

Inhibitory PCSK9 ve světle posledních údajů

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Před 12 lety byl objeven nový protein označený proprotein-subtilisinkexinkonvertáza 9, PCSK9, významně ovlivňující hladiny sérového LDL-cholesterolu. Ve velmi krátké době výzkum vyústil v přípravu několika možností terapeutického ovlivnění PCSK9. Nejpokročilejší je vývoj specifických monoklonálních protilátek blokujících tento protein. V důsledku toho se zvyšuje počet recirkulujících LDL-receptorů na povrchu hepatocytu a to vede k poklesu LDL-cholesterolu (i dalších aterogenních lipidů) v séru o 50–70 % nad rámec dosažitelný ostatními dostupnými terapiemi. Bezpečnost a účinnost inhibitorů PCSK9 je testována v rozsáhlém výzkumném programu několika výrobců. Tato nová terapeutická možnost představuje naději pro obtížně léčitelné nemocné s familiární hypercholesterolemií nebo intolerancí statinů a do budoucna možná i pro další pacienty s velmi vysokým a vysokým kardiovaskulárním rizikem nedosahující cílových hodnot LDL-cholesterolu běžnými postupy.

Klíčová slova: metabolický syndrom, hypertenze, mikroalbuminurie, poškození cílových orgánů.

PCSK9 inhibitors in light of recent data

Twelve years ago, a discovery was made of a new protein termed as proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), which significantly affects the levels of serum LDL-cholesterol. In a very short period of time, research led to preparing several options how to therapeutically affect PCSK9. Among the most advanced is the development of specific monoclonal antibodies blocking this protein. As a result, the number of recirculating LDL-receptors on the hepatocyte surface is increased, leading to a reduction in serum LDL-cholesterol (and other atherogenic lipids) by 50–70 % beyond the level achievable with other available therapies. The safety and efficacy of PCSK9 inhibitors is being tested in an extensive research programme involving several manufacturers. This novel therapeutic option represents hope for difficult-to-treat patients with familial hypercholesterolaemia or statin intolerance and, in the future, even for those with very high and high cardiovascular risk failing to reach target LDL-cholesterol levels with currently available therapies.

Key words: cardiovascular risk, LDL-cholesterol, lipid-lowering drugs, PCSK9, monoclonal antibodies.

Modifikace metabolismu sérových lipoproteinů nadále představuje jednu z hlavních možností ovlivnění průběhu aterosklerózy a snížení rizika jejích komplikací. Neúčinnější, nejtestovanější a po právu nepoužívanější způsob lipidové intervence je snižování hladin LDL-cholesterolu pomocí statinů. Jak ukázaly početné studie i jejich následné metaanalýzy, účinnost a bezpečnost této terapie patří k nejlepším nejen v kardiologii, ale i ve srovnání s dalšími medicínskými odvětvími. Výsledky klinických studií se statiny také položily základ doporučeným cílovým hodnotám LDL-cholesterolu. Ty se postupně snižovaly až na současnou úroveň a víme, že jejich dosahování není zdaleka opti-

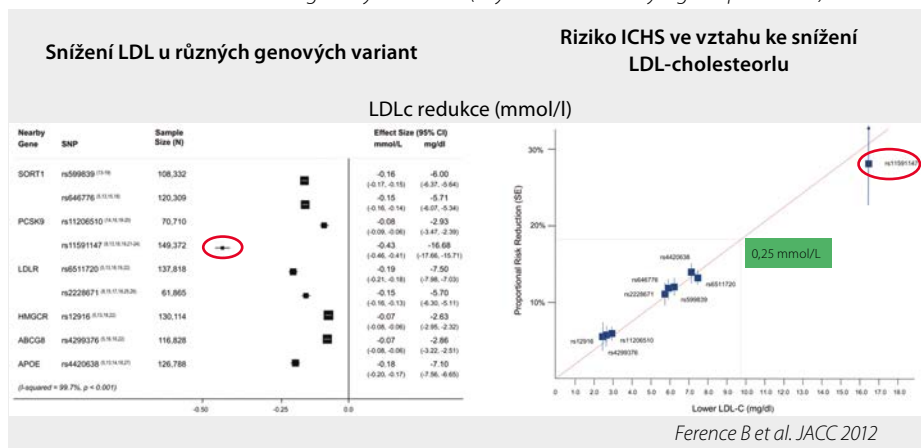
mální. Výsledky opakovaných průzkumů jasně ukazují, že dosahování cílových hodnot se u velmi vysoce a vysoce rizikových osob pohybuje na úrovni maximálně 50 % (1, 2). Proto chápeme, že vývoj zaměřený na hledání způsobů, jak snížit koncentrace LDL-cholesterolu nad rámec dosažitelný současnými možnostmi, nadále pokračuje. V poslední době se možnosti léčby dyslipidemie opět po delším čase rozšířily o nové farmakoterapeutické možnosti. Až ke schválení lékovými agenturami a registraci pro klinické použití v indikacích léčby hypercholesterolemií se pracovali první zástupci nové třídy léčiv, tzv. inhibitorů PCSK9. Ty byly testovány u nemocných, u nichž současné možnosti zásadně

nestačí – u pacientů s familiární hypercholesterolemií, která ve své homozygotní formě není léčiva dostupnými v současnosti prakticky vůbec ovlivnitelná a heterozygoté nejsou ani maximálně intenzivní terapií většinou dovedeni

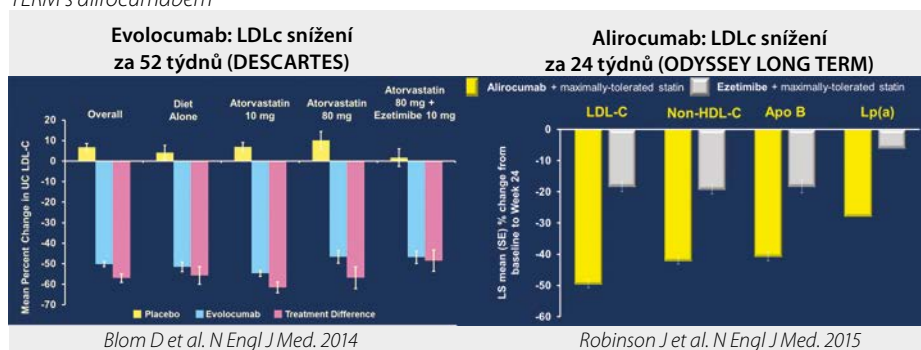
Tab. 1. Možnosti snížení aktivity PCSK9

- Malé molekuly – blok PCSK9 intracelulárně, perorální forma podání
- Interference s mRNA – blok produkce PCSK9 pomocí fragmentů RNA – tzv. small interfering RNA
- Anti-sense technologie – zásah do exprese genů použitím specifických oligonukleotidů bránících translaci PCSK9
- Mimetické peptidy, adnectiny – peptidy napodobující EGFA doménu LDL receptoru a které interagují s PCSK9, nebo které napodobují C-terminální doménu PCSK9
- Monoklonální protilátky – PCSK9 inhibitory

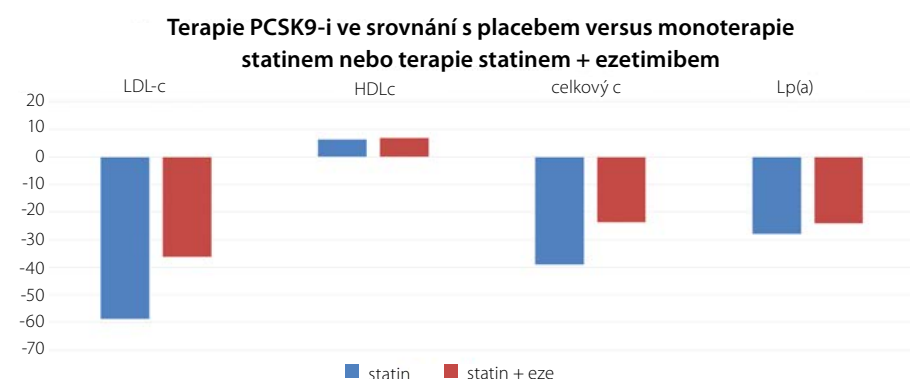
Obr. 1. Snížení LDL-c v důsledku genových variant (zvýrazněné varianty v genu pro PCSK9)



Obr. 2. Změny lipoproteinových parametrů ve studii DESCARTES s evolocumabem a ODYSSEY LONG TERM s alirocumabem



Obr. 3. Vliv terapie PCSK9-i na plazmatické hladiny lipidů a lipoproteinů (% změna proti vstupní hodnotě)



k terapeutickému cíli (3). Přestože v současnosti probíhá testování i dalších možností snížení aktivity PCSK9 (tabulka 1), v následujícím přehledu se budeme věnovat pouze monoklonálním protilátkám blokujícím PCSK9 protein a budeme je nazývat PCSK9 inhibitory.

Mechanismus ovlivnění LDL-cholesterolu inhibitory PCSK9

Proteinkonvertáza subtilisin/kexin 9 byla objevena teprve nedávno, ale určitě bychom si název tohoto proteinu (nebo alespoň jeho zkratku) měli zapamatovat. Jde o serinovou proteázu s maximem exprese v buňkách jaterní a střevní tkáně. Jeho zatím jedinou poznanou funkcí je regulace exprese receptoru pro LDL cholesterol.

PCSK9 tvoří komplex s LDL receptorem a ten je následně internalizován do cytoplazmy. Vazba PCSK9 na LDL-receptor znemožní uvolnění LDL částice z receptoru a celý komplex LDL-receptor + LDL částice + PCSK9 je následně degradován v lysozomu. Tímto mechanismem PCSK9 brání normálnímu průběhu recyklace LDL receptoru a jeho zpětnému vystavení na plazmatické membráně. Aktivita PCSK9 tedy reguluje počet LDL receptorů na povrchu buněk (4). Je-li aktivita PCSK9 zvýšená, počet receptorů klesá a koncentrace LDL-cholesterolu stoupá. V případě snížení aktivity PCSK9 nastává děj přesně opačný a osoby s geneticky podmíněným poklesem funkce PCSK9 jsou charakterizovány hypocholesterolemií a sníženým KV rizikem (obrázek 1) (5).

Blokáda PCSK9 v léčbě hypercholesterolemie

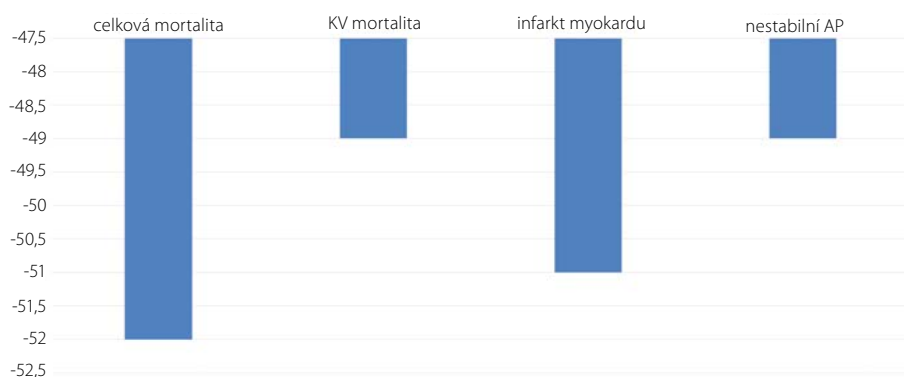
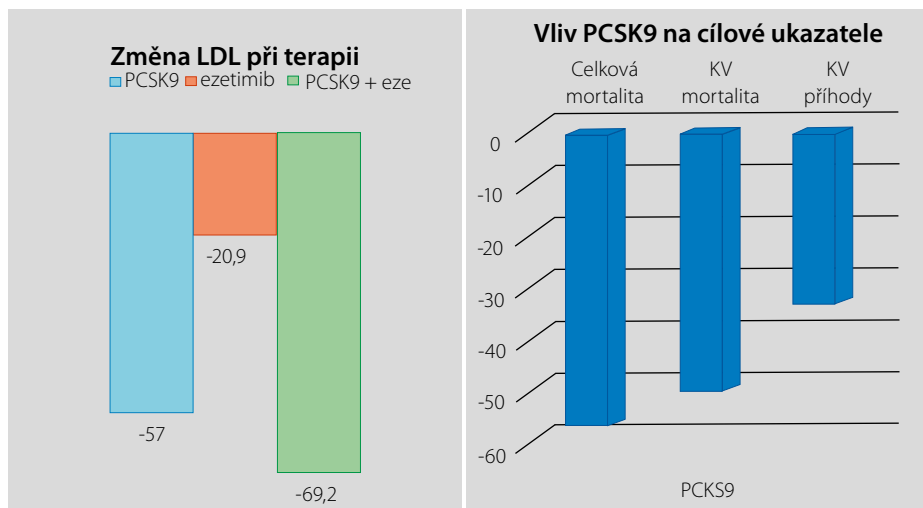
Pochopení zásadní úlohy PCSK9 pro metabolismus LDL-receptoru a tedy i LDL částic vedly rychle k úvaze o možnosti využití inhibice PCSK9 v léčbě hypercholesterolemie a při snižování rizika atherotrombotických cévních příhod. Z různých zvažovaných možností ovlivnění interakce PCSK9 a LDL-receptorového proteinu se nejvíce rozšířilo použití specifických monoklonálních protilátek. Tento postup má své výhody i nevýhody. Za výhody jistě považujeme nízký potenciál k vedlejším účinkům, minimální interakci s běžnými léčivými (tzv. malé molekuly) metabolizovanými prostřednictvím cytochromu P450, vysokou účinnost a možnost podávání s delším časovým odstupem. Parenterální podávání jedenkrát měsíčně ve zdravotnickém zařízení, jak bylo praktikováno v některých klinických studiích, zajišťuje prakticky 100% adherence k terapii. Proti tomu stojí nevýhody: možnost vzniku protilátek proti terapeuticky používaným monoklonálním protilátkám, které snižují účinnost terapie. Jistě i výskyt nežádoucích účinků typu celkové anafylaktické reakce nebo lokální podráždění v místě aplikace a nutnost parenterálního podání můžeme považovat za negativa. Navíc produkce monoklonálních protilátek je nákladná a časově náročná a proto nelze předpokládat možnost tak širokého využití, jak jsme si zvykli například v případě statinů (6). Na druhou stranu technologické možnosti dnes umožňují produkci humánních protilátek s minimálním imunogenním potenciálem v množstvích dostatečných pro klinické použití v relativně širokých populacích, takže možnosti výroby nebudou pravděpodobně limitujícím faktorem klinického použití.

Klinické studie s PCSK9 inhibitory

Klinické studie s PCSK9 inhibitory předsta-
vují největší výzkumný farmaceutický program
v současné kardiologii. Tři nejpokročilejší zá-
stupci PCSK9 inhibitorů – alirocumab (SANOFI/
REGENERON), evolocumab (AMGEN) a bococi-
zumab (Pfizer) procházejí zkoušením v rozsáh-
lých programech testujících jejich podávání
v různých skupinách nemocných. Alirocumab
hodnotí program ODYSSEY, bococizumab zkou-
má program SPIRE a evolocumab sleduje projekt
PROFICIO. Tabulka 2 uvádí přehled zastoupení
populací v různých studiích uvedených klinic-
kých programů (podle 7).

Tab. 2. Srovnání populací sledovaných ve studiích s PCSK9 inhibitory

	PROFICIO Evolokumab	ODYSSEY Alirokumab	SPIRE Bococizumab	
Snižování LDL-cholesterolu				
HeFH	✓	✓	✓	
HoFH	✓	–	–	
KVO / rizikový ekvivalent KVO	✓	✓	✓	
Statinová intolerance nebo monoterapie	✓	✓	✓	
Studie se zobrazovacími metodami	✓	–	–	
Studie hodnotící výskyt příhod	Fourier	Outcomes	1	2
Po IM / anamnéza AKS	✓	✓	✓	✓
Po CMP	✓	–	✓	✓
Periferní ateroskleróza	✓	–	✓	✓
Diabetes bez KVO	–	–	✓	✓
CKD bez KVO	–	–	✓	✓
Statinová intolerance	–	✓	✓	✓

Obr. 4. Vliv terapie PCSK9-i na významné klinické ukazatele (% změna proti placebu)**Obr. 5.** Metaanalýza účinnosti PCSK9 inhibitorů (17 studií, 13083 pac., 8250 PCSK9-i, 3957 pbo, 846 eze)

Všechny PCSK9 inhibitory jsou podávány ve formě subkutánních injekcí jednou za 2–4 týdny. Dávkování alirocumabu je 75–150 mg/2 týdny, bococizumabu 75–150 mg/2 týdny a evolokumab je podáván v dávce 140 mg á 2 týdny nebo 420 mg á 4 týdny.

Pozoruhodné je, že účinky PCSK9 inhibitorů na lipidové spektrum jsou výrazné a uniformní napříč populacemi. Ilustraci změn lipidových hladin při podávání PCSK9 inhibitorů uvádí obrázek 2 (8, 9).

PCSK9 inhibitory mají i další společné vlastnosti. Především jsou obecně velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků se zatím zdá být podobný jako v placebových větvích výše citovaných studií. Problémem není ani subkutánní forma podání, naopak, zdá se, že řada pacientů by dokonce preferovala možnost aplikace v intervalu 1krát za 14–30 dnů před každodenním podáváním tablet. PCSK9 inhibitory mají také pozoruhodně uniformní a výrazný účinek na snižování hladin LDL-cholesterolu. Ve studiích

jsou většinou přidávány ke standardní terapii včetně maximální nebo maximálně tolerované LDL-c snižující léčby. I u pacientů s obtížně léčitelnou familiární hypercholesterolemií umožňují dosažení cílových hodnot LDL-c u více než 80 % pacientů (10). Výsledky jednotlivých studií s PCSK9 inhibitory byly opakovaně prezentovány a publikovány i v domácím písemnictví (11, 12). Rychlá kumulace dat z klinických studií dala vzniknout i prvním metaanalýzám shrnujícím nejen působení PCSK9 inhibitorů na lipidové spektrum, ale i vliv na kardiovaskulární riziko. Přestože musíme v té souvislosti opět připomenout, že tato data nenahrazují randomizované klinické studie sledující nemocnost a úmrtnost, jejichž první výsledky nebudou známy před koncem roku 2016 (i to je spíše optimistický odhad), představují tyto údaje důležitou známku toho, že vývoj PCSK9 není slepou cestou.

Výsledky studií s PCSK9 inhibitory v souhrnu

Souhrnné údaje o PCSK9 inhibicích byly publikovány nedávno v metaanalytickém přehledu (13). Ten shrnul výsledky 24 studií s více než deseti tisíci účastníky. Lipidové efekty byly pozoruhodně konzistentní a jako vždy jim dominovalo výrazné snížení LDL-cholesterolu, které bylo pozorováno uniformně ve všech studiích a pohybovalo se mezi 56–62 % ve srovnání se vstupními hodnotami ve studiích srovnávajících aktivní léčbu proti terapii placebem v kontextu monoterapie statinem. Ve srovnání s léčbou statin+ezetimib bylo podávání PCSK9 inhibitorů spojeno s poklesem LDL-c o 33–39 %. I ostatní parametry lipidogramu se při podávání PCSK9 inhibitorů mění pozitivně, jak uvádí obrázek 3.

Výskyt nežádoucích účinků byl malý a srovnatelný s placebem. Autoři metaanalýzy nezaznamenali žádný nárůst incidence závažných nežádoucích příhod (serious adverse events), které se objevovaly zcela shodně u léčených aktivní léčbou nebo placebem. Vzestup hladin CK byl dokonce pozorován o více než čtvrtinu méně často při podávání PCSK9 inhibitoru ve srovnání s referenční léčbou.

Nejzajímavější údaje představuje analýza vlivu PCSK9 inhibitorů na výskyt koronárních příhod, kardiovaskulární a celkovou mortalitu.

Výskyt všech výše uvedených sledovaných ukazatelů se terapií podařilo významně snížit, jak dokládá obrázek 4.

Publikovaná data jsou zcela v souladu s dalšími podobnými pracemi. Před několika týdny prezentovaná další metaanalýza došla k prakticky shodným závěrům shrnutým na obrázku 5 (14).

Přestože na výsledky randomizovaných studií ověřujících uvedená data budeme čekat nejméně rok, můžeme čekat v relativním klidu – pacientům PCSK9 inhibice velmi pravděpodobně prospívá.

Závěr

Výsledky probíhajících i uzavřených projektů sledujících podávání inhibitorů PCSK9 vypadají velmi nadějně. Pacienti léčbu dobře tolerují, výskyt nežádoucích účinků se většinou pohybuje na úrovních srovnatelných s placebem, hypolipidemický efekt je pronikavý i ve skupinách nejobtížnější ovlivnitelných pacientů s familiární hypercholesterolemií i v homozygotní konst-

dlouhodobých mortalitních studií v souladu s těmi dosud publikovanými, otevře se další nová možnost léčby a prevence aterosklerotických cévních komplikací. Jako vždy musíme mírnit optimizmus a vyčkávat výsledků klinických hodnocení, zejména dlouhodobá tolerance a účinnost těchto nových léčiv bude v centru naší pozornosti.

Podpořeno částečně grantem AZV

ČR 15-28277A.

LITERATURA

1. Vrablík M, Freiburger T, Lánská V, et al. Projekt Atractiv: zlepšení kardiovaskulární prevence v podmínkách primární péče v České republice. *Vnitřní lékařství* 2008; 54(12): 1131–1139.
2. Češka R, Štulc T. Implementation of cardiovascular disease prevention guidelines in to clinical practice: an unmet challenge? *Curr Pharm Des.* 2015; 21(9): 1180–1184.
3. Nordestgaard B, Chapman J, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is under diagnosed and under treated in the general population. Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013.
4. Seidah NG. PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 19e28.
5. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to 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(25): 2631–2639.
6. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013; 228: 18–28.
7. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol.* 2014; 11(10): 563–575.
8. Bloom D, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in the treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809–1819.
9. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients: first results from the ODYSSEY LONG TERM study in 2,341 patients. *Kongres AHA, Chicago, USA*, 15–19. 11. 2014.
10. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation.* 2012 Nov 13; 126(20): 2408–2417.
11. Kraml P. Evolocumab a projekt PROFICIO: první výsledky. *Vnitřní lékařství* 2015; 61: 953–957.
12. Češka R. Inhibice PCSK9 jako nová naděje pro nemocné s familiární hypercholesterolemií, statinovou intolerancí a posléze pro všechny pacienty v nejvyšším kardiovaskulárním riziku? Zaměřeno na alirocumab – Praluent. *Vnitřní lékařství* 2015; 61: 946–951.
13. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effect of pro protein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 2015; 163: 40–51.
14. Lipinski MJ, Escarcega RO, Lhermusier T, et al. The impact of PCSK9 Inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. Abstract 19342, AHA Scientific Sessions, Orlando, USA.