



SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

Inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9: una alternativa de manejo para las dislipidemias



Beatriz Wills-Sanín, Alejandra Rincón, Ana Cristina Montenegro
y Andrés F. Buitrago-Sandoval*

Departamento de Medicina Interna, Cardiología y Epidemiología, Fundación Santa Fé de Bogotá, Bogotá, Colombia

Recibido el 14 de abril de 2016; aceptado el 7 de noviembre de 2016

Disponible en Internet el 16 de febrero de 2017

PALABRAS CLAVE

Hipercolesterolemia;
Farmacología;
Colesterol de las LDL;
Anticuerpos

KEYWORDS

Hypercholesterolemia;
Pharmacology;
LDL cholesterol;
Antibodies

Resumen Las guías de la práctica clínica internacionales recomiendan a las estatinas como la terapia de elección para el manejo de la dislipidemia. No obstante, pese a la evidencia acerca de la importancia del manejo de esta condición, existe un porcentaje significativo de los adultos que no logran las metas en los lípidos con las estatinas. Lo anterior ha estimulado el desarrollo de anticuerpos monoclonales que inactivan la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Estos medicamentos han sido aprobados como adyuvantes a la dieta y a las dosis máximas toleradas de la estatina para la hipercolesterolemia familiar o la aterosclerosis clínica en pacientes que requieren disminución adicional de las lipoproteínas de baja densidad. En este artículo revisaremos la evidencia actual acerca de los anticuerpos anti-paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 con el objetivo de optimizar el tratamiento clínico de nuestros pacientes.

© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: an alternative for treating dyslipidemias

Abstract International clinical practice guidelines recommend statins as the treatment of choice for managing dyslipidemias. However, despite evidence regarding the importance of controlling this condition, there is a significant percentage of adults who do not meet their target lipids with statins. This has stimulated the development of monoclonal antibodies that inhibit the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. These drugs have been approved as

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abuitrag@uniandes.edu.co (A.F. Buitrago-Sandoval).

adjuvants for the diet and the maximum tolerated statin dosage in familial hypercholesterolemia or clinical atherosclerosis in patients requiring an additional reduction of low-density lipoproteins. This article reviews current evidence regarding antibodies against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with the goal of optimising clinical treatment of our patients. © 2016 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares debido a la aterosclerosis y la trombosis son la causa más importante de la mortalidad prematura y la pérdida de años de vida por discapacidad a nivel mundial. Las principales entidades son: la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Las causas de estas condiciones son multifactoriales y algunos de estos factores son modificables como: la hipertensión, la diabetes y la dislipidemia¹. Los niveles altos de lipoproteínas de baja densidad han sido consistentemente asociados con el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, por lo tanto, la optimización del perfil lipídico es una herramienta fundamental para disminuir la incidencia de eventos coronarios. Por ejemplo: una reducción de 40 mg/dL de las lipoproteínas de baja densidad se traduce en una disminución de eventos coronarios del 40%².

Las guías de las prácticas clínicas internacionales recomiendan a las estatinas como la terapia de elección para el manejo de la dislipidemia²⁻⁵. Sin embargo, pese a la evidencia contundente acerca de la importancia del manejo de esta condición, existe un porcentaje significativo de adultos que no logran metas en los lípidos con las estatinas.

En el año 2003 Seidah y Cols., identificaron el noveno miembro de la familia de las paraproteínas convertasas, este descubrimiento permitió entender al rol de la paraproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 en la regulación del metabolismo del colesterol. Inicialmente se reconocieron dos mutaciones con ganancia de función en el gen de la paraproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 en dos familias francesas con el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia autosómica dominante sin mutación previamente establecida. Posteriormente, distintos estudios genéticos determinaron que las mutaciones con pérdida de función y polimorfismos de la paraproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 se asociaban con la disminución de las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas de baja densidad. Las primeras mutaciones identificadas con la pérdida de la función de la paraproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 se describieron en el año 2005 y fueron la Y142X y la C679X. Lo anterior ha estimulado el desarrollo de los tratamientos alternativos, incluyendo los anticuerpos monoclonales que inactivan la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Tanto la agencia para la administración de drogas y alimentos de Estados Unidos y la agencia europea de medicamentos aprobaron en el año 2015 los dos anticuerpos monoclonales como

adjuvantes a la dieta y a las dosis máximas toleradas de la estatina para la hipercolesterolemia familiar o aterosclerosis clínica en pacientes que requieren disminución adicional de las lipoproteínas de baja densidad^{6,7}. Actualmente, estos medicamentos están sometidos a evaluación en Colombia por el instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos. En este artículo realizaremos un estado del arte con la evidencia actual acerca del mecanismo de acción de los anticuerpos de la antiparaproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, la evidencia clínica y las indicaciones actuales con el objetivo de optimizar el tratamiento clínico de los pacientes con dislipidemias.

Mecanismo de acción

La paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana está localizada en el cromosoma 1p32.3 que codifica una glicoproteína inactiva de 692 aminoácidos. La paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 se expresa en varios órganos, en particular en: el hígado, el intestino y el riñón. Inicialmente, la glicoproteína inactiva (preparaproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) es clivada y posteriormente, en el retículo endoplasmático se convierte en paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Una vez sale del retículo endoplasmático, la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 atraviesa una última modificación en donde su dominio c-Terminal es alterado para poder ser secretada^{7,8}.

La principal función de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 es la degradación del receptor de las lipoproteínas de baja densidad. Una vez es secretado, la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 se une directamente con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad en el hígado o ingresa a la circulación sistémica. El complejo de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9/receptor de las lipoproteínas de baja densidad es internalizado dentro de un lisosoma para ser degradado. La presencia de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, entonces, tiene como resultado final un aumento en la degradación del receptor de las lipoproteínas de baja densidad produciendo un menor número de receptores en la superficie de la célula (fig. 1). El aumento de la concentración de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 en el plasma produce un incremento en la concentración total de las lipoproteínas de baja densidad ya que la recaptación de este último se encuentra reducida por el bajo

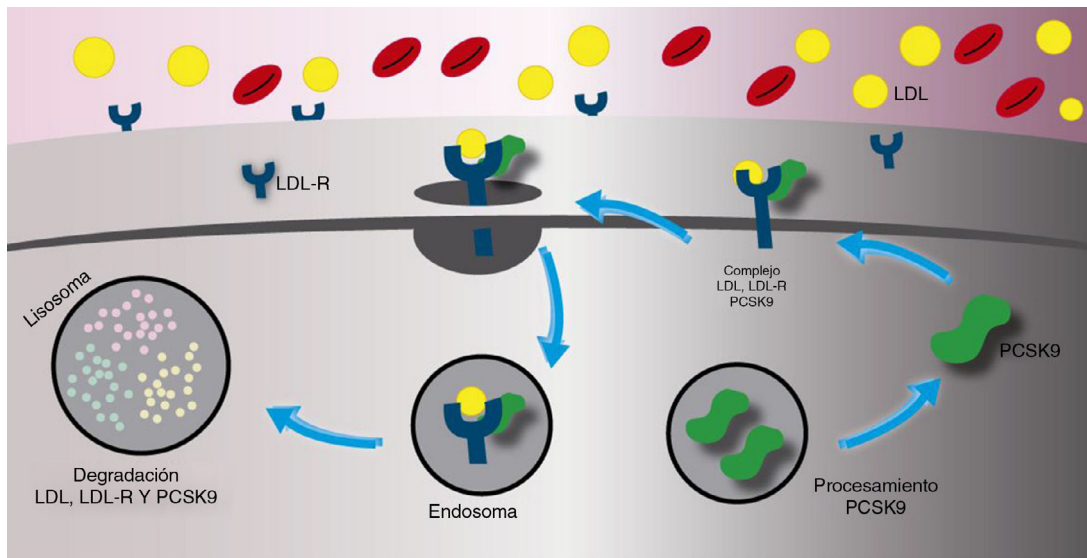


Figura 1 Mecanismo de acción de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. El complejo de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 y el receptor de las lipoproteínas de baja densidad es internalizado dentro de un lisosoma para ser degradado llevando a una disminución en el número del receptor de las lipoproteínas de baja densidad en la superficie celular, la disminución de la captación de las lipoproteínas de baja densidad y el aumento de sus concentraciones sanguíneas.

número de receptores en la superficie celular. Por el contrario, cuando la actividad de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 es inhibida, hay una menor degradación del receptor de las lipoproteínas de baja densidad lo que ocasiona una mayor concentración de estos hacia la superficie celular y, asimismo, una recaptación más eficiente del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad desde el torrente sanguíneo (fig. 2)⁸.

Evidencia clínica

Los inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 son una clase nueva de medicamentos que han demostrado una disminución de los niveles de las lipoproteínas de baja densidad del 50 a 70% como monoterapia o en tratamiento previo con las estatinas. Además, los inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

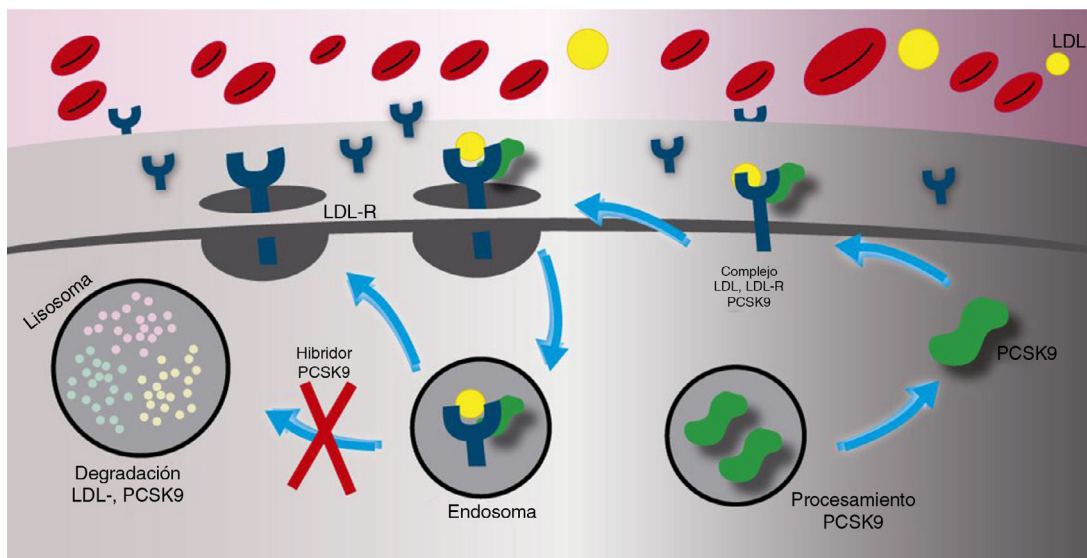


Figura 2 Mecanismo de acción de los inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9. Cuando la actividad de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 es inhibido por un anticuerpo, un número importante de receptores de las lipoproteínas de baja densidad retornan a la superficie celular y no son degradados por los lisosomas, en consecuencia aumenta la captación de las lipoproteínas de baja densidad circulante y disminuye la concentración sanguínea de las lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 1 Terapias en desarrollo dirigidas a la pro proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

| Compañía | Medicamento | Agente | Indicación | Fase |
|---------------------------------------|-------------------|------------------------------|---------------------|----------------|
| Sanofi/Regeneron | Alirocumab | Anticuerpo Monoclonal Humano | Hipercolesterolemia | 3 (Publicado) |
| Amgen | Evolocumab | Anticuerpo Monoclonal Humano | Hipercolesterolemia | 3 (Publicado) |
| Pfizer/Rinat | Bococizumab | Anticuerpo Monoclonal | Hipercolesterolemia | 3 (En proceso) |
| Novartis | LGT-209 | Anticuerpo Monoclonal | Hipercolesterolemia | 2 |
| Genetech | MPSK3169A, RG7652 | Anticuerpo Monoclonal | Hipercolesterolemia | 2 |
| Alnylam | ALN-PCS02 | Oligonucleótido siRNA | Hipercolesterolemia | 1 |
| Pharmaceuticals/The Medicines Company | | | | |
| Idera Pharmaceuticals | TBD | Oligonucleótido Antisense | Hipercolesterolemia | Preclínica |

son un excelente ejemplo del desarrollo de los nuevos medicamentos, en el cual el descubrimiento de las mutaciones genéticas específicas ha estimulado la conducción de estudios clínicos⁹. En la [tabla 1](#) se describen los inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina en desarrollo¹⁰.

En la [tabla 2](#) se resumen todos los estudios publicados de los inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 versus comparador activo o placebo. Se observa que estos anticuerpos reducen significativamente los niveles de las lipoproteínas de baja densidad independientemente de: la edad, el género, el índice de masa corporal, la etnia o las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad. Los inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 se pueden administrar en los pacientes que venían recibiendo las estatinas. En este caso el efecto de la disminución de las lipoproteínas de baja densidad es independiente a la dosis de la estatina suministrada¹¹. La frecuencia de la administración parenteral puede ser cada 2 o 4 semanas, no obstante, la administración de alirocumab cada 4 semanas produjo una fluctuación mayor en las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad¹².

En términos de seguridad, el 35 a 76% de los pacientes con inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 presentaron eventos adversos y el 2 a 6% presentaron eventos adversos serios. Estos datos son similares al grupo de comparación. Las elevaciones superiores a 3 veces el nivel normal de las transaminasas se presentó en menos del 2% de los pacientes. Asimismo, la elevación de la creatina quinasa fue poco frecuente¹³⁻¹⁵. Otro efecto adverso que se puede presentar es la reacción en el sitio de la punción (aproximadamente 5%), pero el porcentaje de los pacientes que suspenden el medicamento por este efecto es menor del 1%. En los estudios clínicos aproximadamente el 85% de los pacientes continuaban al año con el inhibidor de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 o placebo, indicando una buena tolerabilidad de estos medicamentos pese a ser parenterales¹⁵.

Un reciente metaanálisis que incluyó 17 estudios clínicos controlados comparando los inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 versus el tratamiento estándar para las hiperlipidemias primarias, evidenció una disminución del 57% ($p < 0,001$) en las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad. Adicionalmente, estos anticuerpos redujeron la mortalidad por todas las causas en el 43% ($p < 0,01$) y presentaron un aumento de los eventos adversos cognitivos. En la actualidad se están desarrollando

estudios en la fase 3 que buscan evaluar el efecto de esta terapia y aclarar los posibles efectos adversos cognitivos¹⁶.

Pacientes candidatos a inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

1. Hipercolesterolemia familiar: La hipercolesterolemia familiar heterocigota es una de las enfermedades genéticas más frecuentes (prevalencia 1/200-1/500) y se caracteriza por los niveles elevados de las lipoproteínas de baja densidad y el desarrollo temprano de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (42 a 46 años en los hombres y 51-52 años en las mujeres). La hipercolesterolemia familiar homocigota es más severa con el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica alrededor de los 20 años. El objetivo de las lipoproteínas de baja densidad en estos pacientes es menor a 70 mg/dl; no obstante, alrededor del 80% de estos pacientes no alcanzan las lipoproteínas de baja densidad menor de 100 mg/dl^{17,18}.
2. Pacientes en tratamiento con las estatinas de alta intensidad a dosis máximas que no alcanzan metas.
3. Pacientes en tratamiento con las estatinas y efectos adversos no tolerados.

En los últimos dos grupos de pacientes, según las últimas guías europeas para el manejo de las dislipidemias se podría utilizar ezetimibe, inhibidores de la absorción de los ácidos biliares o fibratos (no genfibrozil) antes de considerar inhibidores de la paraproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9¹⁹, aunque recientemente el estudio GAUSS-3²⁰, en pacientes intolerantes a las estatinas, evolocumab versus ezetimibe durante 24 semanas, confirmó el efecto sobre la disminución en las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad (53% versus el 17%, respectivamente) de estudios clínicos previos con cada una de las moléculas por separado.

Conclusiones

Las enfermedades cardiovasculares debido a la aterosclerosis y la trombosis son la causa más importante de mortalidad prematura y pérdida de años de vida por discapacidad a nivel mundial. Las causas de estas condiciones son multifactoriales y algunos de estos factores son

Tabla 2 Ensayos clínicos de anticuerpos monoclonales dirigidos a la PCSK9

| Nombre del ensayo | Inhibidor de la PCSK9 | Diseño de Estudio y Población | Número de pacientes | Duración del estudio | LDL-C | Non HDL-C | TG | HDL-C |
|-------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|--------------|-------------|-------------|----------|
| ODYSSEY Mono | Alirocumab | Pacientes con hipercolesterolemia sin uso de estatinas, comparados con ezetimibe | 103 | 24 semanas | -31,6 | -25,5 | -1,2 | 4,4 |
| ODYSSEY COMBO I | Alirocumab | Hipercolesterolemia no controlada (dosis máxima de estatinas con o sin otra terapia modificadora de lípidos) y alto riesgo de CVD | 311 | 24 semanas | -45,9 | -37,5 | -0,6 | 7,3 |
| ODYSSEY COMBO II | Alirocumab | Hipercolesterolemia no controlada (dosis máxima de estatinas con o sin otra terapia modificadora de lípidos) y alto riesgo de CVD | 707 | 24 semanas | -29,7 | -22,9 | -0,3 | 8,1 |
| ODYSSEY LONG TERM | Alirocumab | Hipercolesterolemia no controlada + terapia modificadora de lípidos + alto riesgo de CVD | 2341 | 24 semanas | -61,9 | -52,3 | -17,3 | 4,6 |
| DESCARTES | Evolocumab | Hiperlipidemia 420 mg Q4 W asociada a dieta o con dieta + atorvastatina o dieta + atorvastatina + ezetimibe | 901 | 52 semanas | -57,0 | -50,3 | -11,5 | 5,4 |
| LAPLACE-2 | Evolocumab | Hipercolesterolemia 140 mg Q2W + terapia con estatinas, comparado con ezetimibe o placebo | 2063 | 12 semanas | -59,2,-70,6 | -54,9,-66,6 | -9,3,-31,4 | 3,2, 9,8 |
| GAUSS-2 | Evolocumab | Intolerancia a las estatinas, 140 mg Q2 W o 420 mg Q4 W comparado con ezetimibe | 307 | 12 semanas | -68,8,-69,7 | | | 3,6, 4,8 |
| MENDEL-2 | Evolocumab | Hipercolesterolemia sin estatinas. 140 mg Q2 W o 420 mg Q4 W comparado con ezetimibe | 614 | 12 semanas | -54,8,-57,1 | -49,8,-51,2 | -6,2,-17,7 | 5,9, 9,3 |
| RUTHERFORD-2 | Evolocumab | Hipercolesterolemia sin estatinas, 140 mg Q2 W o 420 mg Q4 W comparado con ezetimibe | 329 | 12 semanas | -59,2, -61,3 | -54,8,-55,0 | -11,6,-19,6 | 9,1, 9,2 |
| OSLER-2 | Evolocumab | Hipercolesterolemia o dislipidemia mixta, finalización de estudio previo de evolucumab (sin especificaciones de estatinas) | 4465 | 12 semanas | -61 | -52,0 | -12,6 | 7,0 |
| TESLA Part B | Evolocumab | Pacientes con hoFl-L, sin aféresis, 420 mg Q4W | 49 | 12 semanas | -30,9 | | 0,3 | -0,1 |

modificables. La llamada dislipidemia aterogénica es uno de los principales factores de riesgo modificables, en especial los niveles elevados de las lipoproteínas de baja densidad. Las recomendaciones actuales de las guías de manejo de la dislipidemia y el riesgo cardiovascular basadas en los desenlaces de los estudios clínicos, se centran principalmente en la reducción de las lipoproteínas de baja densidad.

Pese a la instauración de un adecuado tratamiento de esta patología existe un porcentaje significativo de adultos que no logran las metas de las lipoproteínas de baja densidad con las estatinas de alta intensidad, esto ha estimulado el desarrollo de los tratamientos alternativos como los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9, estos medicamentos son una alternativa eficaz y segura para aquellos pacientes que son intolerantes a las estatinas o quienes no alcanzan los objetivos de las lipoproteínas de baja densidad con dosis máximas de las estatinas de alta intensidad. Lo anterior es más frecuente en los pacientes con: hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota. Están pendientes aún los resultados sobre la disminución en eventos cardiovasculares, los cuales fortalecerán el uso de estos medicamentos con el fin de optimizar el manejo hipolipemiante en los pacientes con riesgo residual importante.

Por último, no podemos olvidar que el tratamiento de estos pacientes empieza con las recomendaciones acerca de la dieta, el ejercicio y los estilos de vida saludables.

Financiación

Ninguno de los autores recibimos financiación por este artículo.

Conflicto de intereses

El doctor Buitrago y la doctora Montenegro son conferencistas para AMGEN.

Bibliografía

- Muñoz OM, García A, Fernández D, Higuera A, Ruiz AJ, Aschner P, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias: tratamiento farmacológico con las estatinas. *Rev Colomb Cardiol*. 2015;22:263–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.02.001>
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RE, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129 25 Suppl 2:S1–45.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, 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.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: the Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
- Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;18 Suppl 1:1–78.
- Amgen. European Commission approves Amgen's new cholesterol-lowering medication Repatha (evolocumab) [press release]. July 21, 2015.
- Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR. Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors. The Clinical Benefit of Lipid Drugs. *N Engl J Med*. 2015;373:1588–91. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1508120>. Epub 2015 Oct 7.
- Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs. ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:1580–90. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.3608>.
- Yuichi J, Shimada, Christopher P. Cannon. PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitors: past, present, and the future. *European Heart Journal*. 2015;36:2415–24.
- Urban D, Pöss J, Böhm M, Laufs U. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1401–8.
- Roth EM, McKenney JM, Hanotin C, Asset G, Stein EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2012;367:1891–900.
- McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:2344–53.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, Burgess L, et al., Descartes Investigators. A 52-week placebo controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med*. 2014;370:1809–19.
- Cannon CP, Cariou B, Blom D, McKenney JM, Lorenzato C, Pordy R, et al. For the Odyssey Combo II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the Odyssey Combo II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1186–94. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv028>.
- Toth PP, Harper CR, Jacobson TA. Clinical characterization and molecular mechanisms of statin myopathy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6:955–69.
- Reiner Z. Management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015;12:565–75.
- O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2142–6.
- Lipinski M, Benedetto U, Escarcega R, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker N, et al. 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 Feb 17;37:536–45.
- Catapano AL, Iqbal G, Guy De B, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs. Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance. The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2016.3608.