

A FOURIER-OLE – Evidencia a hosszú távon fennálló igen alacsony LDL-koleszterin-szint kedvező hatásáról

Márk László

Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórház,
Kardiológia Osztály, Gyula

Levelezési cím:

Prof. dr. Márk László, Békés Megyei Központi Kórház, Pándy Kálmán Tagkórház, Kardiológia Osztály,
5700 Gyula, Semmelweis u. 1. E-mail: dr.mark.laszlo@gmail.com



A szerző
video-összefoglalója

A 2019-es európai lipidirányelvek és ennek nyomán a hazai konszenzuskonferencia a korábbiaknál alacsonyabb LDL-koleszterin-célértékeket írt elő. Ezek elérésének gyógyszerei a statinok, az ezetimib és a PCSK9-gátlók. Az utóbbiak néhány éve jelentek meg a terápiás palettán, a monoklonális ellenanyag evolocumab és alirocumab kedvező kardiovaszkuláris hatását nagy betegszámú, randomizált klinikai vizsgálat igazolta. A 27 ezres betegszámú, 2,2 évig tartó, evolocumabbal történt FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) lezárása után 6634 beteg nyílt fázisú vizsgálatban (FOURIER-OLE) 5 évig kapott evolocumabot. Az LDL-koleszterin átlaga 0,75 mmol/l volt, szignifikánsan csökkent a kardiovaszkuláris események száma, beleértve a kardiovaszkuláris halált is, és igazolódott a szer hosszú távú adásának klinikai előnye. Az igen alacsony LDL-koleszterin-szint biztonságossági aggályt nem vetett fel. Nálunk a PCSK9-gátlók alkalmazása elsősorban olyan éresemény utáni betegeken jön szóba, akik nagy intenzitású statin és ezetimib adásával nincsenek célértéken, de egy új európai szakértői álláspont szerint extrém nagy kockázatban elsővonalbeli terápia részei lehetnének statin és ezetimib mellett.

Kulcsszavak: kardiovaszkuláris kockázat, LDL-koleszterin, statinok, ezetimib, PCSK9-gátlók

The FOURIER-OLE – evidence of the benefits of very low LDL-cholesterol level in long term

The 2019 European lipid guidelines and as a result, the Hungarian consensus conference recommend a lower LDL-cholesterol target values. These could be achieved with statins, ezetimibe and PCSK9 inhibitors. The latter appeared on the therapeutic palette a few years ago, the monoclonal antibodies evolocumab and alirocumab have been shown to have favorable cardiovascular benefits in large scale randomized clinical trials. After completing the FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) trial, with 27,000 patients, lasted 2.2 years, 6634 patients received evolocumab for 5 years during an open-phase study (FOURIER-OLE). The average LDL-cholesterol was 0.75 mmol/l, the clinical benefit of long-term administration of the drug was confirmed, cardiovascular events, including cardiovascular death, were significantly reduced. The very low LDL-cholesterol level did not raise safety concerns. Nowadays in Hungary the PCSK9 inhibitors are mainly used in patients after a vascular event who did not achieve the target value of LDL-cholesterol by the administration of high-intensity statins and ezetimibe. According to a new European expert viewpoint, the administration of PCSK9-inhibitors with statins and ezetimibe could be part of first-line therapy in extremely high risk patients.

Keywords: cardiovascular risk, LDL cholesterol, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors

A legtöbb halálesetért felelős ateroszklerózis mai tudásunk szerint életmóddal és megfelelő terápiával megelőzhető és gyógyítható. A kialakulásához vezető rizikófaktorok eliminálása évtizedek óta orvosi tevékenységünk prioritásai közé tartozna. A kockázati tényezők között az egyik legfontosabb a magas koleszterinszint, amelynek okozati összefüggése az ateroszklerózissal sokszorosan igazolt, és három gyógyszercsoportról (statinok, ezetimib, PCSK9-gátlók) klinikai vizsgálatok igazolták, hogy alkalmazásukkal az LDL-koleszterin (LDL-C) csökkentése útján kevesebb kardiovaszkuláris esemény fordul elő, valamint bizonyították azt is, hogy a már meglévő plakkok nagyságát is csökkenteni képesek (1). Sajnálatos, hogy az LDL-C csökkentésének elsőnek választandó gyógyszerei, a statinok, a mögöttük álló hatalmas bizonyítékhalmoz ellenére, sem a betegek, sem az orvosok körében nem állnak az őket megillető helyen: a megbecsültségük és a gyakorlati alkalmazásuk messze elmarad az elvárhatótól.

Az ateroszklerózis nem elkerülhetetlen

A lipidológia alapelve az LDL-C minél korábban elkezdett, minél jelentősebb és minél hosszabb távú csökkentése. Jól tudjuk azt is, hogy minél nagyobb a kockázat, annál nagyobb a nyereség.

Amikor ateroszklerózisról beszélünk, nem szabad megfeledkeznünk arról, hogy az akut koronáriszindróma, a stroke és a perifériás érbetegségen túl oka lehet a demenciának, az erektilis diszfunkciónak, a korai öregedésnek, a hipertóniának, a szívelégtelenségnek és a veseelégtelenségnek is. A napi gyakorlatban a preventív törekvéseink akkor erősebbek, amikor a beteg már átesett éreseményen, de a felmérések eredményei szerint még ekkor sem használjuk ki az érszűkület megállításában és regressziójában, a vaszkuláris történet ismétlődési esélyei és a halálozás csökkentésében evidenciaalapon rendelkezésünkre álló lehetőségeket. Ez különösen érvényes a lipidcsökkentésre.

A mendeli randomizációs vizsgálatok eredményeiben a veleszületetten alacsonyabb LDL-C hosszú távon kimutatható kedvező hatásai alapján a lipidcsökkentést korai életkorban kellene elkezdenünk (2). Az ateroszklerózis kórfolyamata és a mendeli randomizációs vizsgálati eredmények ismeretében nyilvánvaló, hogy a betegség alapját képező LDL-akkumulációt gátló lipidcsökkentést a minél korábbi elkezdés mellett minél hosszabb távon kell végeznünk.

Kétségtelen, hogy a korán elkezdett primer prevenció koleszterincsökkentés hasznát kevés klinikai tanulmány és csak részlegesen igazolta. Ennek oka az, hogy a klinikai vizsgálatok néhány évre vannak tervezve, és ahhoz, hogy ismert érbetegségben nem szenvedő nagyon kicsi kockázatú populáción kedvező hatást tudjunk prospektív randomizált tanulmányban igazolni, nagy esetszámon több évtizedes követés lenne szük-

séges. A bizonyítékokra kihegyezett kardiológia ezt fogadná el I. osztályú evidenciának. Ilyen vizsgálat nincs, és feltehetően nem is lesz. Ezt lennének hivatott helyettesíteni a mendeli randomizációs vizsgálatok, ahol sok genetikai vizsgálat elvégzésével nagy betegszámot lehet elérni és a követési idő is hosszú, hiszen azt a vizsgáltak mindenkori életkora adja meg (általában 5-6 évtized). A mendeli randomizációs elemzéseket még nem mindenhol fogadják el a tervezett prospektív randomizált tanulmányokkal egyenértékűnek, de a hosszú távú követési idővel és a nagy esetszámmal „verhetetlenek”, és az egyetemes medicina egyre fontosabb részének tekintendők. A prospektív, randomizált vizsgálatok bizonyítékereje nagy, jelentős mértékben elősegítik, meghatározzák a munkánkat (de azok eredményei sem törvények), a kardiológia fejlődésének nagy lökést adó területről van szó, és a betegszámra, valamint a követési időre vonatkozó hátrányokat egyenlítki ki a mendeli randomizációs vizsgálatok.

A kardio-lipidológiában a célértékek alkalmazása csak egy eszköz, egy segítség abban, hogy a kezelésből kihozzuk a klinikai vizsgálatok alapján remélhető, a beteg kockázati állapotának megfelelő maximális hasznot. És ebből nem szabad engedni! A preventív erőfeszítéseinknek folyamatosnak kell lenniük, különösen a mostohán kezelt lipidcsökkentésben, ahol a statinok és az ezetimib után nagy előrelépést jelentett a PCSK9-gátlók megjelenése.

A PCSK9-gátlók, mint nagyon hatékony injekciós LDL-C-csökkentők

A PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-like kexin type 9) az LDL anyagcserét szabályozó, májban szintetizálódó fehérje, amit az ezredforduló utáni években fedeztek fel. A PCSK9 kedvezőtlen hatásának lényege, hogy a májsejt felszínén az LDL/LDL-receptor komplexhez kötődik, majd a májsejt lizoszómáiban az LDL-receptor lebomlását okozza. A gátlására két monoklonális ellenanyag (a 2 vagy 4 hetente sc. adagolandó evolocumab és alirocumab) és egy PCSK9 hatást az mRNS-en keresztül blokkoló (6 havonta sc. adandó inclisiran) van forgalomban. A PCSK9-gátlók 55-65%-kal csökkentik az LDL-C és 25-30%-kal a statinok által nem befolyásolt Lp(a) szintjét. Jól kombinálhatók statinokkal és ezetimibbel. A nemkívánatos hatásokat tekintve igen kedvező a kép: izomfájdalom és májenzim-eltérésekben nem volt különbség a placebohoz képest. Ritkán fordult elő az injekció helyén enyhe gyulladás, valamint nasopharyngitis.

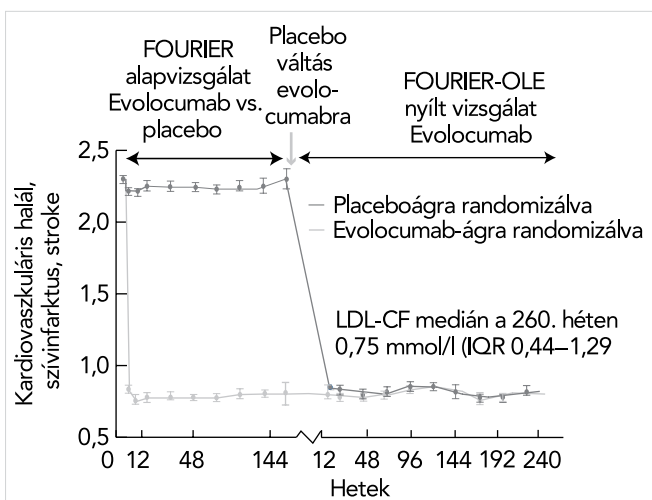
A PCSK9-gátlókkal sok vizsgálat zárult le, illetve zajlik még, amelyek közül kiemelkednek az evolocumabbal éresemény utáni betegeken történt FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) (3, 4) és az alirocumab kedvező hatását akut koronáriszindrómán át-

esetteken bizonyító ODYSSEY OUTCOMES Treatment With Alirocumab) (5) vizsgálatok. Mindkét monoklonális ellenanyag PCSK9-gátlóval történt plakk-regressziót igazoló vizsgálat is (6, 7).

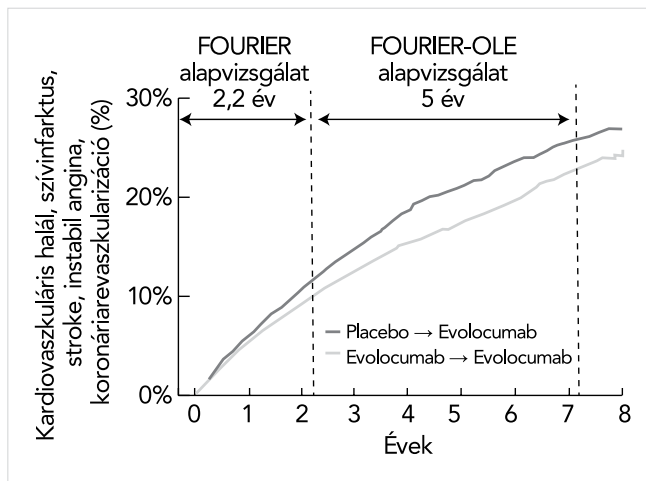
A FOURIER és a FOURIER-OLE eredményei

A FOURIER több mint 27 ezer stabil érbetegben tanulmányozta a statin/ezetimib mellé adott evolocumab vagy placebo hatását. Az LDL-C-szint 2,4 mmol/l volt a kontroll, és 0,78 mmol/l az evolocumabbal kezelt csoportban, 59%-kal volt alacsonyabb az aktív ágon. A primer végpont (kardiovaszkuláris halál, nem halálos szívinfartus vagy stroke, instabil angina vagy revaszkularizáció miatti hospitalizáció) szignifikáns, 15%-os csökkenését, a kardiovaszkuláris halál, szívinfartus vagy stroke-ból álló másodlagos végpont 20%-os, szignifikáns csökkenését találták (3, 4). (A FOURIER alvizsgálata volt az EBBINGHAUS [Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence On Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects], amelyben a lipidcsökkentés kognitív funkcióra való hatását vizsgálták közel 2 ezer betegen 20 hónapos követési idővel. Igen alacsony LDL-C esetén sem volt igazolható neurokognitív változás, memóriazavar [8].)

Az alapvizsgálat zárása után nyílt fázisú vizsgálatként indult a FOURIER Open-Label Extension (FOURIER-OLE), amelyben a korábbi betegek közül 6635-en vettek részt, 3280 korábban placeboágon volt, 3355 pedig az evolocumab-ágon (9). A kiterjesztéskor már mindenki evolocumabot kapott 5 éven keresztül. Az alap és a nyílt fázisú vizsgálatban az LDL-C-szintek változását mutatja be az 1. ábra. Megfigyelhető, hogy az evolocumabra való áttéréskor a korábbi placeboág betegeinek is jelentősen lecsökkent az LDL-C-szintje, az összes beteg esetében a 260. héten 0,75 mmol/l volt



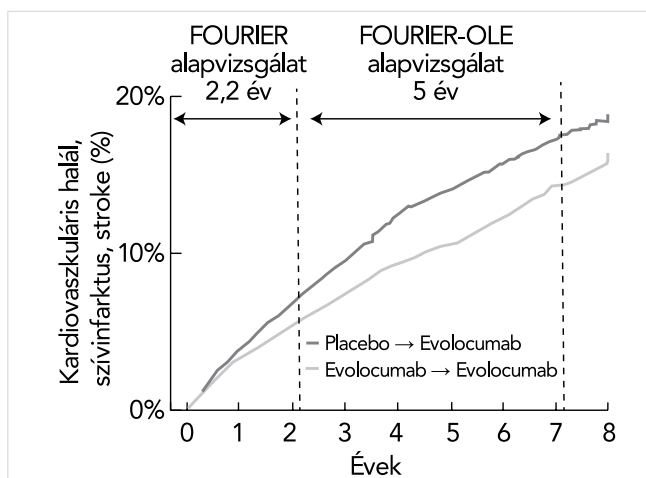
1. ÁBRA. Az átlagos LDL-koleszterin-szintek a FOURIER- és a FOURIER-OLE-vizsgálatokban



2. ÁBRA. A primer végpont (kardiovaszkuláris halál, szívinfartus, stroke, instabil angina vagy koronáriarevaszkularizáció) a FOURIER és a FOURIER-OLE vizsgálatokban

az átlag. A betegek az kezelést nagyon jól tolerálták, a nemkívánatos hatások gyakorisága kisebb volt, mint az alapvizsgálat placeboágán.

Minden beteg evolocumabot kapott, de ezek a korábbi kezelés alapján két csoportra voltak oszthatók. A korábbi placebo- és a korábbi evolocumab-ág betegeinek eseménygyakoriságai között az utóbbiak javára szignifikáns különbségek voltak: a primer végpontban (kardiovaszkuláris halál, szívinfartus, stroke, instabil angina vagy koronáriarevaszkularizáció) 15%-os (HR=0,85 [95% CI: 0,75–0,96]; p=0,008), a másodlagos végpontban (kardiovaszkuláris halál, szívinfartus és stroke) 20% (HR=0,80 [95% CI: 0,68–0,93]; p=0,003), a kardiovaszkuláris halálozásban 23%-os (HR=0,77 [95% CI: 0,60–0,99]; p=0,04) kockázatcsökkenés. A primer és szekunder végpontok az alapvizsgálat és a OLE alatti változását mutatja be a 2. és a 3. ábra (9). Annak



3. ÁBRA. A szekunder végpont (kardiovaszkuláris halál, szívinfartus vagy stroke) a FOURIER és a FOURIER-OLE vizsgálatokban

ellenére, hogy a nyílt fázisú szakaszban már mindenki evolocumabot kapott és az összes beteg LDL-C-szintjének átlaga 0,75 mmol/l volt, az események gyakoriságát mutató görbék (2. és 3. ábra) a nyílt fázis első két évében még távolodtak egymástól („széttartottak”), és csak ez után kezdtek párhuzamosak lenni. Erre racionális magyarázat az, hogy a kettős vak szakasz ideje alatt az akkor evolocumabot kapó csoport lipidanyagcseréje sokkal jobb volt, az ateroszklerózis folyamatának alakulásában a két csoport között olyan jelentős különbség alakult ki ezalatt, hogy ennek jótékony hatása még a második szakasz azonos terápiája ellenére tartósan kimutatható maradt (különösen annak első két évében, amikor még nőtt a különbség, utána meg tartósan párhuzamossá vált). Ezt a hatást metabolikus memóriának nevezhetjük: a szervezet, az ereink sokáig „emlékeznek” a jó anyagcserére.

A FOURIER és a FOURIER-OLE tanulságai

Az eredmények mindkét tanulmány esetében teljes mértékben illeszkednek a lipidcsökkentés és a kardiovaszkuláris események összefüggésére és dinamikájára vonatkozó elvekbe, elképzelésekbe. A FOURIER-alapvizsgálat volt az első, nagy betegszámú PCSK9-gátlóval végzett klinikai végpontú vizsgálat, amely a gyógyszercsoport kedvező kardiovaszkuláris hatását igazolta. Az átlagos követési idő 2,2 év volt. Valószínűleg e rövid intervallum és a bevonási kritériumként szereplő stabil (azaz nem akut fázisú, ahol a nagyobb kockázat, nagyobb várható haszon elv alapján többet lehet nyerni) érbetegség lehetett a felelős azért, hogy halálozás tekintetében nem találtak különbséget. Az OLE-szakasz hosszabb kezelési ideje (5 év) igazolódt az evolocumabkezelés kardiovaszkuláris mortalitásban kimutatható haszna is.

A FOURIER úttörő volt az igen alacsony LDL-C-szint klinikai előnyének kimutatásában. Egy előre meghatározott másodlagos elemzésben azt állapították meg, hogy a több mint 27 ezer betegből abban a 2669-ben, akik LDL-C-szintje 0,5 mmol/l alatt volt, szignifikánsan kevesebb kardiovaszkuláris esemény fordult elő, mint a 0,5–1,3 közötti szintűekben. Az LDL-C-vel párhuzamosan, folyamatosan csökkenő végpontgyakoriságot figyeltek meg, és ez érvényes volt még 0,2 mmol/l alatt is, és nem volt több nemkívánatos esemény az alacsony tartományokban (10).

A nyílt fázis 5 évében az alapvizsgálat placebo- és evolocumab-ágából átkerült betegek LDL-C átlaga 0,75 mmol/l volt, és a hosszú követési idő alatt, ezen az alacsony szinten sem találtak semmilyen a kezelés biztonságosságát megkérdőjelező eltérést.

A FOURIER és a FOURIER-OLE jelenleg az összesen 7,2 éves követési idővel a PCSK9-gátlóval valaha végzett leghosszabb vizsgálat. Az OLE-szakasz 3355 betege (akik az alapvizsgálatban is aktív ágon voltak) 7,2

évig kapott folyamatosan evolocumabot. A 0,75 mmol/l átlagos LDL-C, ami az eddigi irányelvekben két éven belüli recidív esemény esetére ajánlott legalacsonyabb célérték (az 1 mmol/l) alatti szinten is további hasznot igazolt, felveti az eddigi célértékek módosításának szükségességét.

Az alapvizsgálat aktív és placeboága között az OLE-szakaszban az azonosan igen alacsony LDL-C mellett is kimutatható jelentős eseményszámbeli különbség lényegében a metabolikus memóriának nevezett hatásnak tulajdonítható, azaz az alapvizsgálat befejezése után a két, most már azonos módon kezelt ág között perzisztens klinikai haszon volt („legacy effect”).

Európai javaslat az elsővonalbeli lipidcsökkentésről igen nagy kockázat esetén

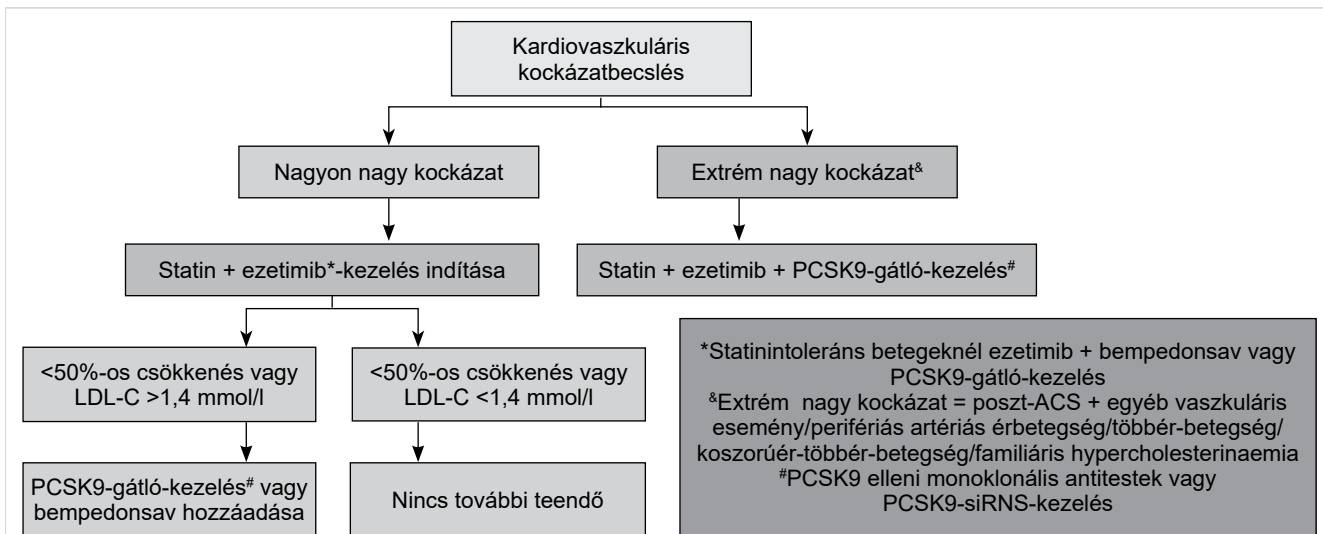
A FOURIER-OLE eredményei csak alátámasztják az európai szakértők néhány hónappal korábban közölt álláspontját az igen nagy kockázatú betegek elsővonalbeli lipidcsökkentő kezeléséről (11). Eszerint akut éresemény után a betegeknek statin mellé már első körben ezetimibet is adni kellene, és ha ezzel a beteg nem éri el az 1,4 mmol/l LDL-C-t és egyúttal legalább 50%-os LDL-C-csökkenést, akkor PCSK9-gátló lenne javasolt. Extrém nagy kockázatban (2 éven belül ismétlődő heveny éresemény) a PCSK9-gátló az elsővonalbeli alapterápia része: a beteg statin + ezetimib + PCSK9-gátlóval menne haza (4. ábra).

Mit igazol a FOURIER-OLE a kardio-lipidológusnak?

Evidenciát szolgáltat arról, hogy 7,2 éves PCSK9-gátló kezelés az igen alacsony LDL-C-tartományokban is biztonságos. A kedvező hatás nem okozott meglepetést, a korábbi eredmények alapján várható volt. A FOURIER és a FOURIER-OLE a hosszú távú drasztikus LDL-C-csökkentés hasznát és jelentőségét támasztotta alá.

Teljesen természetes a kardiológusoknak az a törekvése, hogy a legvulnerábilisabb betegcsoport, az akut éresemény utáni betegek kezelését helyezik előtérbe. Itt érhető el a legnagyobb nyereség a lipidcsökkentéssel, és elsődlegesen itt van a PCSK9-gátlók helye, akár elsővonalbeli terápiaként.

Ugyanakkor nem szabad elfelejtenünk, hogy a precíziós kardiovaszkuláris egészség meghatározásával az egyénre szabott megelőzés előretörése várható a jövőben. Az alapvizsgálat és annak kiterjesztése bizonyíték arra, hogy a metabolikus memória, a „legacy effect” a PCSK9-gátlókra is érvényes, és ugyanakkor megerősíti a kumulatív LDL-terhelés koncepciójába (12) vetett hitet, és előtérbe teszi ismét a braunwaldi gondolatot, hogy a 30 éves kortól elkezdett 50% feletti LDL-C-csökkentés akár 30 évvel is tolhatja a kardiovaszkuláris esemény jelentkezését (13). Bizonyos, hogy a statinokhoz képest előítéletektől mentesnek nyilvánítható



4. ÁBRA. Igen nagy kockázatú betegek elsővonalbeli kezelésének kombinációs lipidcsökkentő kezelésének algoritmus

PCSK9-gátlók adásának a jelenlegi gyakorlathoz képest sokkal nagyobb tere volna, ennek legnagyobb gátja a magas ár. A rászoruló betegeinket ne fosszuk meg a PCSK9-gátlók nyújtotta előnyöktől, gyakrabban kell élnünk a jelenlegi szabályozás mellett szükséges egyedi méltányossági kérelem beadásának lehetőségével! Reméljük, hogy az ár és a felírhatóság az elkövetkező években jó irányban változnak, és a PCSK9-gátlók alkalmazása szélesebb körben is realitás lesz, nem csak extrém nagy és igen nagy kockázatban. Addig is, ha valaki a kumulatív LDL-konceptió jegyében jelentősen akarja lassítani erei öregedését, legyen az beteg, vagy orvos, fiatal vagy idősebb, elkezdhet nagy dózisu statin és ezetimib kombinációt szedni.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
2. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. 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: 2631–2639. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>
3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>

4. Benczúr B. Jár-e klinikai előnyökkel az evolocumab okozta plakk-regresszió? A FOURIER-vizsgálat adta meg a választ. *Metabolizmus* 2017; 15: 286–289.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
6. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 2373–2384. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16951>
7. Ráber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022; 327: 1771–1781. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
8. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. EBBINGHAUS Investigators. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633–643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>
9. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation* 2022; 146: 1109–1119. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>
10. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. FOURIER Investigators. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a pre-specified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017; 390: 1962–1971. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
11. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J* 2022; 43: 830–833. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab718>
12. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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: 3478–3490. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>
13. Braunwald E. How to live to 100 before developing clinical coronary artery disease: a suggestion. *Eur Heart J* 2022; 43: 249–250. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab532>