

PCSK9 inhibitory – nové možnosti v léčbě hypercholesterolemie: U koho budou indikovány?

Stanovisko České společnosti pro aterosklerózu

Vladimír Soška^{1,2,3}, Michal Vrablík⁴, Vladimír Bláha⁵, Renata Cífková⁶, Richard Češka⁴, Tomáš Freiburger⁷, Pavel Kraml⁸, Jan Piňha⁹, Hana Rosolová¹⁰, Tomáš Štulc⁴, Helena Vavrková¹¹, Zuzana Urbanová¹²

¹ Oddělení klinické biochemie, ICRC – oddělení kardiovaskulárních chorob FN u sv. Anny v Brně

² II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

³ Katedra laboratorních metod LF MU, Brno

⁴ Centrum preventivní kardiologie III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

⁵ III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

⁶ Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

⁷ Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

⁸ II. interní klinika 3. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha

⁹ Centrum experimentální medicíny IKEM, Praha

¹⁰ II. interní klinika LF UK a FN Plzeň

¹¹ III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc

¹² Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Lékem volby pro léčbu hypercholesterolemie jsou statiny, které snižují LDL-cholesterol až o 50 %, což u většiny pacientů stačí k dosažení jeho cílových hodnot. Výjimkou jsou nemocní s familiární hypercholesterolemií a pacienti s intolerancí statinů. Dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu u těchto dvou skupin nemocných by měly umožnit nové léky – PCSK9 inhibitory, které snižují LDL-cholesterol o dalších 50–60 %. První dva PCSK9 inhibitory (alirocumab a evolocumab) již byly schváleny pro klinické použití evropskými regulačními autoritami. Primární indikací ke kombinaci statin + PCSK9 inhibitor budou nemocní s potvrzenou diagnózou familiární hypercholesterolemie, kteří jsou dispenzarizováni v ČR převážně ve specializovaných centrech projektu MedPed. Dále by tato léčba měla být dostupná i pro ostatní nemocné ve velmi vysokém riziku kardiovaskulárních komplikací, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu ani maximální dávkou statinů, nebo u pacientů s prokázanou intolerancí statinů.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie – LDL-cholesterol – PCSK9 inhibitory – statiny

PCSK9 inhibitors – new possibilities in the treatment of hypercholesterolemia: For which patients will be indicated? Czech atherosclerosis society statement

Summary

First line drug for the treatment of hypercholesterolemia are statins, which reduce LDL-cholesterol up to 50 %; such reduction is sufficient for most patients to achieve the target values. The exceptions are patients with familial hypercholesterolemia and patients with statin intolerance. To achieve target LDL-cholesterol in these two groups of patients will be possible with new drugs – PCSK9 inhibitors, which decrease LDL-cholesterol by an additional 50–60 %. The first two PCSK9 inhibitors (alirocumab and evolocumab) already had been approved for clinical use by European regulatory authorities. The primary indication for combination statin with PCSK9 inhibitor should be undoubtedly patients with a confirmed diagnosis of familial hypercholesterolemia, who are treated in the Czech Republic primarily in specialized centers of MedPed project. Furthermore, this treatment should be available for other patients at very high risk of cardiovascular diseases, who cannot achieve target LDL-cholesterol (eg. for statins intolerance).

Key words: familial hypercholesterolemia – LDL-cholesterol – PCSK9 inhibitors – statins

Úvod

Základními léky ke snižování LDL-cholesterolu (a tím ke snižování kardiovaskulární morbidity a mortality) jsou a nadále zůstanou statiny. Maximálními dávkami těchto nejúčinnějších statinů (80 mg atorvastatinu, 40 mg rosuvastatinu) je možné snížit LDL-cholesterol v průměru o 50 %. Takovéto snížení stačí v běžné klinické praxi u většiny pacientů v kategorii vysokého rizika SCORE (5–10 %) k dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l. U pacientů v kategorii velmi vysokého rizika SCORE (> 10 %), a především pak u nemocných v sekundární prevenci KVO, je cílová hodnota LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l. Má-li takovýto nemocný výchozí hladinu LDL-cholesterolu např. 4,0 mmol/l, lze ji maximální dávkou statinu snížit v průměru na asi 2,0 mmol/l. Za této situace by mělo být dalším krokem v léčbě přidání ezetimibu ke statinu, protože tím lze snížit LDL-cholesterol o dalších asi 20–25 %. U osob s velmi vysokou výchozí hladinou LDL-cholesterolu (5,0 mmol/l a více) je však v praxi dosažení LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l většinou nemožné. Totéž platí pro osoby v primární prevenci ve vysokém riziku, jejichž výchozí LDL-cholesterol je ≥ 6,0 mmol/l, což je typické pro nemocné s familiární hypercholesterolemií: dosáhnout cílového LDL-cholesterolu < 2,5 mmol/l u těchto nemocných nelze ani kombinací maximální dávky statinu s ezetimibem. Problematické je také dosahování cílových hodnot LDL-cholesterolu u osob, které statiny netolerují buď vůbec, nebo netolerují jejich vyšší dávky. V takovémto případě lze použít ezetimib v monoterapii, při které ale snížení LDL-cholesterolu většinou nepřesahuje 10 %, protože dochází ke kompenzačnímu zvýšení syntézy cholesterolu v játrech. Dalšími hypolipidemiky, která snižují LDL-cholesterol a která lze teoreticky přidat ke statinu nebo ke kombinaci statinu s ezetimibem, jsou pryskyřice (sekvestranty žlučových kyselin). Ty jsou ale na našem trhu jen velmi omezeně dostupné a nemocní je většinou špatně tolerují (především pro nežádoucí gastrointestinální účinky), takže adherence k dlouhodobé léčbě těmito léky je špatná. Fibráty (resp. dnes dominantní fenofibrát) nejsou ke snižování LDL-cholesterolu indikovány, protože ovlivňují především hladinu triglyceridů a HDL-cholesterolu. S velkými nadějemi je proto očekáván vstup na trh nové skupiny hypolipidemik – PCSK9 inhibitorů.

PCSK9 inhibitory: mechanismus působení

PCSK9 inhibitory jsou nové léky ze skupiny tzv. „biologické terapie“, které jsou již v České republice registrovány pro klinické využití. Jde o monoklonální protilátky proti enzymu (bílkovině) PCSK9 (proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9), který ovlivňuje rychlost eliminace lipoproteinů o nízké hustotě (LDL) z krve. Za fyziologických okolností se částice LDL váží na LDL receptor na povrchu hepatocytu, takto vzniklý komplex je internalizován, částice LDL je degradována v lyzozomech a LDL receptor recykluje zpět na povrch hepatocytu, kde může vázat další částici LDL. V hepatocytech je však syntetizován také PCSK9, který je secernován do

krve a váže se na LDL receptor. Takto „označený“ LDL receptor může sice navázat částici LDL a komplex LDL receptor + LDL + PCSK9 je poté internalizován, navázaný PCSK9 ale brání recyklaci LDL receptoru zpět na povrch buňky. Je-li na LDL receptor navázán PCSK9, je LDL receptor degradován v lyzozomech, a tím se snižuje počet funkčních receptorů na povrchu hepatocytů. Tímto mechanismem PCSK9 zpomaluje eliminaci LDL z krve a zvyšuje hladinu LDL-cholesterolu. Podáním monoklonální protilátky proti PCSK9 zabráníme vazbě PCSK9 na LDL receptor, tím se zvýší počet funkčních receptorů na povrchu hepatocytů, zrychlí se eliminace LDL z krve a hladina LDL-cholesterolu se snižuje.

PCSK9 inhibitory: účinky na krevní lipidy, dávkování a aplikace

Ve vývoji je několik látek, které inhibují činnost PCSK9 různými mechanismy. V klinických zkouškách jsou nejdále 2 monoklonální protilátky proti PCSK9: alirokumab a evolokumab. Aplikují se v podkožní injekci: evolokumab v dávce buď 140 mg 1krát za 2 týdny nebo v dávce 420 mg 1krát měsíčně, alirokumab 1krát za 2 týdny 75 nebo 150 mg. Oba preparáty jsou k dispozici v automatických dávkovačích (předplněných perech), pacienti si po zácikvu aplikují preparát doma sami. Oba léky snižují hladinu LDL-cholesterolu asi o 50–60 %, triglyceridy o 8–20 %, celkový cholesterol o 25–40 % a zvyšují HDL-cholesterol o asi 5–9 % [1,2]. Snižují také o asi 20–30 % lipoprotein(a), jehož hladinu významně neovlivňuje žádné jiné dostupné hypolipidemikum [3]. Léčba nezpůsobuje prakticky žádné lokální reakce v místě vpichu a je pacienty velmi dobře tolerována. Nežádoucí účinky jsou vzácné, udávány jsou infekty horních cest dýchacích, vzácně pak reakce v místě vpichu. Podle předběžných výsledků probíhajících klinických studií snižují PCSK9 inhibitory již po prvním roce podávání i počty kardiovaskulárních příhod [1,2]. Výše uvedené dva PCSK9 inhibitory alirokumab (Praluent®) a evolokumab (Repatha®) již byly schváleny pro klinické použití regulačními autoritami.

PCSK9 inhibitory: indikace a limitace jejich použití

Klinické využití PCSK9 inhibitorů bude nepochybně při jejich uvedení na trh limitováno (především pro jejich očekávanou cenu) a v prvních fázích bude zřejmě omezeno na specializovaná centra. V SPC těchto preparátů se můžeme dočíst, že „*přípravek je indikován k léčbě dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako přídatek k dietním opatřením:*

a) v kombinaci se statinem nebo se statinem a jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu maximální tolerovanou dávkou statinu, nebo:

b) samostatně nebo v kombinaci s jinou hypolipidemickou léčbou u pacientů, kteří netolerují statiny nebo u kterých je podávání statinů kontraindikováno.“

To jsou relativně široce pojaté indikace a lze očekávat, že budou ze strany plátců zdravotní péče (alespoň

v prvních letech) dále limitovány. Pro koho by tedy mohly být tyto léky prioritně a co nejdříve dostupné? Nejvyšší prioritu by měli mít pacienti v kategorii velmi vysokého rizika fatální kardiovaskulární příhody, u kterých nelze dosáhnout cílového LDL-cholesterolu ani maximálními dávkami statinů v kombinaci s ezetimibem. Jsou to tyto skupiny pacientů:

a) **familiární hypercholesterolemie** (dále jen FH): do kategorie velmi vysokého rizika spadají ti pacienti s FH starší, u kterých byla hypolipidemická léčba započata až po 40. roku jejich věku a pro které je cílový LDL-cholesterol $< 1,8$ mmol/l. Ostatní dospělí pacienti s FH mladší 40 let mají cílový LDL-cholesterol $< 2,5$ mmol/l [4–7]. Je třeba si uvědomit, že nemocní s FH jsou vystaveni velmi vysokým hladinám LDL-cholesterolu po celý život: jejich hladina LDL-cholesterolu bez léčby prakticky vždy přesahuje 5–6 mmol/l, může ale dosahovat i hodnot 8–10 mmol/l, a dosažení cílové hladiny LDL-cholesterolu $< 1,8$ mmol/l (resp. $< 2,5$ mmol/l) tak dosud není často možné ani při maximální dávce vysoce účinných statinů v kombinaci s ezetimibem. Před zahájením léčby PCSK9 inhibitory by ale měla být diagnóza FH vždy potvrzena na specializovaném pracovišti, a to nejčastěji splněním klinických/laboratorních kritérií pro FH podle skórovacího systému „Dutch lipid clinic network“ (<http://www.athero.cz>). Diagnóza může být potvrzena také DNA diagnostikou nálezem příslušné mutace. Vždy je ale třeba vyloučit příčiny sekundární hypercholesterolemie. Většina diagnostikovaných nemocných s FH je u nás dispenzarizována a léčena na specializovaných pracovištích sítě projektu MED-PED, který je garantován Českou společností pro aterosklerózu [8].

b) druhou skupinou nemocných ve velmi vysokém riziku kardiovaskulárních komplikací, pro které by měla být dostupná léčba PCSK9 inhibitory, jsou **nemocní v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění**, u kterých nelze dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu $< 1,8$ mmol/l ani maximální dávkou vysoce účinných statinů, případně v kombinaci s ezetimibem. Jedná se o nemocné s ischemickou chorobou srdeční, nemocné po cévní mozkové příhodě a nemocné s klinicky manifestní aterosklerózou periferních tepen. Do kategorie velmi vysokého rizika spadají i diabetici 2. typu s orgánovým postižením a nemocní s chronickým renálním onemocněním 4.–5. stupně ($\text{GFR} < 0,5 \text{ ml/s/1,73 m}^2$), u kterých by léčba měla být započata ještě před nutností zahájení hemodialyzační terapie. Také pro tyto skupiny vysoce rizikových pacientů platí, že léčba PCSK9 inhibitory by pro ně měla být dostupná v situaci, kdy u nich nelze dosáhnout cílové hodnoty LDL-cholesterolu ani maximální dávkou vysoce účinných statinů, ev. v kombinaci s ezetimibem. Zcela zásadní je dosáhnout velmi nízkých hladin LDL-cholesterolu u pacientů po opakovaných revaskularizačních výkonech a s přetrvávajícími klinickými obtížemi.

c) třetí skupinou nemocných, pro které by měly být dostupné PCSK9 inhibitory, jsou **nemocní z prvních dvou výše uvedených skupin**, u kterých nelze

dosáhnout cílového LDL-cholesterolu pro **intoleranci statinů** (nebo kombinace statin + ezetimib). V běžné klinické praxi je ale někdy obtížné intolerance statinů a kombinace statin + ezetimib jednoznačně prokázat a zdokumentovat. Subjektivní obtíže nemocných totiž většinou nemají žádný klinický ani laboratorní korelát, a může jít jen o náhodnou koincidenci subjektivních svalových nebo jiných obtíží s léčbou statiny, ale bez kauzálního vztahu ke statinům. Při průkazu intolerance statinů se ale lze opřít o postup uvedený v recentním odborném doporučení Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 2015, který doplňuje konsenzus expertů České společnosti pro aterosklerózu a Slovenské asociace aterosklerózy z února roku 2016 [9,10]. V souladu s výše uvedeným konsenzem expertů by měla být prokázána intolerance nejméně 2 statinů, eventuálně vyzkoušen i alternativní režim dávkování statinů. Za intoleranci statinů nelze považovat izolovaný mírný vzestup CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie; vyšší než 4krát vzestup CK by pak měl být vždy potvrzen opakovaným laboratorním vyšetřením, poklesem CK po vysazení statinu a opětovným zvýšením CK po jeho znovunasazení [9]. Běžnou příčinou vzestupu CK je např. zvýšená svalová námaha.

Závěr

PCSK9 inhibitory jsou velmi účinné léky ke snížení LDL-cholesterolu, které doplní paletu hypolipidemik pro léčbu pacientů ve velmi vysokém, případně vysokém riziku fatální kardiovaskulární příhody, u kterých nelze dosáhnout cílového LDL-cholesterolu stávajícími hypolipidemiky. Jsou to léky určené především do kombinace se statiny nebo do trojkombinace ke statinu s ezetimibem. Před zahájením hypolipidemické terapie musí být vždy vyloučeny příčiny sekundárních hyperlipidemií. Při snaze o dosažení cílové hladiny LDL-cholesterolu je hypolipidemická terapie standardně zahájena podáním statinu, jehož dávka pak může být dále titrována nebo může být zaměněn za jiný účinnější statin, především atorvastatin a rosuvastatin. K dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu napomáhá i kombinace s ezetimibem. Po vyčerpání těchto možností, nebo při intoleranci uvedené terapie, by mělo být u vybraných skupin nemocných indikováno přidání PCSK9 inhibitorů.

Literatura

1. 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.
2. 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.
3. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS et al. Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(13): 1278–1288.
4. 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: 3478a-3490a. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>>.

5. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol 2014; 171(3): 309–325.

6. Vrablík M, Češka R, Freiburger T et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. Hypertenze a KV prevence 2015; 4: 59–61.

7. Vrablík M, Freiburger T, Bláha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemií. Hypertenze a KV prevence 2015; 4: 44–48.

8. Informace dostupné z WWW: <<http://www.athero.cz/cze/projekt-medped.html>>.

9. Strokes ES, Thompson PD, Corsini A et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. European Heart Journal 2015; 36(17): 1012–1022.

10. Pella D, Gvozdjáková A, Lietava J et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. Atheroreview 2015; 1(1): 7–13.

prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc.

✉ vladimir.soska@fnusa.cz

Oddělení klinické biochemie, ICRC – oddělení kardiovaskulárních chorob, FN u sv. Anny v Brně

www.fnusa.cz

Doručeno do redakce 7. 3. 2016