTPi

LDL στόχος

Συμπεράσματα

Very high CV risk

Secondary prevention or (rarely) in primary prevention

\downarrow **LDL-C reduction**

$>/=50\%$ from baseline and LDL-C goal of <55 mg/dL

ASCVD pts who experience a second vascular event within 2 years while taking maximally tolerated statin-based therapy

\downarrow **LDL-C reduction**

LDL-C goal <40 mg/dL

High CV risk

↓ LDL-C reduction

>/=50% from baseline and LDL-C goal of <70 mg/dL

Moderate CV risk: LDL-C <100 mg/dL

Low CV risk: LDL-C <116 mg/dL

LL+ LA \rightarrow MTPi \pm LA

12 HoFH pts LL drugs ± biweekly LA

+

Lomitapide 3-24 months (13.8 ± 7.9)

Baseline LDL-C 900 mg/dL (348-1070)

After LL drug 383.5 mg/dL (214-866)

After LL drugs + Time-averaged (C_{AVG}) was 288 mg/dL (183.7-716.6)

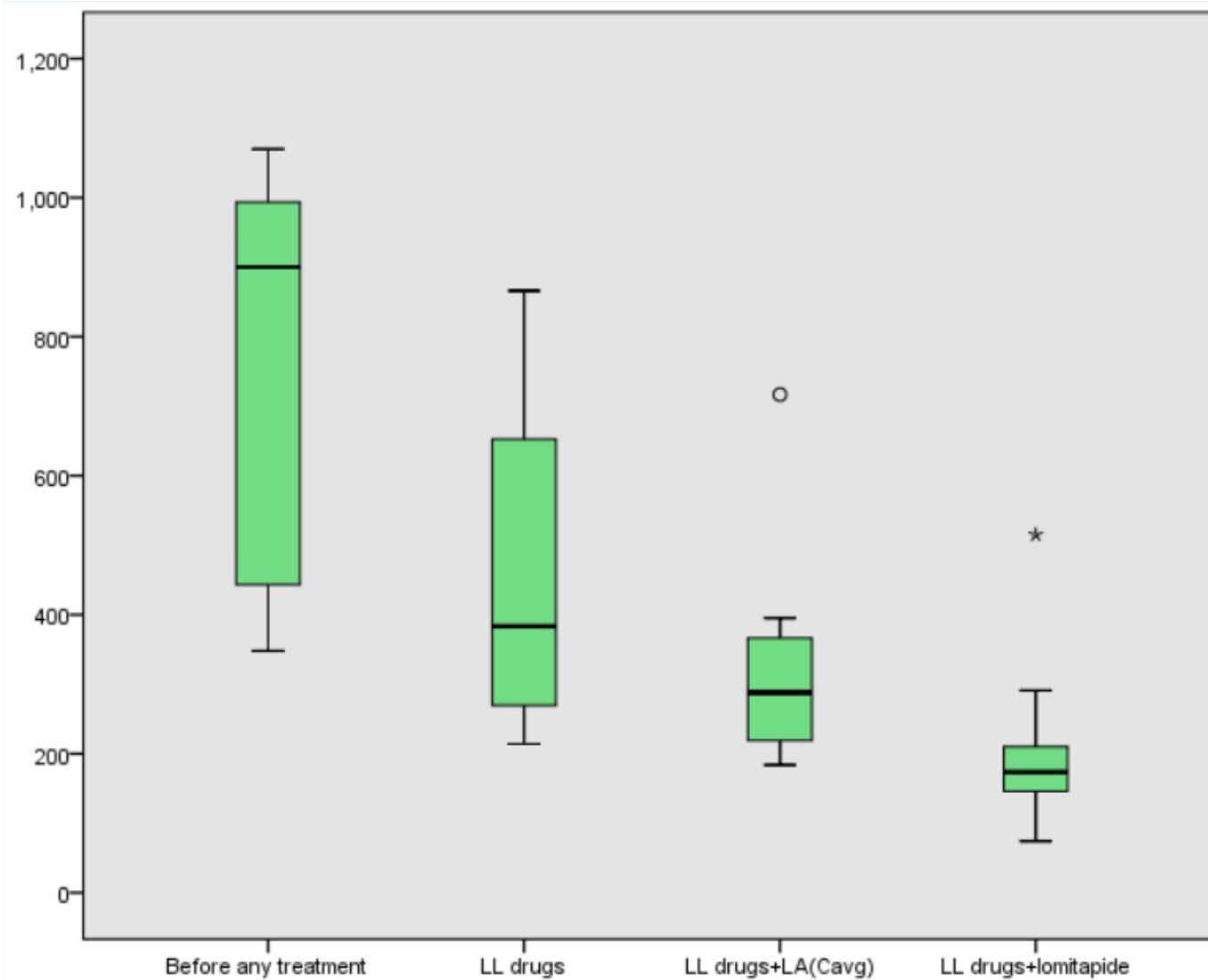
+

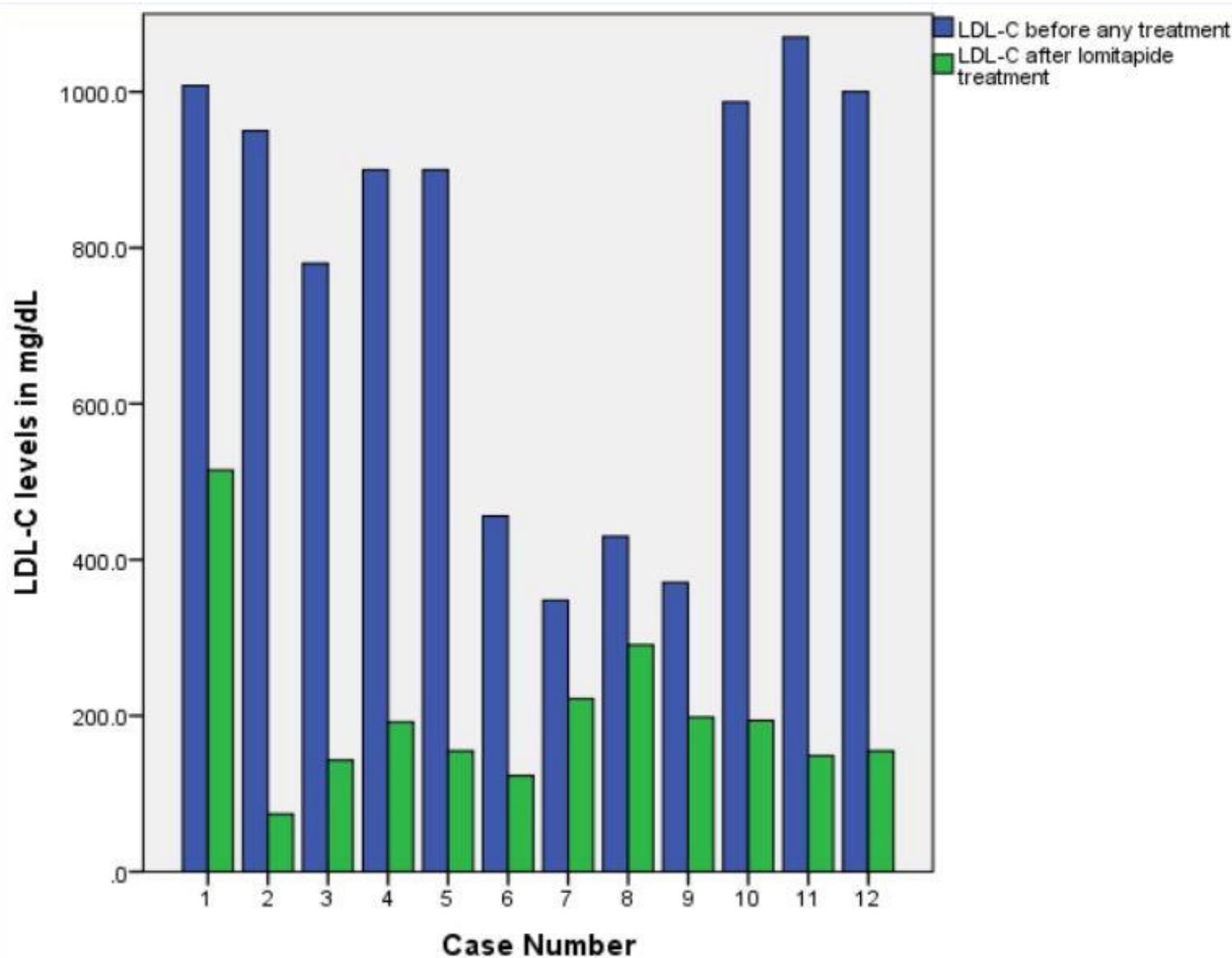
lomitapide ↓LDL-C further by 56.8% vs LL drugs alone
by 54% vs LL drugs + LA (C_{AVG}).

Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia.

Kolovou G, Diakoumakou O, Kolovou V, Fountas E, Stratakis S, Zacharis E, Liberopoulos EN, Matsouka F, Tsoutsinos A, Mastorakou I, Katsikas T, Mavrogeni S, Hatzigeorgiou G. Eur J Prev Cardiol. 2019

	TC	LDL	HDL	TG	ApoB**	Lp(a)***
Before any intervention	1000 (433-1150)	900 (348-1070)	34.5 (25-50)	125 (87-314)	373 (183-595)	33.4 (15-85)
After LL drugs	434 (278-915)	383.5 (214-866)	36 (27-51)	113 (62-198)	Not measured	Not measured
LL drugs + LA(C_{AVG})*	336.1 (248.57-784.2)	288.1 (183.7-716.6)	42.81 (25.8-46.7)	105.09 (55.79-166.68)	Not measured	Not measured
LL drugs + Lomitapide	228.5 (118-554)	173.5 (74-515)	37.5 (29-50)	83.5 (23-316)	167 (72-285)	19 (10-60)





LL+ LA \rightarrow PCSK9i \pm LA

Table 1. Baseline characteristics of the patient population (n=17)

Age (years) mean ± standard deviation	54.6 ± 14.0
Male /Female (n)	9/8
BMI (kg/m ²)	25.6 ± 2.2
Evolocumab/Alirocumab (n)	9/8
Coronary Heart Disease (n)	13
Aortic valve replacement (n)	2
Diabetes Mellitus type 1 (n)	1
Hypertension (n)	3
Atorvastatin 80 or rosuvastatin 40 mg/daily (n)	17
Ezetimibe 10 mg/daily (n)	17
Colesevelam 1,875 mg/daily (n)	3
B-blockers (n)	13
Calcium channel blockers (n)	3
Acetylsalicylic acid (n)	13
Diuretics (n)	3
Coumarin (n)	2

Statins+ezetimibe±colesevelam: TC: 268, LDL: 198, HDL: 46,
TG: 126 mg/dL

LA (2-12 ys): TC: 117, LDL: 50, HDL: 40, TG: 51 mg/dL,
Time-averaged LDL-C levels following LA was 155 mg/dL

PCSK9i: TC: 152, LDL: 100, TG: 95 mg/dL

LA was discontinued in all patients except for 2 who continued once monthly

*With PCSK9i, from CHD13 pts, 6 (46%) achieved LDL <70mg/dL
and 2 pts (15%) achieved LDL <100mg/dL*

No serious side effects (skin irritation at the injection site).

Switching from lipoprotein-apheresis to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a pilot study.
Hatzigeorgiou G, Kolovou V, Katsiki N, Makrygiannis S, Vartela V, Mavrogieni M, Karampetsou N, Mikhailidis D, Kolovou G. J Clin Apher 2019 in press

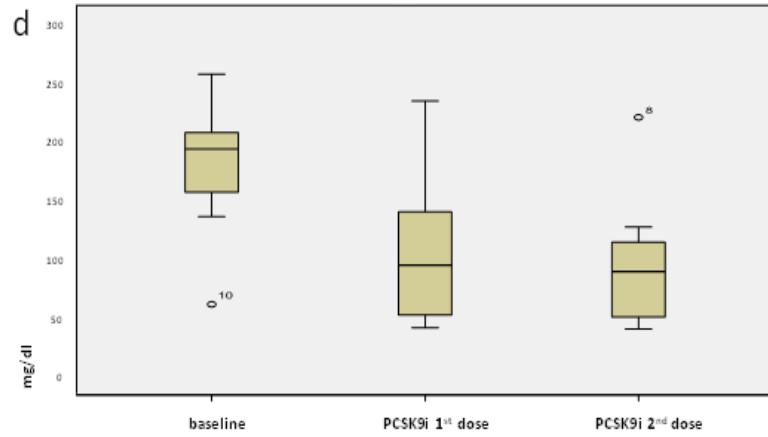
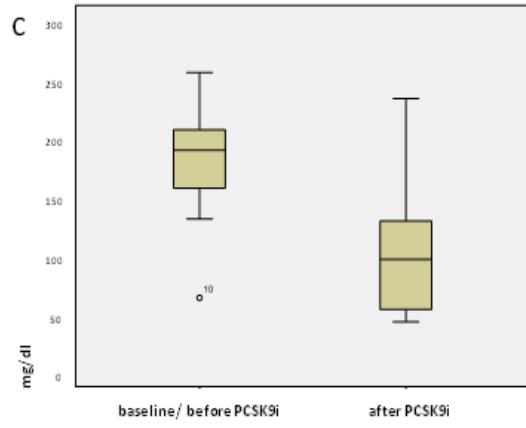
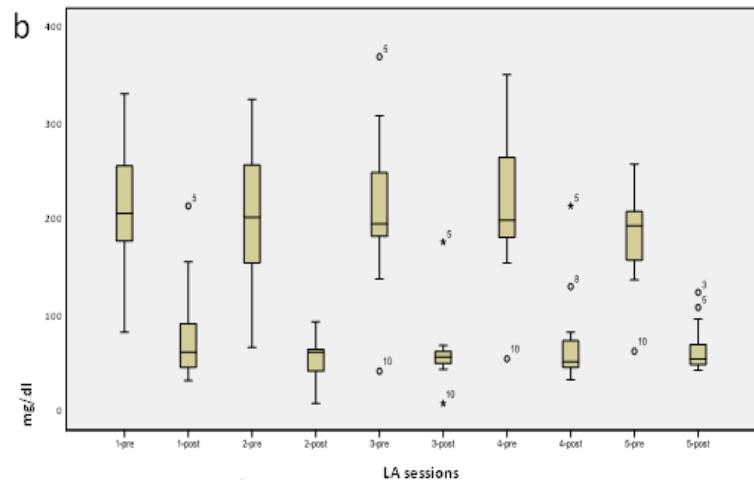
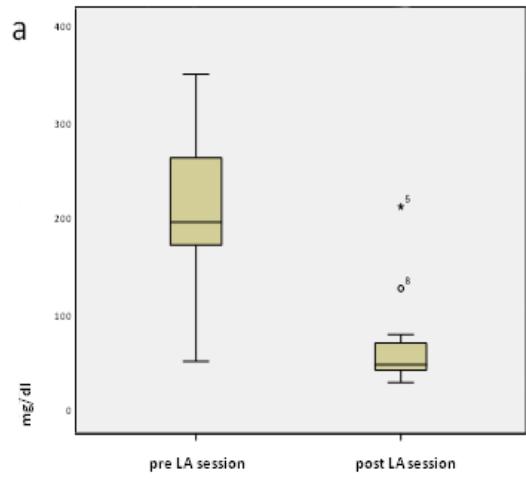


Table 2. Lipid changes before and after the two treatments.

Lipoprotein apheresis							
	Before	After	Absolute acute change	% acute change	p	Time-averaged levels between LA sessions	Before
TC	268 (232, 331)	117 (93, 129)	-160 (-118, -183)	-54 (-47, -65)	<0.001		269 (254, 281)
LDL-C	198 (169, 274)	50 (43, 74)	-149 (-114, -159)	-70 (-61, -77)	0.001	155 (121, 176)	190 (152, 210)
HDL-C	46 (40, 59)	40 (34, 52)	-5 (-5, -8)	-11 (-9, -18)	0.001		43 (39, 56)
TG	126 (97, 175)	51 (40, 75)	-85 (-44, -101)	-55 (-47, -66)	0.001		127 (109, 175)

Table 3. LDL-C target attainment

	Patients that achieved LDL-C target immediately after LA session, n(%)	Patients that achieved LDL-C target according to time averaged LDL-C between LA sessions, n(%)	Patients that achieved LDL-C target after PCSK9 inhibitor, n(%)
Patients with LDL-C target <70mg/dl (13 cases)	6 (46%)	1 (7.7%)	6 (46%)
Patients with LDL-C target <100mg/dl (4 cases)	2 (50%)	None	2 (50%)

Conclusions

- ❖ In FH pts, new drugs ↓ LDL **consistently** vs **transient** ↓ with LA
- ❖ Some pts, who will not reach recommended LDL goal will still need LA
- ❖ Combination treatment ↓ frequency of LA.
- ❖ Larger trials are required to establish the clinical implications of PCSK9i in pts previously treated by LA.