

特約專訪

家族性高膽固醇血症診斷及治療建議

葉宏一¹⁻³、常敏之³⁻⁵

¹ 馬偕紀念醫院心臟內科，台北，台灣

² 馬偕醫學院醫學系教授，新北，台灣

³ 中華民國血脂及動脈硬化學會，台北，台灣

⁴ 臺北榮總心臟內科，台北，台灣

⁵ 陽明大學內科教授，台北，台灣

壹、前言

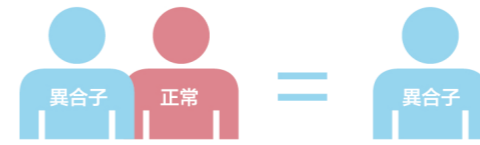
家族性高膽固醇血症 (Familial Hypercholesterolemia; FH) 是自體顯性遺傳的脂質代謝異常疾病，臨床上患者的低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 會較正常值高出數倍，在手肘、膝蓋或腳後跟的肌腱部位出現黃色脂肪瘤 (Xanthoma)，並可能在四十歲以下的年紀就出現早發性心血管疾病^{1,2}。家族性高膽固醇血症目前已知與三個不同的突變基因有關，最常見的突變是發生在低密度脂蛋白受體基因 *LDLR*，不過其他像是發生在低密度脂蛋白配體 *APOB* 的突變也會產生同樣的臨床症狀，至於第三個基因 *PCSK9*，最近被報告出現在約 1% 家族性高膽固醇血症患者上。由於這是一個顯性遺傳疾病，如果成對的調控膽固醇基因的其中之一發生突變，就足以引起膽固醇升高，這種異合子突變 (Heterozygous mutation)，即稱為異合子家族性高膽固醇血症 (Heterozygous Familial Hypercholesterolemia; HeFH)。至於同合子家族性高膽固醇血症 (Homozygous Familial Hypercholesterolemia, HoFH)，顧名思義，最

一般的狀況就是成對的染色體控制膽固醇的基因都發生變異，但也有的情況是同樣的基因上發生兩處不同的突變 (複合異合子 compound heterozygous)，或是兩個不同的突變出現在兩個不同的基因上 (雙重異合子 double heterozygous)，亦或是兩個突變都發生在隱性基因 *LDLRAP1* 上。上述變異都會顯著降低低密度脂蛋白受體的量，這也是為什麼同合子家族性高膽固醇血症患者的血中膽固醇會遠較異合子來得高。

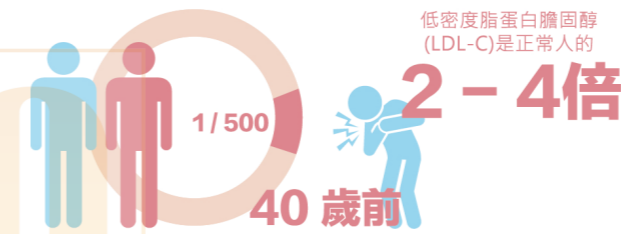
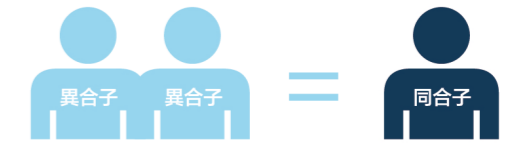
家族性高膽固醇血症常見的臨床症狀包括因為膽固醇超標引起的動脈粥狀硬化，這個情形在同合子患者上較異合子來得嚴重，因動脈粥狀硬化引起的血管內皮損傷進一步會引起早發性心臟冠狀動脈疾病、周邊動脈阻塞疾病及心臟瓣膜病變如主動脈瓣狹窄。而過高的膽固醇則會在皮膚或肌腱處形成黃色脂肪瘤或角膜白環。黃色脂肪瘤經常會出現在眼睛周圍或手、腳或肘部。由於患者血中膽固醇顯著過高，會增加近二十倍心血管疾病發生率，即便接受其他汀類藥物治療，也只能將風險降低一半³⁻⁵，

通訊作者：常敏之 教授
電話：02-28712121
地址：台北市石牌路 2 段 201 號 台北榮總 心臟內科
E-mail：mjcharng@vghtpe.gov.tw

異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH)



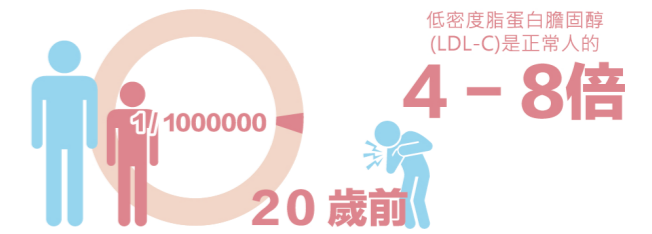
同合子家族性高膽固醇血症 (HoFH)



因為患者通常有可能在二十歲之前大部份的動脈壁就已經廣泛分佈著嚴重的粥狀硬化斑塊^{3,6}，過去甚至有四歲的患者因此猝死的案例報告⁶。

貳、流行病學

同合子家族性高膽固醇血症的盛行率在過去的資料中統計大約為每百萬人口中有一人⁵，但在最近的統計調查結果顯示異合子家族性高膽固醇血症的盛行率大約是每兩百人中就一個患者，從而推估同合子家族性高膽固醇血症的盛行率大約為每百萬人口中有六人⁷。因此，家族性高膽固醇血症是全球最常見的遺傳性代謝疾病。據此估算，國內約有近十萬家族性高膽固醇血症的潛在患者尚未確診。而在法裔加拿大人或是南非的非洲人的族群中，創造者突變 (Founder mutations) 的出現使得這些族群的有更高的盛行率^{8,9}。近期的研究顯示家族性高膽固醇血症的檢出率在各國之間差異相當大，而台灣是屬於發生率明顯被低估的國家⁵，因此如何及早診斷與治療是國內醫界努力的首要目標。



參、家族性高膽固醇血症相關基因

目前已知主要有三個基因發生突變會造成家族性高膽固醇血症的臨床表現，第一個是低密度脂蛋白受體 (*LDLR*, MIM#606945)，這個基因的缺損會使得肝細胞收集血中循環的低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) 功能受到影響；第二個是 Apo B 的基因 (*APOB*, MIM # 107730)，其表現的功能性蛋白是低密度脂蛋白受體的配體；第三個則是 *PCSK9* 的基因 (*PCSK9*, MIM # 607786)，*PCSK9* 會促進低密度脂蛋白受體在肝細胞中的降解^{1,2}。另外在 *LDLRAP-1* (*LDLRAP1*, MIM # 605747) 發生的突變是屬於隱性遺傳，則非常罕見，表現型上的功能喪失會抑制低密度脂蛋白配體-受體複合物進入肝細胞，使得低密度脂蛋白但固醇無法被降解。截至目前為止，已確認超過一千七百個基因變異點 (<http://www.ucl.ac.uk/fh>)，其中有 136 個變異曾在漢族中被報告過²，並無特別的種族相關基因熱點。最常見的致病突變常見於 *LDLR* 上，在已確認的 136

個 *LDLR* 變異中，包括了 134 個點突變與 9 個較長序列發生插入或是丟失的重組。下列五個是較常發生的突變點：APOB-R3500W (c. 10579C > T, 9.6%)、*LDLR*-C308Y (c.986G > A, 8.3%)、*LDLR*-H562Y (c.1747C > T, 6.5%)、*LDLR*-A606T (c.1879G > A, 4.9%) 及 *LDLR*-D69N (c. 268G > A, 4.7%)，共佔約三分之一的已發現的漢人基因變異²。僅有一個原發的 *PCSK9* 基因突變 *PCSK9*-R306S (c.918C > T) 曾被中國報告¹⁰。同合子家族性高膽固醇血症的嚴重程度與低密度脂蛋白受體的殘餘活性相關，同合子家族性高膽固醇血症患者可分為低密度脂蛋白受體陰性 (<2% 殘餘活性)，或是低密度脂蛋白受體缺損 (2-25% 殘餘活性)⁷。由於家族性高膽固醇血症的臨床表現嚴重度有極大變異，僅依照臨床診斷標準的可信度並不十分可靠，以致可能低估家族性高膽固醇血症的比例，功能性突變的基因檢測則可提供明確的診斷。

肆、診斷

臨床上若病患有嚴重高膽固醇血症，肌腱黃色脂肪瘤，早發性冠心病或有高膽固醇血症



圖 1. 黃色脂肪瘤

家族史，應懷疑可能為家族性高膽固醇血症患者。國內針對家族性高膽固醇血症之診斷標準，是由中華民國血脂及動脈硬化學會依據荷蘭血脂臨床學會修改而得。檢測標準分為四大面向，包括家族史、個人病史、臨床表現、生化數值等。若分數加總超過 8 分可確診為家族性高膽固醇血症，6~8 分則有極高可能性罹病，而 3~5 分表示有可能罹病。若病患進一步符合以下三種臨床徵狀：(1) 皮膚 / 肌腱黃色脂肪瘤、角膜白環，(2) 未經藥物治療之 LDL-C > 330 mg/dl 且 / 或 TC > 500 mg/dl，(3) 父母患有高膽固醇血症 (未經藥物治療之 TC > 250 mg/dl) 或早發性冠心病；或病患經遺傳基因檢測為同合子家族性高膽固醇血症 (HoFH)。基因檢測亦可進一步協助篩檢家族成員是否罹病，並可幫助潛在患者及早診斷及接受治療¹¹，以預防心血管相關併發症及降低死亡風險，因此所有家族性高膽固醇血症亦應接受其他心血管相關風險因子評估，包括是否有全身性動脈硬化等。

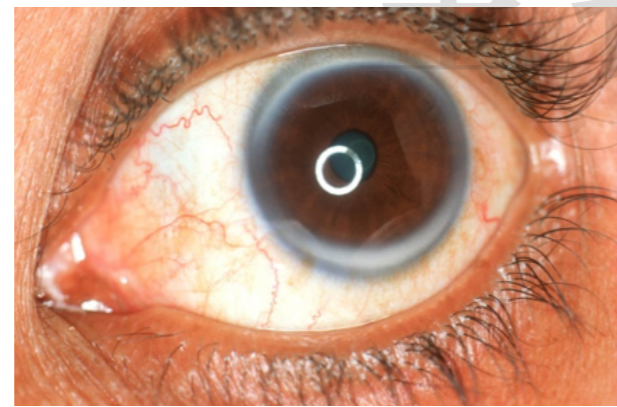


圖 2. 角膜白環

表格一、診斷標準

家族史 (一等親內家族成員有下列情況)	分數
早發冠心病或心血管疾病 (男性 <45 歲; 女性 <55 歲)	1
血中低密度脂蛋白膽固醇 >160 mg/dL	1
有肌腱黃色瘤或角膜白環	2
年紀 <18 歲但血中低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C) >130mg/dL	2
個人病史	
患有早發性冠狀動脈疾病	2
患有其他早發性心臟或腦血管疾病	1
臨床表現	
肌腱黃色瘤	6
<45 歲前發生角膜白環	4
生化數值 (血中低密度脂蛋白膽固醇 LDL-C)	
>330(mg/dL)	8
250-329	5
190-249	3
155-189	1
基因檢測	
低密度脂蛋白受體 (LDL-R)、APOB 或 PCSK9 基因具有功能突變	8

- 家族性高膽固醇血症之診斷標準
分數加總 >8 分，確認罹病
6~8 分，極高可能性罹病
3~5 分，有可能性罹病

建議

- 個體若患有嚴重高膽固醇血症 (未經藥物治療之 LDL-C > 250 mg/dl)，肌腱黃色脂肪瘤，早發性冠心病或有高膽固醇血症家族史，應接受家族性高膽固醇血症篩檢。
- 家族性高膽固醇血症患者其家族成員應接受家族性高膽固醇血症篩檢。

伍、治療

家族性高膽固醇血症患者首要治療目標為透過調整生活型態、藥物治療及血液透析等方式降低血中低密度脂蛋白膽固醇濃度^{7,12}。這樣的治療目標有助延緩冠心病的發生並延長存活，因此治療應及早開始^{4,7}。由於極高的初始血中低密度脂蛋白膽固醇濃度，使得治療達標相當困難，因此治療初期的目標建議先設定在降低血中低密度脂蛋白膽固醇濃度 50%，後續為要進一步免除心血管疾病或其他併發症風險，血中低密度脂蛋白膽固醇的治療目標應小於 100mg/dL，若患者已罹有心血管疾病或糖尿病，血中低密度脂蛋白膽固醇的治療目標更應小於 70mg/dL。史他汀類藥物可幫助約半數異合子家族性高膽固醇血症患者控制膽固醇達到治療目標，然而同合子家族性高膽固醇血症患者因為低密度脂蛋白受體功能不全，史他汀類藥物僅能降低血中低密度脂蛋白膽固醇濃度百分之二十左右，即便合併使用腸胃道膽固醇吸收抑制劑 (ezetimibe)，也只能再降低百分之十到十五的血中低密度脂蛋白膽固醇；若史他汀類藥物合併膽酸樹脂等藥物，雖可進一步降低膽固醇，但併用藥物造成的副作用增加，是主要治療瓶頸。

表格二、建議治療目標

患者族群	低密度脂蛋白膽固醇治療目標值
成年患者	100mg/dl 以下
未成年患者	135mg/dl 以下
已發生心血管疾病或糖尿病的患者	70mg/dl 以下

有鑑於此，同合子家族性高膽固醇血症患者應考慮儘早以血液透析的方式移除過多膽固醇，血液透析可以降低血中低密度脂蛋白膽固醇約百分之六十而不會影響血中的免疫球蛋白等¹³，但在每次透析後二至四週，血中低密度脂蛋白膽固醇濃度仍會快速回升至原先的濃度。目前有部分臨床證據顯示，血液透析有助於穩定動脈硬化斑塊⁷，然而持續性的高昂費用、長時間的療程及需要維持血管通透性，建議進行血液透析的患者要定期監測頸動脈硬化程度、有無動脈瓣膜病變或冠狀動脈硬化的徵兆³。

陸、新藥物治療方式

即便合併使用前述的降膽固醇治療藥物，僅有少部分同合子患者可以達到建議的低密度脂蛋白膽固醇目標，因此需要新機轉治療藥物來預防這些患者發生動脈粥狀硬化。最近，三類具有不同機轉的新藥可協助家族性高膽固醇血症患者控制膽固醇，包括一抗表面脂蛋白寡核苷酸 (Apo-B anti-sense oligonucleotide)、口服 MTP (Microsomal triglyceride transfer protein) 抑制劑及 PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin-9) 抑制劑。其中抗表面脂蛋白寡核苷酸 mipomersen 及口服

MTP 抑制劑 lomitapide，主要在於抑制極低密度脂蛋白 (VLDL, 低密度脂蛋白的前驅物) 的製造過程，而 PCSK9 抑制劑 (evolocumab 和 alirocumab) 則是藉由增加低密度脂蛋白受體再循環，增加低密度脂蛋白膽固醇分解代謝⁷。透過新藥與傳統藥物合併治療，能幫助家族性高膽固醇血症患者控制血中低密度脂蛋白膽固醇順利達標⁷。

1. 抗表面脂蛋白寡核苷酸 (Apo-B anti-sense oligonucleotide) mipomersen

表面脂蛋白 (Apolipoprotein) 是形成極低密度脂蛋白及低密度脂蛋白的重要成分，Mipomersen 是 ApoB-100 mRNA 的反義核苷酸 (Apo-B anti-sense oligonucleotide)¹⁴，藉由抑制 ApoB mRNA 的轉譯降低 ApoB 蛋白的生成，進而降低極低密度脂蛋白的生成量。台灣衛福部核准 Mipomersen 的適應症為治療同合子家族性高膽固醇血症。病人須經基因檢測確診為同合子家族性高膽固醇血症，才可使用本藥品。在第三期臨床試驗中¹⁵，51 位同合子家族性高膽固醇血症患者以 2:1 隨機分配，連續二十六週接受每週皮下注射一次抗 Apo B 寡核苷酸 Mipomersen 4 mg (n = 34) 或安慰劑 (n = 17)。治療前的平均低密度脂蛋白膽固醇濃度為 402 mg/dL，第二十六週時，接受 Mipomersen 治療的患者，其總膽固醇顯著降低 21.2%，低密度脂蛋白膽固醇降低 24.7%。但 Mipomersen 本身最常見的副作用是皮膚注射部位可能會出現輕中度的紅腫反應，或注射後全身出現類似流感症狀 (flu-like symptoms)。另外，有部分病患可觀察到肝

臟轉胺酶上升到正常三倍以上。由於有 9.6% 接受 Mipomersen 治療的患者出現脂肪肝現象，因此 FDA 對此發出黑框警告 (black box warning)¹⁶。

2. 口服 MTP 抑制劑 lomitapide

微體三酸甘油酯轉移蛋白 (MTP) 是位於內質網腔中協助脂質轉移的胞內蛋白，在肝臟細胞中可促成三酸甘油酯和表面脂蛋白結合，以形成極低密度脂蛋白，或是在腸道中形成乳糜微粒 (chylomicrons)^{17,18}。當 MTP 這個基因發生功能性丟失的突變時，就會造成「無表面 β 脂蛋白血症 (Abeta-lipoproteinemia)」這種罕見的遺傳疾病即是先天缺乏 MTP 蛋白，使得表面脂蛋白無法與脂蛋白組合而被蛋白酶降解，患者會出現低膽固醇血症，並且也使需要表面脂蛋白組成的相關脂蛋白從血中消失¹⁹；也暗示若能以藥物抑制 MTP 蛋白的活性，可達到降低極低密度脂蛋白及低密度脂蛋白的治療效果¹⁷。

Lomitapide 是一種小分子口服的 MTP 抑制劑，可以抑制腸道富含三酸甘油酯乳糜微粒及肝臟中極低密度脂蛋白的合成，達到降低血中低密度脂蛋白膽固醇濃度²⁰。因此台灣衛福部核准 Lomitapide 的適應症為治療同合子家族性高膽固醇血症。第三期臨床試驗中²¹，29 位同合子患者接受起始劑量每天 5mg 的 Lomitapide 治療，並在四週中逐漸調高劑量至每天 60mg。第二十六週時，患者的總膽固醇顯著下降 46%(P<0.0001)，而低密度脂蛋白膽固醇也顯著降低 50%(P<0.0001)，更進一步，

其中有 8 位患者低密度脂蛋白膽固醇更降低至 100mg/dL 以下。同時極低密度脂蛋白 (-45%)、三酸甘油酯 (-45%) 及表面脂蛋白 (-49%) 都較治療前顯著降低。直到第五十二週時，仍能持續維持降低總膽固醇 35% 及低密度脂蛋白膽固醇 38% 的成效。在 Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER) 這個計畫追蹤十年以上的長期安全性及療效的觀察性試驗中²²，對於劑量的調升較原先的第三期臨床試驗來得慢，第十二個月平均劑量才達到 10mg，至第四個月患者的低密度脂蛋白膽固醇平均降低 42%，而到第六個月時則有 38% 的患者低密度脂蛋白膽固醇降低為治療前的一半^{22,23}。這類藥物常見的副作用為腸胃不適，如腹瀉、噁心、消化不良與嘔吐。另外，還有血中轉胺酶濃度上升和造成肝臟脂質堆積 (Steatosis)。在 LOWER 登錄計劃中有 19% 患者血中轉胺酶濃度上升超過正常值三倍²³，堆積於肝臟中的脂質在停藥後會逐漸被代謝²⁰，然而，肝臟脂質堆積是造成脂肪性肝炎與肝硬化的風險因子，這部分的安全性尚待追蹤釐清。

3. PCSK9 抑制劑

PCSK9 是一種含精胺酸的蛋白酶，會和低密度脂蛋白受體結合並促進受體在肝細胞內的溶小體中降解 (degradation)，使低密度脂蛋白受體不會循環回到肝細胞表面，因此會造成血中低密度脂蛋白膽固醇濃度的增加。藉由抑制 PCSK9，阻斷其降解低密度脂蛋白受體，而使得受體能再度循環回肝細胞表面，清除血中低密度脂蛋白膽固醇。目前兩種衛福部核發許可證的 PCSK9 抑制劑 (evolocumab 和

alirocumab) 皆為單株抗體，evolocumab 可用於治療同合子及異合子家族性高膽固醇血症，而 alicumab 僅能用於治療異合子家族性高膽固醇血症。在 evolocumab 的第三期雙盲臨床試驗中，49 個接受傳統降膽固醇治療到極量的同合子家族性高膽固醇血症患者以 2:1 比例隨機分佈接受每四周一次 evolocumab 420mg 或是安慰劑的皮下注射。接受 evolocumab 合併原有治療的患者還能進一步降低低密度脂蛋白膽固醇濃度 23.1%，而接受安慰劑合併原有治療的患者僅降低 7.9%。引人注意的是，一位低密度脂蛋白受體基因兩股都有變異的低密度脂蛋白受體陰性患者，及一位兩個突變都發生在隱性基因 LDLRAP1 上的患者對於 evolocumab 的治療沒有反應²⁴。在接受 evolocumab 治療期間常見的副作用是上呼吸道感染，如流感、鼻咽發炎或是腸胃炎，而發生的比率與安慰劑組相同，沒有任何一位患者因為副作用需要停藥。

至於在 evolocumab 治療異合子家族性高膽固醇血症的部分，其第三期臨床試驗將 329 患者以 2:2:1:1 的比例隨機分佈接受每兩週一次 140mg 或每四週一次 evolocumab 420mg 或是同樣給藥頻率的安慰劑皮下注射²⁵。第十二週時，接受每兩週一次 140mg 或每四週一次 evolocumab 420mg evolocumab 治療的患者，其血中低密度脂蛋白膽固醇濃度分別降低 61.3% 及 55.7%，相較於接受安慰劑每兩週一次僅降低 2.0%，每四週一次者甚至升高 5.5%，可見兩種給藥頻率都可達到良好效果。有趣的是，在治療開始的第二週就可以發現血中低密度脂蛋白膽固醇顯著降低。在大規模患者接受

evolocumab 治療期間常見的副作用仍是上呼吸道感染，如鼻咽發炎等與先前同合子的臨床試驗相同，而發生的比率與安慰劑組近似，沒有任何一位患者因為副作用需要停藥。

柒、家族性高膽固醇血症患者懷孕建議

家族性高膽固醇血症患者在預備受孕前三個月須停止接受除膽酸樹脂外的將膽固醇治療直到停止哺乳。懷孕期間的家族性高膽固醇血症患者必須嚴加控制生活型態及飲食，血液透析或可用於幫助低密度脂蛋白膽固醇高於 300mg/dL 的孕婦降低膽固醇，若曾發生過心血管疾病的孕婦，低密度脂蛋白膽固醇高於 190mg/dL 就需要進行血液透析。Lomitapide 因有可能造成胎兒的傷害，故不建議用於孕期，而 mipomersen 尚無懷孕安全資訊。

引用文獻

1. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1935e47.
2. Chiou KR, Charng MJ. Genetic diagnosis of familial hypercholesterolemia in Han Chinese. *J Clin Lipidol* 2016;10:490e6.
3. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:482.
4. Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, Couture P, et al. Canadian Cardiovascular Society position

statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2014;30:1471e81.

5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. 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;34:3478e90.
6. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012;223:262e8.
7. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014;35:2146e57.
8. Moorjani S, Roy M, Gagne C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province. *Arteriosclerosis* 2009;29:211e6.
9. Seftel HC, Baker SG, Sandler MP, Forman MB, Joffe BI, Mendelsohn D, et al. A host of hypercholesterolemia homozygotes in South Africa. *Br Med J* 2002;325:633e6.
10. Lin J, Wang LY, Liu S, Wang XM, Yong Q, Yang Y, et al. A novel mutation in proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 gene leads to familial hypercholesterolemia in a Chinese family. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:1133e8.
11. Alonso R, Mata P, Zambon D, Mata N, Fuentes-Jimenez F. Early diagnosis and treatment of familial

- hypercholesterolemia: improving patient outcomes. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:327e42.
12. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atheroscler Suppl* 2014;15:26e32.
13. Mombelli G, Pavanello C. Novel therapeutic strategies for the homozygous familial hypercholesterolemia. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2013;8:143e50.
14. Patel N, Hegele RA. Mipomersen as a potential adjunctive therapy for hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2569e72.
15. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:998e1006.
16. McGowan MP, Moriarty PM, Backes JM. The effects of mipomersen, a second-generation antisense oligonucleotide, on atherogenic (apoB-containing) lipoproteins in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Clin Lipidol* 2014;9:487e503.
17. Perry CM. Lomitapide: a review of its use in adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:285e96.
18. Raal FJ. Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2013;381:7e8.
19. Rader DJ, Kastelein JJ. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014;129:1022e32.
20. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Lomitapide: a guide to its use in adults with homozygous familial hypercholesterolaemia in the EU. *Drugs Ther Perspect* 2013;29:373e8.
21. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal tri- glyceride transfer protein inhibitor in patients with homozy- gous familial hypercholesterolaemia: a single- arm, open- label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40e6.
22. Blom DJ, Fayad ZA, Kastelein JJP, Larrey D, Makris L, Schwamiein C, et al. LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: rationale and design. *J Clin Lipid* 2016;10:273e82.
23. Blom DJ, Kastelein JJ, Larrey D, Makris L, Schwamiein C, Phillips H, et al. Lomitapide Observational Worldwide Evalu- ation Registry (LOWER): one-year data [Abstract]. *Circulation* 2015;132:A10818.
24. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385: 341e50.
25. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 24;385(9965):331-40