

MÁRK LÁSZLÓ DR¹, REIBER ISTVÁN DR², PARAGH GYÖRGY DR³¹Pándy Kálmán Megyei Kórház, II. Belgyógyászat–Kardiológia, Gyula; ²Szent György Kórház, IV. Belgyógyászat, Székesfehérvár; ³Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

PCSK9 GÁTLÁS – ÚJ LDL-KOLESZTERIN-SZINT CSÖKKENTŐ HATÁS A STATINOK ÉS AZ EZETIMIB UTÁN

NAPJAINK LIPIDSZINTCSÖKKENTŐ KEZELÉSÉNEK NAGYON HATÉKONY GYÓGYSZEREI A STATINOK, AMELYEK ALKALMAZÁSÁVAL AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTŐ HATÁS 50% FELETTI IS LEHET. A STATINOKKAL KOMBINÁCIÓBAN ALKALMAZOTT EZETIMIB EZT AKÁR 25-30%-KAL IS FOKOZNI TUDJA. MINDEZEK ELLENÉRE NEM MONDHATÓ EL, HOGY AZ LDL-KOLESZTERIN CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSE MEGOLDOTT, MERT EGYRÉSzt SZÁMOS BETEG ESETÉBEN A KOMBINÁCIÓS KEZELÉS ALKALMAZÁSA ELLENÉRE IS A SZINT MAGAS MARAD, MÁSRÉSzt MERT SOK BETEG NEM TOLERÁLJA A STATINOKAT VAGY AZOK NAGY DÓZISÁT. EZÉRT EGY ÚJ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTŐ KEZELÉSI LEHETŐSÉGNÉK A MAI TERÁPIÁS PALETTÁN HELYE VOLNA. ÍGÉRETES VIZSGÁLATOK VANNAK A PCSK9-GÁTLÓKKAL, AMELYEK ALKALMAZÁSÁVAL AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENTŐ HATÁS 30-65%-OS IS LEHET. A SZERZŐK EZEN HATÁSMECHANIZMUSSEL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓKAT FOGLALJÁK ÖSSZE.

Kulcsszavak: statinok, ezetimib, PCSK9-gátlók

PCSK9 INHIBITION – A NEW LDL-CHOLESTEROL LOWERING POSSIBILITY AFTER STATINS AND EZETIMIBE. STATINS ARE EFFECTIVE LIPID LOWERING DRUGS THAT REDUCE LDL-CHOLESTEROL LEVELS BY EVEN MORE THAN 50%. WHEN GIVEN IN COMBINATION WITH EZETIMIBE, THIS LIPID LOWERING EFFECT CAN BE MORE SIGNIFICANT, ADDING A PLUS 25-30% LDL-CHOLESTEROL REDUCTION. ATTAINMENT OF TARGET LEVELS, HOWEVER, IS NOT FULLY SOLVED, BECAUSE LDL-CHOLESTEROL LEVELS REMAIN INCREASED IN SEVERAL PATIENTS AND SOME OF THEM DO NOT TOLERATE STATINS OR FULL DOSES OF STATINS. THEREFORE, DEVELOPMENT OF NEW LIPID LOWERING AGENTS ARE OF MAJOR INTEREST. THERE ARE PROMISING STUDIES WITH PCSK9-INHIBITORS THAT CAN DECREASE LDL-CHOLESTEROL LEVELS BY 30-65%. IN THIS PAPER WE REPORT ABOUT THIS NEW CLASS OF DRUGS DETAILING THEIR MECHANISM.

Keywords: statins, ezetimibe, PCSK9-inhibitors

A statinok a lipidcsökkentő kezelés leghatékonyabb gyógyszerei, és egyúttal a kardiovaszkuláris prevenció legfontosabb eszközei közé tartoznak, hisz nincs még egy olyan gyógyszercsoport, amelynek alkalmazásával jelentősebb csökkenést lehetne elérni a szív- és érrendszeri mortalitás és morbiditás területén (1). A statinok 20-25 éve kezdődött – és egyre szélesebb körű – alkalmazása igen jelentős low-density lipoprotein (LDL)-koleszterinszint csökkenést okoz, de a megfelelő célértékek elérése a betegek jelentős részében nem történik meg. 2001-ben jelent

meg a koleszterin felszívódását szelektíven gátló gyógyszerek első képviselője az ezetimib, amelynek segítségével bármely statin bármely adagjának LDL-koleszterinszint csökkentő hatása 25-30%-kal növelhető. Ugyanakkor tény, hogy a statin+ezetimib kombináció alkalmazása sem eredményez/ eredményezhet teljes körű LDL-koleszterin célérték elérést. A jelenlegi leghatékonyabb kombináció ezirányban a 40 mg rosuvastatin+10 mg ezetimib lenne, amellyel az EXPLORER-vizsgálatban (EXamination of Potential Lipidmodifying effects Of Rosuvastatin in combina-

tion with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone) az LDL-koleszterinszint 70%-kal csökkent, és ezzel az igen figyelemre méltó eredménnyel a 2,5 mmol/l-es célértéket a betegek 94,0%-a, az 1,8 mmol/l-t 79,6%-a érte el (2). Tehát a betegek egy részének nagy adagú statin és ezetimib mellett is még további LDL-koleszterinszint csökkentésre lenne szüksége. Ezt igazolja az idézett vizsgálat is, ugyanakkor nem szabad megfeledkezni arról, hogy a klinikai vizsgálati eredményekhez képest a napi gyakorlat rosszabb eredményeket produkál. Vannak továbbá

sejtfelszíni receptorokon keresztül felvett koleszterin mennyisége. Amikor a máj koleszterin mennyisége csökken, aminek az oka lehet a bioszintézis csökkenése vagy kevesebb koleszterin felvétele a plazmából, a májfelületen megnő az LDL-receptorok száma a sterol regulatory element-binding protein (SREBP) nevű transzkripció faktor szintjének növekedése által. Ugyanakkor az SREBP egyidejűleg a PCSK9 expresszióját is növeli, amivel lényegében az LDL-receptorok lebomlását segíti elő. Ha a PCSK9 működését blokkolni tudjuk, akkor kedvező hatást gyakorolhatunk mind a bioszintézisre, mind az LDL-receptorokon keresztül történő eliminációra.

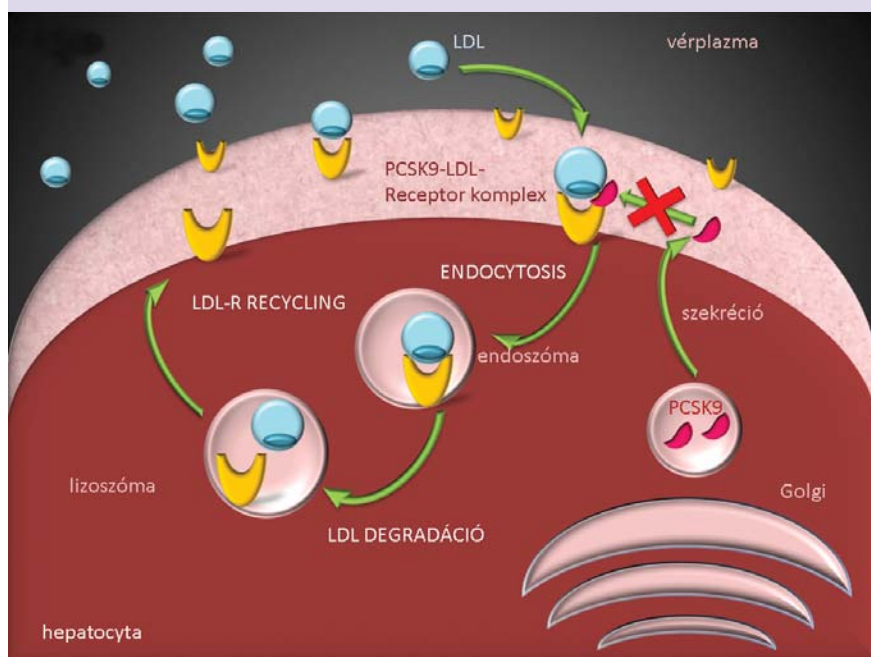
A PCSK9 azzal, hogy elősegíti az LDL-receptorok lebomlását, és ezáltal az LDL részecskék plazmából való távozását, gyengíti a statinok hatását, hiszen azok LDL-koleszterin csökkentő hatásában is lényeges szerepe van az LDL-receptoroknak. A PCSK9 gátlásával több LDL-receptor lesz a májsejt felszínén és ezáltal csökken a plazma LDL-koleszterinszintje.

Ismert, hogy a statinkezelés emeli a plazmában a keringő PCSK9-szintet. Ennek mértéke az LDL-koleszterinszint mértékével arányos. A JUPITER-vizsgálat (Justification for Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) 500 férfi és 500 nőbetegén, akik randomszerűen szedtek 20 mg rosuvastatint vagy placebo ELISA módszerrel határozták meg a PCSK9 koncentrációját a vizsgálat kezdetén és egy év múlva, és ez a férfiakban 28%, a nőkben pedig 35%-kal nőtt (8). Akiken nagyobb LDL-koleszterinszint csökkentő hatást találtak, azokon a PCSK9 koncentrációja is jelentősebben nőtt meg, ez utóbbi kiindulási szintje nem befolyásolta az elért LDL-koleszterinszint csökkentő hatást.

A PCSK9 MUTÁCIÓK HATÁSA AZ LDL-KOLESZTERINSZINTRE

A PCSK9-nél előfordulnak fokozott működéssel (gain-of-function) és csökkent működéssel (loss-of-function) járó mutációi (9). A fokozott működéssel járó mutációk sokfélék lehetnek és igen ritkán fordulnak elő, különböző nemzetiségű családokban mutatták

3. ÁBRA. A PCSK9 GÁTLÁSÁNAK HATÁSA AZ LDL-KOLESZTERINSZINTRE



ki őket. Közös jellemzőjük, hogy magas a PCSK9-szint és ezáltal a szérum LDL-koleszterinszintje. Ezekben a családokban korai ISZB és szívinfarktus fordul elő. Klinikai szempontból ezek a betegek a familiáris hypercholesterinaemia (FH) tüneteit produkálják. Valójában a kritériumok alapján FH-s betegek kb. 2%-a genetikailag PCSK9 gain of function mutációk.

A PCSK9 csökkent működésével járó heterozigóta mutációk gyakorisága a különböző populációs vizsgálatokban 1-3%-nak bizonyult. Ezek alacsony LDL-koleszterinszinttel és alacsonyabb ISZB incidenciával járnak együtt (10). Leírtak olyan egyént is (11), akiben nem volt keringő PCSK9. Az illető egy 32 éves aerobik oktató, egészséges, két inaktív mutációra is heterozigótának bizonyult, és igen alacsony (0,39 mmol/l) az LDL-koleszterinszintje.

A PCSK9 GÁTLÁS LEHETŐSÉGEI ÉS AZOK HATÁSA AZ LDL-KOLESZTERINSZINTRE

A PCSK9 hatása csökkentésének vagy gátlásának két lehetősége van, az egyik a szintézisének gátlása, amelynek hatására először a sejten belüli mennyiség, majd a plazmakoncentráció csökken. A másik lehetőség a képződött PCSK9 és az LDL-receptorok interakciójának megakadályozása, ebben az esetben a sejten belüli PCSK9 mennyisége érintetlen marad.

Sok PCSK9-gátló molekulával vannak vizsgálatok. A legelőrehaladottabb állapotban a monoklonális ellenanyagot alkalmazók vannak, amelyek két- vagy négyhetente szubkután injekcióval történő alkalmazással 40-72%-os további LDL-koleszterinszint csökkenés érhető el (12, 13).

ÖSSZEFOGLALÁS

A lipidcsökkentő kezelés legfontosabb gyógyszerei a statinok, a jelentős LDL-koleszterinszint csökkentés mellett számos pleiotróp hatásuk is van, amelyek a kedvező hatásaikban számottevően szerepet játszanak. Ugyanakkor nyilvánvaló, hogy a statinok – és esetlegesen az ezetimib – alkalmazásának is korlátai vannak, ezért figyelembe véve az egyre alacsonyabb és egyre több beteg esetében elérendő célértékeket, szükség lehet új, más mechanizmusú LDL-koleszterinszint csökkentő kezelési lehetőségre. Egy ilyen a PCSK9-gátlók alkalmazása. A 2003 óta intenzív kutatás tárgyává előlépett hatásmechanizmus (14) ígéretes lehetőség a közeljövő lipidcsökkentő terápiás palettáján.

Különböző gyártók különböző fejlesztései állnak a kutatás előterében, többel már fázis 3 vizsgálatok folynak, és elindulás előtt vannak klinikai végpontú többéves tanulmányok is. A PCSK9 gátlás széles körű alkalmazását valószínűleg nehezíteni fogja, hogy jelen-

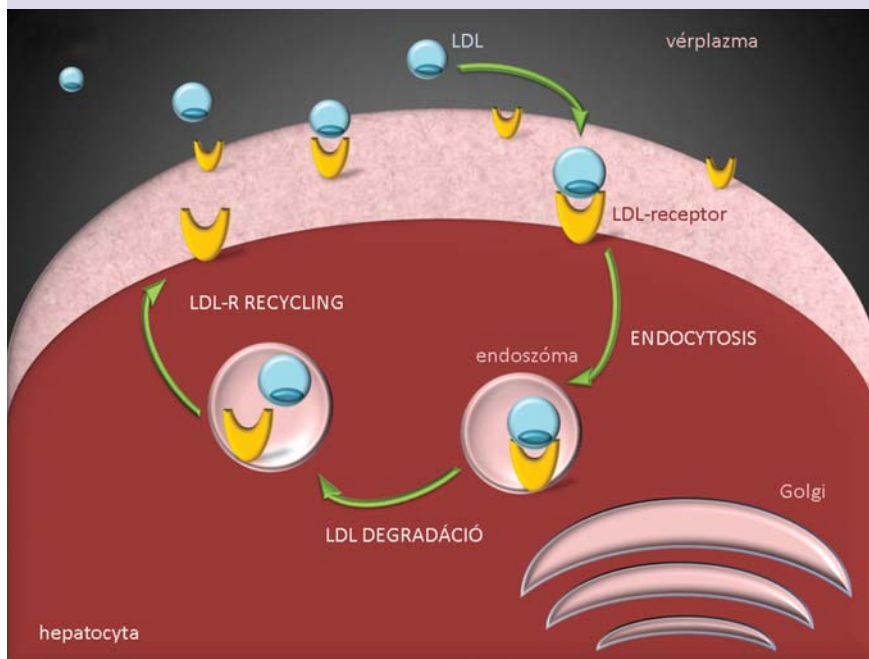
olyan betegek, akik nem tolerálják a statinok nagy adagjait, és vannak, akik a statinokat kis adagban sem tolerálják. Kisebbszámú, de vannak ezetimibet nem toleráló betegek is. Mindezeket figyelembe véve teljes mértékben életszerűek azok az adatok, amelyek azt mutatják, hogy a célértékek elérése kívánivalót hagy maga után (3–6). Ha ehhez még hozzáveszünk azt, hogy a legújabb európai dyslipidaemia ajánlásokban (7) szélesedett az igen nagy kockázatú betegek köre, azaz több betegnek kell az 1,8 mmol/l LDL-szintet elérni, belátható, hogy a statinok és az ezetimib mellé szükség van további hatékony LDL-koleszterinszintet csökkentő gyógyszerekre. Egy ilyen ígéretes csoport a PCSK9-gátlók, amelyek most állnak fejlesztés alatt.

A PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN-LIKE/KEXIN TYPE 9 (PCSK9) ÉS GÁTLÁSÁNAK SZEREPE A LIPOPROTEIN METABOLIZMUSBAN

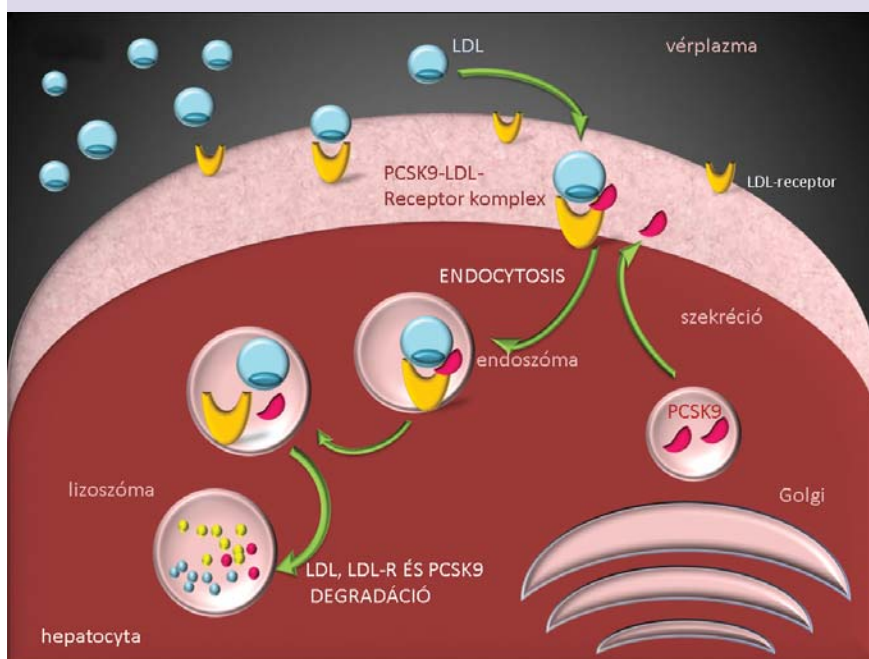
A koleszterint a vérben lipoprotein partikulumok szállítják, amelyek közül a legfontosabb az LDL. Ez utóbbi plazmaszintjét és anyagcseréjét a máj szabályozza a májsejtek felszínén lévő LDL-receptorok működésén keresztül (1. ábra). Az LDL/LDL-receptor komplex endocitózissal az endoszómákba kerül, majd ott disszociálódik. Az LDL-receptor visszakerül a májsejt felszínére és onnan új LDL molekulákat vesz fel, ezzel csökkentve a vér LDL-koleszterinszintjét. A disszociáció után az LDL partikulumok az endoszómákban a lizoszómákhoz kerülnek, ahol lipidekre, szabad zsírsavakra és aminosavakra bomlanak.

A PCSK9 egy olyan fehérje, amely szabályozza a májsejtekben a PCSK9 prekursor az endoplazmás retikulumban PCSK9-cé alakul át és a plazmába kerül (2. ábra). Az LDL-receptorokhoz kötődik a májsejt felszínén és az LDL/LDL-receptor komplexszel együtt internalizálódik. A disszociáció során LDL- és LDL-receptor/PCSK9 alakul ki és ilyenkor nemcsak az LDL partikulum, hanem az LDL-receptor/PCSK9 komplex is lebomlik a lizoszómákban. Azzal, hogy az LDL-receptorhoz hozzákötődik a PCSK9,

1. ÁBRA. AZ LDL-RECEPTOR MŰKÖDÉSÉNEK SZEREPE A PLAZMA LDL-KOLESZTERINSZINTJÉBEN



2. ÁBRA. A PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN-LIKE/KEXIN TYPE 9 (PCSK9) SZEREPE A LIPOPROTEIN METABOLIZMUSBAN



lényegében megakadályozza, hogy az visszakerülve a májsejt felszínére újabb LDL-koleszterint kössön meg és ezzel csökkentse a plazma LDL-koleszterinszintjét. A PCSK9 ily módon központi szerepet játszik az LDL-anyagcserében. Amikor magas a PCSK9 szintje, alacsonyabb lesz az LDL-receptorok száma és magasabb a plazma LDL-koleszterinszintje. Hogyan hat a PCSK9 gátlása a lipid-anyagcserére?

Ha valamivel, pl. egy monoklonális ellenanyaggal blokkoljuk a PCSK9-et (3. ábra), az nem tud az LDL-receptorhoz kötődni így az csak az LDL partikulummal együtt internalizálódik és a disszociáció után vissza tud kerülni a májsejt felszínére, hogy újabb LDL részecskéket kössön meg és ezáltal csökkentse a plazma LDL-koleszterinszintjét. A máj koleszterin mennyiségét két tényező szabályozza: a májsejtek koleszterin bioszintézise, valamint a

leg 2 vagy 4 hetente beadandó sc. készítményekkel folynak vizsgálatok, de a naponta egy alkalommal bevéendő statinokkal kapcsolatos kedvezőtlen hosszú távú beteg compliance ismeretében elképzelhető az is, hogy ez a beteg-együttműködésre kedvező hatású lesz.

Stein és munkatársai 77 heterozigóta FH-s betegnek adtak 12 héten át stabil statin vagy statin+ezetimib kezelés mellett 2 vagy 4 hetente sc. REGN727 monoklonális ellenanyagot, amelynek hatására az LDL-koleszterin 29-68%-kal, szignifikánsan csökkent. A vizsgá-

lat az igen kedvező lipidhatásokon túl azt is igazolta, hogy a szer nemcsak statinnal, hanem ezetimibbel együtt is adható. Az LDL-koleszterinszint csökkentő hatással párhuzamosan csökkent a non-HDL-koleszterin, az ApoB és lipoprotein (a)-szint is, és ugyanakkor számottevően emelkedett a HDL-koleszterinszint (15).

Valószínű, hogy kezdetben a PCSK9-gátlókat is csak speciális betegcsoportban, leginkább a „súlyos” heterozigóta és homozigóta familiáris hypercholesterinaemiások esetén fogja finanszírozni a társadalombiztosító.

A heterozigóta FH nem ritka betegség (1:500), ennek a betegcsoportnak a kezelésében jelentős szerepet kaphat az új terápiás lehetőség, annál is inkább, mert az eddig gyakran alkalmazott LDL-aferezishez képest a hetente – vagy néhány hetente – adott sc. injekció semmiség, és valószínűleg az ára is kedvezőbb lesz az afereziséénél. A PCSK9 gátlás megjelenése az LDL-koleszterincsökkentő terápiás arzenálban mindenképpen egy hiánypótlás, az új és izgalmas kezelési lehetőség nagyon ígéretes, a helyét a elkövetkező néhány év dönti el.

IRODALOM

- Braunwald E. The rise of cardiovascular medicine. *Eur Heart J* 2012; 33: 838–846.
- Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER study). *Am J Cardiol* 2007; 99: 673–680.
- Hermans MP, Cabezas MC, Strandberg T, et al. Centralized Pan-European survey on the under-treatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS): overall findings from eight countries. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 445-454.
- Mark L, Paragh Gy, Karadi I, et al. Changes in attainment of lipid goals by general practitioners and specialists in patients at high cardiovascular risk in Hungary during 2004-2008. *Arch Med Sci* 2010; 6: 695–700.
- Mark L, Paragh Gy, Karadi I, et al. An attempt to make lipid-lowering therapy more effective in Hungary. The results of MULTI GAP 2010 and the Plus Program. *Arch Med Sci* 2011; 7: 760–766.
- Reiber I, Paragh Gy, Márk L, et al. Egyre „célrátörőbb” lipid terápiás szokásaink – a magyar MULTI GAP 2010 eredményei. *Orvosi Hetilap* 2011; 152: 822–827.
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
- Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clin Chem* 2012; 58: 183–189.
- Davignon J, Dubuc G, Seidah NG. The influence of PCSK9 polymorphisms on serum low-density lipoprotein cholesterol and risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2010; 12: 308–315.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272.
- Steinberg D, Witztum JL. Inhibition of PCSK9: a powerful weapon for achieving ideal LDL cholesterol levels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 9546–9547.
- McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/ REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 2344–2353.
- Holmes D. Hopes soar as cholesterol plummets with new drug class. *Nature Medicine* 2012; 18: 633.
- Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 928–933.
- Stein EA, Gipe D, Bergeron J, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/ SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012 May 25. (Epub ahead of print) DOI:10.1016/S0140-6736(12)60771–5.