

Inhibitory PCSK9 – nowa terapia hipolipemizująca

PCSK9 inhibitors – a new lipid-lowering therapy

Kamil Janikowski, Małgorzata Lelonek

Klinika Kardiologii Katedry Kardiologii i Kardiochirurgii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Streszczenie

Jednym z elementów pierwotnej i wtórnej profilaktyki chorób układu krążenia jest stosowanie terapii hipolipemizującej u pacjentów z hipercholesterolemią. Stosowanie popularnych na świecie statyn w odpowiednio dobranych dawkach nie zawsze przynosi pożądany efekt, a u 5–20% pacjentów występują działania niepożądane. Nową alternatywą może być terapia biologiczna inhibitorami PCSK9. W niniejszej pracy przedstawiono wyniki najnowszych badań dotyczących dwóch inhibitorów PCSK9 – ewolokumabu i alirokumabu.

Słowa kluczowe: inhibitory PCSK9, ewolokumab, alirokumab

(Folia Cardiologica 2015; 10, 3: 178–182)

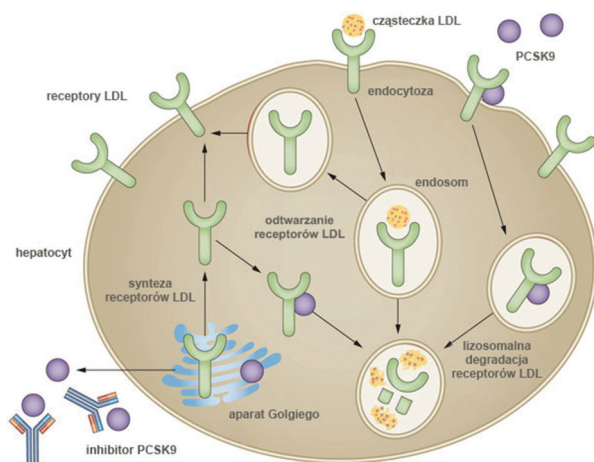
Wstęp

Zgodnie z wytycznymi *European Society of Cardiology* (ESC) z 2012 roku, dotyczącymi zapobiegania chorobom serca i naczyń, u każdego pacjenta z udokumentowaną chorobą układu sercowo-naczyniowego (CVD, *cardiovascular disease*) powinno się dążyć do uzyskania wartości cholesterolu frakcji LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein cholesterol*) poniżej 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) lub do obniżenia stężenia LDL-C o co najmniej 50% [1, 2]. Podstawową i najlepiej przebadaną grupą leków hipolipemizujących w zaburzeniach lipidowych są inhibitory reduktazy 3-hydroksy-3-metylo-glutarylo-koenzymu A, powszechnie nazywane statynami. W Polsce statyny stanowią 91% wszystkich przepisywanych leków hipolipemizujących [3]. Najsilniej działającymi są atorwastatyna i rosuwastatyna, które w przypadku intensywnej terapii zmniejszają stężenie LDL-C o 50–60% [3, 4]. W praktyce klinicznej nie u wszystkich pacjentów udaje się osiągnąć docelowe wartości LDL-C. Z badania NATPOL 2011 wynika, że jedynie 8% Polaków jest leczonych skutecznie [3], nawet w przypadku zastosowania terapii skojarzonej. Osobnym problemem i wyzwaniem w terapii hipolipemizującej jest rodzinna hipercholesterolemia, zwłaszcza postać

homozygotyczna. Dodatkowo zarówno terapia samymi statynami, jak i ich skojarzenie z innymi lekami niesie ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i nietolerancji [5, 6]. Według piśmiennictwa zjawisko to dotyczy 5–20% chorych, którym zalecono monoterapię statynami [6]. Duże nadzieje w terapii hipolipemizującej pokłada się w nowej grupie leków – inhibitorach PCSK9.

Inhibitory PCSK9

PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) jest białkiem odgrywającym kluczową rolę w metabolizmie LDL. Jego ekspresja odbywa się głównie w hepatocytach (ryc. 1), natomiast w jelitach, nerkach i mózgu proces ten jest mniej nasilony [7]. Zsyntetyzowane cząsteczki PCSK9 prowadzą do zmniejszenia liczby receptorów dla LDL (LDLR, *low-density lipoprotein receptor*) wewnątrz komórek wątroby, a także są wydzielane do krwi, aby tam się związały z krążącymi LDLR. Proces ten prowadzi do endocytozy kompleksów LDLR–PCSK9 i degradacji LDLR w lizosomach komórek wątroby [8]. Następnym udokumentowaniem powyższego mechanizmu było poszukiwanie cząsteczek będących inhibitorami PCSK9 [9]. Przedstawicielami tej nowej



Rycina 1. Molekularny mechanizm działania inhibitorów PCSK9 (*proprotein convertase subtilisin/kexin 9*) (zmodyfikowano wg [9]); LDL (*low-density lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości

grupy leków są ewolokumab i alirokumab – przeciwciała monoklonalne przeciwko PCSK9, które były przedmiotem kilku ostatnio przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych.

Wyniki badań dotyczących ewolokumabu

Do badania MENDEL-2 [10] zostali włączeni pacjenci w wieku 18–80 lat z przygodnymi wartościami LDL-C większymi lub równymi 100 mg/dl i poniżej 190 mg/dl, triglicerydów mniejszymi lub równymi 400 mg/dl i 10-letnim ryzykiem choroby wieńcowej wynoszącym 10% lub mniej według skali *Framingham*. Chorych, którym podawano podskórną ewolokumab, porównywano z grupami pacjentów otrzymującymi placebo lub ezetimib. Ewolokumab stosowano w dawce 140 mg raz lub 2 razy/miesiąc. Po 12 tygodniach okazało się, że badany inhibitor PCSK9 obniżył stężenie LDL-C średnio o 55–57% w porównaniu z placebo i 38–40% w porównaniu z ezetimibem. Z punktu widzenia wspomnianych już wytycznych ESC istotny jest fakt, że ewolokumab obniżył wartość LDL-C poniżej 70 mg/dl aż u 69–71% badanych, natomiast 50-procentową redukcję LDL-C uzyskano u 72,1–78,7% pacjentów.

Równie interesujące wyniki otrzymano w badaniu OSLER [11], w którym uczestniczyli pacjenci biorący udział w badaniach MENDEL, LAPLACE-TIMI, GAUSS i RUTHERFORD. Wartości LDL-C u pacjentów stosujących dietę niskocholesterolową i otrzymujących ewolokumab przez 52 tygodnie były zmniejszone o 51,5% w stosunku do wartości wyjściowych. Tak obiecujące wyniki nasunęły pytanie o zastosowanie inhibitorów PCSK9 w skojarzeniu z innymi lekami hipolipemizującymi. Odpowiedzi dostarczyły trzy wielośrodkowe, randomizowane badania – LAPLACE-2 [12],

GAUSS-2 [13] i DESCARTES [14]. W pierwszym badaniu porównywano terapię trzema statynami: 1) atorwastatyną (10 mg, 80 mg); 2) simwastatyną (40 mg) i 3) rosuwastatyną (5 mg, 40 mg) w monoterapii oraz w połączeniu z ewolokumabem. Wszystkie schematy leczenia spowodowały istotne obniżenie stężenia LDL-C. Największą skutecznością w obniżaniu jego wartości wykazało się połączenie badanego inhibitora PCSK9 z simwastatyną 40 mg (–66,2% względem wyjściowej wartości LDL-C) i z atorwastatyną w dawce 80 mg (–65,1% względem wyjściowej wartości LDL-C). Osiągnięcie wartości LDL-C poniżej 70 mg/dl w ciągu 10 i 12 tygodni terapii skojarzonej dotyczyło aż 85,8–94,5% populacji.

Porównania ewolokumabu z ezetimibem w grupie pacjentów z nietolerancją co najmniej dwóch statyn, pod postacią objawów mięśniowych, dotyczyło randomizowane badanie 3. fazy GAUSS-2. W okresie 12 tygodni osobom włączonym do badania podawano codziennie ezetimib w dawce 10 mg lub ewolokumab (raz w miesiącu 420 mg albo 2 razy 140 mg). Po 12 tygodniach uzyskano następujące wyniki: inhibitor PCSK9 zmniejszył stężenie LDL-C w osoczu badanych pacjentów o 53–56%, natomiast ezetimib obniżył wartość lipidów tej frakcji o 37–39% względem wartości wyjściowych.

Warto wspomnieć również o dwóch badaniach, w których analizowano wpływ ewolokumabu na profil lipidowy pacjentów z homozygotyczną (TESLA Part B [15]) i heterozygotyczną (RUTHERFORD-2 [16]) postacią hipercholesterolemii rodzinnej. Do pierwszego badania włączono i poddano randomizacji 50 pacjentów stosujących atorwastatynę, rosuwastatynę bądź ezetimib. Po 12 tygodniach okazało się, że – w porównaniu z placebo – ewolokumab w dawce 480 mg, podawany raz w miesiącu, istotnie obniżył stężenie LDL-C – o 30,9%. Dwukrotnie większą redukcję LDL-C zaobserwowano w badaniu RUTHERFORD-2 obejmującym 331 objętych randomizacją pacjentów (tab. 1).

Wyniki badań dotyczących alirokumabu

Badania dotyczące innego inhibitora PCSK9 – alirokumabu również dostarczają obiecujących wyników. W jednym z nich, ODDYSEY LONG TERM [17], wśród pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej i pacjentów z grupy wysokiego ryzyka CVD przyjmujących statynę i/lub inny lek hipolipemizujący ze stężeniem LDL-C nie niższym niż 70 mg/dl, udowodniono znaczną redukcję wartości LDL-C w grupie przyjmującej alirokumab w dawce 150 mg dwa razy w miesiącu, średnio o 62% w porównaniu z badanymi przyjmującymi placebo, w okresie 24 tygodni obserwacji. Największy spadek stężenia LDL-C notowano w 4. tygodniu badania. Warto podkreślić, że aż 79% pacjentów osiągnęło wartości LDL-C zalecane przez ESC w grupie bardzo wysokiego ryzyka zgonu z powodu CVD.

Tabela 1. Wyniki badań dotyczących ewolokumabu (na podstawie [10–16])

Badanie	Populacja (n)	Wskazanie	Działania niepożądane łącznie (%)	Skuteczność w ↓ LDL-C (%)	Okres badania (tyg.)
MENDEL-2 [10]	614	LDL-C \geq 100 mg/dl i $<$ 190 mg/dl FRS \leq 10%	44	55–57	12
OSLER [11]	1359	Pacjenci włączeni wcześniej do badań: MENDEL, LAPLACE-TIMI, GAUSS, RUTHERFORD	81	52	52
LAPLACE-2 [12]	2067	18–80 lat, LDL-C \geq 150 mg/dl (bez stosowania statyn) lub \geq 100 mg/dl (nie intensywne terapia statynami) lub \geq 80 mg/dl (intensywna terapia statynami) i TG \leq 400 mg/dl	36	59–66	12
GAUSS-2 [13]	307	18–80 lat, LDL-C $>$ wartości zalecanej przez NCEP [22], nietolerancja \geq 2 statyn w wywiadzie	66	53–56	12
DESCARTES [14]	901	18–75 lat, LDL-C \geq 75 mg/dl i TG \leq 400 mg/dl	75	57	52
TESLA Part B [15]	50	\geq 12 lat, homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej, LDL-C \geq 3,4 mmol/l	36	31	12
RUTHERFORD-2 [16]	331	Heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej mimo leczenia statyną LDL-C \geq 2,6 mmol/l	56	59–66	12

LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) – cholesterol frakcji LDL; TG (triglycerides) – triglicerydy; FRS – Framingham Risk Score; NCEP – National Cholesterol Education Program

W podobnym badaniu, ODYSSEY ALTERNATIVE [18], oceniano skuteczność alirokumabu w zestawieniu z ezetimibem u chorych z nietolerancją statyn i stężeniem LDL-C wynoszącym co najmniej 70 mg/dl lub 100 mg/dl – odpowiednio w grupach bardzo wysokiego i wysokiego/umiarkowanego ryzyka CVD. W porównaniu z ezetimibem inhibitor PCSK9 istotnie obniżył wartość LDL-C o 30,4% w ciągu 24 tygodni trwania badania.

Dużą skuteczność nowej terapii opisano także w badaniach ODDYSEY COMBO [19] i ODDYSEY OPTIONS [20]. Pierwsze z nich, przeprowadzone w dwóch wariantach, dotyczyło porównania skuteczności terapii hipolipemizującej u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka CVD z suboptymalnie kontrolowanym stężeniem LDL-C (alirokumab w porównaniu z placebo lub ezetimibem; tab. 2). Po 24 tygodniach badania okazało się, że inhibitor PCSK9 istotnie obniżył wartość LDL-C zarówno w porównaniu z placebo (–46%), jak i ezetimibem (–30%).

Istotą badania ODYSSEY OPTIONS z kolei było porównanie terapii skojarzonych alirokumabem ze statynami (atorwastatyną i rosuwastatyną w równoważnych dawkach) z połączeniem ezetimibu z tymi samymi statynami oraz połączeniem dwóch statyn stosowanych łącznie z inhibitorem PCSK9 i ezetimibem. Wśród pacjentów obciążonych bardzo wysokim i wysokim ryzykiem CVD, którzy mimo standardowej terapii nie uzyskali pożądanego stężenia LDL-C – odpowiednio mniej niż 70 mg/dl

lub 100 mg/dl – dodanie do alirokumabu atorwastatyny (20 mg lub 40 mg) lub rosuwastatyny w dawce 10 mg istotnie obniżyło stężenie LDL-C w surowicach badanych pacjentów w 24. tygodniu badania w porównaniu z terapią skojarzoną ezetimibem z atorwastatyną (20 mg lub 40 mg) lub rosuwastatyną (10 mg lub 20 mg) czy terapią dwiema statynami. Co istotne, ponad 60% pacjentów uczestniczących w badaniu osiągnęło oczekiwany efekt hipolipemizujący, uzyskując stężenie LDL-C poniżej 70 mg/dl w ciągu 24 tygodni badania.

Wśród pacjentów ze zdiagnozowaną rodzinną hipercholesterolemią o postaci heterozygotycznej skuteczność także tego inhibitora PCSK9 oceniono w badaniu ODDYSEY HIGH FH [21]. Podobnie jak w przypadku ewolokumabu, alirokumab istotnie zmniejszył wartości LDL-C w analizowanej populacji (tab. 2).

Bezpieczeństwo stosowania inhibitorów PCSK9

Niewątpliwą zaletą inhibitorów PCSK9 jest ich lepsza tolerancja w porównaniu z dotychczas stosowanymi preparatami hipolipemizującymi. Powodują one istotnie mniej objawów mięśniowych niż statyny [13, 18]. W przedstawionych badaniach niekorzystne zdarzenia medyczne, między innymi powikłania skórne wynikające z podskórnego podawania przeciwciał monoklonalnych, nie występowały

Tabela 2. Wyniki badań dotyczących alirokumabu (na podstawie [17–21])

Badanie	Populacja (n)	Wskazanie	Działania niepożądane łącznie (%)	Skuteczność w ↓ LDL-C (%)	Czas trwania badania (tyg.)
ODYSSEY LONG TERM [17]	2338	Heterozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej lub pacjenci wysokiego ryzyka CVD przyjmujący statynę i/lub inny lek hipolipemizujący, LDL-C ≥ 70 mg/dl	79	61	24
ODDYSEY ALTERNATIVE [18]	314	Nietolerancja statyn, LDL-C ≥ 70 lub ≥ 100 mg/dl	66	30,4	24
ODDYSEY COMBO I [19]	306	LDL-C ≥ 70 lub ≥ 100 mg/dl	76	48	24
ODDYSEY COMBO II [19]	660	LDL-C ≥ 70 lub ≥ 100 mg/dl	71	51	24
ODDYSEY OPTIONS I [20]	354	LDL-C ≥ 70 mg/dl lub ≥ 100 mg/dl	28	44–54	24
ODDYSEY OPTIONS II [20]	305	LDL-C ≥ 70 mg/dl lub ≥ 100 mg/dl	24	36–51	24
ODDYSEY FH I [21]	735	Pacjenci z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, przyjmujący statynę lub inny lek hipolipemizujący, LDL-C ≥ 70 mg/dl lub ≥ 100 mg/dl	36	51–58	24

CVD (cardiovascular disease) – choroby układu sercowo-naczyniowego; LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) – cholesterol frakcji LDL

istotne częściej w grupach stosujących inhibitory PCSK9 niż w pozostałych grupach chorych. Do najczęstszych objawów niepożądanych odnotowywanych w trakcie stosowania inhibitorów PCSK9 należały bóle mięśni (27,2% [17]), pleców (12,2% [14]), zapalenia błony śluzowej części nosowej gardła (9,3% [14]), bóle głowy (9,2% [11]), infekcje górnych dróg oddechowych (9% [15]), objawy grypopodobne (7,5% [14]), bóle stawów (7% [18]) czy wzrost stężenia aminotransferazy alaninowej (ALAT, *alanine aminotransferase*) lub aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) 3-krotnie powyżej górnej granicy normy (6% [15]).

Podsumowanie

Inhibitory PCSK9 stanowią nową alternatywę w intensyfikacji leczenia hipolipemizującego, szczególnie u pacjentów, u których osiągnięcie pożądanego wartości LDL-C za pomocą standardowych schematów leczenia nie jest możliwe. Pozwalają one także na leczenie chorych, u których terapia statynami jest niewskazana ze względu na poważne działania niepożądane.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Abstract

One of the elements of the primary and secondary prevention of cardiovascular disease is the use of lipid-lowering therapy in patients with hypercholesterolaemia. The use of statins does not always bring the desired effect and some adverse effects occur among 5–20% patients. A new alternative may be PCSK9 inhibitors biological therapy. In this article we present results of the newest trials concerning PCSK9 inhibitors, evolocumab and alirocumab.

Key words: PCSK9 inhibitors, evolocumab, alirocumab

(Folia Cardiologica 2015; 10, 3: 178–182)

Piśmiennictwo

1. Perk J., De Backer G., Gohlke H. i wsp. Europejskie wytyczne dotyczące zapobiegania chorobom serca i naczyń w praktyce klinicznej na 2012 rok. *Kardiol. Pol.* 2012; 70 (supl. I): S1–S100.
2. Reiner Ž., Catapano A.L., De Backer G. i wsp. Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach. *Kardiol. Pol.* 2011; 69 (supl. IV): 143–200.
3. Wożakowska-Kapłon B., Filipiak K.J., Mamcarz A. i wsp. Aktualne problemy terapii dyslipidemii w Polsce – II Deklaracja Sopotcka. Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiol. Pol.* 2014; 72: 847–853.
4. Barylski M. Atorwastatyna i rosuwastatyna w chorobach układu sercowo-naczyniowego – dlaczego, kiedy i u kogo je stosować? *Geriatra 2012*; 6: 166–182.
5. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. i wsp. 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 (supl. 2): S1–S45.
6. Ahmad Z. Statin intolerance. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 1765–1771.
7. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L. i wsp. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 928–933.
8. Lagace T.A. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25: 387–393.
9. Davidson M.H. Dyslipidaemia: PCSK9 antibodies: a dividend of the genomics revolution. *Nat. Rev. Cardiol.* 2013; 10: 618–619.
10. Koren M.J., Lundqvist P., Bolognese M. i wsp. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 2531–2540.
11. Koren M.J., Giugliano R.P., Raal F.J. i wsp. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014; 129: 234–243.
12. Robinson J.G., Nedergaard B.S., Rogers W.J. i wsp. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 1870–1882.
13. Stroes E., Colquhoun D., Sullivan D. i wsp. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 63: 2541–2548.
14. Blom D.J., Hala T., Bolognese M. i wsp. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370: 1809–1819.
15. Raal F.J., Honarpour N., Blom D.J. i wsp. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 385: 303–392.
16. Raal F.J., Stein E.A., Dufour R. i wsp. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–340.
17. Robinson J.G. Hot line II. Coronary artery disease and lipids. Zaprezentowane na: the European Society of Cardiology Congress. 30 sierpnia–3 września 2014. Barcelona, Hiszpania.
18. Moriarty P.M., Jacobson T.A., Bruckert E. i wsp. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J. Clin. Lipidol.* 2014; 8: 554–561.
19. Colhoun H.M., Robinson J.G., Farnier M. i wsp. Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014; 14: 121–130.
20. Robinson J.G., Colhoun H.M., Bays H.E. i wsp. Efficacy and safety of alirocumab as add-on therapy in high-cardiovascular-risk patients with hypercholesterolemia not adequately controlled with atorvastatin (20 or 40 mg) or rosuvastatin (10 or 20 mg): design and rationale of the ODYSSEY OPTIONS Studies. *Clin. Cardiol.* 2014; 37: 597–604.
21. Kastelein J.J.P., Robinson J.G., Farnier M. i wsp. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2014; 28: 281–289.
22. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.