

MÁRK LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup>, REIBER ISTVÁN DR.<sup>2</sup>, PARAGH GYÖRGY DR.<sup>3</sup><sup>1</sup>Pándy Kálmán Megyei Kórház, II. sz. Belgyógyászat – Kardiológia, Gyula; <sup>2</sup>Szt. György Kórház, IV. sz. Belgyógyászat, Székesfehérvár; <sup>3</sup>Debreceni Egyetem OEC, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

# EVOLOCUMAB – EGY ÚJ KOLESZTERINSZINT-CSÖKKENTŐ A LÁTHATÁRON

AZ ELMÚLT KÉT ÉVTIZEDBEN ZÖMÉBEN STATINOKKAL VÉGZETT KLINIKAI VIZSGÁLATOK SOKASÁGA IGAZOLTA, HOGY AZ LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENÉSÉVEL KEDVEZŐEN BEFOLYÁSOLHATÓ A KARDIOVASZKULÁRIS ESEMÉNYEK SZÁMA ÉS AZ ÖSSZHALÁLOZÁS. UGYANAKKOR IGEN NAGY AZON BETEGEK ARÁNYA, AKIK A JELENLEGI LIPIDCSÖKKENTŐ LEHETŐSÉGEK MELLETT NEM ÉRIK EL A CÉLÉRTÉKEKET. A LIPIDCSÖKKENTÉS ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGE A PCSK9-GÁTLÁS, AMELYNEK NÉHÁNY MÓDJA ISMERT, AMELYEK KÖZÜL A MONOKLONÁLIS ANTITESTEK ALKALMAZÁSA ÁLL LEGKÖZELEBB A KLINIKAI BEVEZETÉSHEZ. UTÓBBIK EGYIKE AZ EVOLOCUMAB, AMELYNEK TÖBB MINT 1100 BETEGEN TÖRTÉNŐ EGYÉVES ALKALMAZÁSA 50% FELETTI LDL-KOLESZTERINSZINT CSÖKKENÉST IGAZOLT IGEN KEDVEZŐ MELLÉKHATÁSPROFIL MELLETT. A SZER ADÁSA NEM ELÉGSÉGES STATINHATÁS, RÉSZLEGES VAGY TELJES STATIN-INTOLERANCIA ÉS FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA ESETÉN LÁTSZIK ÍGÉRETESNEK.

**Kulcsszavak:** *prevenció, LDL-koleszterin, statin-intolerancia, PCSK9-gátlás*

**EVOLOCUMAB – A NEW CHOLESTEROL LOWERING DRUG ON THE HORIZON.** IN THE LAST TWO DECADES MULTIPLE CLINICAL TRIALS, MOST OF THEM CARRIED OUT WITH STATINS, PROVED THAT LDL-CHOLESTEROL LOWERING HAS FAVOURABLE EFFECT ON CARDIOVASCULAR EVENTS AND TOTAL MORTALITY. NEVERTHELESS HIGH RATE OF THE PATIENTS DOES NOT ACHIEVE THE TARGET VALUES WITH THE PRESENT THERAPEUTIC OPTIONS. A NOVEL LIPID LOWERING POSSIBILITY IS THE PCSK9 INHIBITION, FOR WHICH SEVERAL METHODS ARE KNOWN, AMONG THEM THE USE OF MONOCLONAL ANTIBODIES STANDS CLOSEST TO GET INTRODUCED IN THE CLINICAL PRACTICE. SUCH A DRUG IS EVOLOCUMAB WHICH IN A 52-WEEK STUDY IN MORE THAN 1100 PATIENTS SHOWED A MORE THAN 50% LDL-CHOLESTEROL LOWERING WITH A VERY FAVOURABLE ADVERSE EVENT PROFILE. THE USE OF THIS AGENT IS PROMISING IN CASE OF INSUFFICIENT STATIN EFFICACY, PARTIAL OR TOTAL STATIN INTOLERANCE AND FAMILIAR HYPERCHOLESTEROLEMIA.

**Keywords:** *prevention, LDL-cholesterol, statin intolerance, PCSK9 inhibition*

A kardiovaszkuláris prevenció egyik legfontosabb területe a lipidcsökkentés. Ez az utóbbi években az orvosok tudatában is kezdi elfoglalni méltó helyét, a növekvő számú klinikai bizonyítékok alapján egyre több kollégánk ismeri fel, hogy helyesen alkalmazott lipidcsökkentéssel csökkenteni tudja betegei mortalitását és kardiovaszkulá-

ris eseményeinek gyakoriságát. Ugyanakkor nehezen érthető, hogy egy ilyen, a legkeményebb bizonyítékokkal alátámasztott, klinikai evidenciákkal jól ellenőrizhető területnek miért van annyi ellenzője az egészségügyön kívül (de sajnálatosan, belül is). A lipidcsökkentés elsőnek választandó gyógyszerei a statinok. Robinson és

munkatársai metaanalízise szerint a kardiovaszkuláris események csökkentésében elért haszon az LDL-koleszterinszint-csökkentés mértékével arányos, és nem függ az alkalmazott módszertől vagy gyógyszer fajtájától (1).

A statinokra vonatkozó felmérésekből jól ismert, hogy betegek tömegei nem

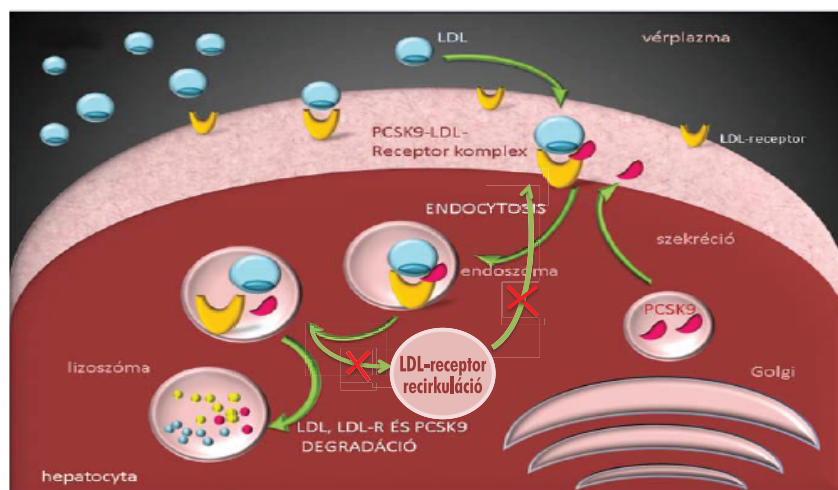
szedik őket pontosan, mert féltik tőle a májukat, miközben az ereikben már ott bizonyítható és esetleg tünetet, eseményt is okozott az ateroszklerózis, amelynek progressziója megállítható, és megfelelő terápiával 65-70%-os valószínűséggel regresszióba is hozható (2, 3). Az esetenként előforduló májfunkciós eltérések nem kell, hogy kizárják a koleszterincsökkentők alkalmazását (4). Gyógyszerváltás, dóziscsökkentés, kombinációs terápia alkalmazása próbálható meg ilyenkor (5). Megalapozatlanok a statinok rákot okozó hatására vonatkozó félelmek is (6, 7). Ugyanakkor az utóbbi időben kiderült, hogy a statinok alkalmazásával együtt jár új keletű diabétesz gyakoribb kialakulása (8). Szakértők egyetértenek abban, hogy a statinok adásának haszna lényegesen felülmúlja az arra hajlamosokon kialakuló új cukorbetegséggel együtt járó kardiovaszkuláris veszélyeztettség-növekedést (9, 10).

A statinok jó és hatékony szerek, de vannak olyan betegek, akik részleges vagy teljes statin-intoleránsok (5). Részleges intoleranciáról beszélünk akkor, ha nagy adagokat, vagy bizonyos statinfajtákat nem bír szedni a beteg. Ugyanakkor vannak olyan betegek, akik koleszterinszintje a legnagyobb statinadagokkal és a hozzáadott ezetimibbel sem éri el a megkívánt célértéket. Az ilyen esetek, illetve statin-intolerancia fennállásakor lenne szükség más koleszterincsökkentők alkalmazására. Ennek a hiánynak a pótlására tűnnek alkalmasnak a proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9)-gátlók.

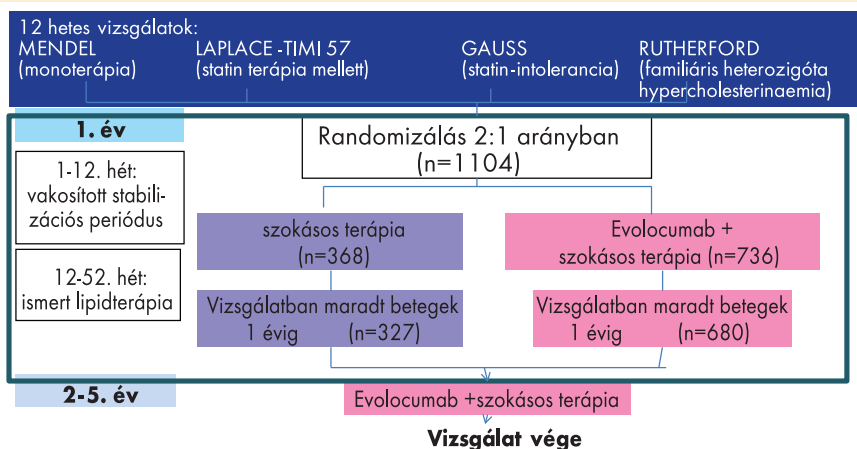
## A PCSK9-GÁTLÁS

Az LDL anyagcseréjének legfőbb szabályozója a májsejt és az annak felszínén lévő LDL-receptorok. A vérben keringő LDL hozzákötődik a májsejt felszínén az LDL-receptorhoz, ahonnan endocitózissal az endoszómákba kerül, majd ott disszociálódik. A disszociáció után az LDL partikulumok az endoszómákban a lizoszómákhoz kerülnek, ahol lipidekre, szabad zsírsavakra és aminosavakra bomlanak. Az LDL-receptor visszakerül a májsejt felszínére és onnan új LDL molekulákat vesz fel, ezzel csökkentve a vér LDL-koleszterinszintjét. Ennek a folyamat-

1. ÁBRA: A PCSK9 AZ LDL-RECEPTOROK MÁJSEJT FELSZÍNÉN TÖRTÉNŐ EXPRESSZIÓJÁT SZABÁLYOZZA AZOK LIZOSZÓMÁBAN TÖRTÉNŐ DEGRADÁCIÓJÁNAK BEFOLYÁSOLÁSA ÚJTJÁN



2. ÁBRA: AZ OSLER-VIZSGÁLAT TERVE



\* Az evolocumab + szokásos terápián lévő betegek 4 hetente személyesen megjelentek orvosi viziten.

A szokásos terápián lévő betegek a 4. héten, majd 3 havonta személyesen jelentek meg, egyébként 4 hetente telefonos orvosi vizit történt.

nak egy fontos szabályozója a PCSK9 (1. ábra). A májban képződő PCSK9 prekursor az endoplazmás retikulumban PCSK9-cé alakul át és a plazmába kerül. 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, lényegében megakadályozza, hogy az visszakerülve a májsejt felszínére újabb LDL-koleszterint kössön meg és ezzel csökkentse a plazma LDL-koleszterinszintjét. A PCSK9 ilyen módon központi szerepet játszik az LDL-anyagcserében. Amikor magas a PCSK9 szintje, alacsonyabb lesz az

LDL-receptorok száma és magasabb a plazma LDL-koleszterinszintje. A PCSK9 gátlására több irányból van gyógyszeres próbálkozás. Ilyen a kis interferáló RNS molekulák alkalmazása, amelyek a PCSK9 szintézisében résztvevő messenger RNS degradációjával a PCSK9 szintézis gátlásán át hatnak (11). Egyéb lehetséges utak adnectinek, mimetikus peptidek, antisense oligonucleotidok alkalmazása, gátlás szájon át adható kis molekulájú anyagokkal. A klinikai bevezetéshez a legközelebb a monoklonális ellenanyagok adása van. Ezek kevés aminosavat tartalmazó fehérjetermészetű anyagok, csak injekciós formában adhatók. Ide tartozik az evolocumab (ami korábban AMG 145-ként volt ismert), az alirocumab, a bococizumab, az RG7652 és az LGT-209.

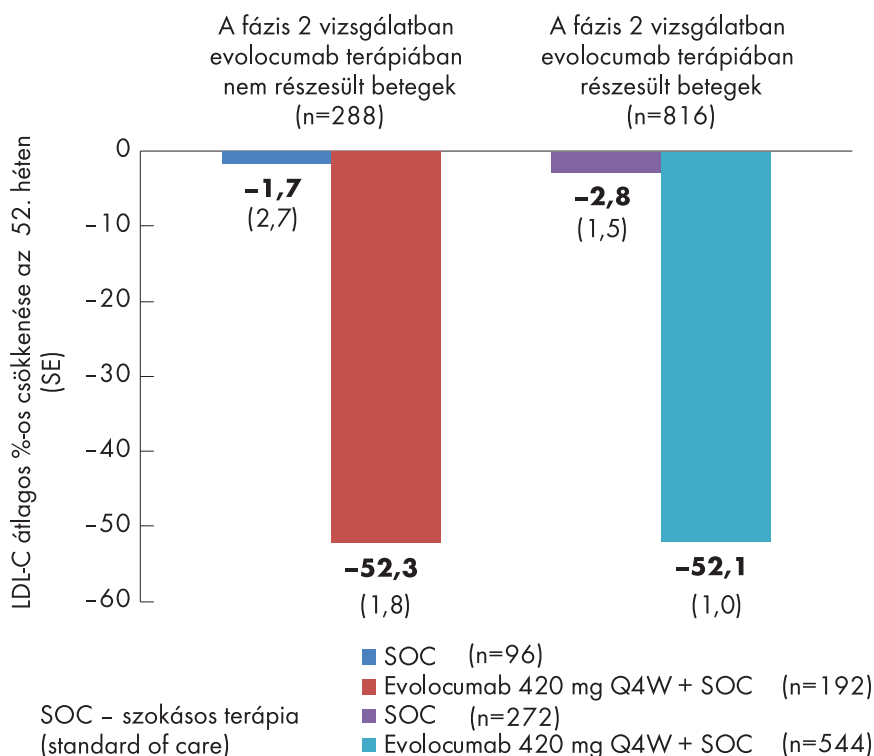
## EVOLOCUMAB

Az evolocumab PCSK9 gátló monoklonális antitest. Klinikai vizsgálatának összefoglalását a PROFICIO-vizsgálat-sorozat (Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 in Different Populations) mutatja (1. táblázat), amelyben összesen több, mint 28 ezer beteg vesz részt. A folyó vizsgálatok közül talán legnagyobb jelentőségű a 22 ezer kardiovaszkuláris eseményen átesett betegen történő klinikai végpontú FOURIER- (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk) vizsgálat. Érdekes eredményeket hozhat a kimutatott koszorúér-szűkületek regresszióját IVUS segítségével tanulmányozó GLAGOV- (Global Assessment of Plaque reGression With a PCSK9 antibody as Measured by intra-Vascular Ultrasound) vizsgálat.

Az evolocumab négy, már befejezett, 12 hetes fázis 2 vizsgálatban bizonyította hatékonyságát. Ezek a hyperlipidaemiás betegekben monoterápiában adva a MENDEL- (Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Subjects Currently Not Receiving Drug Therapy for Easing Lipid Levels), statin és esetleg ezetimib mellett kombinációban adva a LAPLACE-TIMI 57 (LDL-C Assessment With PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy -Thrombolysis in Myocardial Infarction 57), statin-intoleráns betegekben a GAUSS (Goal Achievement After Utilizing an Anti-PCSK9 Antibody in Statin Intolerant Subjects) és heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiában a RUTHERFORD (Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder) (12, 13, 14, 15).

Ezen négy, rövid időtartamú vizsgálat extenzióját végzi az OSLER (Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL-C), amelynek nagy klinikai jelentősége, hogy az evolocumab egyéves alkalmazásának hatásáról adott információt (16), és a vizsgálat tovább folyik (2. ábra). A korábbi tanulmányokból 1104 beteg vett részt az OSLER-ben, 2:1 arányú randomizálással nyílt vizsgálat keretében kaptak evolocumabot vagy csak az előző

3. ÁBRA: AZ LDL-KOLESZTERIN ÉRTÉKÉNEK SZÁZALÉKOS CSÖKKENÉSE AZ OSLER-VIZSGÁLATBAN



1. TÁBLÁZAT: A PROFICIO (PROGRAM TO REDUCE LDL-C AND CARDIOVASCULAR OUTCOMES FOLLOWING INHIBITION OF PCSK9 IN DIFFERENT POPULATIONS), AZ EVOLOCUMAB KLINIKAI VIZSGÁLATAINAK PROGRAMJA

VIZSGÁLAT NEVE	CÉL/CÉL POPULÁCIÓ
<b>LAPLACE</b>	AZ EVOLOCUMAB HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA KOMBINÁLT TERÁPIÁBAN
<b>MENDEL</b>	HATÁS VIZSGÁLATA MONOTERÁPIÁBAN
<b>GAUSS</b>	HATÁS VIZSGÁLATA STATIN-INTOLERANCIA FENNÁLLÁSOKOR
<b>RUTHERFORD</b>	HATÁS HETEROZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN
<b>OSLER</b>	AZ ELŐZŐ 4 VIZSGÁLAT NYÍLT ELRENDEZÉSŰ KITERJESZTÉSE
<b>TESLA, TAUSSIG</b>	HATÁS HOMOZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN
<b>DESCARTES</b>	HOSSZÚ TÁVÚ HATÉKONYSÁG VIZSGÁLATA
<b>FOURIER</b>	SZEKUNDER PREVENCIÓS KLINIKAI VÉGPONTÚ VIZSGÁLAT
<b>GLAGOV</b>	KORONÁRIA ATEROSZKLERÓZIS REGRESSZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA IVUS SEGÍTSÉGÉVEL

vizsgálat lipidcsökkentőket is tartalmazó kezelését. A primer végpontok az LDL-koleszterinszint változása, valamint a biztonságosság és tolerálhatóság voltak. Az LDL-koleszterinszint százalékos változását a 3. ábra mutatja be, a csökkenés mértéke az evolocumab csoportban az 52. héten

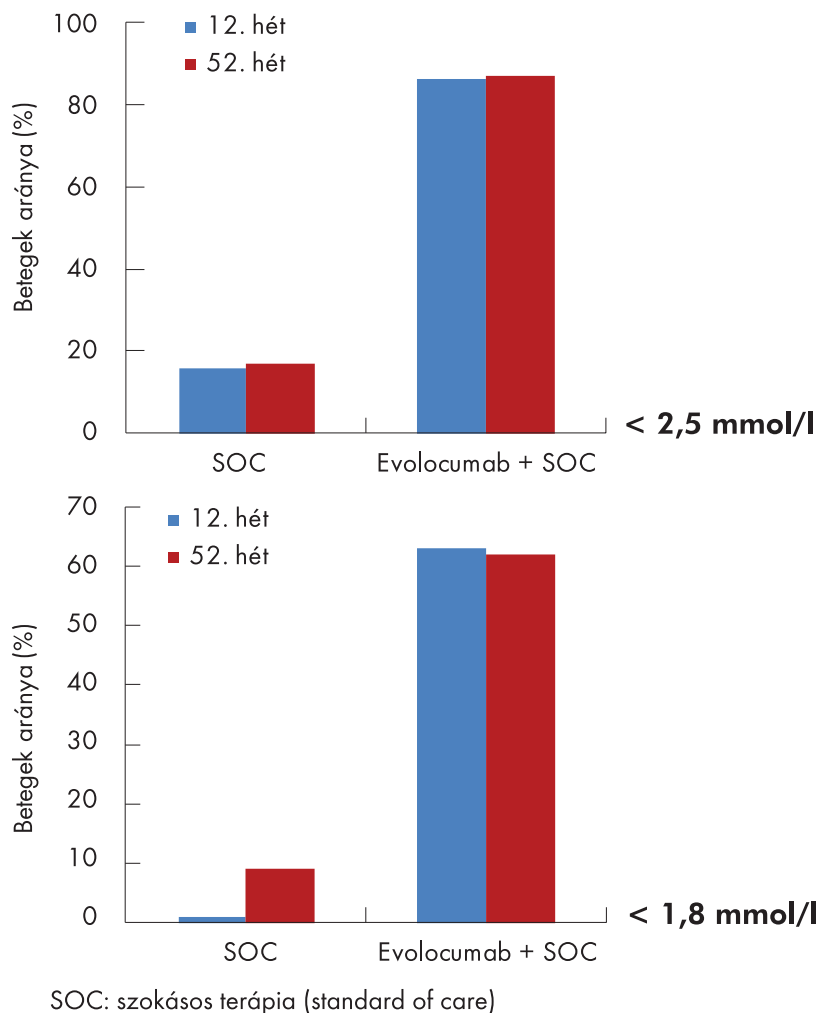
is meghaladta az 50%-ot. Ennek megfelelően igen kedvezőek voltak a 2,5 mmol/l (86%) és az 1,8 mmol/l (63%) LDL-koleszterin-célértékek elérési arányai (4. ábra). Az alapvizsgálatok kiindulási értékeihez képest az 52. hétre a trigliceridszint 8,3-9,0%-kal csökkent és a HDL-koleszterinszint 8,5-9,1%-

kal nőtt. Igen figyelemre méltó egyedi hatás a lipoprotein (a) [Lp(a)] 29,9–32,8%-os csökkenése.

Az észlelt nemkívánatos hatásokat tekintve igen kedvező a kép. Ritkán fordult elő az injekció helyén enyhe gyulladás. Az evolocumabot kapók és nem kapók között a leggyakrabban panaszolt nemkívánatos hatások a nasopharingitis, felső légúti infekció, influenza, ízületi fájdalom és háti fájdalom voltak. A szerzők az evolocumabot nagyon jól toleráltnak találták, izomfájdalom tekintetében és májenzim-eltérésekben nem volt különbség a szert kapók és nem kapók között.

Az OSLER a legnagyobb betegszámú és leghosszabb megfigyelés a PCSK9-gátló antitestekkel végzett vizsgálatok közül. A több mint 1000 betegévi adatai alapján az evolocumab egy nagyon hatékony és jól tolerálható szernek mondható. Az 50%-ot meghaladó LDL-koleszterinszint-csökkenés mellett számottevő a trigliceridszint-csökkentő és a HDL-koleszterinszint-emelő hatás. Kiemelésre érdemes az Lp(a) 30% körüli csökkenése is. A szer alkalmazása statin mellé annak nem kellő hatása esetén, részleges vagy teljes statin-intoleranciában, familiáris hypercholesterinaemiában ígéretes.

4. ÁBRA: A 2,5 ÉS 1,8 MMOL/L LDL-KOLESZTERIN-CÉLÉRTÉKEK ELÉRÉSI ARÁNYA AZ OSLER-VIZSGÁLATBAN



## IRODALOM

- Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, et al. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862.
- Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis. The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006; 295: 1556–1565.
- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 2078–2087.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010; 376: 1916–1922.
- Márk L, Dani Gy, Katona A. Statin-intolerancia. Lipidcsökkentési lehetőségek a statinokon túl. *Metabolizmus* 2013; 11: 16–21.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Cholesterol Treatment Trialists' CTT Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012; 367: 1792–1802.
- Márk L. Lipidcsökkentő kezelés és újképződő diabetes. *Metabolizmus* 2011; 9: 8–14.
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
- Simonyi G. Statinok és diabeteskockázat. *Orv Hetil* 2013; 154: 1691–1695.
- Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: A randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet* 2013 Oct 1. pii: S0140-6736(13)61914-5. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5. [Epub ahead of print]
- Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012; 380: 2007–2017.
- Koren MJ, Scott R, Kim JB, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012; 380: 1995–2006.
- Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 2408–2417.
- Sullivan D, Olsson AG, Scott R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 2497–2506.
- Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al. for the OSLER Investigators. Efficacy and Safety of Longer-Term Administration of Evolocumab (AMG 145) in Patients With Hypercholesterolemia: 52-Week Results From the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) Randomized Trial. *Circulation* 2013 Nov 19. [Epub ahead of print]