



**Harangi Mariann dr., Nádró Bíborka dr., Zsíros Noémi dr.**  
DE Belgyógyászati Intézet, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Debrecen

## PCSK9-gátlók

### Új lehetőségek a lipidcsökkentő kezelésben

A MAGAS KOLESZTERINSZINT A SZÍV- ÉS ÉRRENDSZERI MEGBETEGEDÉSEK EGYIK LEGFONTOSABB KOCKÁZATI TÉNYEZŐJE, AMELYNEK CSÖKKENTÉSE KIEMELT FELADAT A MINDENNAPI ORVOSI GYAKORLATBAN. AZ ÉLETMÓDKEZELÉS MELLETT GYAKRAN SZÜKSÉGES A LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSA, AMELYEK KÖZÜL A STATINOKAT ÉS AZ EZETIMIBET SZÉLES KÖRBE ISMERIK ÉS HASZNÁLJÁK. BÁR A KOMBINÁLT GYÓGYSZERES KEZELÉS HATÉKONY, AZ IRÁNYELVEKBEN MEGFOGALMAZOTT SZIGORÚ CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSÉHEZ BIZONYOS ESETEKBE NEM ELEGENDŐ. 2015 ÓTA EGY TELJESEN ÚJ HATÁSMECHANIZMUSÚ, ÉS MINDEN EDDIGINÉL HATÉKONYABB KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTÉSRE ALKALMAS GYÓGYSZERCSOPORTOT Vezettek be, a PROPROTEIN-KONVERTÁZ SZUBTILIZIN/KEXIN 9 (PCSK9-) GÁTLÓ MONOKLONÁLIS ANTITESTEKET. JELENLEG AZ EVOLOCUMAB ÉS AZ ALIROCUMAB ÉRTHETŐ EL KERESKEDELMI FORGALOMBAN. MINDKETTŐT SZUBKUTÁN INJEKCIÓ FORMÁJÁBAN, KÉTHETENTE AJÁNLOTT ADAGOLNI A KORÁBBAN ALKALMAZOTT GYÓGYSZERES KEZELÉS MELLÉ ADVA, AMI MELLETT A LOW-DENSITY LIPOPROTEIN KOLESZTERIN SZINTJE TOVÁBBI ÁTLAGOSAN KB. 60%-KAL CSÖKKEN. A KEZELÉS OKOZTA MELLÉKHATÁSOK RITKÁK ÉS ENYHÉK, EZÉRT A KEZELÉS IGEN NÉPSZERŰ MIND AZ ORVOSOK, MIND A BETEGEK KÖRÉBEN. A PCSK9-GÁTLÓ-KEZELÉS JELENLEG EGYETLEN, DE MEGHATÁROZÓ HÁTRÁNYA A MAGAS KÖLTSÉG, AMI MIATT A RÁSZORULÓ BETEGEK EGYEDI MÉLTÁNYOSSÁGI ÁRTÁMOGATÁSSAL RÉSZESÜLHETNEK EBBEN AZ ÚJ, RENDKÍVÜL HATÉKONY TERÁPIÁS LEHETŐSÉGBEN.

**H**azánkban és a legtöbb európai országban a szív- és érrendszeri megbetegedések okozta szövődmények és halálozás aránya az egyre hatékonyabb diagnosztikai és terápiás lehetőségek ellenére is növekvő tendenciát mutat (1). Ennek számos oka van, köztük a növekvő átlagéletkor, a mindennapi stressz, az elhízás és a cukorbetegség gyakoriságának növekedése. Mindezek miatt az érlelmeszesedés kialakulásának legfontosabb kockázati tényezői, mint a magas vérnyomás, a testsúlytöbblet, a magas vércukorszint, a krónikus vesebetegség és a magas koleszterinszint előfordulási aránya is nő. A magas koleszterin, ezen belül a alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL-) koleszterin (LDL-C) szintjének csökkentése az egyik leghatékonyabb módja az érlelmeszesedés lassításának, megállításának, sőt visszafordításának, amelylyel a kedvezőtlen statisztikai adatok javíthatóak (2). Ehhez azonban többnyire nem elegendő az életmódkezelés, azaz az állati zsiradékban szegény étrend, a rendszeres testmozgás és az ideális

testsúly elérése, hanem gyógyszeres kezelésre is szükség van. A koleszterincsökkentés fontosságát jelzi, hogy az elmúlt évtizedek nagy betegszámon elvégzett, randomizált, kontrollált, multicentrikus tanulmányainak eredményei alapján az új kezelési irányelvek minden eddiginél szigorúbb LDL-C-célértékeket jelöltek ki, amelyek elérése igen nagy kihívás mind a betegek, mind a kezelőorvosok számára. Ennek alapján az igen nagy kardiovaszkuláris kockázatú betegek esetén az elérendő LDL-C célérték 1,4 mmol/l, és legalább 50%-os LDL-C-szint csökkenés. Ha két éven belül ezen betegeknél újabb vaszkuláris esemény következik be, akkor a cél az 1,0 mmol/l-es LDL-C-szint elérése (3). Bár az évtizedek óta alkalmazott statinok közül a 20-40 mg/nap rosuvastatin és a 40-80 mg/nap atorvastatin adásával elérhető a legalább 50%-os LDL-C-csökkenés, és a statin mellé adott ezetimibkezeléssel ez további kb. 10-15%-kal csökkenthető, a súlyos esetek egy részében ezekkel a hatékony gyógyszerekkel sem érhetőek el a célértékek. Folyamatosan kutatják

ezért a koleszterinszint csökkentésének további lehetőségeit, amelyben 2015-ben következett be a régen vár áttörés. Ekkor kerültek bevezetésre a proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9 (PCSK9-) gátló monoklonális antitestek az Egyesült Államokban és Európa legtöbb országában, amelyet két új gyógyszer: az evolocumab és az alirocumab képvisel (4).

### Az LDL-receptor útvonal gátlásának jelentősége

Az LDL-receptor (LDLR) útvonal központi szerepét a koleszterinszint szabályozásában *Brown és Goldstein* 1973-ban fedezte fel. Munkájukért 1985-ben Nobel-díjat kaptak. Az LDLR felfedezése vezetett a familiáris hypercholesterinaemia nevű örökletes betegség okának feltárásához, és jelentősen hozzájárult a statinok hatásmechanizmusának megértéséhez (5). Az LDLR a sejtek, legnagyobb mennyiségben a májsejtek felszínén képes megkötni a keringő LDL részecskéket, amelyek fő apolipoproteinjük, az apolipoprotein B100-

on (ApoB-n) keresztül kapcsolódnak a receptorfehérje ligandkötő szakaszához. Ezt követően az LDLR-LDL komplex egy vezikuláris szállítómechanizmuson keresztül bekerül a sejt belsejébe, ahol a vezikula lebontóenzimeket tartalmazó lizoszómákkal egyesül. Ezt követően az LDL részecske lebomlik, koleszterintartalmát pedig a sejt felhasználja más molekulák és lipoproteinek építésére. Az LDLR azonban épen maradvá visszavándorol a sejt felszínére, akár 50-100 alkalommal is, ahol további LDL részecskék megkötésére képes. Az LDLR számát a sejtfelszínen meghatározza a sejtben belüli koleszterinkoncentráció, és egyéb szabályozó mechanizmusok egész sora (6).

A statinok alkalmazása során a sejten belüli koleszterinképződést blokkoljuk a 3-hidroxi-3-metil-glutaril-koenzim-A (HMG-KoA) enzim gátlásán keresztül. A csökkenő sejten belüli koleszterinkoncentráció fokozza az LDLR-sejtfelszíni megjelenését, amelyek a keringő LDL részecskék megkötésével csökkentik a vérben a koleszterin szintjét.

A PCSK9 fehérje szerepét jóval később írták le. Ez a fehérje hozzákötődve az LDLR-LDL komplexhez elősegíti azt, hogy ne csak az LDL részecskét, hanem az LDLR fehérjét is lebontsa a sejt. A csökkenő LDLR szám pedig kevesebb megkötött LDL részecskét, azaz magasabb szérumszintet eredményez. Ha a PCSK9 fehérje működését gátoljuk, például még a keringésben megkötjük az ellene termelt antitesttel, akkor az LDLR lebontás csökken, a növekvő LDLR-szám pedig több LDL részecske megkötését, így alacsonyabb szérumszintet jelent (1. ábra) (7).

### A PCSK9-gátlók lipidcsökkentő hatása

A PCSK9-gátló monoklonális antitestek hatékonysága igen meggyőző. Gyógyszeres lipidcsökkentő kezelés (elsősorban statin) kezelés mellett is további jelentős, 60%-ot meghaladó LDL-C-csökkentést, többnyire nem szignifikáns HDL-C-szint-emelkedést, valamint szignifikáns, csaknem 40%-os összkoleszterin-csökkentést és kiindulási trigliceridszinttől függő, 15% feletti trigliceridszint-csökkentést érhetünk el az alkalmazásukkal. Emellett a

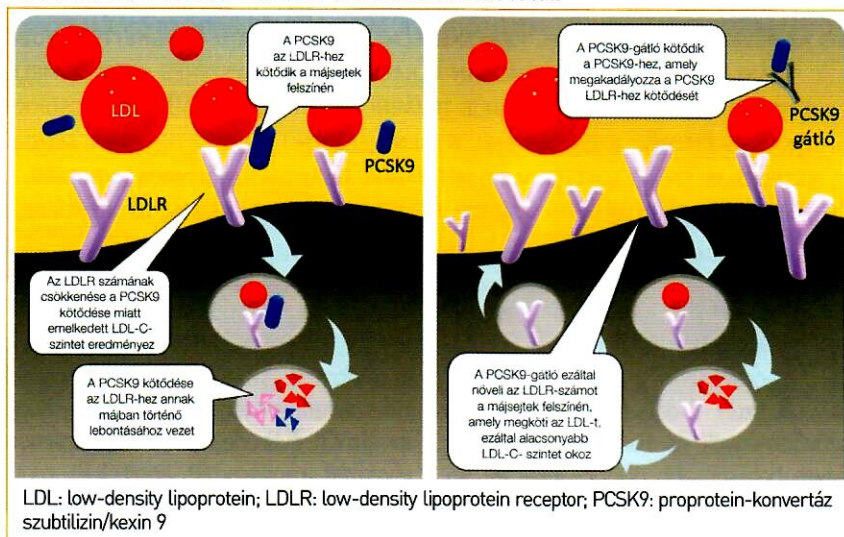
statinoktól és az ezetimibtől eltérően a PCSK9-gátlók szignifikáns mértékben, csaknem 30%-kal csökkentik az önálló kardiovaszkuláris kockázati tényezőként ismert lipoprotein(a) szintjét is (2. ábra) (8).

### A PCSK9-gátlók kardiovaszkuláris preventív hatása

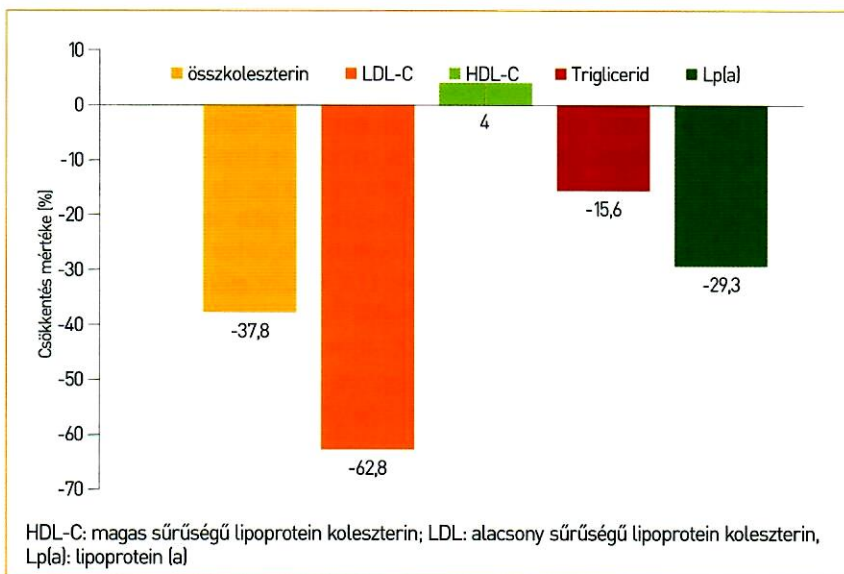
A lipidcsökkentő hatékonyságukon túl a PCSK9-gátlóknak természetesen bizonyítaniuk kellett a szív- és érrendszeri megbetegedések megelőzésének terén is. Ezért egy-egy nagy betegszámú, randomizált, placebokontrollált, multicentrikus tanulmányban vizsgálták nagy kocká-

zatú betegek bevonásával a két gyógyszer hatását a kardiovaszkuláris események kialakulásának kockázatára és a kardiovaszkuláris halálra. Az evolocumab-bal végzett FOURIER- és az alirocumab-bal végzett ODYSSEY-Outcomes-vizsgálat felépítése, a bevont betegek jellemző tulajdonsága és száma hasonló. Az erre vonatkozó legfontosabb adatokat az 1. táblázat tartalmazza. Mindkét gyógyszer szignifikáns mértékben, 15%-kal csökkentette a szív- és érrendszeri események kialakulásának kockázatát a vizsgált nagy kockázatú betegcsoportokban. Mindez meggyőzően bizonyítja, hogy a hatékony LDL-C-csökkentéssel a szív- és érrendszeri kockázat csökkenthető (9, 10).

1. ÁBRA: A PCSK9-GÁTLÓK HATÁSMECHANIZMUSA.



2. ÁBRA: A PCSK9-GÁTLÓK LIPIDCSÖKKENTŐ HATÉKONYSÁGA.



## A lehetséges mellékhatásokról

A főként a statinok szedése kapcsán észlelt mellékhatások miatti, egyébként többnyire túlzott és indokolatlan aggodalom miatt sokan félnek egy új lipidcsökkentő szer mellékhatásaitól. Mind az evolocumab, mind az alirocumab teljesen humán monoklonális antitest, amelynek gyártása során a legszigorúbb minőségbiztosítási elveket alkalmazzák. Ezért e két készítmény adása mellett a mellékhatások kialakulásának előfordulási esélye igen csekély. Mivel szubkután beadott

injekciós készítményekről van szó, a ritka, lehetséges mellékhatások egyike a beadás helye körül észlelt bőrreakció bőrpír vagy bőrvizkeztetés formájában, amely múltó jellegű, és többnyire nem indokolja a kezelés megszakítását. Előfordulhat még megfázásszerű tünetcsoport orrdugulással, kellemetlen közérzettel. Nem növelik sem a vércukorszintet, sem az újonnan kialakuló cukorbetegség kockázatát, nem okoznak májenzim-emelkedést vagy vesefunkció-romlást. Alkalmazásuk mellett nem nőtt a daganatos betegségek, a szellemi leépülés vagy a szürkehá-

lyog kialakulásának a kockázata sem. A blokkoló antitestek képződése igen ritka, ezért a gyógyszerekre nem megfelelően reagáló betegek száma is elenyészően alacsony (11). Az eddigi klinikai tapasztalatok alátámasztják az irodalmi adatokat, a PCSK9-gátló készítményeket a betegek szívesen használják, és a helyi bőrreakciókon kívül mellékhatást nem tapasztaltak. A készítmények beadását nagyban megkönnyíti az erre a célra kifejlesztett, felhasználóbarát, egyszer használatos beadóeszközök használata, amellyel igen egyszerűen és biztonságosan adagolhatóak a PCSK9-gátlók.

1. TÁBLÁZAT: A FOURIER- ÉS AZ ODYSSEY-OUTCOMES-VIZSGÁLAT ÖSSZEHASONLÍTÁSA

	FOURIER	ODYSSEY-OUTCOMES
<b>A vizsgálat és a résztvevők jellemzői</b>		
<b>A publikáció éve</b>	2017	2018
<b>A vizsgálat elrendezése</b>	randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált	randomizált, kettős vak, placebo-kontrollált
<b>A gyógyszer adagolása</b>	evolocumab sc. 2 hetente 140 mg / havonta 420 mg	alirocumab sc. illesztett dózisban 25-50 mg/dl-es LDL-C eléréséig
<b>Átlagos követési idő</b>	2,2 év	2,8 év
<b>A résztvevők száma</b>	27 564	18 924
<b>Átlagéletkor</b>	62,5 ± 9,1 - evolocumab / 62,5 ± 8,9 - placebo	58,5 ± 9,3 - alirocumab / 58,6 ± 9,4 - placebo
<b>Férfi résztvevők aránya</b>	75,4% - evolocumab / 75,5% - placebo	74,7% - alirocumab / 74,9% - placebo
<b>Fő bevonási kritériumok</b>	életkor 40-85 év Klinikailag releváns ateroszklerotikus kardiovaszkuláris megbetegedés (ASCVD) További magas kockázati jellemzők Az éhgyomri LDL-C ≥70 mg/dl vagy a non-HDL-C ≥100 mg/dl az optimális kezelés mellett	életkor >40 év Akut koronáriszindróma (ACS) miatti hospitalizáció 1-12 hónappal a randomizáció előtt Az éhgyomri LDL-C ≥70 mg/dl vagy a non-HDL-C ≥100 mg/dl az optimális kezelés mellett vagy az ApoB ≥80 mg/dl
<b>Háttérterápia</b>	Nagy intenzitású statinkezelés (69,3%) Közepes intenzitású statinkezelés (30,4%) Alacsony intenzitású statinkezelés/nincs adat (0,03%) Ezetimib (5,3%)	Nagy intenzitású atorvastatin/rosuvastatin kezelés (88,9%) Közepes vagy alacsony intenzitású atorvastatin/rosuvastatin kezelés (8,5%), egyéb statin (0,25%), nincs statin (2,4%) Ezetimib (2,9%)
<b>Végpontok és eredmények</b>		
<b>Primer végpont és HR</b>	Az összetett végpont: kardiovaszkuláris halálozás, miokardiális infarktus, stroke, instabil angina vagy koronária-revaszkularizáció miatti hospitalizáció. HR (95% CI) vagy placebo: 0,85 (0,79-0,92)	Az összetett végpont: koszorúér betegség okozta halálozás, nem fatális miokardiális infarktus, fatális vagy nem fatális stroke, instabil angina miatti hospitalizáció. HR (95% CI) vagy placebo: 0,85 (0,78-0,93)

## Hogyan kaphat a betegünk PCSK9-gátlót?

A PCSK9-gátló monoklonális antitestek – éppen a gondosan ellenőrzött, igen költséges előállítási folyamat és a hűtött tárolás miatt – sajnos magas árú gyógyszereknek számítanak. Ezért jelenleg főként azok számára biztosítja ezeket a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) egyedi méltányosság alapján ártámogatással, akik már átestek szívinfarktuson, maximálisan tolerálható hagyományos gyógyszeres lipidcsökkentő (nagy hatékonyságú statin+ezetimib) kezelésben részesülnek, mégsem érik el a javasolt 1,4 mmol/l-es LDL-C-célértéket, és az érlelmeszesedés folyamatának súlyosbodása miatt újabb és újabb szív- és érrendszeri szövődményekkel küzdenek. A beteg és a szakorvos által kitöltött kérelem mellett a beteg kórtörténetét, egyéb releváns orvosi dokumentációját és laborleleteit tartalmazó dokumentációt a NEAK szakértői véleményezés figyelembevételével egyedileg bírálja el. A támogatás első lépésben három hónapra szól, amelyet a kezelés első hónapját követően elvégzett kontroll-laborvizsgálat eredményétől függően hosszabbít meg a NEAK. A támogatásnak köszönhetően egyre több beteg részesül ebben a korszerű lipidcsökkentő terápiában.

## Merre tart a lipidcsökkentés?

Sok beteg, de még a szakemberek egy része is aggodalmát fejezte ki a nagyon alacsony LDL-C-célértékek miatt, mondván, hogy a túlságosan lecsökkentett szérumszint koleszterinszint ártalmas lehet a szervezet működésére. Valóban, a koleszterin építőmolekula fontos sok, a szervezet számára alapvető hormon-, vitamin-, epesav- és membránkomponens számára. Fontos azonban hangsúlyozni, hogy az ennek előállításában részt vevő sejtek maguk is képesek elegendő mennyiségben koleszterint előállítani, így a vérből felvett koleszterin mennyisége nem meghatározó a működésük szempontjából. Ezt támasztja alá a PCSK9-gátlókkal végzett vizsgálatokkal szerzett tapasztalat, amely alapján a szérumszint LDL-C szint akár jelentősen 0,5 mmol/l alá csökkentése sem okozott panaszt vagy szervi működésbeli eltérést a betegek számára (12). Az érlelmeszesedés kialakulása szempontjából ugyanakkor a szérumszint koleszterin, főként az LDL-C- szint kritikus tényező, és a hatékony LDL-C-szint-csökkentés a legjobb fegyver az érlelmeszesedés folyamatának megállítására és vissza-

fordítására. Ezért elképzelhető, hogy a lipidcsökkentő szerek egyre hatékonyabbá válásával az LDL-C-célértékek csökkenő tendenciája folytatódik.

A kutatások természetesen jelenleg is intenzíven folynak. Ígéretesek a PCSK9 gátlását egyéb mechanizmussal elérő gyógyszer csoportok, különösen a PCSK9-csökkentő RNS inaktivátor alkalmazásával zajló tanulmányok (13). Tesztelik egyéb hatásmechanizmusú gyógyszerek, például az ATP-citrátliáz-gátlók hatékonyágát és biztonságosságát is, amelyek a statinkezelést rosszul toleráló betegek számára nyújthatnak megoldást (14). Reményeink szerint a jövőben egyre több, hatékony és biztonságos lipidcsökkentő lehetőség áll majd rendelkezésünkre, amellyel az érlelmeszesedés és az ennek következtében kialakuló szív- és érrendszeri betegségek okozta szövődmények és halálozás kockázata csökkenthetővé válik.

### Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00062 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## Irodalom

1. Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 12–85.
2. Daida H, Dohi T, Fukushima Y. The Goal of Achieving Atherosclerotic Plaque Regression with Lipid-Lowering Therapy: Insights from IVUS Trials. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26 (7): 592–600.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; 41 (1): 111–188.
4. Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy. *World J Cardiol* 2017; 9 (2): 76–91.
5. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70 (10): 2804–2808.
6. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 (4): 431–438.
7. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63 (23): 2531–2540.
8. McDonagh M, Peterson K, Holzhammer B, Fazio S. A Systematic Review of PCSK9 Inhibitors Alirocumab and Evolocumab. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22 (6): 641–653.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379 (22): 2097–2107.
10. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (18): 1713–1722.