

Ciężka hipercholesterolemia — kiedy stosować inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9)?

Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Severe hypercholesterolaemia — when to use the proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 protease inhibitors (PCSK9 inhibitors)?
Polish Society of Cardiology experts' group statement

Barbara Cybulska¹, Zbigniew Gaciong^{2, *}, Piotr Hoffman^{3, **}, Piotr Jankowski⁴, Longina Kłosiewicz-Latoszek^{1, 5}, Jarosław Kaźmierczak^{6, ***}, Katarzyna Mitręga⁷, Grzegorz Opolski⁸, Andrzej Pająk⁹, Piotr Ponikowski¹⁰, Andrzej Rynkiewicz¹¹, Janina Stępińska¹², Beata Średniawa⁷, Zbigniew Kalarus⁷

¹Institut Żywności i Żywienia, Warszawa

²Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³Klinika Wad Wrodzonych Serca, Instytut Kardiologii, Warszawa

⁴Klinika Kardiologii i Elektrokardiologii Interwencyjnej oraz Nadciśnienia Tętniczego, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

⁵Zakład Medycyny Zapobiegawczej i Higieny, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁶Pracownia Elektrofizjologii Klinicznej Kliniki Kardiologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, SPSK nr 2, Szczecin

⁷Katedra Kardiologii, Wrodzonych Wad Serca i Elektroterapii, Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

⁸Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁹Zakład Epidemiologii i Badań Populacyjnych, Instytut Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

¹⁰Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich, Wrocław

¹¹Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski, Olsztyn

¹²Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej, Instytut Kardiologii, Warszawa

*Konsultant Krajowy w dziedzinie hipertensjologii

**Prezes Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

***Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii

Abstract

The severe hypercholesterolaemia can be recognised when low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) serum levels are equal to or above 5 mmol/L (≥ 190 mg/dL). The prevalence of LDL-C ≥ 5 mmol/L is 3.8% in Polish population aged 18–79 years. Among these adults there are patients with familial hypercholesterolaemia (FH). According to meta-analysis of 6 Polish population surveys prevalence of heterozygous FH (HeFH) diagnosed using Dutch Lipid Clinic criteria is 0.4% (95% CI 0.28–0.53%) in men and women aged 20–74 years, i.e. one in every 250 people. As HeFH is a wellknown cause of premature coronary heart disease the rigorous treatment targets for LDL-C have been established in clinical guidelines. Their achievements, even with a high dose of high efficacy statin therapy is difficult or even impossible. New strong hypolipidaemic drugs i.e. PCSK9 inhibitors

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Barbara Cybulska, Instytut Żywności i Żywienia, ul. Powsińska 61/63, 02–903 Warszawa, e-mail: barbara.cybulska@wp.pl

Kardiologia Polska Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne 2016

have been initiated against this challenge. Both drugs, evolocumab and alirocumab, have been extensively studied in numerous phase 2 and phase 3 trials. Fewer studies with bococizumab are available until now. The PCSK9 inhibitors, as monotherapy as well in combination with statins were associated with mean LDL-C reduction about 60%. It means that the majority of patients (70–90%) with severe hypercholesterolaemia (including HeFH), treated with statins, after addition of PCSK9 inhibitors were able to achieve an LDL-C < 2.5 mmol/L (< 100 mg/dL) or < 1.8 mmol/L (< 70 mg/dL) level. Another group of patients who may benefit from PCSK9 inhibitors include those who need lipid lowering therapy, but who are statin intolerant, especially because of statin-associated muscle symptoms (SAMS). In our statement we have accepted the diagnosis of SAMS proposed recently by European Atherosclerosis Society. Today the longest clinical trial with evolocumab (11 months) was the open OSLER study, and with alirocumab ODYSSEY LONG TERM (78 weeks). In the first one the reduction of cardiovascular events by 53% (95% CI 22–72%) was observed, and in the second one by 48% (10–69%). Neurocognitive events were reported more frequently with both drugs than with placebo. This adverse effect will be the subject of observation in ongoing studies. We still await the results of 4 ongoing large placebo controlled phase 3 trials investigating whether PCSK9 inhibitors on background of statin therapy reduce cardiovascular events. Meanwhile evolocumab, as well as alirocumab have been accepted to use in clinical practice by European Medicine Agency. In this situation the experts of Polish Society of Cardiology have prepared the statement on the use PCSK9 inhibitors with indication in the first place for HeFH patients, statin intolerant and those at high risk who are not able to reach LDL-C target level with a high potent high dose statin.

Key words: hypercholesterolaemia, PCSK9, statement of experts

Kardiologia 2016; 74, 4: 394–398

Ciężką hipercholesterolemię określają stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) ≥ 5 mmol/l (≥ 191 mg/dl) [1]. Według badania NATPOL 2011 częstość występowania stężeń LDL-C ≥ 5 mmol/l w populacji polskiej w wieku 18–79 lat wynosi 3,8% [2], a wg metaanalizy 6 badań populacyjnych — POL-MONICA Kraków, POL-MONICA Warszawa, WOBASZ I, HAPIEE, HAPIEE Pilot, NATPOL 2011 (37 889 osób w wieku 20–74 lat) — 5,79% (95% CI 4,52–7,05%) [3]. Część z tych pacjentów choruje na rodzinną hipercholesterolemię (FH). Według metaanalizy wymienionych wyżej badań w Polsce na FH choruje 0,4% (95% CI 0,28–0,53%) mężczyzn i kobiet w wieku 20–74 lat, tj. 1/250 osób [3]. Dane te dotyczą rozpoznania tego zaburzenia lipidowego na podstawie *Dutch Lipid Clinic Criteria* (tab. 1) [4]. Niedawno polscy eksperci przygotowali stanowisko dotyczące postępowania w tej najczęściej występującej w populacji genetycznej chorobie [5].

Ryzyko choroby niedokrwiennej serca w heterozygotycznej FH (HeFH) występuje znacznie wcześniej niż u osób bez tego schorzenia. Jest ono 20-krotnie większe, a największe u nieleczonych mężczyzn [6]. Wiadomo również, że wczesne zastosowanie intensywnego leczenia hipolipemizującego powoduje znaczną redukcję ryzyka choroby niedokrwiennej serca [5]. Jednak podczas intensywnej terapii przy zastosowaniu nawet silnych statyn rzadko w HeFH można osiągnąć docelowe stężenia LDL-C, które u osób bez choroby sercowo-naczyniowej powinny być mniejsze niż 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l), a u pacjentów z chorobą mniejsze niż 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) [1, 4, 5].

W 2015 r. *European Medicine Agency* (EMA) zarejestrowała dwa nowe leki hipolipemizujące (evolocumab

i alirocumab), które są inhibitorami PCSK9. Leki te są monoklonalnymi przeciwciałami przeciwko PCSK9, która jest enzymem rozkładającym receptor LDL w lizosomie hepatocyta, co powoduje, że po wprowadzeniu cząsteczki LDL nie wraca on na powierzchnię komórki po kolejną cząsteczkę. Wynikiem tego jest upośledzony katabolizm LDL. Inhibitory PCSK9 powodują redukcję stężenia LDL-C o ok. 60% [7]. Dotyczy to zarówno monoterapii, jak i terapii skojarzonej ze statynami (redukcja dodatkowa).

W otwartej obserwacji klinicznej OSLER, w której uczestniczyli dobrowolnie pacjenci z uprzednich randomizowanych prób klinicznych 2. i 3. fazy z evolocumabem (monoterapia lub terapia skojarzona ze statyną), zwraca uwagę fakt, że roczna terapia tym inhibitorem PCSK9 (+ standardowe leczenie hipolipemizujące), w porównaniu ze standardowym leczeniem + placebo, spowodowała redukcję występowania epizodów sercowo-naczyniowych o 53% (95% CI 0,22–0,71) [8]. Podobnie w randomizowanej próbie klinicznej ODYSSEY LONG TERM z alirocumabem okazało się, że u pacjentów przyjmujących alirocumab (+ inna terapia lipolipemizująca, głównie statyna) po 78 miesiącach zanotowano o 48% mniej (95% CI 10–69) epizodów sercowo-naczyniowych niż u osób stosujących inną terapię hipolipemizującą [9]. W obserwacji OSLER redukcja LDL-C wyniosła średnio 61%, a w badaniu ODYSSEY LONG TERM — 62%.

Ostatnio dokonano metaanalizy randomizowanych badań klinicznych 2. lub 3. fazy z zastosowaniem inhibitorów PCSK9, z danymi na temat zgonów ogółem i zgonów sercowo-naczyniowych, które stanowiły pierwszorzędowne punkty końcowe metaanalizy, a także częstości zawałów

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii u osób dorosłych — na podstawie *Dutch Lipid Clinic Network* [4]

	Punkty
Wywiad rodzinny	
1. Krewny pierwszego stopnia z rozpoznaną przedwczesną (mężczyźni < 55 rż., kobiety < 60 rż.) chorobą wieńcową	1
2. Krewny pierwszego stopnia z wartością cholesterolu > 95. centyla w odniesieniu do wieku, płci i kraju	1
3. Krewny pierwszego stopnia z żółtakami ścięgien lub łukiem rogówkowym	2
Wywiad kliniczny	
1. Osoba z przedwczesną (mężczyźni < 55 rż., kobiety < 60 rż.) chorobą wieńcową	2
2. Osoba z przedwczesną (mężczyźni < 55 rż., kobiety < 60 rż.) mózgową lub obwodową chorobą naczyniową	1
Badanie przedmiotowe	
1. Żółtaki ścięgien	6
2. Rąbek rogówkowy przed 45. rż.	4
Badanie biochemiczne (LDL-C)	
> 8,5 mmol/l (> 325 mg/dl)	8
6,5–8,4 mmol/l (251–325 mg/dl)	5
5,0–6,4 mmol/l (191–250 mg/dl)	3
4,0–4,9 (mmol/l) (155–190 mg/dl)	1

Diagnoza pewna: > 8 punktów, prawdopodobna: 6–8 punktów, możliwa: 3–5 punktów

serca, wzrostu aktywności kinazy kreatynowej (CK) i poważnych objawów ubocznych (drugorzędowe punkty końcowe) [10]. Spośród ogółem 24 prób klinicznych obejmujących 10 159 uczestników 12 badań przeprowadzono u pacjentów z FH, 9 w nierodzinnej i nieokreślonej hipercholesterolemii, 2 u pacjentów nietolerujących statyn i 1 badanie w rodzinnej i nierodzinnej hipercholesterolemii łącznie. Szesnaście badań trwało mniej niż 6 miesięcy, 2 — od 6 do 12 miesięcy i pozostałe dłużej niż rok. W grupach kontrolnych stosowano placebo lub ezetimib.

Przyjmowanie inhibitorów PCSK9 wiązało się z istotnym zmniejszeniem zgonów ogółem (OR 0,45; 95% CI 0,23–0,86) i nieznamiennej redukcją zgonów sercowo-naczyniowych (OR 0,50; 95% CI 0,23–1,10). Znamienne była redukcja występowania zawałów serca (OR 0,49; 95% CI 0,26–0,93). Dane dotyczące tego punktu końcowego pochodziły z 10 prób klinicznych z udziałem 5195 pacjentów. Ponadto zaobserwowano wzrost aktywności CK u mniejszego odsetka chorych przyjmujących inhibitory PCSK9 niż u osób stosujących placebo (1,96% vs. 2,31%; OR 0,72; 95% CI 0,54–0,96; $p = 0,026$). Nie stwierdzono zwiększonego występowania poważnych objawów ubocznych u pacjentów leczonych inhibitorami PCSK9 w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej. Średnia redukcja LDL-C w wyniku przyjmowania tych leków, w porównaniu z grupą kontrolną, wyniosła 47,49% (95% CI –64,64 do –25,35%). Głównymi ograniczeniami tej metaanalizy były krótki czas trwania badań i mała liczba zdarzeń.

W innej ostatnio opublikowanej metaanalizie, obejmującej 17 randomizowanych prób klinicznych z udziałem

13 083 pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, porównano wpływ inhibitorów PCSK9 z placebo lub ezetimibem na zgony ogółem, zgony sercowo-naczyniowe, epizody sercowo-naczyniowe, stężenie lipidów oraz występowanie objawów ubocznych [11]. Inhibitory PCSK9 znamienne zmniejszyły występowanie zgonów ogółem (OR 0,43; 95% CI 0,22–0,82). Zaobserwowano trend w kierunku redukcji zgonów sercowo-naczyniowych (OR 0,50; 95% CI 0,22–1,13) i epizodów sercowo-naczyniowych (OR 0,67; 95% CI 0,43–1,04). Leki spowodowały redukcję LDL-C o 57% względem placebo ($p < 0,001$) i o 36,1% ($p < 0,001$) względem ezetimibu. Zwraca jednak uwagę istotny wzrost objawów neuropoznawczych, w porównaniu z placebo (OR 2,34; 95% CI 1,11–4,93). Na tę obserwację główny wpływ miały badania ODYSSEY LONG TERM [9] i OSLER [8]. Częstość epizodów neuropoznawczych u osób leczonych alirokumabem w pierwszym badaniu wynosiła 1,2%, a w grupie placebo — 0,5% i była nieznamienne, w drugim zaś u przyjmujących ewolokumab — 0,9%, a u stosujących placebo — 0,3% i nie zależała od osiągniętego stężenia LDL-C.

W trwającym właśnie badaniu FOURIER z ewolokumabem wyodrębniono podgrupę pacjentów (badanie o akronimie EBBINGHAUS), w której zostanie oceniony wpływ tego leku i niskich stężeń LDL-C na funkcje poznawcze [12].

Randomizowane kontrolowane badania kliniczne, których celem jest ocena wpływu terapii inhibitorami PCSK9 na ryzyko sercowo-naczyniowe, są w toku — ewolokumab (FOURIER), alirokumab (ODYSSEY OUTCOMES) i bokocizumab (SPIRE 1 i SPIRE 2).

Jak wspomniano, w 2015 r. EMA zaakceptowała ewolokumab i alirokumab jako leki służące do redukcji stężenia cholesterolu we krwi w pierwotnej hipercholesterolemii (rodzinnej i nierodzinnej) lub mieszanej dyslipidemii, w skojarzeniu ze statyną lub innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów, którzy nie osiągają docelowego stężenia LDL-C mimo leczenia maksymalną tolerowaną dawką statyny. Leki te mogą być również stosowane w monoterapii lub z innymi lekami hipolipemizującymi u pacjentów nietolerujących statyn. Wskazaniem dla ewolokumabu może być też homozygotyczna hipercholesterolemia od 12. rż. (w skojarzeniu z inną terapią hipolipemizującą).

Nawiązując do nietolerancji statyn, wg stanowiska *European Atherosclerosis Society* (EAS) [13] za nietolerancję statyn (występującą najczęściej) z powodu potwierdzonych statynozależnych objawów mięśniowych (ból, skurcze i osłabienie) można uznać:

- u pacjentów z aktywnością CK < 4 × górnej granicy normy — występowanie wyżej wymienionych objawów mięśniowych po zastosowaniu trzech różnych statyn (ustąpienie po przerwaniu terapii i powrót po wdrożeniu); druga statyna w standardowej lub początkowej dawce; trzecia to silna statyna (atorwastatyna lub rosuwastatyna) bądź w małej dziennej dawce, bądź co drugi dzień, albo 1–2 razy w tygodniu.
- u pacjentów z aktywnością CK ≥ 4 × górnej granicy normy — występowanie wyżej wymienionych objawów po zastosowaniu dwóch różnych statyn; druga to silna statyna (atorwastatyna lub rosuwastatyna) bądź w małej dziennej dawce, bądź co drugi dzień, albo 1–2 razy w tygodniu.

Podsumowując, można przyjąć poniższe wskazania do leczenia inhibitorami PCSK9:

1. Pierwszym wskazaniem jest hipercholesterolemia rodzinna u pacjentów, u których mimo intensywnej terapii hipolipemizującej atorwastatyną 40–80 mg/dzień lub rosuwastatyną 20–40 mg/dzień stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l). Eksperci przyjęli jako wartość progową 160 mg/dl dla zastosowania inhibitorów PCSK9 (jeśli za pomocą intensywnego leczenia statyną nie osiągnięto celu terapeutycznego) z tego powodu, że redukcja stężenia tego lipidu pod wpływem leczenia inhibitorem PCSK9 (ok. 60%) jest szansą na osiągnięcie celu. W wytycznych europejskich u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego zbliżone stężenie LDL-C (155 mg/dl) jest uważane za wartość progową do wdrożenia natychmiastowej farmakoterapii (z najwyższym stopniem rekomendacji IA) [1].
2. Ważnym wskazaniem jest nietolerancja statyn z powodu objawów mięśniowych u osób z hipercholesterolemią, jeśli stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l).

3. Kandydatami do stosowania inhibitorów PCSK9 mogą być pacjenci z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na tle miażdżycy (przebyty zawał serca, rewaskularyzacja wieńcowa przezskórna lub kardiochirurgiczna, przebyty udar mózgu, choroby tętnic obwodowych, rewaskularyzacja obwodowa), u których mimo intensywnej terapii statynami stężenie LDL-C jest równe lub większe niż 160 mg/dl (4,1 mmol/l).

Konflikt interesów: Barbara Cybulska: zespół doradców: Amgen, Sanofi, wyjazdy na kongresy: Vaelant; Zbigniew Gaciong: honoraria za wykłady: Amgen, Sanofi; Piotr Hoffman: brak; Piotr Jankowski: honoraria i granty wyjazdowe: Amgen, Sanofi-Aventis, MSD; Longina Kłosiewicz-Latoszek: zespół doradców: Amgen, Sanofi, wyjazdy na kongresy: Vaelant; Jarosław Kaźmierczak: zespół doradców: Amgen; Katarzyna Mitrega: wykłady sponsorowane: Amgen, MSD; Grzegorz Opolski: honoraria wykładowe i komitety doradcze: Amgen, Pfizer, Sanofi; Andrzej Pająk: honoraria za konsultacje: Amgen; Piotr Ponikowski: komitet doradczy: Amgen, Pfizer, wykłady: Amgen; Andrzej Rynkiewicz: honoraria wykładowe: Sanofi, Amgen; Janina Stępińska: granty, badania naukowe, honoraria za wykłady, komitety doradcze: Amgen, Sanofi, MSD; Beata Średniawa: komitet doradczy: Amgen; Zbigniew Kalarus: honoraria za wykłady: Pfizer, Eli Lilly, Boehringer Ingelheim, MSD, Abbott, Bayer, Berlin Chemie, Amgen, wyjazdy na kongresy kardiologiczne: St. Jude Medical, Adamed, Astra-Zeneca, komitet doradczy: Boehringer Ingelheim, Amgen, MSD.

Piśmiennictwo

1. Reiner Ž, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2011; 32: 1769–1818. doi: 10.1093/eurheart/ehr158.
2. Zdrojewski T, Solnica B, Cybulska B et al. Prevalence of lipid abnormalities in Poland. The NATPOL 2011 survey. *Kardiol Pol*, 2016; 74: 213–223. doi: 10.5603/KP.2016.0029.
3. Pająk A, Szafraniec K, Polak M et al. Prevalence of the familial hypercholesterolemia: meta-analysis of six large, observational, population-based studies in Poland. *Arch Med Sci*, 2016 [in press].
4. 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 artery disease. *Eur Heart J*, 2013; 34: 3478–3490; doi: 10.1093/eurheart/eh273.
5. Rynkiewicz A, Cybulska B, Banach M et al. Postępowanie w heterozygotycznej hipercholesterolemii rodzinnej. Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych. *Kardiol Pol*, 2013; 71: 107–111.
6. Watts GF, Lewis B, Sullivan DR. Familial hypercholesterolemia: a missed opportunity in preventive medicine. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007; 4: 404–405. www.medscape.com/viewarticle/560535.
7. Gouni-Berthold I, Berthold HK. PCSK9 inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Nutrients*, 2014; 6: 5517–5533. doi: 10.3390/nu6125517.
8. Sabatine MC, Gugliano RP, Wiviott SO et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1500–1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.

9. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1489–1499. doi: 10.56/NEJ-Moa1501031.
10. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015; 163: 40–51.
11. Lipiński ML, Benedetto U, Escarcega RO et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*, 2016; 37: 536–545. 10.1093/eurheartj/ehv563.
12. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634> (3 November 2015).
13. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus statement on assessment aetiology and management. *Eur Heart J*, 2015; 36: 1012–1022; doi: 10.1093/eurheartj/ehv043.

Cite this article as: Cybulska B, Gaciong Z, Hoffman P et al. Ciężka hipercholesterolemia — kiedy stosować inhibitory proproteinowej konwertazy subtilizyny/kexiny 9 (inhibitory PCSK9)? Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Kardiologia Polska*, 2016; 74: 394–398. doi: 10.5603/KP.2016.0051.