

Léčba hypercholesterolemie inhibitory PCSK9

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

Proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) je důležitou bílkovinou v metabolismu LDL cholesterolu (LDL-C). Má zásadní význam v procesu degradace LDL receptoru. Řada experimentálních studií in vitro i klinických studií in vivo z posledních let významně přispěla k objasnění úlohy PCSK9 v humánní biologii a patologii. Ačkoliv byl význam PCSK9 objeven relativně nedávno – teprve v roce 2003, představuje inhibice PCSK9 zcela nový terapeutický prostředek v léčbě zvýšených koncentrací LDL-C. Dostupná data z klinických studií prokazují, že PCSK9 inhibitory představují novou a slibnou léčebnou modalitu v léčbě dyslipidemií a s ní asociovaných kardiovaskulárních onemocnění.

Klíčová slova: cholesterol, farmakoterapie, metabolismus LDL cholesterolu, proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9.

The treatment of hypercholesterolemia by PCSK9 inhibitors

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) is a crucial protein in LDL cholesterol (LDL-C) metabolism because of its pivotal role in the degradation of the LDL receptor. In recent years, both in vitro and in vivo studies have greatly supplemented our understanding of the role of PCSK9 in human biology. As PCSK9 has emerged as a novel target for LDL-C lowering therapy, being discovered in 2003, recent developments in inhibition of PCSK9 are reviewed. Initial data from investigations of PCSK9 inhibition in humans are promising and indicate that PCSK9 inhibition may be a viable new therapeutic option for the treatment of dyslipidemia and associated cardiovascular diseases.

Key words: cholesterol, drug therapy, LDL cholesterol metabolism, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Interní Med. 2014; 16(5): 179–183

Úvod

Zvýšené koncentrace LDL-cholesterolu jsou zásadním patogenetickým faktorem aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Klasická či nově vyvíjená hypolipidemika, cílená na ovlivnění LDL-cholesterolemie ať již v monoterapii či v synergicky působících kombinacích, představují jednu z rychle se vyvíjejících oblastí farmakoterapie aterosklerózy. Příčinou zvýšení LDL-cholesterolemie je řada onemocnění. Závažnou formou jsou geneticky podmíněná onemocnění, charakterizovaná výrazným zvýšením LDL cholesterolu a předčasným výskytem kardiovaskulárních onemocnění. Jedinci, postižení geneticky podmíněnou hypercholesterolemií, mají od narození zvýšené sérové koncentrace cholesterolu a od časného dětství tak dochází k jeho ukládání ve stěnách tepen a k rozvoji aterosklerózy. S tím je spojeno vysoké riziko předčasné klinické manifestace aterosklerózy v podobě ischemické kardiovaskulární příhody, která až v 1/3 případů končí fatálně (1).

Geneticky podmíněné hypercholesterolemie se vyskytují jako autozomálně dominantní (autosomal dominant hypercholesterolemia – ADH) a autozomálně recesivní (autosomal recessive hypercholesterolemia – ARH). ADH představuje heterogenní skupinu onemocnění. Nejčastější formou je klasická familiární hypercholesterolemie (FH). FH je způsobena mutací v genu, který kóduje tvorbu LDL receptoru. Je

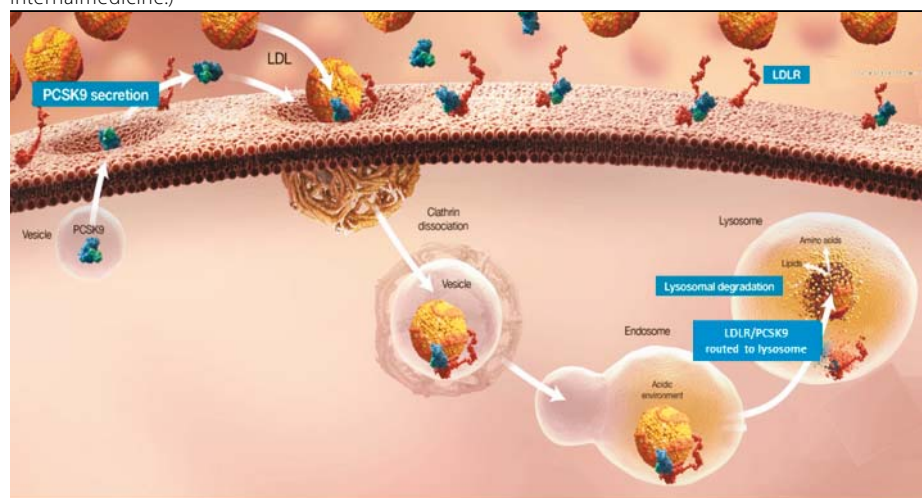
charakterizována selektivním zvýšením LDL-cholesterolu v plazmě, vznikem šlachových a kožních xantomů, arcus lipoides corneae (šlachové a kožní xantomy a arcus lipoides corneae se manifestují vzácně, jen u několika málo % postižených) a předčasnou a progresivní aterosklerózou s výskytem kardiovaskulárních onemocnění a mortalitou. Druhou formou ADH, která je odpovědná za 5–10% případů s FH, je familiární defekt apo B-100 (FDB), způsobený mutací genu pro apolipoprotein B, který je ligan-

dem pro LDL receptor. Třetí typ geneticky podmíněné mutace, vyvolávající ADH, byl objeven relativně nedávno – teprve v roce 2003, a jedná se o mutaci genu pro proprotein konvertázu subtilisin kexin-9 (PCSK9) (2).

PCSK9: původ, význam

PCSK9 je bílkovina, která se účastní intracelulární a extracelulární regulace exprese LDL receptoru. Jedná se o proteázu, která je přítomná v řadě tkání (játra, střeva, ledviny, nervový

Obrázek 1. Mechanizmy účinku PCSK9 v buňce (Upraveno podle <http://www.medscape.org/internalmedicine/>)

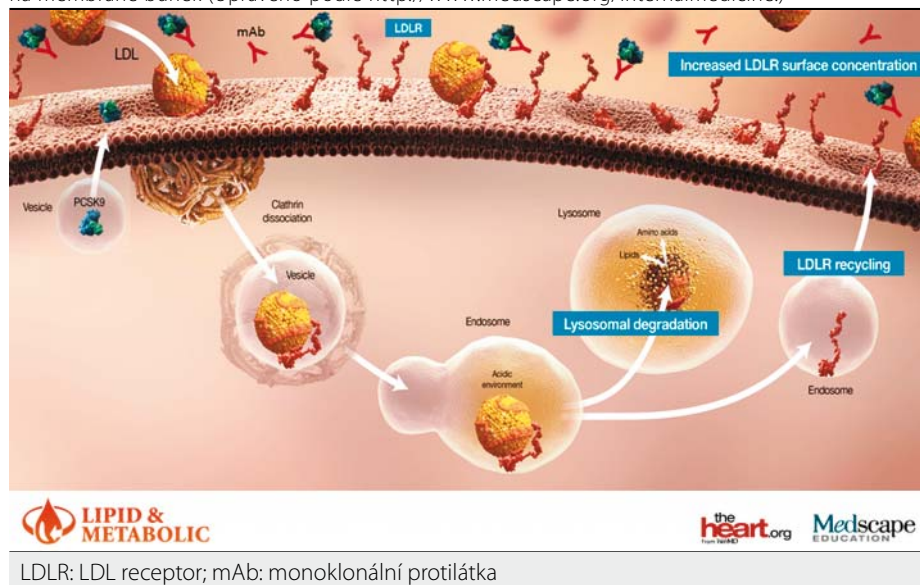


LIPID & METABOLIC

the heart.org Medscape EDUCATION

LDLR: LDL receptor

Obrázek 2. Vliv monoklonálních protilátek proti cirkulujícímu PCSK9 na koncentraci LDL-receptorů na membráně buněk (Upraveno podle <http://www.medscape.org/internalmedicine>.)



systém), predominantně v játrech (3). PCSK9 se váže na LDL receptor na buněčném povrchu a podporuje intracelulární degradaci LDL receptoru (4–6). V současné době je známo již přes 70 variant mutací v genu pro PCSK9. Tzv. gain-of-function mutace v genu pro PCSK9 vyvolává hypercholesterolemii (7). Další typ mutace v genu pro PCSK9 je spojena naopak s hypocholesterolemií a se sníženým výskytem KVO, a jedná se o tzv. loss-of-function mutaci (8).

PCSK9 snižuje počet LDL receptorů na povrchu buněk (9). Strukturu PCSK9 tvoří signální peptid – prodoména, katalytická doména a C-terminální doména. Funkčně se jedná o chaperon (tj. protein, který kontroluje a zabezpečuje správnou prostorovou strukturu proteinů a brání vzniku nesprávných vazeb). Na povrchu buňky PCSK9 interaguje s EGF (epidermal growth factor) doménou LDL-receptoru. Komplex PCSK9/LDL-receptor je internalizován v endozomu, a afinitu mezi LDL-receptorem a PCSK9 oslabuje pokles pH. Interakce PCSK9/LDL receptor brání po endocytóze otevření konformace LDL receptoru. Tím pádem nemůže dojít k normální recyklaci a uvolnění zpět k plazmatické membráně, naopak dochází k degradaci LDL receptoru v lysozomech (10) (obrázek 1).

Statinový paradox

Tvorba jak PCSK9, tak LDL receptoru je řízena na úrovni transkripce intracelulárním koncentrací cholesterolu prostřednictvím proteinu SREBP2 (sterol-responsive element binding protein 2). Z klinického pohledu je významným zjištěním, že léčba statiny zvyšuje koncentraci PCSK9 v plazmě jak v experimentu

na zvířeti (11), tak v humánní medicíně (12–14). Naopak inhibice PCSK9 zesiluje hypolipidemický účinek statinů. Při léčbě 40 mg atorvastatinu denně došlo u pacientů s dyslipidemií ke zvýšení koncentrace PCSK9 v cirkulaci o 34 % (12) a u normolipidemických subjektů při léčbě 80 mg atorvastatinu denně o 47 % (13). Denní dávka 20 mg rosuvastatinu ve studii JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) zvýšila plazmatické koncentrace PCSK9 u mužů o 28 % a u žen o 35 % (14). Konkomitantní upregulace PCSK9 i LDL receptoru má velký klinický význam. Inhibice PCSK9 může významně potencovat LDL-cholesterol snižující účinek statinů, a tím synergicky posílit vliv statinů na další snížení LDL-cholesterolu a s tím spojeného rizika KVO.

INHIBICE PCSK9: léčebné využití

K inhibici PCSK9 lze u pacientů s hypercholesterolemií použít řadu postupů, které vedou ke snížení LDL-cholesterolemie. Mezi nejčastěji uváděné patří tzv. malé molekuly (blokuji PCSK9 intracelulárně), metoda interference s mRNA (blok produkce PCSK9), anti sense technologie (zásah do exprese genů), a dále mimetické peptidy (napodobují EGFA doménu LDL receptoru a interagují s PCSK9, nebo které napodobují C-terminální doménu PCSK9) (15). Nicméně klinicky zdaleka nejrozvinutější a nejslibnější strategii představují monoklonální protilátky, které jsou zaměřené proti cirkulujícímu PCSK9, a zvyšují tak koncentraci LDL-receptorů na membráně buněk (obrázek 2). Podle přehledného sdělení v časopisu Molecular antibodies (16)

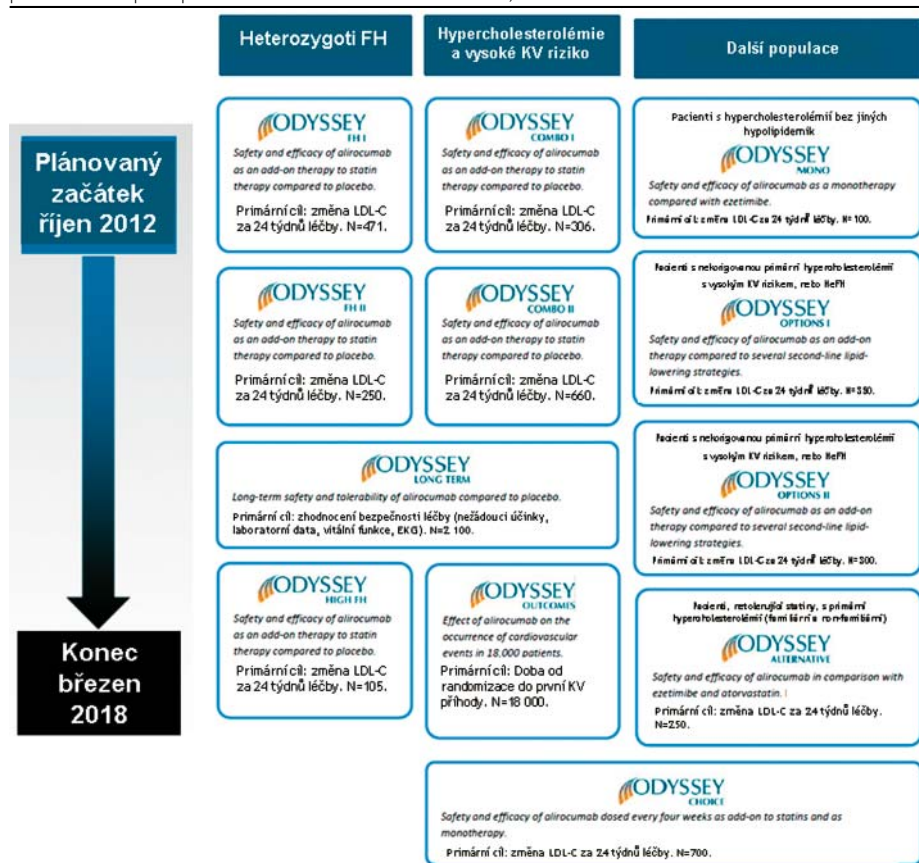
patří mezi několik málo protilátek, které jsou již ve fázi 3 klinických zkoušek a u kterých můžeme již letos očekávat další data z těchto studií, právě inhibitory PCSK9 alirocumab (vyvíjen firmami Sanofi/Regeneron), evolocumab (Amgen) a bococizumab (Pfizer). Další společnosti, které testují další molekuly inhibující PCSK9, jsou ve fázi I a II klinických zkoušek (Novartis – LGT209: zde byl ale vývoj přerušeno, dále Roche/Genentech – RG7652, a Eli Lilly – LY3015014).

Alirocumab (Sanofi/Regeneron)

Alirocumab (původní název této molekuly byl SAR236553/REGN727) je vyvíjen firmami Sanofi/Regeneron. V současné době probíhá rozsáhlý klinický program ODYSSEY (obrázek 3), který má v plánu sledovat celkem 23 000 pacientů ve fázích 3 ve 12 studiích, realizovaných v 2000 centrech Severní a Jižní Ameriky, Evropy, Austrálie a Asie. Alirocumab je v těchto studiích podáván v kombinaci s dalšími hypolipidemiky (jako „add-on“ léčba se statiny a ezetimibem) či v kombinaci s léčbou LDL-aférezou, ale i v monoterapii. Spektrum pacientů tvoří nemocní s diagnózou nejen FH, ale i jiná primární hypercholesterolemie s vysokým rizikem KVO, pacienti s intolerancí statinů jsou léčeni i v monoterapii.

V říjnu 2013 byly prezentovány úvodní výsledky programu ODYSSEY, tzv. studie ODYSSEY MONO (17). ODYSSEY MONO (N=103) je první prezentovaná klinická studie fáze 3 s inhibitorem PCSK9. Sledovala 103 pacientů, byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, aktivně kontrolovaná a paralelní a hodnotila účinnost a bezpečnost léčby alirocumabem po dobu 24 týdnů u pacientů s primární hypercholesterolemií a zvýšeným rizikem KVO. Pacienti byli randomizováni k léčbě monoterapií ezetimibem 10 mg denně (jednalo se o pacienty netolerující léčbu statiny, a ezetimib byl tedy alternativou při nemožnosti podávat statin) nebo byli léčeni alirocumabem. Alirocumab byl podáván v dávce 75 mg 1x za dva týdny, a od 12. týdne byla dávka zvýšena na 150 mg 1x za dva týdny (pokud přetrvávalo i po 8 týdnech léčby zvýšení LDL-cholesterolemie nad 1,8 mmol/l). Většina pacientů byla léčena nižší dávkou alirocumabu, tj. 75 mg denně, protože po 8 týdnech léčby dosáhli snížení LDL-cholesterolemie pod 1,8 mmol/l. Alirocumab si pacienti aplikovali samostatně v podobě subkutánních injekcí 1 ml účinné látky autoinjektorem. Při léčbě alirocumabem došlo ve srovnání s léčbou ezetimibem ke snížení LDL-cholesterolemie o 47,2 % vs. 15,6 % ($p < 0,0001$). Nežádoucí účinky při léčbě byly srovnatelné v obou ramenech stu-

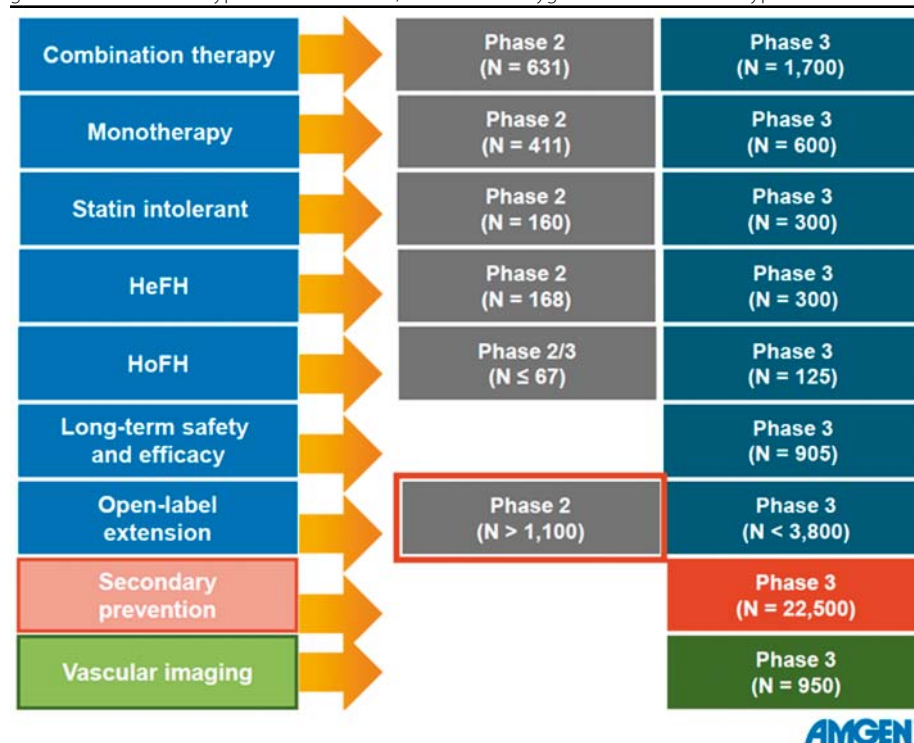
Obrázek 3. Přehled klinických studií fáze III v rámci programu ODYSSEY s aliocumabem (Upraveno podle www.epresspack.net/mmr/download/?id=2691.)



die (aliocumab vs. ezetimibe 69,2%, resp. 78,4%) a nejčastěji zahrnovaly infekce (nasopharyngitida, chřipka, infekty horních cest dýchacích) (aliocumab vs. ezetimibe 42,3%, resp. 39,2%), lokální reakce (aliocumab vs. ezetimibe 2%, resp. 2%) a svalové obtíže (aliocumab vs. ezetimibe 3,8%, resp. 3,9%). Je třeba poznamenat, že výskyt nežádoucích účinků je překvapivě vysoký. Projevy nežádoucích účinků u 3/4 léčených pravděpodobně tuto látku silně diskvalifikují a může se stát, že použití v klinické praxi bude problematické. Na druhou stranu lze předpokládat, že tento fenomén byl podmíněn zařazením primárně problematické skupiny statiny netolerujících pacientů. Jednak je tato skupina heterogenní – důvodů intolerance může být celá řada (myopatie, hepatopatie aj.), a jednak výběr vhodných, účinných a nežádoucích účinků nevyvolávajících léčebné modality představuje pro lipidologa častokrát jeden z nejtěžších úkolů. Rozšíření léčebného arzenálu, který u problematických případů můžeme použít (a event. použití nižší – sice potenciálně méně účinné, ale tolerované dávky aliocumabu), bych osobně přivítal. Další detaily studie ODYSSEY MONO dosud nejsou známy, protože podrobnější data nejsou dosud publikována. Detailní výsledky studie ODYSSEY MONO by měly být prezentovány na odborné konferenci v průběhu roku 2014.

Z hlediska klinické medicíny nás samozřejmě velice zajímají další data o studiích s aliocumabem. V roce 2015/2016 mají být k dispozici výsledky open-label extenze studií fáze II

Obrázek 4. Přehled klinických studií fáze III s evolocumabem – program PROFICIO (Upraveno podle <http://investors.amgen.com/phoenix.zhtml?c=61656&p=irol-eventDetails&EventId=5026113>). HeFH = heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie, HoFH = homozygotní forma familiární hypercholesterolemie

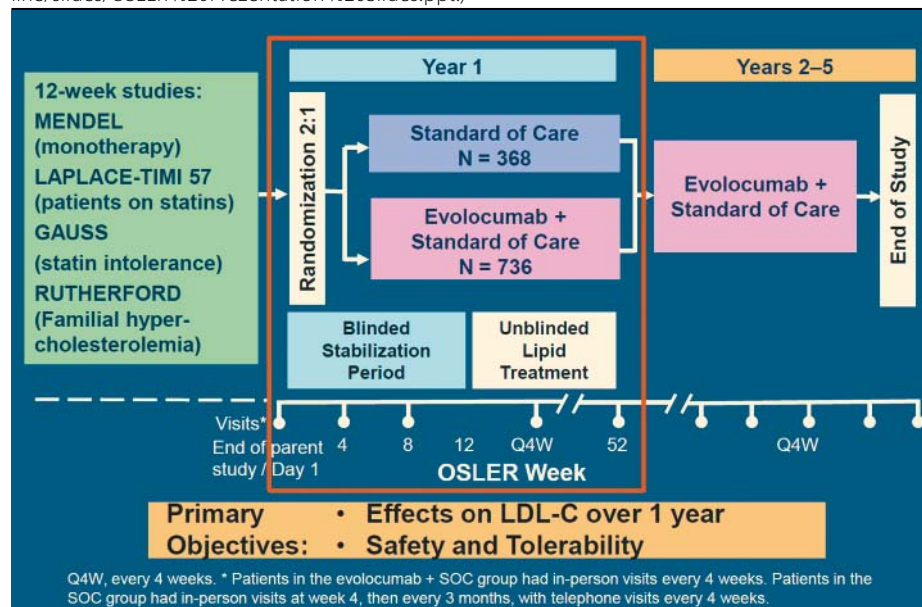


a v roce 2018 očekáváme poté údaje o vlivu léčby aliocumabem na kardiovaskulární mortalitu a morbiditu. Jedná se o studii ODYSSEY OUTCOMES (n=18 000), kde je aliocumab podáván v dávkách 75 mg nebo 150 mg 1x za 2 týdny event. 4 týdny, a kde je tzv. end-point doba od randomizace do první kardiovaskulární příhody (18).

Bococizumab (Pfizer)

Původní název této molekuly byl PF-04950615 a RN316, lék je vyvíjen firmou Pfizer. Přípravek je v současné době podáván ve studii fáze 2b v kombinaci se statinem u 300 pacientů s HeFH, v dávce 150 mg s.c. 1x za 14 dní. Jedná se o dvojité zaslepenou, randomizovanou a placebem kontrolovanou studii (19). Jako tzv. end-point je hodnocena změna LDL-cholesterolemie. Výsledky budou prezentovány na kongresu ACC v březnu 2014. Bococizumab je dále aplikován i v sérii studií fáze 3 u celkem 22 000 pacientů. Bococizumab je podáván v dávce 150 mg s.c. 1x za 14 dní. Jedná se o 3 studie, kde je jako tzv. end-point sledována změna LDL-cholesterolemie (SPIRE-HR, SPIRE-HF, SPIRE-LDL) a kde očekáváme první výsledky v roce 2015-2016. Dále probíhají dvě studie (SPIRE-1, SPIRE-2), kde je jako tzv. end-point sledována kardiovaskulární mortalita a morbidita, výsledky jsou očekávány v roce 2016-2017 (20).

Obrázek 5. Design studie OSLER s preparátem evolocumab (<http://intranet.cardiol.br/coberturaonline/slides/OSLER%20Presentation%20Slides.ppt>.)



Evolocumab (Amgen)

Evolocumab je vyvíjen firmou Amgen a původní název této molekuly byl AMG 145. V současné době probíhá rozsáhlý klinický program PROFICIO (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different Populations) (21) (obrázek 4).

Program PROFICIO zahrnuje ve fázi 3 celkem 28 000 pacientů v 13 studiích. Spektrum pacientů představují nemocní nejen s diagnózou FH, ale i s jinou primární hypercholesterolemií s vysokým KV rizikem či intolerancí statinů. Evolocumab je podáván v kombinaci se statinem (LAPLACE-2), při intoleranci statinu (GAUSS-2), v monoterapii (MENDEL-2), u pacientů s heterozygotní formou FH (RUTHERFORD-2)

a u pacientů s homozygotní formou FH (TESLA and TAUSSIG).

Ve studii OSLER (Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL-C) (22) bylo z počtu 1359 randomizovaných pacientů v celkem 4 studiích fáze 2 vybráno 1104 (81 %) pacientů (obrázek 5).

Nezávisle na původním designu předcházejících studií byli pacienti ve studii OSLER randomizováni v poměru 2:1 k léčbě tzv. open-label formou pomocí subkutánních injekcí evolocumabu v dávce 420 mg jednou za 4 týdny (n = 736), kontrolní skupina byla léčena standardní léčbou (podle autorů zahrnovala standardní léčbu terapií dle lokálních zvyklostí, tj. léčbu dietními a režimovými opatřeními a dostupnými hypolipidemiky) (n = 368). 92 %

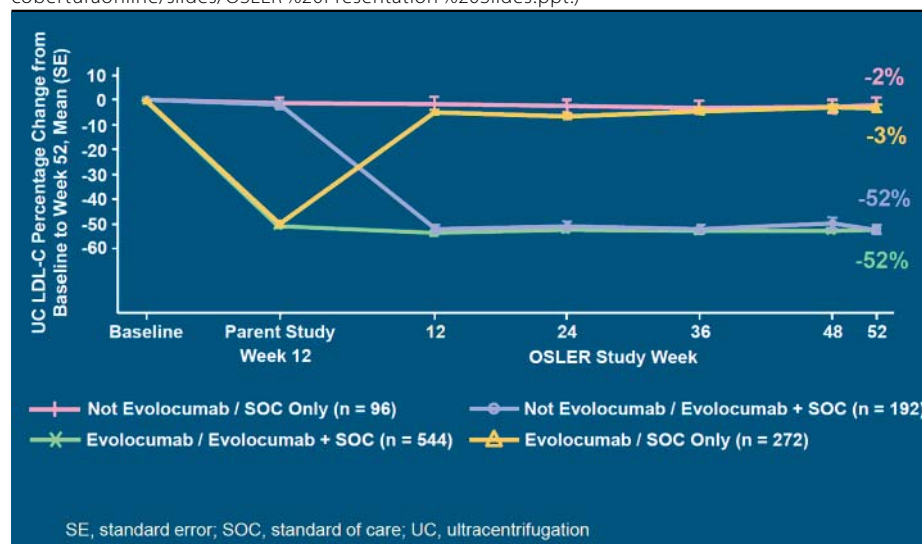
pacientů ve skupině léčené evolocumabem a 89 % pacientů v kontrolní skupině léčené standardně bylo následně sledováno po dobu 52 týdnů od ukončení protokolu. U pacientů, kteří byli evolocumabem léčeni poprvé, došlo za 52 týdnů ke snížení LDL-cholesterolemie o 52,3 % (p < 0,0001). Pacienti, kteří byli léčeni jedním ze šesti režimů pomocí evolocumabu v jiných předcházejících studiích a poté ve studii OSLER, vykazovali i nadále snížení LDL-cholesterolemie (o 50,4 % při ukončení předchozích studií, versus 52,1 % po dalších 52 týdnech léčby; p = 0,31). U pacientů, kde byla při vstupu do studie OSLER léčba evolocumabem přerušena, došlo ke vzestupu LDL-C na původní hodnoty před léčbou (obrázek 6).

Nežádoucí účinky, resp. závažné nežádoucí účinky, byly zaznamenány u 81,4 %, resp. 7,1 % pacientů léčených evolocumabem a ve skupině nemocných léčených standardně v 73,1 %, resp. 6,3 %. Výsledky studie OSLER představují optimistické východisko k dalšímu průběhu programu PROFICIO, který zahrnuje 5 déleodobějších studií. Z hlediska klinické medicíny nás budou zajímat zejména data ze studie FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) (23), kde je sledována kardiovaskulární mortalita a morbidita a kde je hodnocen oproti placebu výskyt KV příhod u 22,500 pacientů s KVO. Evolocumab je v této studii podáván 1x za 2 týdny, event. 4 týdny v podobě podkožní injekce.

Závěr

PCSK9-inhibitory jsou v současné době ve formě monoklonálních protilátek velmi slibným hypolipidemikem. Ačkoliv byla proteáza PCSK9 objevena teprve zcela nedávno – v roce 2003, máme již nyní zkraye roku 2014 k dispozici několik molekul, které jsou intenzivně vyvíjeny firmami Amgen (evolocumab), Sanofi/Regeneron (alirocumab), Pfizer (bococizumab), ale i dalšími (Merck, Roche, Novartis, Eli Lilly) v duchu „the race for the next big cholesterol fighting drug“ a které jsou v humánní medicíně po deseti letech od objevu významu PCSK9 podávány ve fázi 3 pacientům v indikaci hypercholesterolemie. Přípravky jsou aplikovány subkutánně 1x za 2 nebo 4 týdny. Léčba je provázena rychlým nástupem snížení LDL-C (za < 7 dní). Cílová populace pro léčbu inhibitory PCSK9 jsou v současné chvíli zejména heterozygoti FH a z dosud získaných dat lze reálně předpokládat, že prakticky všichni heterozygoti FH mohou cílové hodnoty LDL-cholesterolu léčbou inhibitory PCSK9 docílit. Další cílovou skupinou budou pacienti s vysokým rizikem KVO,

Obrázek 6. Vliv evolocumabu na LDL-cholesterolemii ve studii OSLER (<http://intranet.cardiol.br/coberturaonline/slides/OSLER%20Presentation%20Slides.ppt>.)



kteří nedosáhli cílových hodnot i při maximální tolerovatelné léčbě hypolipidemiky, zejména tam, kde přetrvává vysoké kardiovaskulární riziko, nebo u nemocných, kde je přítomna intolerance statinů. Kardiovaskulární „mortalitní data“ lze očekávat v roce 2017–2018.

Práce byla podpořena projekty IGA MZ ČR NT/12287-5 a PRVOUK P 37/12 LF UK Hradec Králové.

Literatura

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver ChR et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York, McGraw-Hill, inc. 2001; 3. Vol: 2863–2914.
2. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, De-

re A, Villegier L, Farnier M, Beucier I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003; 34: 154–156.

3. Seidah NG, Prat A. The biology and therapeutic targeting of the preprotein convertases. Nat Rev Drug Discov 2012; 11: 367–383.

4. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, McNutt MC, Park SW, Prather HB, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. J Clin Invest 2006; 116: 2995e3005.

5. Cameron J, Holla OL, Ranheim T, Kulseth MA, Berge KE, Leren TP. Effect of mutations in the PCSK9 gene on the cell surface LDL receptors. Hum Mol Genet 2006; 15: 1551e8.

6. Poirier S, Mayer G, Poupon V, McPherson PS, Desjardins R, Ly K, et al. Dissection of the endogenous cellular pathways of PCSK9-induced low density lipoprotein receptor degradation: evidence for an intracellular route. J Biol Chem 2009; 284: 28856e64.

Další literatura na www.internimedicina.cz a u autora včetně přehledové práce: Bláha, V. Perspektivy dalšího snižování cholesterolu pomocí blokády PCSK9. Klin Farmakol Farm 2013; 27(3–4): 114–118.

*Článek přijat redakcí: 28. 2. 2014
Článek přijat k publikaci: 17. 4. 2014*

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

*III. interní gerontometabolická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
blaha@lfhk.cuni.cz*

