

# Evolokumab pro léčbu familiární hypercholesterolémie

Vladimír Bláha

III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta UK a Fakultní nemocnice Hradec Králové

Familiární hypercholesterolémie (FH) je častým vrozeným monogenním metabolickým onemocněním. Onemocnění je spojeno s významnou elevací aterogenního low-density lipoprotein cholesterolu (LDL-C) v plazmě. FH vede k předčasnému výskytu ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a postižení periferních tepen. Navzdory dostupným, dobře definovaným diagnostickým kritériím (vysoký LDL-C, rodinná anamnéza výskytu hypercholesterolémie a předčasné ischemické choroby srdeční, cévních mozkových příhod a postižení periferních tepen, event. přítomnosti šlachových xantomů nebo arcus lipoides corneae před 45. rokem věku) zůstává FH celosvětově pozdě nebo dokonce vůbec nediagnostikovaná a neléčená. A i když při použití moderních hypolipidemik či jejich kombinací dokážeme u pacientů s FH v řadě případů snížit LDL-C a zabránit časně manifestaci kardiovaskulární příhody, zůstává dosažení cílových hodnot LDL-C v řadě případů obtížné či dokonce nemožné. Během posledních let bylo pro pacienty s FH vyvinuto několik nových hypolipidemik. Patří mezi ně i monoklonální protilátky proti serinovým proteázám pro proprotein konvertázy subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9), alirokumab a evolokumab. Tyto molekuly v kombinaci s konvenčními hypolipidemiky mají potenciál snížit LDL-C o aditivních 50–60 %. Předkládaný přehled sumarizuje současné poznatky o evolokumabu, jeho klinické charakteristice a možnostech využití v léčbě hypercholesterolémie a aterogenního kardiovaskulárního rizika u pacientů s familiární hypercholesterolémií.

**Klíčová slova:** familiární hypercholesterolémie, hypolipidemická terapie, kardiovaskulární riziko, ateroskleróza, evolokumab.

## Evolocumab for the treatment of familial hypercholesterolemia

Familial hypercholesterolaemia (FH) is the most common dominantly inherited monogenic disorder in human beings worldwide. Familial hypercholesterolaemia is caused by mutations in genes encoding key proteins involved in low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) metabolism, which leads to reduced cellular uptake of LDL cholesterol, increased plasma LDL cholesterol concentrations, and premature development of cardiovascular disease. Despite the availability of reliable diagnostic criteria (high LDL-C levels, family history or premature CHD and hypercholesterolemia, cerebral/peripheral vascular disease, and the presence of tendon xanthomata or presence of arcus cornealis before age of 45), FH is underdiagnosed and undertreated worldwide. Moreover, while there are effective treatments available to decrease LDL-C and prevent early-onset heart disease in individuals with FH, because of the high baseline levels of LDL-C, the achievement of target LDL-C levels remains a challenge. In recent years, a number of novel therapies to lower LDL-C levels in FH have been developed, including the monoclonal antibodies against serine protease proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), alirocumab and evolocumab, which have the potential to reduce LDL-C by an additional 50–60 % when prescribed in combination with standard lipid-lowering drugs. This review summarizes the challenges in clinical management of subjects with FH, with a focus on treatment by evolocumab.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, hypolipidemic treatment, cardiovascular risk, atherosclerosis, evolocumab.

## Úvod

Familiární hypercholesterolémie (FH) patří mezi autozomálně kodominantní geneticky

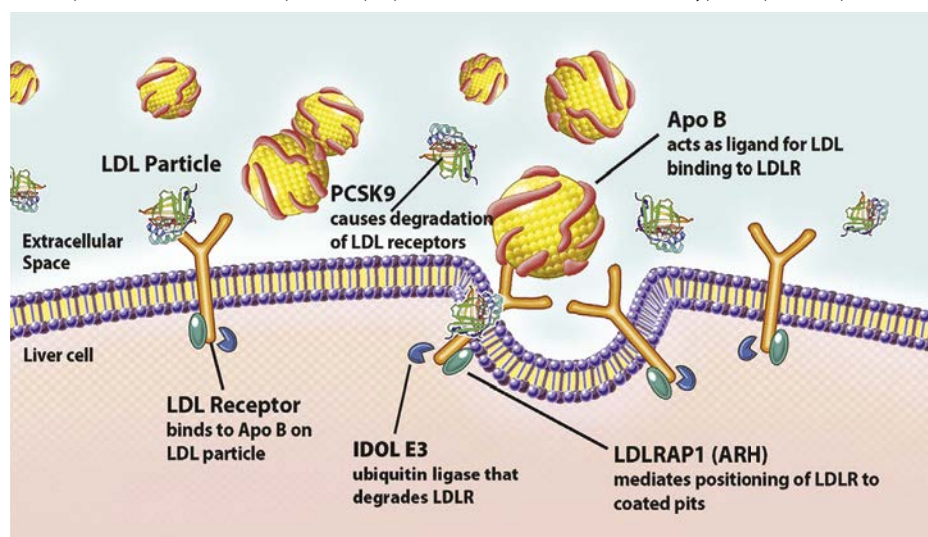
podmíněné poruchy metabolismu lipidů, a je typická významně zvýšenou plazmatickou koncentrací low-density lipoprotein choleste-

rolu (LDL-C) (1, 2). Nejčastěji vzniká v důsledku abnormality genů pro LDL receptor (LDLR) (60–90 %), apoprotein B (2–10 %) a PCSK9

(< 5 %) (1, 3). LDLR je glykoprotein. Je lokalizovaný na povrchu buněk a váže se na částice apolipoproteinu B (apoB) v molekule lipoproteinu LDL během receptorem zprostředkované endocytózy (1). Za běžných okolností jsou LDL částice z plazmy vychytávány buďto prostřednictvím LDLR, nebo nespecifickými mechanismy (4). Specifické vychytávání cestou LDLR je založeno na vazbě apoB na LDLR, následně dochází k internalizaci komplexu receptor-ligand, transportu LDL ligandu do lysozomu, a následně k recyklaci LDLR na povrch buněk. Dostupnost LDLR modulují dva další proteiny – jednak proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9 (PCSK9) a E3 ubiquitin lipáza (5, 6). Efektivita endocytózy LDLR zcela závisí na přítomnosti specifického jaterního chaperonu – LDLR adaptor related protein 1 (LDLRAP1), který zodpovídá za internalizaci komplexu LDLR-LDL (obrázek 1) (7). Tvorba bílkovinné molekuly LDLR je kódována specifickým genem, který je umístěn na chromozomu 19p13 a obsahuje 18 exonů (4). Pacienti s FH mají nejčastěji vyjádřenou mutaci v alele pro LDLR, ale může jít také o mutace v dalších dvou genech – pro apoB a PCSK9, které také ovlivňují plazmatickou clearance LDL a vytvářejí stejný fenotyp (6, 8). Non-LDLR mutace jsou méně častou příčinou HeFH a tvoří < 10 % případů HeFH (1, 9). Bez ohledu na konkrétní typ genetického postižení vede neadekvátní clearance LDL cholesterolu v důsledku zhoršení aktivity LDLR u HeFH (až o 50 %) k hodnotám LDL-C 2–3 vyšším než je průměr v populaci (1, 4) a typická koncentrace LDL-C u neléčených pacientů s HeFH činí 5,2–12,9 mmol/l. U homozygotů FH (HoFH), kteří jsou nositeli mutací na obou alelách, je metabolismus LDLR buď zcela nefunkční, nebo významně narušený (a tvoří 2–30 % reziduální aktivity). V důsledku toho mají HoFH koncentrace LDL-C v plazmě 4–8krát vyšší než je průměr (i v případě jak 12,9 mmol/l) (1, 4).

Prevalence FH v populaci je přibližně 1 : 250 (11, 12), ale podle údajů ze studie EUROASPIRE IV trpí FH až 8 % u pacientů s předčasným infarktem myokardu (13). Je třeba si uvědomit, že u FH je koncentrace LDL-C v důsledku snížené nebo narušené tvorby LDLR zvýšena trvale, již od narození a celoživotní expozice vysokým koncentracím cholesterolu vede k vysokému aterosklerotickému riziku, a akceleruje výskyt kardiovaskulárních onemocnění (KVO) (14, 15), které

**Obr. 1.** Metabolická dráha pro low density lipoprotein receptor (LDLR). Legenda: ApoB – apolipoprotein B; IDOL – inducible degrader of LDL receptor; LDL – low density lipoprotein; LDLRAP1 – LDL receptor adaptor related protein 1; PCSK9 – serine protease proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. Upraveno podle (10)



se v případě HeFH projevuje typicky před 55. rokem u mužů a před 60. rokem u žen. HoFH jsou postiženi KVO, aortální nebo supraaortální stenózou ve velmi mladém věku a bez terapie zmrárají před 20.–30. rokem věku.

FH navíc zůstává často nediagnostikována a tudíž neléčena; odhaduje se, že diagnostikováno je dokonce méně jak 10 % postižených jedinců, a z těch, kteří diagnostikováni jsou, dosáhne cíle LDL-C méně jak 20 % (16). Mimo jiné proto mají pacienti s FH tak vysoké kardiovaskulární riziko. Podle recentních údajů z norského registru mají všichni zemřelí pacienti s FH aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění (17). Další studie dokládají, že přes vysokou proléčenost statiny je prevalence kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s FH 3–8krát vyšší, než u non-FH populace (18, 19). Současná hypolipidemika, zejména statiny nebo jejich kombinace s ezetimibem, mohou snížit LDL-C o 50–60 % a tak významně vylepšit klinickou prognózu pacientů s FH. Je to však dostatečné? Doporučení odborných společností jsou ambiciózní – dosáhnout koncentrace LDL-C pod 2,6 mmol/l, nebo snížit LDL-C alespoň o 50 % (20, 21).

Existuje několik možných příčin, pro které pacienti s FH nedosahují cílových hodnot LDL-C (22, 23), a to neuspokojivá adherence k léčbě, intolerance statinů nebo poddávkování (24–26), avšak nemalou měrou se na tom podílí prostá skutečnost vysoké bazální koncentrace LDL-C, podmíněné genetickým defektem. Tato skupina pacientů s FH vyžaduje proto efektivnější

léčbu. PCSK9 inhibitory (iPCSK9) takovou volbu reprezentují – vedou ke snížení LDL cholesterolu o dalších přibližně 60 % (27).

### PCSK9: patofyziologie a terapeutické využití

V roce 2003 byl ve dvou francouzských rodinách, u kterých byly hodnoty celkového cholesterolu nad 90. percentilem (28), ale přitom zde nebyl prokázán defekt v genech pro LDLR ani apoB, objeven vztah mezi autozomálně dominantní hypercholesterolémií (ADH) a PCSK9 (8, 29). Následně byly popsány dvě gain-of function mutace na lokusu pro PCSK9, které se vyskytovaly u 12,5 % rodin s ADH (8). Vedle genů kódujících LDL-R a apoB je gen pro PCSK9 třetím genem podmiňujícím vznik ADH (30, 31). Zvýšená tvorba PCSK9 vede ke snížení aktivity LDLR a tak ke zvýšení hladiny LDL-C. Snížená tvorba PCSK9 má opačný důsledek – loss-of function mutace vedou ke snížení koncentrace LDL-C a také ke snížení rizika KVO (30, 31, 32).

### Evolokumab v léčbě dyslipidémie u familiární hypercholesterolémie

V posledních letech bylo vyvinuto několik nových hypolipidemických přípravků pro léčbu pacientů s FH, včetně apoB antisense oligonukleotidu – mipomersenu, a inhibitoru microsomal triglyceride transfer proteinu – lomitapide; byly také povoleny k použití regulačními autoritami v USA resp. Evropské unii (33, 34). Nicméně největšího rozmachu dosáhly

**Tab. 1.** Hypolipidemika působící anti-PCSK9 mechanismy. Upraveno podle (37)

| Mechanismus působení | Třída                                                                                                                                                                                                        | Látka                                                                                                                             | Firma                                                                         | Fáze                                                                                 |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Vazba PCSK9          | Humánní monoklonální protilátka<br>Humánní monoklonální protilátka<br>Humanizovaná monoklonální protilátka<br>Humánní monoklonální protilátka<br>Modifikovaný vazebný protein<br>Inhibitor s malou molekulou | Alirokumab (REGN727/SAR236553)<br>Evolokumab (AMG145)<br>Bococizumab (PF-04950615)<br>LY3015014<br>Adnectin (BMS962476)<br>SX-PC9 | Regeneron/Sanofi<br>Amgen<br>Pfizer<br>Eli Lilly<br>BMS/Adnexus<br>Serometrix | Povoleno v USA a EU<br>Povoleno v USA a EU<br>vývoj ukončen<br>2<br>1<br>Preklinická |
| Syntéza PCSK9        | RNA interference                                                                                                                                                                                             | ALN-PCSSc.                                                                                                                        | Alnylam/The Medicines Company                                                 | 1                                                                                    |

postupy, založené na inhibici PCSK9 pomocí monoklonálních protilátek. Pro klinické využití jsou schváleny jak v USA, tak v Evropě dvě plně humánní monoklonální protilátky – alirokumab (původně REGN727/SAR236553) firmy Sanofi (Francie) a Regeneron (USA), a evolokumab (původně AMG145) firmy Amgen (USA). Mezi další humanizované monoklonální protilátky patří bococizumab (RN316/PF-04950615) firmy Pfizer – zde byl ovšem pro nedostatečnou účinnost vlivem tvorby protilátek vývoj zastaven, a LY3015014 firmy Eli Lilly (USA) (35, 36) (tabulka 1).

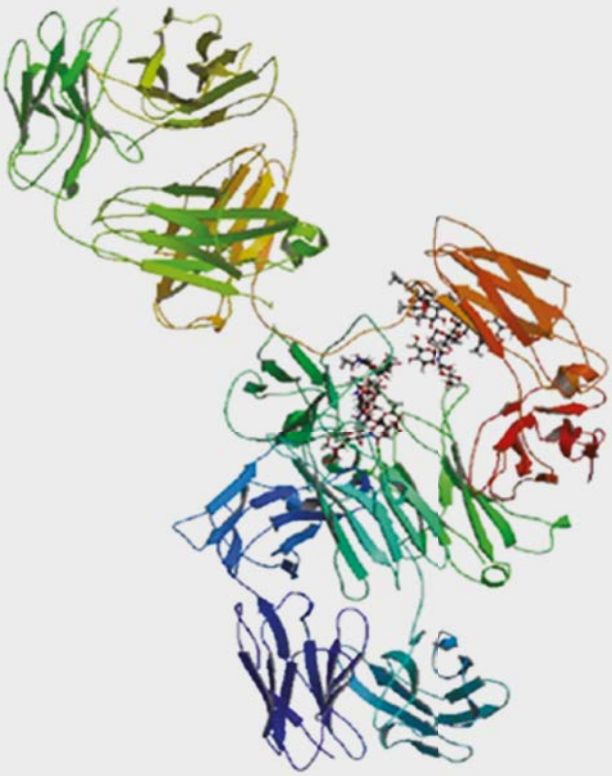
### Evolokumab u FH

Evolokumab je plně humánní IgG2 monoklonální protilátka (obrázek 2).

Bezpečnost a účinnost evolokumabu byla hodnocena v řadě studií v rámci programu PROFICIO (The Program to Reduce LDL-C and CV Outcomes Following Inhibition of PCSK9 in Different Populations) (obrázek 3). Program PROFICIO se skládá z celkem 22 studií, ze kterých je 16 ve fázi 3, celkově je zahrnuto přibližně 30 000 pacientů (39).

RUTHERFORD je multicentrická, dvojité zalepená, randomizovaná a placebem kontrolovaná klinická studie fáze 2 s různou dávkou evolokumabu u pacientů s HeFH (40). Diagnóza FH byla stanovena pomocí kritérií dle Simona a Brooma, zařazování byli pacienti s LDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l, léčení statinem, a buď s ezetimibem, nebo bez něho (n = 168). Evolokumab byl randomizovaně podáván s.c. v dávce 350 mg nebo 420 mg oproti placebu, každé 4 týdny. Po 12 týdnech léčby došlo při léčbě evolokumabem v dávkách 350 mg a 420 mg ke snížení LDL-C o 43 % resp. 55 %, ve skupině léčené placebem bylo zaznamenáno zvýšení o 1 % (p < 0,001 pro obě dávky evolokumabu). U více jak 95 % pacientů léčených evolokumabem se snížil LDL-C o alespoň 15 %, a u 52 % léčených bylo snížení o 50 % a více. Celkem 4 pacienti,

**Obr. 2.** Evolokumab. Upraveno podle (38)

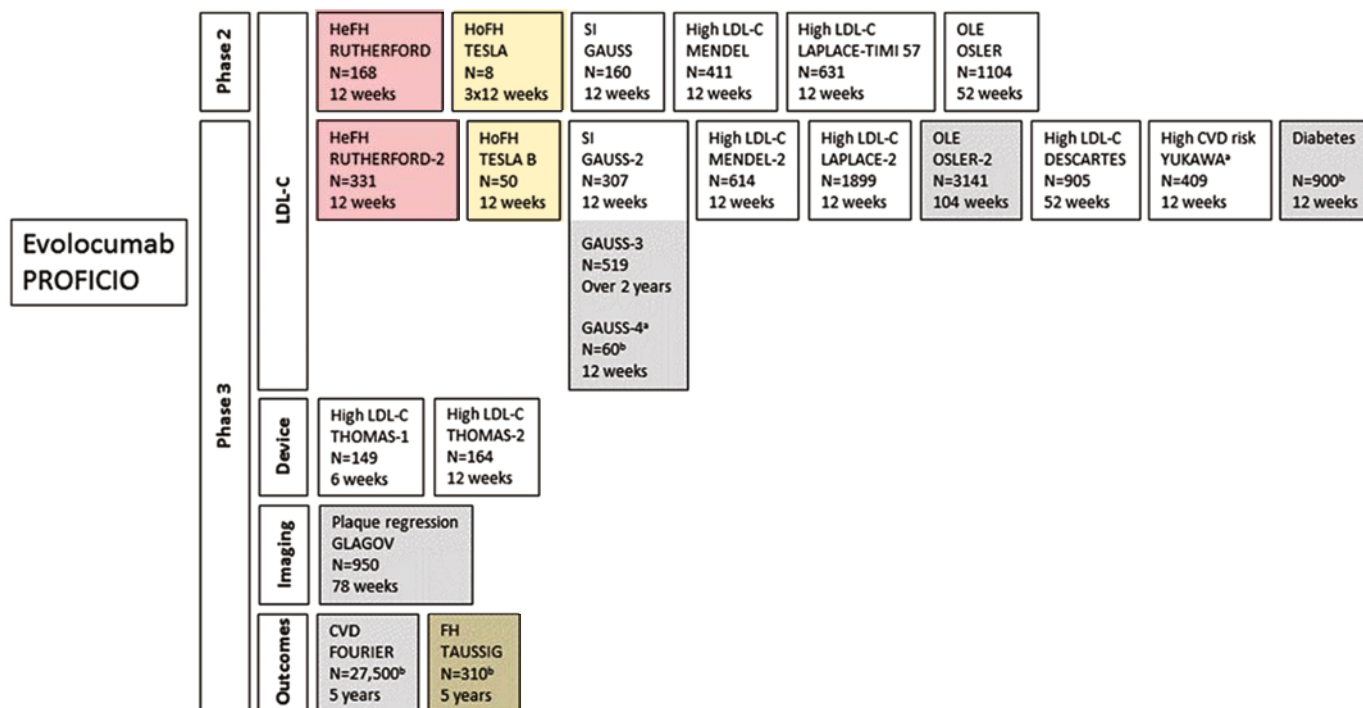
|                                                                                                                        |                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Firemní název                                                                                                          | Repatha                                                                                                                                                                   |
| Typ                                                                                                                    | plně humánní IgG2 monoklonální protilátka                                                                                                                                 |
| Firma                                                                                                                  | Amgen                                                                                                                                                                     |
| Struktura proteinu                                                                                                     |                                                                                        |
| Indikace                                                                                                               | Terapie heterozygotní/homozygotní familiární hypercholesterolémie nebo aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění u pacientů na maximálně tolerované léčbě statinem |
| Farmakologie                                                                                                           | Evolokumab se váže na katalytická místa molekuly PCSK9 v blízkosti vazebného místa pro LDL receptor a výsledkem je inhibice vazby mezi PCSK9 a LDL receptorem             |
| Způsob podání                                                                                                          | Subkutánní injekce                                                                                                                                                        |
| Chemický vzorec proteinu                                                                                               | C6242H9648N1668O1996S56                                                                                                                                                   |
| Poločas                                                                                                                | 11–17 dní                                                                                                                                                                 |
| Legenda: IgG2 – Immunoglobulin G2, PCSK9 – Proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9, LDL – Low-density lipoprotein |                                                                                                                                                                           |

kterým byl podáván evolokumab 350 mg, a 1 pacient s dávkou evolokumabu 420 mg, na léčbu málo reagovali a snížení LDL-C za 12 týdnů léčby bylo < 15 %. Mezi tři nejčastější nežádoucí účinky patří lokální bolest v místě vpichu injekcí (7,3 % resp. 3,6 % při léčbě evolokumabem 350 mg resp. 420 mg), bolest hlavy (5,5 % a 1,8 %)

a pocity pálení kůže (1,8 % a 3,6 %). Tři pacienti (po jednom v každé skupině) měli takové nežádoucí účinky, které vedly k přerušení účasti ve studii. U třech pacientů došlo ke zvýšení CK (creatine phosphokinase) > 5násobek horního limitu a u dvou pacientů se zvýšily transaminázy > 3násobek horního limitu.

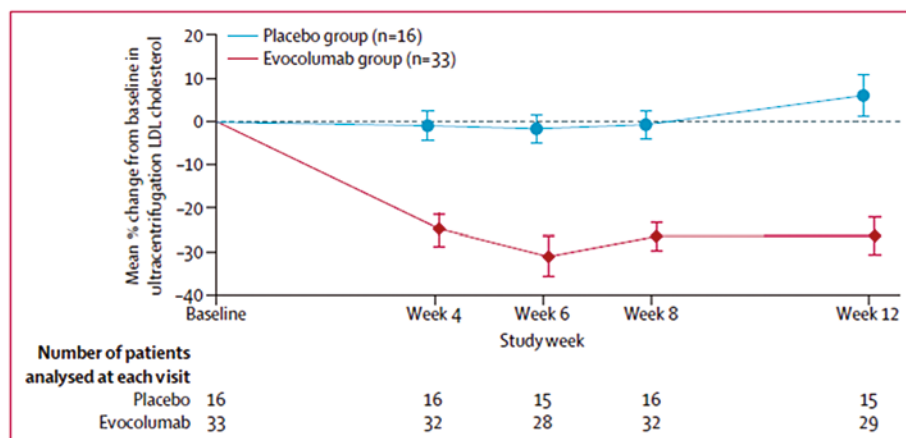
**Obr. 3.** Evolokumab v rámci programu PROFICIO. Upraveno podle (37).

Červeně jsou označeny studie s HeFH, žlutě studie s HoFH, šedě probíhající nebo plánované studie. Legenda: CVD – cardiovascular disease; FH – familial hypercholesterolemia; HeFH – heterozygous FH; HoFH – homozygous FH; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; OLE – open-label extension; SI – statin intolerance. a – japonská populace, b – předpokládané zařazení. Pozn.: studie FOURIER již byla ukončena



Evolokumab byl dále podáván ve studii fáze 3 RUTHERFORD-2. Bylo zde zařazeno 331 pacientů s HeFH, kteří byli randomizovaně léčeni evolokumabem 140 mg dvakrát měsíčně, 420 mg jedenkrát měsíčně, nebo placebem dvakrát měsíčně či jedenkrát měsíčně (41). Po 12 týdnech došlo při léčbě evolokumabem ke snížení LDL-C o přibližně 60 % ve srovnání s placebem a kontrolami. Evolokumab byl velmi dobře tolerován, výskyt nežádoucích účinků byl nízký a podobný při léčbě evolokumabem a placebem.

Ve studii TESLA, kde byl evolokumab podáván pacientům s HoFH, došlo ke snížení LDL-C proti placebo o 30,9 % ( $p < 0,0001$ ), a nebyl zaznamenán žádný výskyt závažných nežádoucích účinků (42). Jednalo se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii fáze 3, která byla realizována v 17 zemích Severní Ameriky, Evropy, Středního Východu a jižní Afriky. Zařazeno bylo celkem 50 pacientů (starších  $\geq 12$  let) s homozygotní familiární hypercholesterolémií, na stabilní léčbě hypolipidemiky alespoň 4 týdny. Podstatné je, že nebyli léčeni lipoproteinovou aferézou. Pacienti byli randomizovaně v poměru 2:1 léčeni subkutánními injekcemi evolokumabu v dávce 420 mg nebo placebem jednou za 4 týdny po

**Obr. 4.** Evolokumab po 12 týdnech léčby ve srovnání s placebem u HoFH signifikantně snížil ultracentrifugací stanovené hodnoty LDL cholesterolu. Upraveno podle (42)

dobu 12 týdnů. Randomizační stratifikace byla provedena podle hodnot LDL cholesterolu při zařazení ( $< 11$  mmol/l nebo  $\geq 11$  mmol/l). Ani pacienti, ani lékaři neznali průběžné hodnoty lipidogramu během studie. Z celkem 50 vhodných adeptů do studie postoupilo a dokončilo ji celkem 49 pacientů (16 ve skupině s placebem a 33 ve skupině s evolokumabem). Evolokumab po 12 týdnech léčby ve srovnání s placebem signifikantně snížil ultracentrifugací stanovené hodnoty LDL cholesterolu o 30,9 % (95 % CI 43,9–18,0 %;  $p < 0,001$ ) (obrázek 4). Nežádoucí účinky se projeví u 10 (63 %) ze 16 pacientů ve

skupině s placebem a u 12 (36 %) ze 33 ve skupině s evolokumabem. Nebyly zaznamenány žádné závažné klinické ani laboratorní nežádoucí účinky, ani nebyly detekovány protilátky proti evolokumabu.

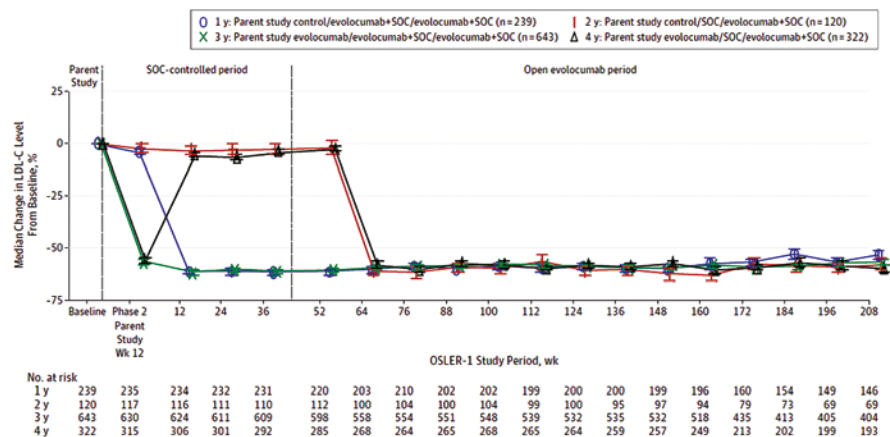
Další údaje o účinnosti a bezpečnosti léčby evolokumabem u pacientů s familiární hypercholesterolémií byla hodnocena ve studiích OSLER, kam byli také zařazeni pacienti s FH – zejména ze studie RUTHERFORD. Letos byly publikovány také souhrnné výsledky po dalších čtyřech letech léčby evolokumabem v rámci open-label extenze této studie (43).

Jedná se o dosud nejdelší hodnocené období při léčbě inhibitory PCSK9 (obrázek 5). Celkem 79 % pacientů nadále pokračovalo v léčbě evolokumabem i po průměrné době 44 měsíců. Věk pacientů byl průměrně 57,1 ± 11,6 let, 52,9 % pacientů bylo ženského pohlaví, medián hodnoty LDL-C byl 3,44 mol/l. Po 52 týdnech léčby snížil evolokumab podávaný nad rámec standardní hypolipidemické léčby LDL-C o 61 % (95 % CI -63 % až -60 %) vs. 2 % (95 % CI -5 % až -0,2 %) při standardní hypolipidemické léčbě ( $P < 0,001$ ). Při hodnocení za 2, 3 a 4 roky follow-up se hodnoty LDL-C snížily v mediánu o 59 % (95 % CI, -60 % až -57 %), 59 % (95 % CI, -61 % až -58 %), a o 57 % (95 % CI, -59 % až -55 %) oproti výchozím hodnotám. U pacientů, kteří užívali po celé sledované období konstantní dávku statinu, činilo za 208 týdnů snížení LDL-C hodnotu 580 %. Nebyly detekovány žádné neutralizující protilátky proti evolokumabu. Roční incidence nových případů diabetu byla po adjustaci 4 % ve skupině léčené standardními hypolipidemiky, ale pouze 2,8 % při léčbě evolokumabem plus standardní hypolipidemická terapie. Výskyt neurokognitivních příhod činil 0 % (standardní hypolipidemická terapie) a 0,4 % (evolokumab plus standardní hypolipidemická terapie). K posouzení potenciálního nežádoucí vlivu evolokumabu na změny neurokognice probíhá nyní studie EBBINGHAUS (ClinicalTrials.gov number NCT02207634).

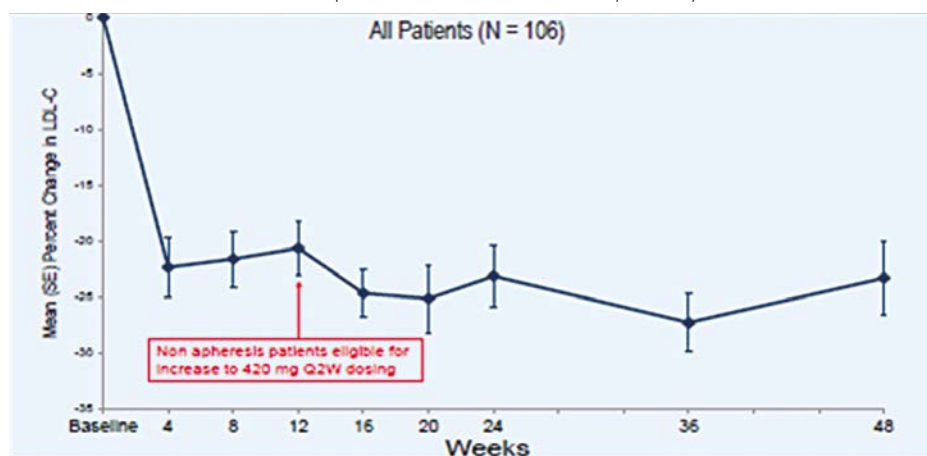
### Evolokumab, familiární hypercholesterolémie a lipoproteinová aferéza

Lipoproteinová aferéza (LA) představuje jeden z možných způsobů léčby pacientů se závažnou hypercholesterolémií – zejména homozygotů familiární hypercholesterolémie nebo těžkých případů s heterozygotní familiární hypercholesterolémií. Patří mezi extrakorporální eliminační metodiky. Lipoproteinová aferéza v kombinaci s vyššími dávkami statinů a ezetimibem představuje v současnosti nejúčinnější způsob léčby homozygotů a statin-refrakterních heterozygotů familiární hypercholesterolémie. Kombinace LA s novými léčivými typy evolokumabu je slibná, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolémie mezi jednotlivými aferézami. Princip léčby pomocí lipoproteinové aferézy spočívá v selektivním odstranění lipopro-

**Obr. 5.** Vliv evolokumabu na LDL-cholesterol po 4 letech léčby. Upraveno podle (42)



**Obr. 6.** Změna LDL cholesterolémie při léčbě evolokumabem a LA. Upraveno podle (46)



teinů obsahujících apolipoprotein B z plazmy, čímž dojde ke snížení LDL cholesterolu o 70 % až 80 %. Snížení je ovšem přechodné, je následováno rychlým procesem reboundu a koncentrace LDL cholesterolu se navrácí na původní hodnoty do dvou týdnů. Proto je pro tyto pacienty nesmírně důležité pokud možno co nejvíce zabránit reboundu LDL-cholesterolu mezi jednotlivými aferézami. Kombinace lipoproteinové aferézy s inhibitory PCSK9 může nejenom dále zlepšit kompenzaci hypercholesterolémie, ale také prodloužit interval mezi aferézami či dokonce odpojení od aferézy. Vliv inhibice PCSK9 je závislý na reziduální aktivitě LDLR, proto inhibitory PCSK9 nelze použít u HoFH pacientů se dvěma geny pro LDLR s nulovou aktivitou.

Stein a spol. (44) podával monoklonální protilátku evolokumab v otevřené multicentrické studii homozygotům FH. Osm pacientů bylo receptor-negativních nebo receptor-defektních, byli léčeni stabilní hypolipidemickou konvenční léčbou a aditivně také 420 mg evolokumabu subkutánně každé 4 týdny po ≥ 12 týdnů, a poté 420 mg každé 2 týdny následu-

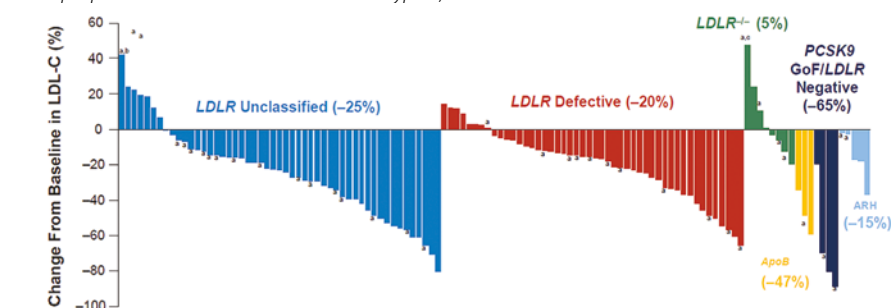
jících 12 týdnů. Ti pacienti, kteří byli léčeni LA, v léčbě pokračovali. Při výše uvedené léčbě došlo k poklesu LDL cholesterolu u šesti LDL receptor-defektních pacientů o 19,3 resp. 26,3 % při podávání injekcí evolokumabu po 4 resp. 2 týdnech. Evolokumab neměl žádný prokazatelný účinek u dvou receptor-negativních pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky byly infekce horních cest dýchacích, chřipka, gastroenteritida a nasofaryngitida. U homozygotů FH 5 ze 34 pacientů (15 %) buďto ukončilo, nebo snížilo frekvenci LA (2 pacienti, tj. 6 %, ukončili léčbu LA a 3 pacienti, tj. 9 %, snížili frekvenci léčby z 1x za dva týdny na 1x za měsíc. U skupiny pacientů s těžkou FH 5 ze 16 pacientů (31 %) buďto ukončilo, nebo snížilo frekvenci LA (4 pacienti, tj. 25 %, ukončili léčbu LA a 1 pacient tj. 6 % snížil frekvenci léčby z 1x za dva týdny na 1x za měsíc. Je třeba v tomto kontextu také poznamenat, že léčba LA také sama o sobě vede ke snížení plazmatických koncentrací PCSK9, i bez léčby inhibitory PCSK9 (45), takže při souběžné léčbě LA a inhibitory PCSK9 dochází k sumaci účinků léčby.

Léčbu evolokumabem u pacientů s familiární (homozygoti i heterozygoti) FH při současné léčbě pomocí LA dále hodnotí probíhající otevřená multicentrická studie TAUSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders) (46–48). Studie se účastní i pacienti s HoFH z našeho pracoviště ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. Léčba je podávána pacientům v dávce 420 mg evolokumabu každé dva týdny, injekce jsou aplikovány s. c. po každé aferéze. Výsledky studie budou známy cca roku 2020. Při léčbě evolokumabem bylo zaznamenáno snížení LDL cholesterolu o 23 % resp. o 1,8 mmol/l za 24 a 48 týdnů léčby (obrázky 6, 7).

Snížení LDL-C bylo při léčbě evolokumabem variabilní a záviselo na genotypu: 6 % pacientů mělo mutace v genu pro ApoB nebo gain-of-function mutace v genu pro PCSK9, a došlo u nich ke snížení LDL-C o 53 % resp. 51 %. Celkem 7 % pacientů mělo 2 LDLR negativní mutace, u nich nedošlo k žádnému snížení LDL-C (obrázek 7).

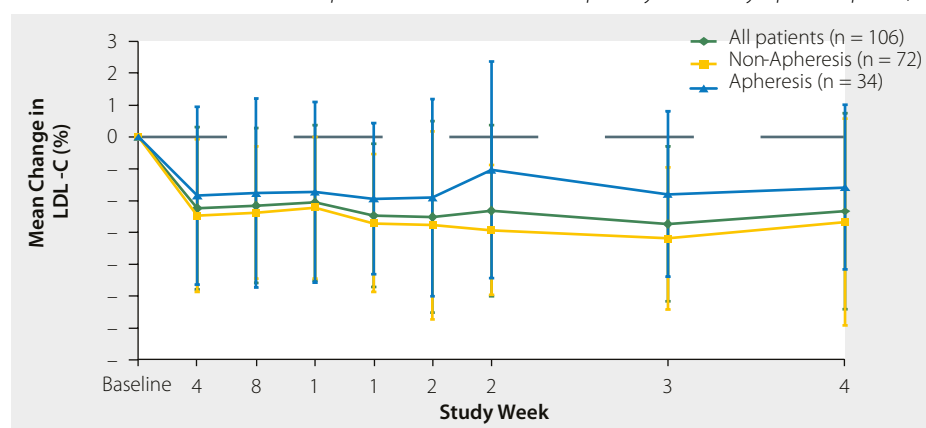
Průběžná data studie TAUSIG byla nově publikována v letošním roce (48). Pacienti jsou nyní léčeni v 35 centrech v 17 zemích. Do průběžné letošní analýzy bylo zařazeno 106 pacientů, ze kterých je 34 léčeno aferézou od počátku studie, 14 pacientů je mladších 18 let. První pacient byl do souboru zařazen v červnu roku 2012, a analýza byla vypočítána k srpnu roku 2015; průměrná doba sledování činila 1,7 roku (SD 0,63). LDL cholesterol se po 12 týdnech léčby snížil o 20,6 % (SD 24,4; průměrné absolutní snížení 1,50 mmol/l [SD 1,92]); snížení přetrvávalo bez změn i po 48 týdnech léčby (obrázek 8). Celkem u 47 ze 72 pacientů, kteří nejsou léčeni aferézou od počátku studie, bylo nutné zvýšit dávkování 420 mg evolokumabu na jednou za dva týdny. Změna vedla k dalšímu snížení LDL cholesterolu o 8,3 % (SD 13,0; průměrné absolutní snížení 0,77 mmol/l,  $p = 0,0001$ ). V post-hoc analýze bylo průměrné snížení LDL cholesterolu u pacientů léčených aferézou signifikantně vyšší za 12 týdnů ( $p = 0,0012$ ) i 48 týdnů ( $p = 0,0032$ ). Navíc došlo ke snížení lipoproteinu (a) (medián -7,7 % [IQR -21,6 až 6,8]) za 12 týdnů ( $p = 0,0015$ ), s dalším aditivním snížením za 48 týdnů (-11,9 % [-28,0 až 0,0];  $p < 0,0001$ ). HDL cholesterol se zvýšil v průměru o 7,6 % (SD 18,1) 12. týden ( $p < 0,0001$ )

**Obr. 7.** Individuální změna LDL cholesterolémie při léčbě evolokumabem a LA – v závislosti na genotypu. Upraveno podle (48). Legenda: a – Apheresis patient; b – Patient missed apheresis before week 12 blood draw due to snowstorm; c – Week 12 immediately after vacation; dietary indiscretion suspected. ApoB – apolipoprotein B; ARH – autosomal recessive hypercholesterolemia; GoF – gain-of-function; HoFH – homozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; LDLR – low-density lipoprotein receptor; PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; SD – standard deviation



Mean change in LDL-C is shown in parentheses after each genetic abnormality category.

**Obr. 8.** Změna LDL cholesterolémie při léčbě evolokumabem a LA po 48 týdnech léčby. Upraveno podle (48)



a o 7,6 % (SD 20,6) 48. týden ( $p = 0,0007$ ). Léčbu evolokumabem pacienti snášeli dobře; 82 (77 %) pacientů mělo nějaké nežádoucí účinky, které ale byly nevýznamné. Nejčastěji šlo o nasopharyngitidu (14 pacientů [13 %]), chřipku (13 [12 %]), bolest hlavy (11 [10 %]) a infekce horních dýchacích cest (11 [10 %]). Závažné nežádoucí účinky se projevíly u 18 (17 %) pacientů, jednalo se o kardiovaskulární příhody (4 pacienti [4 %]). Nedošlo k žádnému úmrtí, i přes to, že se jednalo o populaci s vysokým rizikem, vyskytly se pouze čtyři výše zmíněné kardiovaskulární příhody, jedna (3 %) u pacienta léčeného aferézou, a tři (4 %) u pacientů bez léčby aferézou.

## Závěr

Reálná léčebná praxe hypercholesterolemie u pacientů s familiární hypercholesterolemií do nedávné doby významně zaostávala za recentními doporučeními pro léčbu a prevenci kardiovaskulárních aterosklerotických onemocnění. Má to mnoho příčin, mezi které patří zejména nedostatečná efektivita

současných hypolipidemik, problematická tolerance či compliance léčených pacientů. Inhibice PCSK9 evolokumabem představuje důležitý pokrok v klinické léčbě hypercholesterolemie, zejména pro ty nejvíce rizikové pacienty – a těmi pacienti s familiární hypercholesterolemií zcela jistě jsou. Dává nové léčebné možnosti také pro ty pacienty, kteří vykazují subterapeutickou odpověď na maximálně tolerovanou dávku statinu, nebo kteří dostupnou hypolipidemickou léčbu netolerují. Rozsáhlé údaje z klinických studií a v posledním období z reálné klinické praxe prokázaly, že monoklonální protilátky proti PCSK9 nabízejí účinnou a bezpečnou variantu v léčbě těch pacientů, kteří nedosahují cílové hodnoty LDL-C a non-HDL-C tak, jak to často řešíme u pacientů s homozygotní nebo heterozygotní familiární hypercholesterolemií.

## Poděkování

Práce byla podporována výzkumnými projekty AZV ČR č. 17-28882A, 17-29241A, Progres Q40 LF UK Hradec Králové.

## LITERATURA

1. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment, *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1795–1803.
2. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia, in: C. Scriver, A. Beaudet, W. Sly, D. Valle (Eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, New York, NY, 2001, pp. 2863–2913.
3. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia – epidemiology, diagnosis, and screening. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 482.
4. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis, *Science* 1986; 232: 34–47.
5. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver, *J Biol Chem* 2004; 279: 50630–50638.
6. Sorrentino V, Zelcer N. Post-transcriptional regulation of lipoprotein receptors by the E3-ubiquitin ligase inducible degrader of the low-density lipoprotein receptor, *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 213–219.
7. Garcia CK, Wilund K, Arca M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001; 292: 1394–1398.
8. Abifadel M, Varlet M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154–156.
9. Soumar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–225.
10. Arca M. Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis* 2017; 256: 134–145.
11. Wald DS, Bestwick JP, Morfitt JK, et al. Childparent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med* 2016; 375: 1628–1637.
12. De Ferranti SD, Rodday AM, Mendelson MM, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia in the 1999 to 2012 United States national health and nutrition examination surveys (NHANES). *Circulation* 2016; 133: 1067–1072.
13. De Backer G, Besseling J, Chapman J, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: an analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. *Atherosclerosis* 2015; 241: 169–175.
14. Wong B, Kruse G, Kutikova L, et al. Cardiovascular disease risk associated with familial hypercholesterolemia: a systematic review of the literature. *Clin Ther* 2016; 38: 1696–1709.
15. Béliard S, Miller A, Carreau V, et al. The very high cardiovascular risk in heterozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 734 French patients. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1129–1136.
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia 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: 3478–3490a.
17. Krogh HW, Mundal L, Holven KB, Retterstøl K. Patients with familial hypercholesterolaemia are characterized by presence of cardiovascular disease at the time of death. *Eur Heart J* 2015; 37: 1398–1405.
18. Perak AM, Ning H, De Ferranti SD, et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. *Circulation* 2016; 134: 9–19.
19. De Isla LP, Alfonso R, Mata N, et al. Coronary heart disease, peripheral arterial disease, and stroke in familial hypercholesterolaemia: insights from the SAFEHEART registry (Spanish familial hypercholesterolaemia cohort study). *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2016; 36: 2004–2010.
20. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–2381.
21. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
22. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016; 37: 1373–1379.
23. Perez De Isla L, Alonso R, et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up, *J. Am. Coll. Cardiol* 2016; 67: 1278–1285.
24. Masana L, Lennep JRV. Dose wisely! How lipid-lowering undertreatment can lead to overtreatment. *Atherosclerosis* 2016; 255: 126–127.
25. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients, *Atherosclerosis* 2016; 255: 200–209.
26. Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Extent of undertreatment and overtreatment with cholesterol-lowering therapy according to European guidelines in 92,348 Danes without ischemic cardiovascular disease and diabetes in 2004–2014. *Atherosclerosis* 2017; 257: 9–15.
27. Gouni-Berthold I, Descamps OS, et al. Systematic review of published Phase 3 data on anti-PCSK9 monoclonal antibodies in patients with hypercholesterolaemia. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1412–1443.
28. Marais AD, Kim JB, Wasserman SM, Lambert G. PCSK9 inhibition in LDL cholesterol reduction: genetics and therapeutic implications of very low plasma lipoprotein levels. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 58–66.
29. Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 310.
30. Lambert G, Sjouke B, Choque B, Kastelein JJP, Hovingh GK. The PCSK9 decade. *J Lipid Res* 2012; 53: 2515–2524.
31. Farnier M. PCSK9 inhibitors. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 251–258.
32. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272.
33. Farnier M. Future lipid-altering therapeutic options targeting residual cardiovascular risk, *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 65.
34. Vogt A. The genetics of familial hypercholesterolemia and emerging therapies. *Appl Clin Genet* 2015; 8: 27–36.
35. Huynh K. Dyslipidaemia: evolucumab lowers LDL cholesterol. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 687.
36. Roth EM, Diller P. Alirocumab for hyperlipidemia: physiology of PCSK9 inhibition, pharmacodynamics and Phase I and II clinical trial results of a PCSK9 monoclonal antibody. *Future Cardiol* 2014; 10: 183–199.
37. Ito MK, Santos RD. PCSK9 Inhibition With Monoclonal Antibodies: Modern Management of Hypercholesterolemia. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 7–32.
38. <http://www.drugbank.ca/drugs/DB09303>
39. Arca M. Old challenges and new opportunities in the clinical management of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH): The promises of PCSK9 inhibitors. *Atherosclerosis* 2017; 256: 134–145.
40. Raal FJ, 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; 126: 2408–2417.
41. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolucumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331–340.
42. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolucumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341–350.
43. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Efficacy, Persistence, and Safety of Evolocumab Treatment of Hypercholesterolemia Results Up to 4 Years From the Open-Label OSLER-1 Extension Study. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 598–607.
44. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2013; 128: 2113–2120.
45. Tavori H, Giunzioni I, Linton MF, Fazio S. Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res* 2013; 113: 1290–1295.
46. Bruckert E, Blaha V, Stein EA, et al. Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Patients with Genetic LDL Disorders (TAUSSIG): Efficacy and Safety in Patients with Familial Hypercholesterolemia Receiving Lipid Apheresis. *Circulation* 2014; 130: A17016.
47. Stein EA, Sampietro T, Santos R, et al. Long-Term Treatment With Evolocumab Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients: Results From the Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders (TAUSSIG). *Atherosclerosis* 2016; (252): e232.
48. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolucumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 280–290.