Petri Kovanen
LKT, prof, sisätautien erikoislääkäri,
Wihurin tutkimuslaitos, Helsinki

Alpo Vuorio
LT, dos, työterveyshuollon
erikoislääkäri
Mehiläinen Airport, Vantaa

Petri Kovanen Alpo Vuorio

FH-tauti – alidiagnosoitu ja alihoidettu hyperkolesterolemian muoto

Suomessa on arviolta ainakin 10 000 hyperkolesterolemiapotilasta, jolla on familiaalinen hyperkolesterolemia eli FH-tauti. Vaikka taudin diagnostiset ja hoidolliset mahdollisuudet ovat parantuneet merkittävästi, suuri osa FH-potilaista on edelleen diagnosoimatta eikä diagnosoitujakaan hoideta tarpeeksi tehokkaasti.

FH-tautia on aihetta epäillä, jos potilaan kolesterolitaso on yli 6,5 mmol/l ja sen taustalla on dieettiresistentisti kohonnut LDL-kolesterolitaso yli 4,5 mmol/l. FH-taudin aiheuttaa yleisimmin LDL-reseptoria koodaavan geenin mutaatio. Tauti ei ole sukupuoleen sidottu ja se periytyy isältä tai äidiltä joko pojalle tai tyttärelle siten, että jokaisen syntyvän lapsen vaara saada FH-tauti on 50 %.

Koska LDL-kolesterolitaso on kohonnut syntymästä saakka, on statiinihoito tarpeellinen jo lapsipotilaille. Aikuisiässä olevia FH-potilaita tulee hoitaa erityisen tehokkaasti, sillä hoitamattoman ja vajaatehoisestikin hoidetun FH-taudin aiheuttama sepelvaltimotaudin vaara on suuri tai erittäin suuri.

FH-taudin esiintyvyys

Kansainvälisissä arvioissa on maailmanlaajuisesti päädytty arvioon, jonka mukaan FH-taudin esiintyvyys on noin 1/500, vaikkakin Tanskasta on tuoreeltaan esitetty paljon suurempia esiintyvyyslukuja (1/200 – 1/300) (1). Tuoreen suomalaistutkimuksen mukaan FH-taudin esiintyvyys maassamme on 1/600, joka on siis hyvin lähellä yllä esitettyä maailmanlaajuista arviota (2). Näin ollen Suomessa FH-tautia sairastaa karkeasti arvioiden 10 000 henkilöä. Hollannissa on löydetty alueita, joissa FH-tautia ei juurikaan esiinny ja toisaalta sellaisia alueita, joissa sen esiintyvyys on jopa 1/100. Suomessakin FH-taudin alueellinen esiintyvyys todennäköisesti vaihtelee, sillä esimerkiksi Pohjois-Karjalassa FH-taudin esiintyvyys on keskimääräistä suurempi (3).

FH-tauti on varsin harvinainen, kun sitä verrataan tavalliseen polygeeniseen hyperkolesterolemiaan, jonka aiheuttajana elimistössä on usean eri geenin vaste ruokavalion koville rasvoille. Toisaalta, FH-tauti ei ole mikään suuri harvinaisuus, kun sen esiintyvyyttä verrataan määritelmän mukaisiin "harvinaissairauksiin", joiden esiintyvyys on määritelmän mukaan pienempi kuin 1/2000 eli Suomessa korkeintaan 2800 potilasta sairautta kohti. Käsityksen FH-taudin esiintyvyydestä saa, kun tiedostaa että 500 hengen yleisötilaisuudessa on todennäköisesti yksi FH-potilas.

FH-taudin periytyminen

FH-tauti on autosomissa vallitsevasti periytyvä tauti, eli sen periytyminen ei ole sidottu sukupuoleen ja sen ilmenemiseen riittää viallisen geenin siirtyminen jommalta kummalta vanhemmalta lapselle. Jos FH-perheen isällä tai äidillä on FH-tauti, on jokaisella syntyvällä lapsella 50%:n todennäköisyys saada viallinen geeni eli periä FH-tauti. FH-tauti ei ole piilevä, vaan jokaiselle FH-geenin perineelle lapselle kehittyy hyperkolesterolemia jo ennen syntymää (4).

FH-taudin patogeneesi

FH-taudin hyperkolesterolemian syy selvisi, kun oivallettiin, että FH-taudissa isältä tai äidiltä perityt LDL-reseptorit toimivat vajaatehoisesti tai eivät toimi ollenkaan (5). Tällöin myös maksan pinnalla olevista LDL-reseptoreista vain puolet toimii täysitehoisesti. Koska ne ovat LDL-kolesterolin ainoa ulospääsytie verenkierrosta maksaan ja sieltä sapen ja suoliston kautta pois elimistöstä, seurauksena on LDL-kolesterolitason merkittävä nousu, jonka seurauksena LDL-kolesterolia joutuu enemmän valtimon seinämään (6). LDL-kolesterolin kertyminen valtimon seinämään puolestaan käynnistää aterogeneesin jo lapsuudessa, ylläpitää jatkuvasti sen kiihtynyttä kehittymistä ja johtaa lopulta ateroskleroottisen valtimosairauden kliiniseen taudinkuvaan (7).

FH-taudin syynä on lähes kaikissa tapauksissa mutaatio LDL-reseptorigeenissä. Tämä geeni on erittäin altis mutaatioille ja siinä onkin todettu maailmanlaajuisesti yli 1200 FH-taudin aiheuttavaa mutaatiota. Sen sijaan Suomessa on varsin suppea mutaatiokirjo: meillä on 7 LDL-reseptorigeenin valtamutaatiota, jotka kattavat suurimman osan Suomessa tavattavista FH-tautitapauksista (8,9).

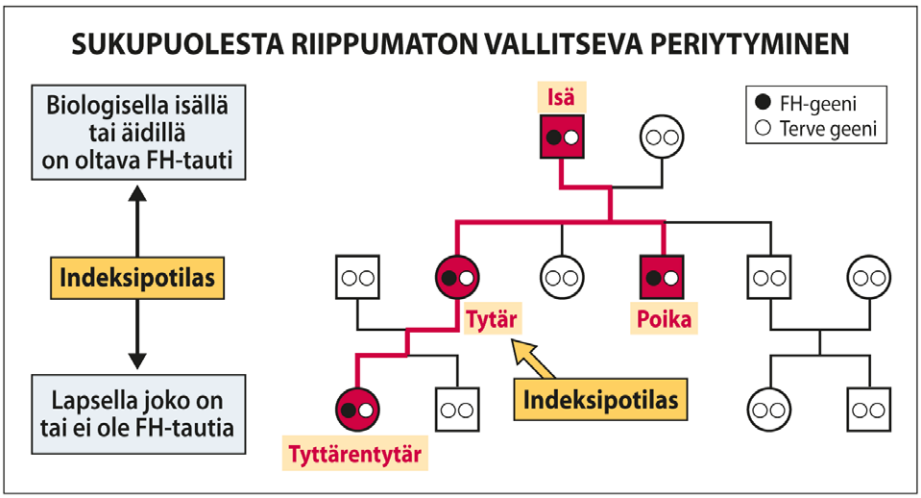
LDL-reseptorigeenin mutaatioiden lisäksi FH-taudin voi aiheuttaa mutaatio proproteiini konvertaasi subtilisiini/kexin 9 (PCSK9) geenissä tai apolipoproteiini B-100 (apoB-100) geenissä (1,10). Maailmanlaajuisesti vain erittäin pienessä osassa FH-suvuista hyperkolesterolemian syynä on jomman kumman geenin mutaatio. Normaali PCSK9-molekyyli kuljettaa LDL-reseptoreita maksasolun sisään hajotettavaksi ja apoB-100 puolestaa välittää LDL-hiukkasen tarttumisen LDL-reseptoriin. Jos PCSK9 toimii yliaktiivisesti gain-of-function mutaation seurauksena, LDL-reseptoreiden hajoaminen maksasolussa nopeutuu ja niiden määrä maksasolun pinnalla vähenee. ApoB-100:aa koodaavan geenin mutaatio voi puolestaan estää apoB-100:n tarttumisen LDL-reseptoriin, jolloin LDL-hiukkaset eivät pääse poistumaan maksaan. Niinpä myös näissä harvinaisissakin FH-taudin muodoissa LDL-hiukkasten poistuminen verenkierrosta maksaan on heikentynyt ja LDL-kolesterolitaso noussut. FH-taudin kliininen kuva on siis varsin monotoninen.

FH-taudin diagnostiikka

Ainakin puolet suomalaisista FH-potilaista on toistaiseksi diagnosoimatta. FH-tauti tulee sulkea pois, jos aikuispotilaan kokonaiskolesterolitaso on ≥ 8 mmol/l, mutta FH-taudin mahdollisuus on otettava huomioon myös silloin, kun taso on ≥ 6,5 mmol/l, etenkin nuorilla (1). Mitä nuoremmasta henkilöstä on kyse, sitä lievemmän hyperkolesterolemian tulee herättää epäily FH-taudista. Hyperkolesterolemiapotilaan FH-diagnoosiepäilyn kannalta on arvioitava nimenomaan LDL-kolesterolin pitoisuutta. LDL-kolesterolipitoisuuden ohjaamana FH-tauti tulee sulkea pois aikuisella, jos sen taso on yli 4,5 mmol/l, ja FH-taudin mahdollisuus on otettava huomioon jo tasolla 4,0 mmol/l, etenkin nuorilla.

Jotta vastaanoton hyperkolesterolemiapotilaiden suuresta joukosta siivilöityisivät jatkotutkimuksiin aiheelliset FH-tautiepäilyt, tulee kaikilta hyperkolesterolemiapotilailta kysyä, onko suvussa isän tai äidin puolella poikkeuksellisen varhaista sepelvaltimotautia. FH-epäilyn osuvuuden kannalta on oleellista pitää mielessä se, että hyperkolesterolemian on täytynyt periytyä biologiselta vanhemmalta, joko isältä tai äidiltä, ja että tämä ehdottomuus toistuu kaikissa aikaisemmissa sukupolvissa (kuva). Jos kolesterolitietoja ei ole käytettävissä, on varhainen sepelvaltimotauti käyttökelpoinen sijaistieto. Toisaalta keskimäärin puolet lapsista perii FH-taudin. Jos hyperkolesterolemiapotilaan lapsella on hyperkolesterolemia, FH-taudin todennäköisyys suurenee merkittävästi. On myös tärkeä tietää, että lapsen hyperkolesterolemian puuttuminen ei sulje pois FH-tautiepäilyä. Erityisesti vähälapsisten perheiden kohdalla on varsin mahdollista, ettei yhdelläkään

Kuva



FH-tauti ei ole sukupuoleen sidottu ja se periytyy isältä tai äidiltä pojalle tai tyttärelle siten, että jokaisen lapsen vaara saada FH-tauti on 50%. Kuvan esimerkissä FH-geeni on periytynyt nelilapsisessa perheessä isältä tyttärelle ja pojalle, ja edelleen FH-tyttäreltä hänen tyttärelleen. FH-tautia epäiltiin alunperin vaikeasti hyperkolesterolemisessa tyttäressä, ja siksi häntä kutsutaan indeksipotilaaksi. On huomattava, että indeksipotilaan jommalla kummalla vanhemmalla täytyy olla FH-tauti, kun taas hänen lapsillaan ei tarvitse olla FH-tautia. Tämä sääntö pätee kaikkiin sukupolviin ja sitä tutkimalla (ns. "sukupolviseulonta") löytyvät myös suvun muut FH-potilaat sekä vertikaalisesti että horisontaalisesti. On myös huomattava, että terveen lapsen kohdalla FH-taudin eneteminen seuraaviin sukupolviin katkeaa, kuten on tapahtunut kuvassa oikeanpuoleisimman pojan perheessä.

perheen lapsista ole hyperkolesterolemiaa, vaikka kyseessä olisikin FH-perhe. Tällaisessa tilanteessa FH-taudin eteneminen pysähtyy.

Hyperkolesterolemiapotilaan FH-tautiepäily saa vahvistusta etenkin silloin, kun tutkittavalla on poikkeuksellisen varhainen sepelvaltimotauti. Pohjois-Karjalassa havaittin noin 50%:lla hoitamattomista FH-miehistä ja noin 40 %:lla hoitamattomista FH-naisista sepelvaltimotauti jo 50-vuotiaana (3). Myös silloin, kun tutkittavan korkeaan LDL-kolesterolitasoon liittyy varhain ilmennyt aivovaltimotauti tai perifeerinen valtimotauti, on FH-taudin mahdollisuus muistettava. Hoitamattomilla FH-potilailla taudille ominainen löydös on akillesjänteen paksuntuma eli jänneksantooma. Lisäksi arcus cornealiksen kehittyminen jo keski-iässä viittaa FH-tautiin. Vaikka nämä diagnoosin kannalta merkittävät muutokset ovatkin nykyisin melko harvinaisia FH-potilailla, niiden löytyminen hyperkolesterolemiapotilaalla on merkittävä diagnostinen lisäarvo.

Jos FH-taudin kliininen epäily on vahva, on aiheellista pyrkiä diagnoosin varmentamiseen DNA-analyysin avulla tutkimalla LDL-reseptorigeenin 7 suomalaista valtamutaatioita. Jos DNA-analyysissä löydetään joku näistä mutaatioista, on potilaan FH-diagnoosi varmistettu. Jos mutaatiota ei löydy, mutta FH-epäily on edelleen vahva, on aiheellista lähettää potilas rasva-aineenvaihdunnan sairauksia tutkivan erikoissairaanhoidon yksikköön. Siellä on paremmat mahdollisuudet toteuttaa sukupolviseulonta eli aikaa vievät hyperkolesterolemian ja sepelvaltimotaudin periytyvyyttä koskevat selvitykset ja teettää koko LDL-reseptorigeenin sekvensointitutkimus, josta selviää myös muut kuin perinteiset valtamutaatiot. Kun tutkittavan potilaan eli indeksipotilaan FH-diagnoosi on varmistunut, on suvun muut FH-tapaukset diagnosoitava ja hoidettava (11). Sukulaisten DNA-analyysissa riittää selvitys siitä, onko hyperkolesterolemisella sukulaisella suvussa todettu LDL-reseptorigeenin mutaatio. Jos LDL-reseptorigeenin mutaatiota ei löydy koko geenin tutkimuksessakaan, mutta anamneesin ja kliinisten löydösten perusteella epäily FH-taudista on vahva, tulevat kyseeseen PCSK9:n ja apoB-100:n mutaatiot. Näiden erittäin harvinaisten mutaatioiden aiheuttamaa FH-tautia ei tiettävästi ole löytynyt suomalaisesta väestöstä (prof. Markku Laakson antama henkilökohtainen tiedonanto).

Terveysportissa on tuoreeltaan julkaistu FH-laskuri, jota voidaan käyttää avuksi FH-diagnoosin kliinisessä varmistuksessa erityisesti ennen geenianalytiikkaan siirtymistä (12). Siinä pisteytetään tarkasti edellä esitetyt hyperkolesterolemiapotilaan tutkimustulokset ja saadaan numeraalinen arvio FH-taudin todennäköisyydestä asteikon ulottuessa epätodennäköisestä varmaan.

Taulukko

Kohonneen LDL-kolesterolitason lääkkeellinen hoito FH-potilailla

FH-potilas	LDL-kolesterolitavoite	Lääke	Aloitusannos
FH- lapset			
8–10 ikävuodesta alkaen	alle 3,5 mmol/l	Statiini*	Pieni annos
FH-aikuiset (18 ikävuodesta alkaen)			
suuren vaaran FH-potilas	alle 2,5 mmol/l	Atorvastatiini	40 – 80 mg
		Rosuvastatiini	20 – 40 mg
erittäin suuren vaaran FH-potilas	alle 1,8 mmol/l	Atorvastatiini	80 mg
		Rosuvastatiini	40 mg

* FH-lasten statiinihoidoksi on hyväksytty pravastatiini 8. ikävuodesta alkaen ja muut käytettävissä olevat statiinit 10. ikävuodesta alkaen.

Aikuisten lääkehoito aloitetaan statiinilla. Annosta pienennetään, jos haittavaikutukset ovat merkittäviä (lähinnä lihasoireilu) ja pienempään annokseen liitetään etsetimibi. Jos erittäin suuren vaaran FH-potilaan alle 1,8 mmol/l tavoitteeseen ei päästä yhdistelmähoidon avulla, voidaan hoitoon liittää PCSK9-estäjähoito (toistaiseksi ei SV-korvattavuutta).

LDL-kolesterolitason alentaminen FH-taudissa

Vaikka FH-potilaiden hyperkolesterolemia ei juurikaan reagoi ruokavalion muutoksiin, kuuluvat kovien rasvojen määrää rajoittava ruokavalio ja sen osana kasvistanolien/kasvisterolien käyttö hoito-ohjeisiin (13). Erityisesti tupakoimattomuus kuuluu jokaisen FH-potilaan elämäntapaohjeisiin. FH-potilaan korkeaa LDL-kolesterolitasoa alentavat lääkehoidot tähtäävät maksan LDL-reseptoreiden määrän lisäämiseen ja sitä kautta niiden tehon lisäämiseen. Koska FH-potilaan maksan pinnalla olevista LDL-reseptoreista vain puolet toimii normaalisti, on lääkkeiden teho huonompi kuin ei-FH-potilailla. Niinpä FH-potilaille asetetut ankarat LDL-kolesterolitavoitteet eivät toteudu helpolla.

FH-lasten ja nuorten LDL-kolesterolin hoitotavoite on alle 3,5 mmol/l (14) (Taulukko). Aikuisten FH-potilaiden LDL-kolesterolin hoitotavoite on alle 2,5 mmol/l, sillä he ovat suuren vaaran potilaita syntymästä saakka koholla olevan LDL-kolesterolitason vuoksi (1, 13, 15). Jos FH-potilaalla on muita merkittäviä ateroskleroosin riskitekijöitä tai diagnosoitu valtimotauti, on LDL-kolesterolin hoitotavoitteena alle 1,8 mmol/l eli he kuuluvat erittäin suuren vaaran potilasryhmään. FH-potilaiden LDL-kolesterolitason tehokas alentaminen edellyttää useimmiten voimakastehoisen statiinin enimmäisannosta eli 80 mg atorvastatiinia tai 40 mg rosuvastatiinia (1). Jos statiinihoitoon liittyy merkittäviä haittavaikutuksia eli käytännössä lihasoireita, statiiniannosta voidaan pienentää ja pienempään

annokseen liittää kolesterolin imeytymistä estävä etsetimibi (16).

Jos erittäin suuren riskin FH-potilaan LDL-kolesterolitavoitteeseen (alle 1,8 mmol/l) ei päästä, voidaan etsetimibin lisäksi tai sen sijasta aloittaa PCSK9-estäjähoito (10,17). Kahden PCSK9:n estäjän, alirokumabin ja evolokumabin, tehokkuutta LDL-kolesterolitason alentajana FH-potilailla on tutkittu satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa. Näissä tutkimuksissa potilailla oli käytössä jo ennen tutkimusta statiinilääkitys joko ilman etsetimibiä tai sen kanssa. Kaikilla FH-potilailla PCSK9-estäjän lisääminen hyperkolesterolemian hoitoon alensi LDL-kolesterolitasoa edelleen 60 % lähtötasosta ja muusta hoidosta riippumatta (10,17).

PCSK9-estäjien tehokkuutta sydän- ja verisuonitapahtumien vähentäjinä FH-taudissa ei ole tutkittu lumekontrolloiduissa hoitotutkimuksissa. Alustavia viitteitä tapahtumien vähenemisestä statiinilla tai statiini/etsetimibikombinaatiolla hoidettujen FH-potilaiden kohdalla on saatu sekä alirokumabin (18) että evolokumabin kohdalla (19). Näissä tutkimuksissa FH-potilaat ovat muodostaneet vain osan (10 – 20 %) erittäin suuressa vaarassa olevista potilaista, joten saadut positiiviset tapahtumatulokset koskevat koko potilasryhmää.

Juuri julkaistussa tutkimuksessa evolokumabilla hoidettiin tehokkaassa statiinihoidossa ja siihen mahdollisesti liittyneessä etsetimibihoidossa olevia erittäin suuren vaaran hyperkolesterolimiapotilaita (tutkimus ei kohdistunut FH-potilaisiin), joilla oli ollut sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus tai perifeerinen valtimotauti, ja joista osa tupakoi ja osalla oli verenpainetauti tai diabetes (20). Statiini/etsetimibihoidolla saavutettu keskimääräinen LDL-kolesterolitaso oli 2,3 mmol/l ja se aleni evolokumabihoidon avulla keskimäärin tasolle 0,78 mmol/l eli noin 60 % ja samalla sekä sydäntapahtumien että iskeemisten aivohalvausten vaara väheni merkittävästi.

FH-potilaan LDL-kolesterolitason tehokas alentaminen on vaativaa, koska sen tulisi alkaa jo lapsuudesta ja jatkua katkeamatta lopun ikää. FH-aikuisten hoitoon vaaditaan suuri statiiniannos, joka puolestaan lisää lihashaittavaikutusten todennäköisyyttä. Niinpä tavoitteen saavuttaminen FH-taudissa, olipa se alle 2,5 tai erityisesti alle 1,8 mmol/l on edelleen suuri ongelma. Onkin arvioitu, että LDL-kolesterolin hoitotavoite on saavutettu vain noin 5 %:lla aikuisista FH-potilaista (1). Tämän ongelman voittamiseksi on ensisijaisesti pyrittävä optimoimaan statiinin ja etsetimibin käyttöä. Nähtäväksi jää, mikä PCSK9-estäjien osuus tulee olemaan pyrittäessä siihen, että mahdollisimman moni erittäin suuren vaaran FH-potilas saavuttaa tiukan hoitotavoitteen.

Hyperkolesterolemian hoito FH-taudissa on elämänmittainen haaste. Hyperkolesterolemian hoitoon sitoutuminen kuitenkin kannattaa, sillä huolella hoidettujen aikuisten FH-potilaiden – sekä miesten että naisten – sydäninfarktivaaran todettiin pienenevän 80% ja lähes saavuttavan normaaliväestön tason (21).

Kirjallisuutta

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE ym. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013;34:3478-90
2. Lahtinen AM, Havulinna AS, Jula A, Salomaa V, Kontula K Prevalence and clinical correlates of familial hypercholesterolemia founder mutations in the general population. Atherosclerosis 2015;238:64-9
3. Vuorio AF, Turtola H, Piilahti KM, Repo P, Kanninen T, Kontula K. Familial hypercholesterolemia in the Finnish North Karelia. A molecular, clinical, and genealogical study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17: 3127-38
4. Vuorio AF, Turtola H, Kontula K. Neonatal diagnosis of familial hypercholesterolemia in newborns born to parent with molecularly defined heterozygous familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:3332-7
5. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science. 1986;232:34-47
6. Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL. Regulation of plasma cholesterol by lipoprotein receptors. Science. 1981;212:628-35
7. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE, Kuoppala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? Atherosclerosis 2013;226:315-20
8. Kontula K. Supisuomalaiset sydäntautigeenit. Duodecim 2005; 121:2665-79
9. Vuorio AF, Aalto-Setälä K, Koivisto UM, Turtola H, Nissen H, Kovanen PT, Miettinen TA, Gylling H, Oksanen H, Kontula K. Finnish FH-Group. Familial hypercholesterolaemia in Finland: common, rare and mild mutations of the LDL receptor and their clinical consequences. Ann Med 2001;33: 410-21
10. Tikkanen MJ, Kovanen PT. Mitä PCSK9:n estäjät tuovat familiaalisen hyperkolesterolemian hoitoon? Suom Lääkäril 2015;70:3291-6
11. Laurila P-P, Levonen A-L. Sukupolviseulonnasta apu familiaalisen hyperkolesterolemian alidiagnostiikkaan. Suom Lääkäril 2015;70:451
12. FH-laskuri. Julkaistu Terveysportissa ja avautuu linkistä http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/pgr00471
13. Dyslipidemia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärien Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2013 (päivitetty 8.4.2013). Saatavilla Internetissä: www.käypähoito.fi
14. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF ym. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015;36:2425-37
15. Catapano AL, Graham I, De Backer G, ym. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016;37:2999-3058
16. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, ym.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015;36:1012-22
17. Landmesser U, Chapman JM, Farnier M, ym. European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). 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. 2016; Oct 27. pii: ehw480
18. Robinson JG, Farnier M, Krempf M ym. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1489-99
19. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD ym. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1500-9
20. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, ym. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017; Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
21. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, ym. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008;337:a2423