

PRILOŽNOSTI IN IZZIVI VEZANI NA NOVO SKUPINO ZDRAVIL (ZAVIRALCI PCSK9) ZA ZNIŽEVANJE HOLESTEROLA LDL

THE PCSK9 INHIBITORS - A NOVEL THERAPEUTIC TARGET FOR HYPERCHOLESTEROLEMIA: OPPORTUNITIES AND CHALLENGES

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Igor Locatelli, mag. farm.
asist. Andrej Janžič, mag. farm.
asist. Nika Marđetko, mag. farm.
asist. Ana Janežič, mag. farm.
asist. Andreja Detiček, mag. farm.
izr. prof. dr. Mitja Kos, mag. farm.

*Katedra za socialno farmacijo, Fakulteta za farmacijo,
Univerza v Ljubljani, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Igor Locatelli

E-mail: Igor.Locatelli@ffa.uni-lj.si

Tel: +386-1-4769-670

POVZETEK

Zaviralci PCSK9 predstavljajo novo terapevtsko skupino zdravil za zdravljenje hiperholesterolemije. Najbolj preučevana iz te skupine so monoklonska protitelesa, kot sta evolokumab in alirokumab, ki sta poleti 2015 pridobila dovoljenje za promet. Predvidena sta kot dodatna terapija za zniževanje holesterola LDL, kadar pri zdravljenju s statini ne dosežemo ciljnih vrednosti ali pa zdravljenje s statini ni mogoče. Omenjeni učinkovini sta pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo dodatno zmanjšali koncentracije holesterola LDL za približno 50 %. Neposrednih dokazov o vplivu na zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov trenutno še ni na voljo. Največja potreba po teh zdravilih se izraža pri bolnikih z največjim tveganjem za srčno-žilne zaplete in pri katerih obstoječa terapija ni dovolj učinkovita. V to skupino spadajo predvsem bolniki z družinsko hiperholesterolemijo in bolniki, ki so že doživeli srčno-žilni zaplet ter imajo še dodatne dejavnike tveganja (npr. sladkorno bolezen) ali pa zdravljenja s statini ne prenašajo in imajo hkrati visoke vrednosti holesterola LDL.

KLJUČNE BESEDE:

PCSK9, evolokumab, alirokumab, družinska hiperholesterolemija, statinska intoleranca.

ABSTRACT

PCSK9 inhibitors represent a new therapeutic target for hypercholesterolemia treatment. Monoclonal antibodies have been most extensively studied in clinical trials. Among them evolocumab and alirocumab were approved for use in summer 2015. They can be used as add-on therapy to inefficient standard hypercholesterol treatment or as monotherapy when standard treatment is contraindicated or intolerant. In clinical trials on evolocumab or alirocumab the LDL cholesterol was additionally reduced by approximately 50% in patients with primary hypercholesterolemia. At the moment, there are limited data on clinical impact of these medicines such as the cardiovascular event rate reduction. Patients with the highest risk of cardiovascular event having inefficient standard hypercholesterol treatment will benefit most from these medicines. These patients include patients with familial hypercholesterolemia



or patients with cardiovascular disease and additional risk factors (e.g. diabetes) or patients with statin intolerance with elevated LDL cholesterol level.

KLJUČNE BESEDE:

PCSK9, evolokumab, alirocumab, familial hypercholesterolemia, statin intolerance.

1 UVOD

Proteinska konvertaza subtilizin/keksin tipa 9 (PCSK9) je serinska proteaza, ki jo izločajo hepatociti, in povezuje oz. kompleksira lipoproteine majhne gostote (LDL) in njihove receptorje (RLDL). Receptorji za LDL se nahajajo na površini hepatocitov in omogočajo prehod LDL, in s tem tudi nanj vezanega holesterola, v hepatocite. V tem primeru se receptorji za LDL lahko ponovno uporabijo oz. reciklirajo. Po drugi strani se v primeru nastanka kompleksa PCSK9-LDL-RLDL le-ta v celoti prenese oz. internalizira v notranjost hepatocitov, kjer se omenjeni kompleks v celoti razgradi. Tako PCSK9 pomembno vpliva na število receptorjev za LDL na hepatocitih, saj povečuje njihovo razgradnjo, posledično pa zavira vnos holesterola LDL v hepatocite in zato zvišuje raven holesterola LDL v krvnem obtoku. Zaviralci PCSK9 zavirajo delovanje PCSK9 tako, da preprečujejo nastanek kompleksa PCSK9-LDL-RLDL ter posledično preprečujejo razgradnjo receptorjev za LDL na površini hepatocitov. Počasnejša razgradnja receptorjev LDL vodi do povečanega števila teh receptorjev na površini hepatocitov, kar pospeši presnovo LDL v jetrih (hepatocitih) in posledično povzroči znižanje koncentracije holesterola LDL v krvi. Tako zaviralci delovanja PCSK9 predstavljajo popolnoma novo terapevtsko skupino zdravil za zdravljenje hiperholesterolemije (1-3).

Različni pristopi k zaviranju delovanja PCSK9 so že bili razviti in preizkušeni. Prvi pristop je direktna vezava na PCSK9 bodisi z monoklonskimi protitelesi bodisi s peptidomimetiki, drugi pa zmanjšanje nastanka PCSK9 z utišanjem gena s protismernimi oligonukleotidi ali majhno interferenčno RNA (2, 4). Najbolj proučevana so monoklonska protitelesa, ki imajo izraženo afiniteto do tiste domene PCSK9, ki se veže na receptor LDL. Tako so bila že tri različna humana ali humanizirana monoklonska protitelesa (imunoglobulini tipa G), ki zavirajo delovanje PCSK9, vključena v klinične raziskave faze III, dva od njih sta leta 2015

ALI STE VEDELI?

- Zaviralci PCSK9 predstavljajo novo terapevtsko skupino zdravil za zdravljenje hiperholesterolemije.
- Monoklonski protitelesi, evolokumab in alirocumab, ki sta zaviralca PCSK9, sta bili poleti 2015 odobreni za uporabo tako s strani Evropske agencije za zdravila kot tudi Agencije za zdravila in hrano v ZDA.
- Evolokumab in alirocumab sta zelo učinkoviti zdravili, saj dodatno zmanjšata koncentracije holesterola LDL za približno 50 %.
- Največja potreba po teh zdravilih se izraža pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo in bolnikih, ki so že doživeli srčno-žilni zaplet in ki imajo visoke koncentracije holesterola LDL.

že bila registrirana. Evropska agencija za zdravila (EMA) je julija 2015 odobrila evolokumab, v septembru 2015 pa še alirocumab (5). Obratno pa je Agencija za zdravila in hrano v ZDA najprej julija 2015 odobrila alirocumab ter avgusta 2015 še evolokumab (6). Bokocizumab je še tretji zaviralec PCSK9, za katerega se trenutno pričakuje razkritje rezultatov kliničnih preizkušanj faze III.

Tako evolokumab kot tudi alirocumab sta indicirana za zdravljenje primarne hiperholesterolemije (tako heterozigotne družinske kot tudi ne-družinske) ali mešane dislipidemije in sicer pri odraslih bolnikih, ki:

- ne morejo doseči ciljnega holesterola z največjim toleriranim odmerkom (NTO) zaviralca reduktaze HMG-CoA (v nadaljevanju: statin). Pri teh bolnikih se lahko uporabi kombinacijsko zdravljenje z zaviralcem PCSK9 in statinom ali statinom skupaj z drugimi zdravili za zniževanje lipidov,
- ne prenašajo statinov, t.i. statinska intoleranca, ali so pri njih statini kontraindicirani. Pri teh bolnikih se lahko uporabi monoterapijo zaviralcev PCSK9 ali pa kombinacijsko zdravljenje z zaviralcem PCSK9 in drugimi zdravili za zniževanje lipidov.

Evolokumab je za razliko od alirocumaba indiciran tudi za zdravljenje homozigotne družinske hiperholesterolemije pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let (v kombinaciji z drugimi zdravili za zniževanje lipidov). Po drugi strani je pri odmerjanju alirocumaba predvidena titracija odmerka, zaradi česar je, za razliko od evolokumaba, omogočena bolniku bolj prilagojena uravnava koncentracij holesterola LDL (7, 8). Tako evolokumab kot alirocumab se aplicirata subkutano in sta v obliki raztopine za injiciranje v napolnjenih injekcijskih

peresnikih, ki jih je potrebno shranjevati v hladilniku (2-8 °C). Razlikujeta pa se v stabilnosti pri sobni temperaturi. Alirokumab je pred aplikacijo potrebno segreti do sobne temperature ter ga nato hitro uporabiti, saj na sobni temperaturi ni obstojen več kot 24 ur. V nasprotju s tem je evolokumab pri sobni temperaturi stabilen tudi do enega tedna. Ob ustreznem izobraževanju si bolniki lahko omenjeni zdravili injicirajo sami (7, 8).

Najvišja dovoljena cena (NDC) je za obe zdravili enaka in znaša 287 EUR na odmerek (aplikacija na 2 tedna) oz. približno 7500 EUR na letni ravni.

V nadaljevanju bodo izpostavljene klinične raziskave faze III z evolokumabom in alirokumabom in njun vpliv na vrednosti plazemskih koncentracij holesterola LDL ter potencialni vpliv na zmanjšanje števila srčno-žilnih dogodkov. Drugi del prispevka se bo nanašal na opredelitev populacije bolnikov s hiperholesterolemijo v Sloveniji, ki bi pri zdravljenju z monoklonskimi protitelesi za PCSK9 največ pridobili.

2 KLINIČNE RAZISKAVE Z EVOLOKUMABOM

Učinkovitost evolokumaba je bila proučevana v več randomiziranih kliničnih raziskavah (4, 9). V kratkoročnih kliničnih raziskavah je bil primarni cilj pokazati pomembno znižanje plazemske koncentracije holesterola LDL v času 10 ali 12 tednov po randomizaciji oz. začetku zdravljenja. Klinične raziskave se med seboj razlikujejo v proučevani populaciji bolnikov, kontrolni skupini (placebo ali ezetimib v odmerku 10 mg dnevno) in uporabi zdravila za zniževanje lipidov v standardni terapiji (ang. *backbone therapy*). Kratkoročne klinične raziskave faze III so zajemale:

- Bolnike s heterozigotno družinsko hiperholesterolemijo, pri čemer je bil evolokumab primerjan s placebom kot dodatna terapija k standardni terapiji, ki je zajemala NTO statina ali NTO statina in ezetimib – raziskava RUTHERFORD-2 (10).
- Bolnike s hiperholesterolemijo, ki so prejeli srednje ali visoko intenzivno terapijo s statini, z ali brez srčno-žilnega dogodka, pri čemer je bil evolokumab primerjan tako s placebom kot tudi z ezetimibom – raziskava LAPLACE-2 (11).
- Bolnike s hiperholesterolemijo in intoleranco na statine, pri čemer je bil evolokumab primerjan z ezetimibom – raziskava GAUSS-2 (12). Standardno terapijo za znižanje

holesterola LDL je prejelo 33 % randomiziranih bolnikov, od tega jih je 18 % prejelo nizke odmerke statinov.

- Bolnike s hiperholesterolemijo, ki niso prejeli niti terapije s statini niti ostale terapije za hiperholesterolemijo, torej brez standardne terapije, pri čemer je bil evolokumab kot monoterapija primerjan z ezetimibom – raziskava MENDEL-2 (13).

V vseh teh raziskavah je bil evolokumab proučevan kot subkutana aplikacija v dveh različnih odmerkih: bodisi 140 mg na 2 tedna ali 420 mg enkrat na mesec. Učinkovitost obeh režimov odmerjenja je bila primerljiva. V zgoraj omenjenih raziskavah je evolokumab (140 mg na 2 tedna) po 12 tednih zmanjšal vrednosti holesterola LDL za 56 % do 64 % od izhodiščne vrednosti, medtem ko je v raziskavah, v katerih je bil proučevan tudi ezetimib, le-ta zmanjšal holesterol LDL za 18 % do 20 % od izhodiščne vrednosti. V teh raziskavah je bila pojavnost neželenih učinkov evolokumaba v splošnem primerljiva s pojavnostjo v kontrolni skupini (10-13).

Učinkovitost evolokumaba v odmerku 420 mg enkrat na mesec pri bolnikih, starejših od 12 let s homozigotno družinsko hiperholesterolemijo, je bila proučevana v primerjavi s placebom v raziskavi TESLA – B del (faza III) (14). Vsi bolniki so v standardni terapiji prejeli NTO statina, 92 % pa še ezetimib. V tej raziskavi je evolokumab po 12 tednih zmanjšal vrednosti holesterola LDL za 31 % od izhodiščne vrednosti.

Med dolgoročne klinične raziskave učinkovitosti evolokumaba faze III sodi 52 tednov trajajoča raziskava DESCARTES (15), ki je zajemala bolnike s primarno hiperholesterolemijo, ki so že prejeli standardno terapijo. V tej raziskavi so primerjali odmerjanje 420 mg evolokumaba enkrat na mesec s placebom. Ta raziskava dokazuje, da se učinek evolokumaba v zmanjšanju koncentracije holesterola LDL ohranja tudi dolgoročno, saj je po 52 tednih koncentracija holesterola LDL zmanjšala za 57 % od izhodiščne vrednosti. Varnostni profil evolokumaba je bil tudi po enem letu v splošnem primerljiv s placebom (9).

3 KLINIČNE RAZISKAVE Z ALIROKUMABOM

Učinkovitost alirokumaba je bila proučevana v šestnajstih randomiziranih kliničnih raziskavah faze III iz programa ODYSSEY, od teh jih je 10 bilo upoštevanih pri vrednotenju



učinkovitosti pri FDA (16). Te raziskave se med seboj razlikujejo v proučevani populaciji bolnikov, odmerjanju alirokumaba, kontrolni skupini (placebo ali ezetimib v odmerku 10 mg dnevno) in uporabi zdravila za zniževanje lipidov v standardni terapiji. V večini teh raziskav je bila predvidena titracija odmerka alirokumaba. Začetni odmerek, ki je običajno 75 mg na vsaka dva tedna, se lahko po 4 tednih (8) glede na doseženo vrednost holesterola LDL poveča na 150 mg.

Kar 4 klinične raziskave faze III; ODYSSEY FH I in II (17), ODYSSEY HIGH FH (18) in ODYSSEY LONG TERM (19) so pri bolnikih z družinsko hiperholesterolemijo proučevale učinkovitost alirokumaba v primerjavi s placebom kot dodatna terapija k standardni terapiji, ki je zajemala NTO statina ali NTO statina in ezetimib. Vse 4 raziskave so trajale 78 tednov, znižanje koncentracije holesterola LDL pa so določali ob 24. tednu po randomizaciji. V raziskavah ODYSSEY FH I in FH II je bil začetni odmerek alirokumaba 75 mg, z možnostjo titracije ob 12. tednu po randomizaciji, medtem ko je bil v raziskavi ODYSSEY HIGH-FH začetni odmerek alirokumaba 150 mg. Tudi v raziskavi ODYSSEY LONG TERM so proučevali alirokumab v odmerku 150 mg, zajemala pa je tako bolnike z družinsko hiperholesterolemijo kot tudi ostale bolnike z visokim tveganjem za srčno-žilne dogodke.

Bolnike s hiperholesterolemijo, ki so prejeli srednje ali visoko intenzivno terapijo s statini, z ali brez srčno-žilnega dogodka, so proučevali v kliničnih raziskavah ODYSSEY OPTIONS I in II (20) ter ODYSSEY COMBO I in II (21). Bolniki v raziskavah ODYSSEY COMBO so v izhodišču prejeli NTO statina, ob randomizaciji so jim dodali bodisi alirokumab bodisi ezetimib. Po drugi strani pa so bolniki v raziskavah ODYSSEY OPTIONS v izhodišču prejeli 20-40 mg atorvastatina ali 10-20 mg rosuvastatina, nato so jih randomizirali v 3 skupine: dodan alirokumab, dodan ezetimib ali podvojen odmerek statina. V vseh štirih raziskavah so znižanje koncentracije holesterola LDL določali ob 24. tednu po randomizaciji. Začetni odmerek alirokumaba je bil 75 mg z možnostjo titracije ob 12. tednu po randomizaciji. Vse štiri raziskave so trajale 24 tednov. Bolnike s hiperholesterolemijo in dokumentirano intoleranco na statine, ki ob vključitvi niso prejeli statinov, so proučevali v raziskavi ODYSSEY ALTERATIVE (22). V tej raziskavi so bolnike randomizirali v 3 skupine: alirokumab, ezetimib in atorvastatin 20 mg. Začetni odmerek alirokumaba (75 mg) so titrirali, raziskava je trajala 24 tednov. Podobna raziskava je ODYSSEY MONO (23), v kateri je bil alirokumab kot monote-

rapija primerjan z ezetimibom. Tudi ta raziskava je trajala 24 tednov.

V zgoraj omenjenih desetih raziskavah je alirokumab po 24 tednih zmanjšal vrednosti holesterola LDL za 44 % do 62 % od izhodiščne vrednosti, medtem kot je v raziskavah, v katerih je bil proučevan tudi ezetimib, le-ta zmanjšal holesterol LDL za 14 % do 22 % od izhodiščne vrednosti. Varnostni profil alirokumaba je bil v splošnem primerljiv s placebom (16).

4 VPLIV ZAVIRALCEV PCSK9 NA ZMANJŠANJE POJAVNOSTI SRČNO-ŽILNIH DOGODKOV

V kliničnih raziskavah, opisanih v zgornjih dveh poglavjih, je bil primarni cilj definiran kot znižanje holesterola LDL. Znižanje holesterola LDL je dokazano povezano z zmanjšanim tveganjem za pojavnost srčno-žilnih dogodkov. To povezavo so proučevali v metaanalizi, ki je združevala rezultate 26 randomiziranih kliničnih raziskav, ki so vključevale vsaj 1000 oseb in so trajale vsaj 2 leti, ter so primerjale bodisi visoko intenzivne terapije s statini s srednje intenzivnimi (5 raziskav, skupaj 39 612 oseb, mediana spremljanja 5,1 leta) bodisi terapije s statini v primerjavi s kontrolo, večinoma placebom (21 raziskav, 129 526 oseb, mediana spremljanja 4,8 let) (24). V omenjeni metaanalizi so pokazali, da je znižanje holesterola LDL za 1 mmol/L statistično značilno zmanjšalo stopnjo pojavnosti večjega srčno-žilnega dogodka oz. obravnave (revaskularizacija zaradi koronarne bolezni, srčni infarkt, možganska kap). Pri izračunu so bili vštet tako prvi kot tudi nadaljnji srčno-žilni dogodki. Razmerje letne pojavnosti večjega srčno-žilnega dogodka pri znižanju holesterola LDL za 1 mmol/L je bilo 0,78 (95 % interval zaupanja: 0,76 – 0,80, $p < 0,0001$, vključenih vseh 26 raziskav). Absolutno gledano to predstavlja zmanjšanje letne pojavnosti teh dogodkov s 3,6 % na 2,8 %, če se holesterol LDL zniža za 1 mmol/L (24). Podobno so pokazali v randomizirani klinični raziskavi IMPROVE-IT (25), ki je proučevala vpliv znižanja holesterola LDL z ezetimibom na pojavnost srčno-žilnih dogodkov. Ta raziskava je trajala 6 let in zajela 18 144 oseb, ki so prejeli bodisi ezetimib in simvastatin bodisi placebo in simvastatin. Skupno število tako prvih kot tudi nadaljnjih večjih srčno-žilnih dogodkov oz. obravnave (smrt zaradi srčno-žilnih bolezni, hospitalizacija zaradi nestabilne angine pectoris, revaskularizacija zaradi koronarne bolezni, srčni infarkt in možganska kap) je bilo v obdobju spremljanja enako 9545 (25). Razmerje po-

javnosti večjega srčno-žilnega dogodka za skupino z ezetimibom v primerjavi s kontrolno skupino je bilo 0,91 (95 % interval zaupanja: 0,85 – 0,97, $p = 0,007$). Absolutno gledano to pomeni 421 manj dogodkov v skupini z ezetimibom oziroma statistično značilno zmanjšanje pojavnosti s 54,9 % na 50,3 %. Z drugimi besedami, pri zdravljenju 100 oseb z ezetimibom bi se v desetih letih preprečilo 11 večjih srčno-žilnih dogodkov oz. obravnav (25). Na osnovi posrednih dokazov lahko domnevamo, da se bo učinek zaviralcev PCSK9 na znižanje holesterola LDL kazal tudi kot zmanjšano število srčno-žilnih dogodkov.

Do danes še ni objavljenih trdnih neposrednih dokazov, ki bi potrjevali vpliv zaviralcev PCSK9 na pojavnost srčno-žilnih dogodkov. Trenutno so na voljo le delni dokazi o vplivu zaviralcev PCSK9 na pojavnost srčno-žilnih dogodkov, ki izhajajo iz *post hoc* statistične analize podatkov o bolnikih, vključenih v zgoraj omenjene klinične raziskave, ki pa niso bile načrtovane za vrednotenje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov. Tako so v raziskavi OSLER (26) združili podatke o bolnikih, vključenih v klinične raziskave učinkovitosti evolokumaba, in pokazali, da se po približno enoletnem zdravljenju z evolokumabom pojavnost večjih srčno-žilnih dogodkov statistično značilno zmanjša, in sicer z 2,18 % pri standardni terapiji na 0,95 % pri evolokumabu, pri čemer je razmerje ogroženosti (HR) enako 0,47 (95 % interval zaupanja: 0,28 – 0,78, $p = 0,003$). Podobno so na osnovi raziskave ODYSSEY LONG TERM (19) pokazali, da se po 1,5 letnem zdravljenju z alirokumabom pojavnost večjih srčno-žilnih dogodkov statistično značilno zmanjša, in sicer s 3,3 % pri standardni terapiji na 1,7 % pri alirokumabu pri čemer je razmerje ogroženosti (HR) enako 0,52 (95 % interval zaupanja: 0,31 – 0,90, $p = 0,02$). Trenutno istočasno potekata 5 let trajajoči klinični raziskavi, tako z evolokumabom (FOURIER, 27 000 ljudi) kot tudi z alirokumabom (ODYSSEY OUTCOMES, 18 000 ljudi), ki imata podoben načrt raziskave kot raziskava IMPROVE-IT (1). Rezultati teh raziskav bodo dali kredibilne neposredne dokaze o vplivu teh dveh učinkovin na zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov. Te rezultate se pričakuje v začetku leta 2018.

5 POPULACIJA BOLNIKOV PRIMERNIH ZA ZDRAVLJENJE Z ZAVIRALCI PCSK9

Zaviralci PCSK9 so, kot že omenjeno, predvideni kot dodatna terapija statinom za doseganje ciljnih vrednosti ho-

lesterola LDL oziroma se lahko uporabljajo tudi brez statina, a le v primerih, ko bolnik statinov ne prenaša. Izhodišče za oceno potencialnega števila bolnikov, primernih za zdravljenje z zaviralci PCSK9, je tako število oseb, ki se zdravijo s statini ali pa so zdravljenje prekinili zaradi pojava neželenih učinkov. V Sloveniji je v letu 2014 prejelo vsaj en statin skoraj 230.000 bolnikov, v zadnjih letih pa je bil opažen tudi trend naraščanja števila bolnikov (27). Največ bolnikov, okoli 170.000, je prejelo statin v srednji jakosti (razred 2 ali 3 v terapevtski skupini zdravil za zniževanje holesterola). Približno 42.000 bolnikov je prejelo vsaj en statin v visoki jakosti (razred 4 v terapevtski skupini zdravil za zniževanje holesterola), medtem ko je samo statin v nizki jakosti (razred 1 v terapevtski skupini zdravil za zniževanje holesterola) prejelo le okoli 11.000 bolnikov. Vendar pa literaturni podatki kažejo, da ciljne vrednosti holesterola LDL dosega le okoli 60 % bolnikov, ta odstotek pa je še nižji pri bolnikih z zelo velikim srčno-žilnim tveganjem (28-31). Pri tem je potrebno omeniti, da so ciljne vrednosti holesterola LDL za te bolnike postavljene zelo nizko. Tako zadnje evropske smernice za zdravljenje dislipidemij iz leta 2011 (v letu 2016 se sicer pričakujejo posodobljene smernice) postavljajo tri ciljne vrednosti holesterola LDL v odvisnosti od celokupnega srčno-žilnega tveganja:

- za bolnike z zelo velikim tveganjem je ciljna vrednost holesterola LDL $< 1,8$ mmol/L,
- za bolnike z velikim tveganjem $< 2,5$ mmol/L in
- za ostale bolnike < 3 mmol/L (32).

Čeprav se lahko zaviralci PCSK9 uporabljajo pri vseh bolnikih, ki ne dosegajo ciljnih vrednosti holesterola LDL, pa se največja potreba po teh zdravilih izraža prav pri bolnikih z največjim tveganjem (1). To so bolniki z družinsko oziroma dedno hiperholesterolemijo in bolniki, ki so že doživeli srčno-žilni zaplet ter imajo še dodatne dejavnike tveganja (npr. diabetes) ali pa zdravljenja s statini ne prenašajo (statinska intoleranca) oziroma pri njih ni učinkovito (statinska rezistenca).

5.1 DRUŽINSKA HIPERHOLESTEROLEMIJA

Bolniki z družinsko hiperholesterolemijo imajo običajno zelo povišane vrednosti holesterola že v mladosti, kar vodi v zgodnje začetke ateroskleroze. Posledično splošni algoritmi za oceno srčno-žilne ogroženosti podcenijo tveganje teh bolnikov, ki je precej višje kot pri primerljivih osebah brez družinske hiperholesterolemije (33). Običajno gre za polimorfizme v genu za receptor LDL, ki se kažejo v različni funkcionalni prizadetosti receptorja, kot so prizadeta sinteza receptorja LDL, zmožnost ekspresije receptorja LDL na

celični površini, zmožnost vezave holesterola LDL in ostalo (3). Poleg polimorfizmov v genu za receptor LDL poznamo tudi polimorfizme v genih za druge encime, npr. apolipoprotein B in PCSK9, ki prav tako vplivajo na koncentracije holesterola LDL v krvi. Kadar gre za polimorfizem v samo enem alelu gena, govorimo o heterozigotni obliki družinske hiperholesterolemije, ki povzroči za 2 do 3-krat višje koncentracije holesterola LDL. Posledično imajo ti bolniki, če niso zdravljeni, približno 20-krat večje tveganje za srčno-žilno bolezen, kot je v splošni populaciji (1). Pogostost heterozigotne družinske hiperholesterolemije je med 1/250 in 1/300. Redkejša je homozigotna oblika, ki prizadene 1 na milijon prebivalcev, a je tudi bolj resna. Poznamo dve vrsti, pri prvi gre za enak genski polimorfizem na obeh alelih, pri drugi pa za dva ali več različnih genetskih polimorfizmov, ki tudi individualno povzročijo povišan holesterol LDL. Koncentracije holesterola LDL pri teh bolnikih so od 4 do 8-krat višje od običajnih.

Genetsko testiranje se običajno ne izvaja rutinsko, zato se družinska hiperholesterolemija opredeli s kliničnim vrednotenjem, pri čemer pa ni enotnega kriterija (34). Pogosto pa se opredli glede na starost nastopa srčno-žilne bolezni pri pacientu ali njegovemu ožjemu družinskemu članu in vrednosti holesterola LDL (35). Ne glede na opredelitev je zelo pomembno zgodnje odkrivanje bolezni in takojšen začetek zdravljenja, lahko že pri starosti 8-10 let (36). Zdravljenje bi se naj začelo s statinom, za intenzifikacijo terapije pa se lahko doda ezetimib ali katero drugo zdravilo za zniževanje lipidov. V kolikor imajo bolniki še vedno visoke vrednosti holesterola LDL, je možna tudi lipoproteinska afereza. Gre za nefarmakološko zdravljenje pri katerem bolnikovo vensko kri vodimo v posebno aparaturo, ki preko fizikalnih principov iz krvi izloči holesterol LDL, prečiščeno kri pa vodimo nazaj v bolnika. Cikel afereze traja več ur in se izvaja vsake 2-4 tedne. Ta metoda je sicer zelo učinkovita (tudi do 80 % znižanje holesterola LDL), hkrati pa tudi izjemno draga (letno zdravljenje enega bolnika stane približno 50.000 EUR), časovno potratna in nepriročna za bolnika (3). Zaradi naštetega se le redko uporablja, v Sloveniji se s to opcijo zdravi le nekaj pacientov.

Zaradi pomembnosti zgodnjega odkrivanja in zdravljenja se pogosto priporoča univerzalno presejanje pri otrocih (36). Slovenija je kot edina država, ki ima implementiran program presejanja, začela s presejanjem že leta 1995, ki ga je nato razširila na celotno državo (37, 38). Kljub vzpostavljenemu programu strokovnjaki ocenjujejo, da je prepoznanih le okoli 20-30 % bolnikov. Pa vendar je v primerjavi z ostalimi državami to relativno dobro, saj je višja stopnja diagnosticiranja ocenjena le za Norveško in Nizozemsko,

medtem ko število diagnosticiranih v le redkih državah preseže 10 % (36). Ob upoštevanju prevalece družinske hiperholesterolemije bi naj bilo v Sloveniji med 5.000 in 10.000 bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo, pri čemer je na podlagi diagnostične stopnje ocenjeno število prepoznanih bolnikov do 2.000. Podatki iz raziskave EUROASPIRE IV kažejo, da le okoli polovica takšnih bolnikov prejema visoko intenzivno terapijo s statini, še manj pa jih doseže ciljne vrednosti (35). Še več, okoli tretjina bolnikov bi naj kljub zdravljenju imela holesterol LDL še vedno nad 4 mmol/L, takšnih s holesterolom LDL nad 5 mmol/L pa naj bi bilo približno 10 %. To pomeni, da je v Sloveniji potencialno število bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo, ki imajo kljub zdravljenju holesterol LDL nad 4 mmol/L okoli 600 oziroma takšnih nad 5 mmol/L pa okoli 200.

5.2 STATINSKA INTOLERANCA

Poleg bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo bi zdravljenje z zaviralci PCSK9 zelo koristilo tudi drugim bolnikom, ki so imajo veliko oziroma zelo veliko tveganje za pojav srčno-žilnih dogodkov. Mednje spadajo bolniki, ki so že doživeli srčno-žilni dogodek in imajo povišane vrednosti holesterola LDL, zdravljenje s statini pa za njih ni primerno (1). Najpogostejše so to bolniki, ki statinov ne prenašajo. Govorimo o t.i. statinski intoleranci, za katero pa ni splošno sprejete definicije (39). V kliničnih preskušanjih zaviralcev PCSK9 so statinsko intoleranco opredelili kot pojav z mišicami povezanih neželenih učinkov pri uporabi vsaj dveh različnih statinov, pri čemer je vsaj en moral biti v najnižjem odmerku, hkrati pa so simptomi po ukinitvi zdravila izginili. Zaradi neenotne definicije je prevalenco statinske intolerance težko oceniti, na podlagi pojava neželenih učinkov pa predvidevamo, da ima statinsko intoleranco 10-15 % bolnikov (39). Ob upoštevanju števila bolnikov, ki so že doživeli srčno-žilni dogodek oziroma imajo znano srčno-žilno bolezen, ocenjujemo, da je v Sloveniji takšnih bolnikov okoli 8.000. Če temu dodamo še delež bolnikov, ki ima koncentracijo holesterola LDL nad 5 mmol/L, ocenjen na 7 % iz registra EUROASPIRE, govorimo o približno 500 pacientih, ki potrebujejo zdravljenje z novimi zdravili, zaviralci PCSK9.

6 SKLEP

Evolokumab in alirokumab izkazujeta velik terapevtski potencial pri bolnikih s primarno hiperholesterolemijo, saj do-

datno zmanjšata koncentracije holesterola LDL za približno 50 %, obenem pa je njun varnosti profil do enega leta primerljiv s placebom. Med seboj se razlikujeta po načinu odmerjanja (pri alirokumabu je predvidena titracija odmerka) in rokovanja (zdravilo z evolokumabom je pri sobni temperaturi bolj stabilno) ter deloma tudi v indikaciji. Posebej sta koristna za bolnike, ki potrebujejo drastično znižanje holesterola LDL; to so bolniki z družinsko hiperholesterolemijo, ki kljub standardni terapiji za zniževanje holesterola lipidov ne dosegajo ciljnih vrednosti holesterola LDL, ter pri bolnikih z visokimi vrednostmi holesterola LDL, ki so intolerantni na terapijo s statini. Njuna uporaba v klinični praksi bo za zdaj precej omejena, predvsem zaradi trenutno negotovih informacij o vplivu na pojavnost srčno-žilnih dogodkov in dolgoročni varnosti ter zaradi visoke cene.

7 LITERATURA

- Lepor NE, Kereiakes DJ. The PCSK9 Inhibitors: A Novel Therapeutic Target Enters Clinical Practice. *Am Health Drug Benefits* 2015; 8(9): 483-489.
- Urban D, Poss J, Bohm M et al. Targeting the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 for the treatment of dyslipidemia and atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): 1401-1408.
- White CM. Therapeutic Potential and Critical Analysis of the PCSK9 Monoclonal Antibodies Evolocumab and Alirocumab. *Ann Pharmacother* 2015; 49(12): 1327-1335.
- Verbeek R, Stoekenbroek RM, Hovingh GK. PCSK9 inhibitors: Novel therapeutic agents for the treatment of hypercholesterolemia. *Eur J Pharmacol* 2015; 15;763(Pt A):38-47.
- Evropska agencija za zdravila (EMA). <http://www.ema.europa.eu/>. Dostop: 11-4-2016.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/>. Dostop: 11-4-2016.
- EMA. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Repatha. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003766/human_med_001890.jsp&mid=W C0b01ac058001d124. Dostop: 11-4-2016.
- EMA. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Praluent. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicine/human/medicines/003882/human_med_001915.jsp&mid=W C0b01ac058001d124. Dostop: 11-4-2016.
- Keating GM. Evolocumab: A Review in Hyperlipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2016; 16(1): 67-78.
- Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 331-340.
- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(18): 1870-1882.
- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(23): 2541-2548.
- 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.
- Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9965): 341-350.
- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809-19.
- Roth EM. Alirocumab for hyperlipidemia: ODYSSEY Phase III clinical trial results and US FDA approval indications. *Future Cardiol* 2016; 12(2): 115-128.
- Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2015; 36(43): 2996-3003.
- Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2014; 28(3): 281-289.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1489-1499.
- Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(8): 3140-3148.
- Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015; 169(6): 906-915.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015; 9(6): 758-769.
- Roth EM, McKenney JM. ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol* 2015; 11(1): 27-37.
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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(9753): 1670-1681.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387-2397.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372(16): 1500-1509.
- Detiček A, Žerovnik Š, Kos M. Poraba sredstev za zdravila, priporočena v primarni in sekundarni preventivi srčno-žilnih bolezni v letu 2013. http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/SF/HTA/2015-10-14_Poro%C4%8Dilo_z



- dravila_preventiva_sr%C4%8Dno-%C5%BElinih_bolezni.pdf*. Dostop: 11-4-2015.
28. Rizos CV, Barkas F, Elisaf MS. Reaching low density lipoprotein cholesterol targets. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(10): 1967-1969.
 29. Hammoudeh AJ, Eghtay A, Ghanem GY, et al. Achieving low-density lipoprotein cholesterol treatment goals among dyslipidemic individuals in the Levant: the CEntralized Pan-Levant survey on tHE Undertreatment of hypercholeSterolemia (CEPHEUS) study. *Curr Med Res Opin* 2014; 30(10): 1957-1965.
 30. Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(2): 221-230.
 31. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373(9667): 929-940.
 32. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217(Suppl 1): S1-S44.
 33. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(Suppl 2): S1-S45.
 34. Watts GF, Pang J, Santos RD. Europe aspires to set the record straight on familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 769-771.
 35. 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(1): 169-175.
 36. 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(45): 3478-3490.
 37. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012; 97(3): 272-276.
 38. Sedej K, Kotnik P, Avbelj Stefanija M, et al. Decreased prevalence of hypercholesterolaemia and stabilisation of obesity trends in 5-year-old children: possible effects of changed public health policies. *Eur J Endocrinol* 2014; 170(2): 293-300.
 39. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(6): 935-955.