

Νέες Αναδυόμενες Θεραπείες της Δυσλιπιδαιμίας: Εστίαση στην PCSK9

ΛΟΥΚΙΑΝΟΣ Σ ΡΑΛΛΙΔΗΣ

Β' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι η πρώτη αιτία θανάτου στην Ευρώπη και στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ). Στη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, μελέτες έχουν δείξει μια ισχυρή και αιτιολογική συσχέτιση των υψηλών επιπέδων της χοληστερόλης και δη της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-χολ) με την ανάπτυξη ΣΝ.¹ Η εισαγωγή των στατινών πριν από περίπου 20 έτη αποτέλεσε μια επανάσταση στο χώρο της προληπτικής καρδιολογίας αφού η χορήγησή τους συνοδεύεται από μεγάλη ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην πρωτογενή και περισσότερο στη δευτερογενή πρόληψη της ΣΝ.² Παρόλα τα μεγάλα κλινικά οφέλη από τη χορήγηση των στατινών, σημαντικός αριθμός ασθενών υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου δεν επιτυγχάνει τους στόχους της LDL-χολ, όπως αυτοί περιγράφονται στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.^{3,4} Αυτό μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια, όπως σε ανεπαρκή τιτλοποίηση προς τα πάνω της δόσης των στατινών, στην ανάπτυξη δυσανεξίας στις στατίνες ή στην παρουσία πολύ αυξημένων αρχικών επιπέδων χοληστερόλης, π.χ. πάσχοντες από ετερόζυγο οικογενή υπερχοληστερολαιμία (FH), οπότε στην περίπτωση αυτή οι στατίνες ακόμη και στη μέγιστη τους δόση δεν μπορούν να ελαττώσουν στα επιθυμητά τα επίπεδα της LDL-χολ.⁵

Κατά τη διάρκεια της αναζήτησης νέων θεραπειών της δυσλιπιδαιμίας, η ανακάλυψη της PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9), μιας βασικής πρωτεΐνης στη διεργασία της ομοιόστασης της LDL, έχει πάρει στην επιστημονική κοινότητα έναν νέο στόχο. Αυτό το άρθρο ανασκόπησης στοχεύει να παραθέσει όλες τις τελευταίες πληροφορίες σχετικά με τις θεραπείες που βασίζονται στην αναστολή της PCSK9 και να εξηγήσει τη σημασία τους στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας και στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ).

Λέξεις Ευρετηρίου:

Δυσλιπιδαιμία, PCSK9, αναστολείς της PCSK9, alirocumab, evolocumab

Λουκιανός Ραλλίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας

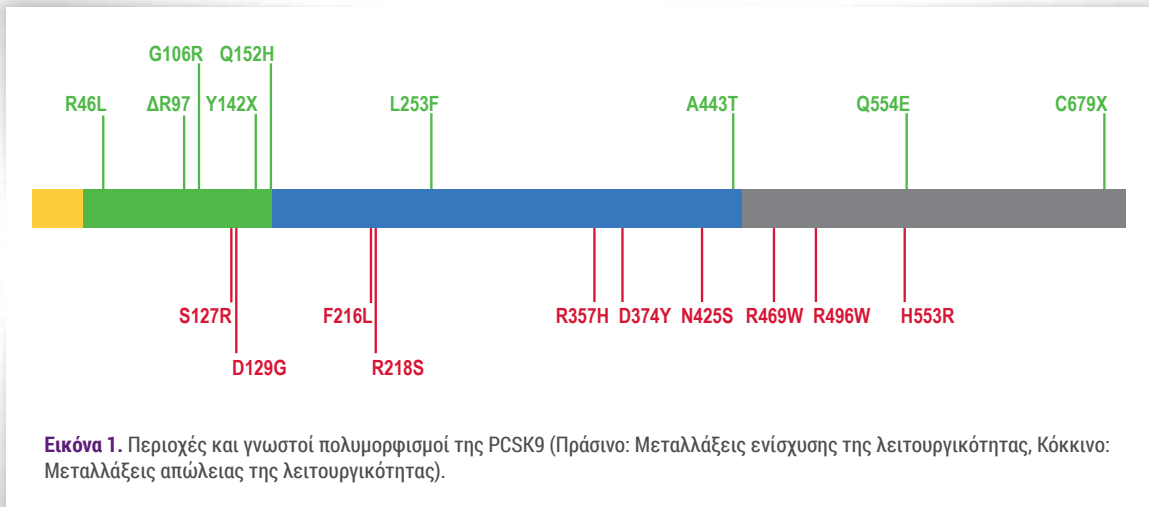
Διεύθυνση Επικοινωνίας:

Θερμοπυλών 74,
Αργυρούπολη 16451
Τηλέφωνο οικίας: 210 9929106
Κινητό: 6970807185
Email: lrallidis@gmail.com

PCSK9: Ένας νέος στόχος εν όψει

Έως το 2003, η FH σχετιζόταν με μεταλλάξεις στα γονίδια του υποδοχέα της LDL (LDLR) [OMIM: 143890] και ApoB (OMIM: 144010).^{6,7} Η νόσος αυτή είναι μια αυτοσωματική επικρατούσα μορφή δυσλιπιδαιμίας, η οποία χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλά επίπεδα LDL-χολ στο πλάσμα, έχοντας ως αποτέλεσμα έναν εξαιρετικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΝ.

Το 2003, η ανακάλυψη ότι ορισμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο της PCSK9 σχετίζονται με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, έστρεψε την έρευνα προς μια νέα κατεύθυνση.⁸ Αυτό το εύρημα συνέπεσε με μια προηγούμενη αναφορά από τους Varret και συν., στην οποία η γενετική ανάλυση σύνδεσης (linkage analysis) σε μια οικογένεια με μια μορφή FH, χωρίς με-



Εικόνα 1. Περιοχές και γνωστοί πολυμορφισμοί της PCSK9 (Πράσινο: Μεταλλάξεις ενίσχυσης της λειτουργικότητας, Κόκκινο: Μεταλλάξεις απώλειας της λειτουργικότητας).

ταλλάξεις στα γονίδια LDLR ή ApoB, κατέδειξε μια ισχυρή σύνδεση με το γονιδιακό τόπο 1p34.1-p32.⁹ Επιπρόσθετες αναφορές στις μεταλλάξεις PCSK9¹⁰ έχουν οδηγήσει στην ταξινόμηση αυτού του γονιδιακού τόπου ως τον τρίτο υπεύθυνο για FH, η οποία αναφέρεται συχνά ως «FH3» (OMIM: 603776).

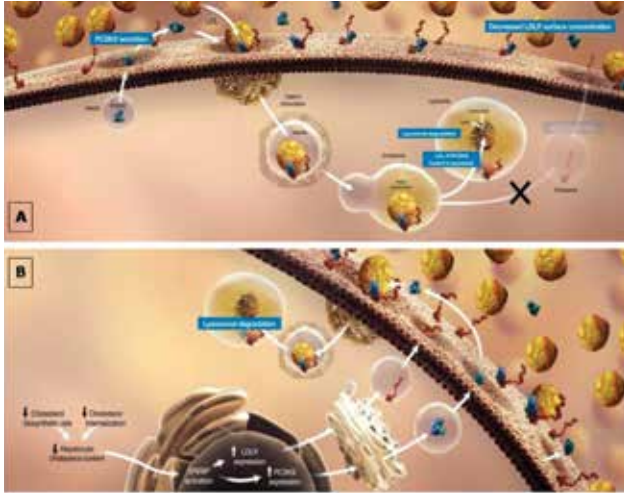
Ρόλος της PCSK9 στην ομοιοστάση της χοληστερόλης

Η PCSK9 είναι το τελευταίο χαρακτηρισμένο μέλος της οικογένειας των προ-πρωτεϊνών κονβερτασών. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης της PCSK9 έχει καταδειχθεί μετά από ποικίλα πειράματα *in vivo* υπερέκφρασης ή εξάλειψης (knock down).¹¹⁻¹³ Ο κύριος ρόλος της στην ομοιοστάση της χοληστερόλης είναι η σύνδεση στον LDLR, εμποδίζοντάς τον να επιστρέψει στην κυτταρική επιφάνεια και οδηγώντας στην ενδοκυττάρια αποδόμησή του. Η PCSK9 συντίθεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο ως πρόδρομο ένζυμο, με μήκος 692 αμινοξέων, το οποίο αποτελείται από ένα σηματοδοτικό πεπτίδιο (signal peptide, SP) [κατάλοιπα 1-30], μια αμινοτελική προ-περιοχή (prodomain) [κατάλοιπα 31-152], μια καταλυτική περιοχή (catalytic domain) [κατάλοιπα 153-449] και μια πλούσια σε κυστεΐνη και ιστιδίνη καρβοξυτελική περιοχή (C-terminal) [κατάλοιπα 450-692] (Εικόνα 1).¹⁴⁻¹⁶ Ωστόσο, η PCSK9 εκκρίνεται από τα κύτταρα ως μια περιέχουσα την προ-περιοχή μορφή των 75 kDa περίπου και συνεπώς ως μια ενζυματικά αδρανή μορφή. Αυτή η σημαντική διαφορά με τις υπόλοιπες προ-πρωτεΐνες κονβερτάσες οφείλεται στην έλλειψη μιας δεύτερης θέσης αποκοπής εντός

της προ-περιοχής. Σε όλες τις προ-πρωτεΐνες κονβερτάσες, οι προ-περιοχές παραμένουν προσαρτημένες στις καταλυτικές περιοχές μετά την αυτοεπεξεργασία, για την παρεμπόδιση της ενζυματικής δράσης. Σε ένα δεύτερο στάδιο, στο σύστημα Golgi, οι προ-περιοχές έχουν απομακρυνθεί πλήρως μέσω αποκοπής σε μια δεύτερη θέση. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η PCSK9 δρα πάνω στον LDLR άμεσα μέσω δομικών αλλαγών.¹⁴⁻¹⁶ Μία άλλη σημαντική πτυχή της εμπλοκής της PCSK9 στην ομοιοστάση του LDL-R είναι ο μηχανισμός αύξησης της έκφρασης των υποδοχέων (upregulation) (Εικόνα 2Α). Όπως έχουν δείξει διάφορες μελέτες, σε μεταγραφικό επίπεδο, η παραγωγή της PCSK9 αυξάνεται μέσω της δράσης του μεταγραφικού παράγοντα Sterol Regulatory Element Binding Protein-2 (SREBP-2). Η δράση του SREBP-2 είναι αυξημένη σε πολύ χαμηλά επίπεδα ενδοκυτταρικής χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα και ο κύριος ρόλος του είναι η προαγωγή της μεταγραφής του LDLR και της PCSK9 (Εικόνα 2B).

Γενετική της PCSK9

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ανακάλυψη ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο PCSK9 μπορούν να προκαλέσουν μια αυτοσωματική επικρατούσα μορφή της FH έπαιξε ένα βασικό ρόλο στην εδραίωση του κύριου ρόλου της πρωτεΐνης στον ομοιοστατικό μηχανισμό της LDL. Οι δύο αρχικά ταυτοποιηθείσες μεταλλάξεις ενίσχυσης της λειτουργικότητας (gain of function, GOF) S127R και F216L, επί του παρόντος έχουν μια χαρακτηρισμένη εμπλοκή στη λειτουργία της PCSK9. Περαιτέρω γενετική ανάλυση



Εικόνα 2. Μηχανισμός δράσης της PCSK9. Α) Μεσολαβούμενη από την PCSK9 ρύθμιση του LDL υποδοχέα (LDL-R): το σύμπλεγμα LDL+LDL-R+PCSK9 εισέρχεται στο κύτταρο και αποδομείται μέσα στα λυσοσωμάτια, Β) Έκφραση της PCSK9 και του LDL-R μέσω της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα SREBP-2 (sterol regulatory element binding protein 2): σε πολύ χαμηλά επίπεδα ενδοκυτταρικής χοληστερόλης, ενεργοποιείται ο SREBP-2 και προάγεται η μεταγραφή και σύνθεση του LDLR και της PCSK9.

στους πληθυσμούς της μελέτης έχει αποκαλύψει πολυάριθμες GOF μεταλλάξεις, οι οποίες ανιχνεύονται στο 2% περίπου των ασθενών με αυτοσωμική επικρατούσα υπερχοληστερολαιμία (autosomal dominant hypercholesterolemia, ADH) που έχουν μελετηθεί.¹⁷⁻¹⁸

Ο δυνητικός ρόλος της αναστολής της PCSK9 στη μείωση των επιπέδων της LDL-χολ έχει προέλθει από την ταυτοποίηση των μεταλλάξεων απώλειας της λειτουργικότητας (loss of function, LOF) σε ανθρώπους. Το πιο εντυπωσιακό παράδειγμα της συσχέτισης αυτών των μεταλλάξεων με τα χαμηλότερα επίπεδα LDL-χολ προέρχεται από την υπο-μελέτη ARIC, στην οποία προσδιορίστηκε ο γονότυπος σε 3.363 άτομα της μαύρης φυλής και 9.524 της λευκής φυλής για τις πλέον συνήθεις PCSK9 LOF παραλλαγές Y142X, C679X και R46L, αντίστοιχα. Οι 85 συμμετέχοντες της μαύρης φυλής που έφεραν μια από τις δύο LOF παραλλαγές είχαν κατά μέσο 29% χαμηλότερα επίπεδα LDL-χολ. Επιπλέον, μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 15 ετών, στον υπο-πληθυσμό των ελεύθερων ΚΑΝ μαύρων φορέων LOF, μόνο ένας είχε εμφανίσει καρδιαγγειακό επεισόδιο, έχοντας ως αποτέλεσμα μια μείωση 88% στον κίνδυνο ΚΑΝ σε σύγκριση με τους μη φορείς. Παρομοίως, στον πληθυσμό των λευκών φορέων, ο οποίος αποτελούσαν από 301 άτομα με πολυμορ-

φισμό R46L, η μέση μείωση των επιπέδων LDL-χολ ήταν 15% και η επίπτωση της ΚΑΝ βρέθηκε να μειώνεται κατά 44%.¹⁹

Είναι ενδιαφέρον ότι αν και τα δεδομένα αυτά παρέχουν μια ενδελεχή ανάλυση της LOF της PCSK9 και του αντικτύπου της στη μείωση των επιπέδων της LDL-χολ και του κινδύνου ΚΑΝ, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με την πιθανή συσχέτιση των επιπέδων PCSK9 και αυτών των πολυμορφισμών. Δύο από τα πιο σημαντικά ευρήματα της εκ γενετής απαντώσας απούσας PCSK9 (λόγω μεταλλάξεων απώλειας της λειτουργικότητας) προέρχονται από τη μελέτη DHS (Dallas Heart Study) και από μια μελέτη των Hooper και συν. Στην πρώτη περίπτωση, η κόρη μιας μαύρης ασθενούς από τον πληθυσμό της μελέτης DHS βρέθηκε ότι είναι διπλός ετεροζυγώτης για δύο LOF μεταλλάξεις στο γονίδιο PCSK9 (Y142X και ΔR97).²⁰ Αυτό το άτομο είχε πολύ χαμηλά επίπεδα LDL-χολ (14 mg/dL) και πρακτικά καθόλου ανιχνεύσιμη PCSK9 στο πλάσμα. Όλες οι νεφρικές και ηπατικές λειτουργίες είχαν βρεθεί φυσιολογικές και επρόκειτο για μια κατά τα φαινόμενα υγιή, γόνιμη, ορθοτασική, μορφωμένη εκπαιδευτριά αεροβικής. Η άλλη περίπτωση, η οποία ταυτοποιήθηκε κατά τη διάρκεια μιας μελέτης σε έναν πληθυσμό από τη Ζιμπάμπουε, ήταν ομοζυγώτης για τη μετάλλαξη C679X και πάλι με πολύ χαμηλά επίπεδα LDL-χολ (16 mg/dL).²¹ Για αυτό το άτομο, δεν κατέστησαν διαθέσιμες επιπρόσθετες πληροφορίες σε σχέση με την κατάσταση της υγείας του. Αυτά τα άτομα με εξάλειψη της φυσικά απαντώσας PCSK9 μπορεί να αποτελούν το κλειδί για την ταυτοποίηση δυνητικών ανεπιθύμητων ενεργειών της αναστολής της PCSK9, μέσω μακροχρόνιας παρακολούθησης σχετικά με την κατάσταση της υγείας αυτών των ατόμων.

Αναστολή της PCSK9

Η ταυτοποίηση των LOF μεταλλάξεων στο γονίδιο PCSK9 και ο αντίκτυπός τους στη μείωση των κυκλοφορούντων επιπέδων LDL-χολ, μαζί με τα δεδομένα από άτομα με γονότυπο εξάλειψης του PCSK9, αποτέλεσαν το έναυσμα για την ανακάλυψη παραγόντων που θα μπορούσαν να αναστείλουν τη δράση της PCSK9 και να μειώσουν τα επίπεδα της LDL-χολ, αυξάνοντας τη συγκέντρωση των LDLR στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων. Έως σήμερα, αρκετές προσεγγίσεις με βάση σύγχρονα επιτεύγματα μοριακής βιολογίας έχουν προταθεί και αναλύονται ως ακολούθως.

1) ΑΔΝΕΚΤΙΝΕΣ

Οι αδνεκτινές είναι ένας σχετικά νέος τύπος θεραπευτικών πρωτεϊνών που παράγονται με τη χρήση μεθόδων γενετικής μηχανής. Μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά με τα αντισώματα, καθώς περιέχουν μεταβλητές περιοχές, αλλά έχουν πολύ πιο απλή δομή μιας και μόνης περιοχής, χωρίς δυσουλφιδικούς δεσμούς. Συνεπώς, μπορούν να συνδέονται με εξωκυττάρια μακρομόρια-στόχους με την ίδια συγγένεια και ειδικότητα με εκείνες των αντισωμάτων αλλά μπορούν να παραχθούν και να υποβληθούν ευκολότερα σε γενετικούς χειρισμούς, κυρίως μέσω βακτηριακών συστημάτων έκφρασης. Αυτό, επιπροσθέτως της πραγματικά απλής διαμόρφωσης και του μικρού μεγέθους, τις καθιστά μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση ως προς την ειδική πρωτεϊνική αναστολή.²² Επί του παρόντος, υπάρχει μόνο μια αδνεκτινή, ο αναστολέας PCSK9, με την ονομασία BMS-962476 (αναπτύχθηκε από την Amgen), ο οποίος βρίσκεται σε κλινική ανάπτυξη φάσης Ι.

2) ΑΝΤΙΝΟΗΜΑΤΙΚΑ ΟΛΙΓΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΑ

Η χρήση Αντινοηματικών Ολιγονουκλεοτιδίων (Antisense Oligonucleotides ή ASO) ως μια θεραπευτική προσέγγιση για την αναστολή της πρωτεϊνικής σύνθεσης και μιας μορφής γονιδιακής σίγησης έχουν κερδίσει έδαφος ως μια σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση. Τα ASO είναι συνθετικά ολιγονουκλεοτίδια συμπληρωματικά των μεταγραφημάτων mRNA του γονιδίου-στόχου. Η ειδική σύνδεση με αυτά τα μεταγραφήματα-στόχους τα καθιστά αδρανή, προάγει την αποδόμησή τους και προλαμβάνει την περαιτέρω μετάφρασή τους σε πρωτεΐνες. Η χρήση αυτής της τεχνολογίας έχει ήδη εφαρμοστεί ως θεραπευτική προσέγγιση για τη μείωση των επιπέδων της LDL-χολ μέσω της αναστολής της παραγωγής της απολιποπρωτεΐνης-B. Ένα τέτοιο προϊόν (mirumersen sodium από τη Genzyme) έχει λάβει έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) για χρήση σε ασθενείς με ομόζυγο FH και έχει βρεθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της LDL-χολ κατά 25-47%.^{23,24}

Το πρώτο ASO αναστολής της PCSK9, αναπτύχθηκε από τους Graham και συν. το 2007, και κατέδειξε μια διπλάσια αύξηση της συγκέντρωσης των LDL-R, που ανταποκρινόταν σε μια μείωση κατά 38% των επιπέδων της LDL-χολ και μια μείωση κατά 92% στο mRNA της PCSK9, σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε διατροφή πλούσια σε λιπαρά.²⁵ Μετέπειτα εργασία με νεοαναπτυχθέντα ASO «κλειδωμένου νουκλεϊκού οξέος» (locked nucleic acid or LNA ASO), έναν προηγμένο τύπο ASO που περιέχει μεθυλενικές γέφυρες που βοηθούν στο «κλειδω-

μα» των ολιγονουκλεοτιδίων σε μια πιο σταθερή και συνεπώς πιο ισχυρή διαμόρφωση,²⁶ κατέδειξε μια μείωση του PCSK9 mRNA και μια αύξηση κατά 2 έως 3 φορές των LDLR σε ανθρώπους και κυτταρικές σειρές.²⁷ Επιπρόσθετη χρήση των LNA ASO (SPC5001 και SPC4061) σε πιθήκους cynomolgus είχε ως αποτέλεσμα μείωση κατά 85% του PCSK9 mRNA και των επιπέδων των πρωτεϊνών, μαζί με μια μείωση 50% των επιπέδων LDL-χολ, η οποία διατηρήθηκε για αρκετές εβδομάδες χωρίς την εμφάνιση οποιουδήποτε ανεπιθύμητου συμβάντος.²⁸ Παρά τα πολύ υποσχόμενα προκλινικά δεδομένα, έως σήμερα, μόνο δύο τέτοια σύμπλοκα (το SPC5001 και το BMS-844421) έχουν εισέλθει σε φάση κλινικής ανάπτυξης μέσω διπλά-τυφλών μελετών κλιμακούμενης δόσης φάσης Ι, οι οποίες τερματίστηκαν πρόωρα το Νοέμβριο του 2011 χωρίς επιπρόσθετες πληροφορίες ή διευκρινίσεις σχετικά με τους λόγους τερματισμού.

3) siRNA

Μια παρόμοια τεχνολογία γονιδιακής σίγησης που φαίνεται επίσης μια υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση είναι η χρήση μονόκλωνων μικρών παρεμβαλλόμενων RNA μορίων (small interfering RNA or siRNA). Αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει την εισαγωγή μονόκλωνων RNA μορίων, συμπληρωματικά της στοχευμένης mRNA αλληλουχίας, προκειμένου να δοθεί το έναυσμα για την εκκίνηση μιας φυσικής μοριακής διεργασίας που καλείται παρεμβολή RNA (RNA interference or RNAi). Η RNAi έχει περιγραφεί ως η μοριακή ανοσολογική απάντηση και μπορεί εν συντομία να περιγραφεί ως ένας διατηρημένος εξελικτικά μηχανισμός μέσω του οποίου το κύτταρο μπορεί να καταστρέψει ξένο RNA (π.χ. ρετροϊκής προέλευσης).²⁹ Η πλέον δύσκολη πτυχή αυτής της προσέγγισης είναι η εισαγωγή μορίων siRNA στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων-στόχων. Έως σήμερα έχουν αναπτυχθεί πολλές μέθοδοι εισαγωγής για θεραπευτικούς σκοπούς, ενώ η ενθυλάκωση μορίων siRNA σε λιπιδικά νανοσωματίδια είναι η πιο αποτελεσματική. Προκλινικές μελέτες σε ποντίκια, με τη χρήση αυτής της μεθόδου εισαγωγής για την επαγωγή αναστολής της PCSK9, έχουν καταδείξει ότι η ενδοφλέβια χορήγηση μείωσε την LDL-χολ κατά 50% σε πρωτεύοντα θηλαστικά εκτός του ανθρώπου και κατά 50-70% σε αρουραίους και ποντίκια.³⁰ Πρόσφατα δημοσιεύτηκε η μελέτη ORION-1³¹, μια μελέτη φάσης 2 στην οποία 501 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν σε διαφορετικές δόσεις inclisiran, ενός μικρού παρεμβαλλόμενου RNA μορίου που συντεθεί χημικά. Ειδικότερα, οι ασθενείς αυτοί έλαβαν inclisiran σε μια εφάπαξ δόση ή σε 2 δόσεις την 1^η και 90^η ημέρα,

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά, βασικά αποτελέσματα και παρατηρήσεις ασφαλείας κλινικών μελετών φάσης 2/3 με το Evolocumab, το Alirocumab και το Bococizumab.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΜΕΛΕΤΗ/ΦΑΣΗ	N	ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΑΣΘΕΝΩΝ	ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	ΘΕΡΑΠΕΙΑ	ΕΚΑΤΟΣΤΙΑΙΑ ΜΕΙΩΣΗ LDL-ΧΟΛ	ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ
Evolocumab	MENDEL-2 / Φάση 3	614	Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία	12 εβδ.	Μονοθεραπεία με evolocumab έναντι εζετιμίμπης	56%-59%	Συγκρίσιμη εικόνα ασφαλείας
	LAPLACE-2 / Φάση 3	1.896	Πρωτοπαθής υπερχοληστερολαιμία και μικτή δυσλιπιδαιμία	12 εβδ.	Evolocumab με πέντε θεραπείες που βασίζονται σε στατίνες	59%-66%	Απουσία σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων θεραπείας
	RUTHERFORD-2 / Φάση 3	329	Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	12 εβδ.	Evolocumab με σταθερές υπολιπιδαιμικές θεραπείες	56%-61%	Απουσία επιπρόσθετων θεμάτων ασφαλείας
	GAUSS-2 / Φάση 3	307	Υπερχοληστερολαιμία και δυσανεξία στις στατίνες	12 εβδ.	Μονοθεραπεία με evolocumab έναντι εζετιμίμπης	53%-56%	Λιγότερες μυϊκές ΑΕ σε σύγκριση με την εζετιμίμπη
	DESCARTES / Φάση 3	901	Υπερλιπιδαιμία	52 εβδ.	Evolocumab με τέσσερις υπολιπιδαιμικές θεραπείες	57%	Συγκρίσιμη εικόνα ασφαλείας
	TESLA / Φάση 3	49	Ομόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	12 εβδ.	Evolocumab έναντι εικονικού φαρμάκου	31%	Καλή ανοχή
	OSLER-1 / Επέκταση Φάσης 2 OSLER-2 / Επέκταση Φάσης 3	4.465	Διαφοροποιημένο σύνολο ασθενών με υπερχοληστερολαιμία	52 εβδ. 48 εβδ.	Evolocumab και συνήθης φροντίδα (SOC) έναντι μόνο SOC	61%	Χαμηλότερο ποσοστό ΚΑΣ σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία συνήθους φροντίδας
	LAPLACE-TIMI 57 / Φάση 2	631	Υπερχοληστερολαιμία	12 εβδ.	Evolocumab έναντι εικονικού φαρμάκου	50% (140 mg Q2W) 66% (420 mg Q4W)	Καλή ανοχή, απουσία σημαντικών διαφορών στην εμφάνιση ΑΕ
	GAUSS / Φάση 2	160	Δυσανεξία στις στατίνες	12 εβδ.	Evolocumab, evolocumab & εζετιμίμπη, εικονικό φάρμακο & εζετιμίμπη	51% (μονοθεραπεία) 63% (+εζετιμίμπη)	Δεν αναφέρθηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ΑΕ
	RUTHERFORD / Φάση 2	168	Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	12 εβδ.	Evolocumab έναντι εικονικού φαρμάκου	42% (350 mg Q4W) 55% (420 mg Q4W)	Απουσία διαφοράς στο ποσοστό ΑΕ σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο
MENDEL / Φάση 2	406	Υπερχοληστερολαιμία	12 εβδ.	Evolocumab έναντι εικονικού φαρμάκου	48% (Q4W) 51% (Q2W)	Δεν αναφέρθηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ΑΕ	
Alirocumab	ODYSSEY LONG TERM / Φάση 3	2.341	Υπερχοληστερολαιμία, υψηλός κίνδυνος ΚΑΣ	78 εβδ.	Alirocumab έναντι εικονικού φαρμάκου	62%	Παρόμοιο ποσοστό ΑΕ, μείωση σχετικού κινδύνου ΚΑΣ κατά 54% με το alirocumab
	ODYSSEY COMBO II / Φάση 3	720	Υπερχοληστερολαιμία, υψηλός κίνδυνος ΚΑΣ	104 εβδ.	Alirocumab έναντι εζετιμίμπης	51%	Συγκρίσιμη εικόνα ασφαλείας
	ODYSSEY FH I και ODYSSEY FH II / Φάση 3	738	Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	24 εβδ.	Alirocumab έναντι εικονικού φαρμάκου	49%	Συγκρίσιμες ΑΕ και στις δύο ομάδες
	Μελέτη 1 / Φάση 2	183	Υπερχοληστερολαιμία	12 εβδ.	Alirocumab έναντι εικονικού φαρμάκου	43% (300 mg Q4W) 67% (150 mg Q2W)	Σταθερή εικόνα ασφαλείας, όπου οι ΑΕ ήταν παρόμοιες σε όλες τις ομάδες θεραπείας και δεν σχετιζόνταν με το φάρμακο
	Μελέτη 2 / Φάση 2	92	Υπερχοληστερολαιμία	8 εβδ.	Alirocumab & ατορβαστατίνη έναντι τιτλοποίησης μονοθεραπείας ατορβαστατίνης	66% (150 mg Q2W & ατορβαστατίνη 10 mg QD) 73% (150 mg Q2W & ατορβαστατίνη 80 mg QD)	
	Μελέτη 3 / Φάση 2	77	Ετερόζυγη οικογενής υπερχοληστερολαιμία	12 εβδ.	Alirocumab έναντι εικονικού φαρμάκου	29-43% (Q4W) 68% (Q2W)	
Bococizumab	Μελέτη 1 / Φάση 2	135	Υπερχοληστερολαιμία	12 εβδ.	Bococizumab έναντι εικονικού φαρμάκου	56%	Δεν αναφέρθηκαν σχετιζόμενες με το φάρμακο ΑΕ
	Μελέτη 2 / Φάση 2	354	Υπερχοληστερολαιμία	24 εβδ.	Bococizumab έναντι εικονικού φαρμάκου	45% (300 mg Q4W) 53% (150 mg Q2W)	Παρόμοιο ποσοστό ασθενών με ΑΕ

Συντμήσεις: ΑΕ=ανεπιθύμητες ενέργειες, Q4W=κάθε 4 εβδομάδες, ΚΑΣ= καρδιαγγειακά συμβλήματα

υποδόρια. Έξη μήνες μετά την αρχική χορήγηση παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της LDL-χολ. Η μεγαλύτερη ελάττωση (~50%) επετεύχθη με τις 2 δόσεις των 300 mg (1^η και 90^η ημέρα).

4) ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ PCSK9

Πιθανότατα η πλέον υποσχόμενη και πλέον προηγμένη προσέγγιση στην αναστολή της PCSK9 είναι η αδρανοποίησή της με τη χρήση αντισωμάτων. Η χρήση αυτής της τεχνολογίας είναι πλέον δυνατή λόγω πολλών παραγόντων που συνάδουν προς την κατεύθυνση αυτή. Πρώτον, η χρήση αντισωμάτων ως θεραπευτική προσέγγιση υφίσταται για σχεδόν 20 έτη με μεγάλη επιτυχία. Δεύτερον, η χρήση τους για την αναστολή της PCSK9 είναι ιδανική, καθώς η πρωτεΐνη δρα εξωκυττάρια. Τρίτον, η μεγάλης διάρκειας ημίσεια ζωή τους και ο μεταβολισμός τους μέσω του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος έχει ως αποτέλεσμα να μην παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες από τοξικούς μεταβολίτες και τα καθιστά ασφαλή για ορισμένες ευαίσθητες ομάδες ασθενών (π.χ. ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο).³² Τέλος, οι τρέχουσες τεχνολογίες σε ό,τι αφορά στα αντισώματα, επιτρέπουν υψηλή ειδικότητα (μονοκλωνικά αντισώματα) και σχεδόν καθόλου αντιγονικότητα (πλήρως ανθρώπινα, -umab).

Πρώιμα αποτελέσματα από προκλινικές μελέτες είχαν δείξει ότι η αναστολή της PCSK9 με μονοκλωνικά αντισώματα ήταν πολλά υποσχόμενη αφού προκαλούσε μεγάλη ελάττωση της LDL-χολ.

Επί του παρόντος, διάφορα ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα βρίσκονται σε φάση κλινικής ανάπτυξης, σε μελέτες φάσης I έως φάσης III. Ο κατάλογος περιλαμβάνει τα: RN316 (Bococizumab, Pfizer), LGT209 (Novartis), MPSK3169A (Genentech), AMG145 (Evolocumab, Amgen) και SAR236553/REGN727 (Alirocumab, Sanofi/Regeneron). Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά κλινικές μελέτες φάσης 2/3 με το evolocumab, το alirocumab και το bococizumab. Το evolocumab και το alirocumab είναι πλήρως ανθρώπινα αντισώματα, βρίσκονται επί του παρόντος στη φάση III της κλινικής ανάπτυξής τους και παρακάτω θα γίνει σύντομη αναφορά των κυριότερων τους μελετών.

Στη μελέτη RUTHERFORD-2³³, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3, 329 ασθενείς με ετερόζυγη FH που λάμβαναν σταθερή υπολιπιδαιμική θεραπεία για τουλάχιστον 4 εβδομάδες τυχαιοποιήθηκαν σε evolocumab 140 mg κάθε δύο εβδομάδες, evolocumab 420 mg μια φορά το μήνα ή εικονικό φάρμακο (κάθε δύο εβδομάδες ή μια φορά το μήνα). Κατά την εβδομάδα 12, το evolocumab μεί-

ωσε τη μέση LDL-χολ κατά 55,7% στη δοσολογία μια φορά το μήνα ($p < 0,0001$) και κατά 61,3% στη δοσολογία κάθε δύο εβδομάδες ($p < 0,0001$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπροσθέτως, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το evolocumab είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές μειώσεις των επιπέδων απολιποπρωτεΐνης Β, τριγλυκεριδίων, λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)], non-HDL-χολ, του λόγου ολικής χοληστερόλης / HDL-χολ και του λόγου απολιποπρωτεΐνης Β / απολιποπρωτεΐνη Α1. Τέλος, τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών, νευρογενωσιακών συμβάντων και αντισωμάτων κατά του evolocumab ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των 4 ομάδων θεραπείας.

Στη μελέτη TESLA³⁴, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3, 49 ασθενείς με ομόζυγη FH που λάμβαναν σταθερή δόση στατίνης για τουλάχιστον 4 εβδομάδες και δεν υποβάλλονταν σε LDL αφαίρεση τυχαιοποιήθηκαν σε evolocumab 420 mg ή εικονικό φάρμακο μια φορά το μήνα. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το evolocumab μείωσε σημαντικά την LDL-χολ στις 12 εβδομάδες κατά 30,9% ($p < 0,0001$). Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας εμφανίστηκαν σε 10 (63%) από τους 16 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και σε 12 (36%) από τους 33 ασθενείς στην ομάδα του evolocumab.

Η μελέτη GAUSS-2³⁵, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και εξετιμίμη μελέτη φάσης 3, επικεντρώθηκε σε ασθενείς με δυσανεξία σε τουλάχιστον 2 στατίνες (κύρια με τη μορφή μη ανεκτής μυοπάθειας). Οι 307 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν σε evolocumab 140 mg κάθε δύο εβδομάδες σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο, evolocumab 420 mg μια φορά το μήνα σε συνδυασμό με εικονικό φάρμακο, εικονικό φάρμακο κάθε δύο εβδομάδες σε συνδυασμό με εξετιμίμη ή εικονικό φάρμακο μια φορά το μήνα σε συνδυασμό με εξετιμίμη. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, επιτεύχθηκε μείωση της LDL-χολ κατά 53% με το evolocumab μια φορά το μήνα (έναντι 15% στο σκέλος της εξετιμίμης) και 56% με το evolocumab κάθε δύο εβδομάδες (έναντι 18% στο σκέλος της εξετιμίμης). Σε σύγκριση με την εξετιμίμη, το evolocumab οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις την απολιποπρωτεΐνη Β, την Lp(a) και τη non-HDL-χολ ($p < 0,001$).

Στην ανοιχτή μελέτη επέκτασης φάσης 2 OSLER-1³⁶, 1104 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία λάμβαναν evolocumab 420 mg μια φορά το μήνα σε συνδυασμό με συνήθη φροντίδα ή μόνο συνήθη φροντίδα. Οι ασθενείς που έλαβαν πρώτη φορά evolocumab στη μελέτη OSLER-1 εμφάνισαν μέση

μείωση της LDL-χολ κατά 52,3% κατά την εβδομάδα 52 ($p < 0,0001$) ενώ οι ασθενείς που λάμβαναν enolocumab στις αρχικές μελέτες και συνέχισαν να λαμβάνουν enolocumab στη μελέτη OSLER-1 εμφάνισαν διατηρούμενες μειώσεις της LDL-χολ κατά 52,1%.

Στη μελέτη OSLER-2³⁷, μια ανοιχτή μελέτη επέκτασης φάσης 3, 3.141 ασθενείς με υπερκολλησερολαιμία ελάμβαναν 420 mg enolocumab μια φορά το μήνα για 48 εβδομάδες. Η συνδυαστική ανάλυση των δεδομένων των μελετών OSLER-1 και OSLER-2 κατέδειξε μείωση της LDL-χολ κατά 61% σε σύγκριση με τη συνήθη φροντίδα ($p < 0,001$), η οποία διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια του τυχαιοποιημένου μέρους των δύο μελετών. Τέλος, καρδιαγγειακά συμβάντα εμφανίστηκαν σε χαμηλότερο ποσοστό στην ομάδα του enolocumab σε συνδυασμό με συνήθη φροντίδα (0,95%) από ό,τι στην ομάδα συνήθους φροντίδας (2%) [$p=0,003$].

Πρόσφατα δημοσιεύτηκε η μελέτη FOURIER³⁸ η οποία είναι μια μελέτη αξιολόγησης του καρδιαγγειακού οφέλους του enolocumab. Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, στην οποία εντάχθηκαν 27.564 ασθενείς με σταθερή ΚΑΝ, οι οποίοι ήδη ελάμβαναν πλήρη θεραπεία με στατίνη ± εξετιμίμμη με βάση τις ήδη υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο περιελάμβανε θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή επαναγγείωση στεφανιαίων. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 2,2 έτη. Στη μελέτη αυτή επιτεύχθηκε μείωση του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου από 11,3% στην ομάδα ελέγχου με τη συμβατική μέγιστη υπολιπιδαιμική αγωγή σε 9,8% μετά την προσθήκη του μονοκλωνικού αντισώματος enolocumab, δηλαδή παρατηρήθηκε μια ελάττωση του σχετικού κινδύνου κατά 15% ($p < 0,001$). Η βελτίωση ήταν ομοιογενής και σταθερή σε όλο το εύρος τιμών της LDL-χολ (ακόμη και στη ζώνη με διάμεση τιμή 74 mg/dL).

Στη μελέτη ODYSSEY LONG TERM, μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυεθνική μελέτη, 2.341 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ετερόζυγος FH ή εδραιωμένη ΣΝ ή ισοδύναμο ΣΝ) που ελάμβαναν στατίνη στη μέγιστη ανεκτή δόση τυχαιοποιήθηκαν σε alirocumab 150 mg ή εικονικό φάρμακο ως υποδόρια ένεση 1 mL κάθε 2 εβδομάδες για 78 εβδομάδες. Το alirocumab επέδειξε μείωση της LDL-χολ κατά 62% έναντι 0,8% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$). Επίσης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, το alirocumab είχε ως αποτέλεσμα μεγαλύτερες (στατιστικά σημαντικές) μειώσεις

από την έναρξη της μελέτης έως την εβδομάδα 24 στα επίπεδα της non-HDL-χολ, της απολιποπρωτεΐνης Β, της ολικής χοληστερόλης, της Lp(a) και των τριγλυκεριδίων. Σε μια post-hoc ανάλυση το alirocumab σχετίστηκε με μείωση κατά 48% του σχετικού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων ($p=0,02$).³⁹

Η μελέτη ODYSSEY COMBO II⁴⁰ περιλάμβανε 720 ασθενείς που διέτρεχαν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων και είχαν επίπεδα LDL-χολ υψηλότερα από το στόχο παρά τη λήψη θεραπείας με στατίνη στη μέγιστη ανεκτή δόση. Οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν σε alirocumab 75 mg κάθε δύο εβδομάδες (με επιλογή αύξησης της δόσης σε 150 mg κάθε δύο εβδομάδες) ή σε εξετιμίμμη 10 mg μια φορά την ημέρα. Κατά την εβδομάδα 24, το alirocumab είχε ως αποτέλεσμα μείωση της LDL-χολ κατά 51% σε σύγκριση με 21% για την εξετιμίμμη ($p < 0,0001$). Επίσης, παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις για την απολιποπρωτεΐνη Β, την Lp(a) και τη non-HDL-χολ για το σκέλος του alirocumab σε σύγκριση με το σκέλος της εξετιμίμμης. Τέλος, ως προς την ασφάλεια, σε μέσο διάστημα 58 ± 19 εβδομάδων, 71,2% των ασθενών στο σκέλος του alirocumab και 67,2% στο σκέλος της εξετιμίμμης εμφάνισαν τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στις μελέτες ODYSSEY FH I και ODYSSEY FH II⁴¹ τυχαιοποιήσαν 735 ασθενείς με ετερόζυγο FH, οι οποίοι ελάμβαναν τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης ± εξετιμίμμη, σε alirocumab ή εικονικό φάρμακο με αναλογία 2:1. Το alirocumab χορηγήθηκε αρχικά σε δόση 75 mg κάθε δύο εβδομάδες και στη συνέχεια αυξήθηκε σε 150 mg κάθε δύο εβδομάδες, αν τα επίπεδα της LDL-χολ ήταν ≥ 70 mg/dL κατά τη 12^η εβδομάδα. Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με alirocumab παρατηρήθηκε μια μέση ελάττωση της LDL-χολ κατά ~55% και το ~65% των ασθενών πέτυχε επίπεδα LDL-χολ < 70 mg/dL. Η αποτελεσματικότητα του alirocumab διήρκεσε έως την 78^η εβδομάδα θεραπείας με ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών αντίστοιχο με εκείνο της ομάδας ελέγχου, με μόνη εξαίρεση το ελαφρά υψηλότερο ποσοστό ήπιων τοπικών αντιδράσεων στην περιοχή της ένεσης.

Κατ' αντιστοιχία με τη μελέτη FOURIER, στη μελέτη ODYSSEY OUTCOMES περίπου 18.000 ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο εντός των προηγούμενων 4-52 εβδομάδων, οι οποίοι ήδη ελάμβαναν θεραπεία με στατίνη έχουν τυχαιοποιηθεί σε alirocumab ή εικονικό φάρμακο. Το σύνθετο καταληκτικό σημείο περιλαμβάνει θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας, έμφραγμα του μυοκαρδίου, νοσηλεία για ασταθή στηθάγχη, ή αγγειακό εγκεφαλι-

κό επεισόδιο και αναμένεται να ολοκληρωθεί μέσα στο 2018.

Δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις από τους Zhang και συν.⁴² και τους Navarese και συν.⁴³, οι οποίες συμπεριέλαβαν 25 και 24 τυχαίοποιημένες μελέτες αντίστοιχα, που αφορούσαν στα πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα alirocumab και evolocumab, συνόψισαν και επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των βιολογικών αυτών παραγόντων. Σε αυτές τις μετα-αναλύσεις δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ασφάλεια και αποτελεσματικότητα μεταξύ των δύο παραγόντων. Πιο συγκεκριμένα, η ελάττωση της LDL-χολ ήταν ~55-60% αθροιστικά αυτής των στατινών και η εικόνα ασφαλείας και των δύο αυτών παραγόντων ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου ή και της εξετιμίμπης (σε όποιες μελέτες χρησιμοποιήθηκε ως σκέλος θεραπείας).

Συζήτηση

Μολονότι οι στατίνες μέσω κύρια της ελάττωσης της LDL-χολ έχουν επιφέρει μεγάλη ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για μόρια που μπορούν να μειώσουν περαιτέρω αυτόν τον κίνδυνο.⁵ Από την ανακάλυψη της PCSK9 και την αποκρυπτογράφηση της δράσης της στη ρύθμιση της χοληστερόλης, η κοινότητα της υγειονομικής φροντίδας βρίσκεται στο κατώφλι μιας νέας εποχής. Πολλές διαφορετικές μορφές, οι οποίες αναστέλλουν την PCSK9, βρίσκονται σε φάση ανάπτυξης. Από αυτές, τα πλήρως ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν αφήσει τις περισσότερες υποσχέσεις μέχρι σήμερα. Μέχρι σήμερα, το evolocumab και το alirocumab έχουν επιδείξει μειώσεις της LDL-χολ που φθάνουν έως και το 60%, επιπρόσθετα της ελάττωσης που επιφέρουν οι στατίνες, διαθέτοντας μια καλή εικόνα ασφαλείας για τον περιορισμένο χρόνο παρακολούθησης (3-26 μήνες)⁴³. Είναι όμως σαφές ότι ασφαλή συμπεράσματα για την ασφάλειά τους θα εξαχθούν μόνο μέσα από μακροχρόνιες μελέτες παρέμβασης. Ήδη υπάρχουν τα πρώτα θετικά δεδομένα από τη μελέτη FOURIER η οποία ανέδειξε σημαντικά κλινικά οφέλη όταν το evolocumab δινόταν σε ασθενείς με σταθερή ΚΑΝ που ήδη ελάμβαναν τη μέγιστη ανεκτή υπολιπιδαιμική αγωγή. Σε περίπου ένα έτος αναμένεται να ανακοινωθεί και η μελέτη κλινικών συμβαμάτων ODYSSEY OUTCOMES. Η μελέτη αυτή θα απαντήσει στο ερώτημα κατά πόσο η προσθήκη alirocumab σε ασθενείς με σχετικά πρόσφατο οξύ στεφανιαίο σύνδρομο που ήδη λαμβάνουν τη μέγιστη υπολιπιδαιμική αγωγή θα συνοδεύεται από κλινικό όφελος.

Τέλος, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι και οι δύο αυτοί παράγοντες έχουν λάβει έγκριση από τον FDA και από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή (EC) ως παράγοντες ελάττωσης της LDL-χολ σε συνδυασμό με τη διαιτητική υπολιπιδαιμική παρέμβαση και τη λήψη της μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης σε άτομα που βρίσκονται μακράν των στόχων της LDL-χολ ή σε άτομα υψηλού κινδύνου που παρουσιάζουν δυσανεξία στις στατίνες. Από τα δύο μονοκλωνικά αντισώματα, το evolocumab έχει λάβει και επιπλέον έγκριση για χορήγηση σε εφήβους άνω των 12 ετών με ομόζυγο FH⁴⁵. Επιπρόσθετα, αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι πρώτες θέσεις ομοφωνίας για τη χρήση των αναστολέων της PCSK9, δημοσιεύθηκαν από μια ομάδα Ελλήνων επιστημόνων ειδικών στην αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας⁴⁶. Επίσης θέσεις ομοφωνίας για τη θέση των PCSK9 αναστολέων στο θεραπευτικό αλγόριθμο δημοσιεύθηκαν και από το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας⁴⁷. Και οι δύο αυτές θέσεις τοποθετούν τους αναστολείς της PCSK9 ως τη θεραπεία σε ασθενείς που δεν μπορούν να φτάσουν το στόχο της LDL-χολ έπειτα από την υψηλότερη δόση ήδη υπάρχουσών υπολιπιδαιμικών αγωγών, δηλαδή τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης μαζί με εξετιμίμπη. Πιο συγκεκριμένα, οι Ελληνικές θέσεις ομοφωνίας έθεσαν το “κατώφλι” για τη χρήση αυτών των αναστολέων όταν η LDL-χολ υπερβαίνει τα 30 mg/dL του στόχου. Σύμφωνα με τις συστάσεις αυτές η χρήση των νέων και υψηλού κόστους αυτών φαρμάκων, είναι λογικό να περιοριστεί κύρια σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΚΑΝ που παρουσιάζουν επίπεδα LDL-χολ >100 mg/dL ή ασθενείς με ετερόζυγο FH χωρίς συνοδό ΚΑΝ που παρουσιάζουν επίπεδα LDL-χολ >130 mg/dL παρά τη λήψη της μέγιστης ανεκτής δόσης στατίνης μαζί με εξετιμίμπη.

Βιβλιογραφία

1. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med.* 1992;152:1490-500.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, 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;376:1670-81.
3. Hermans MP, Castro Cabezas M, 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;26:445-54.
4. Alexopoulos D, Anastasiou-Nana M, Elisaf MS, et al.

- CHALLENGE Investigators. A contemporary cross-sectional study on dyslipidemia management, cardiovascular risk status, and patients' quality of life in Greece: The CHALLENGE study. *Int J Cardiol.* 2016;217:183-9.
5. Rallidis LS, Anastasiou-Nana MI. Current concerns and difficulties in the prevention of cardiovascular diseases. *Hellenic J Cardiol.* 2011;52:437-41.
 6. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts. Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem.* 1974;249:5153-62.
 7. Higgins MJ, Lecamwasam DS, Galton DJ. A new type of familial hypercholesterolaemia. *The Lancet.* 1975;306:737-40.
 8. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet.* 2003;34:154-6.
 9. Varret M, Rabès JP, Saint-Jore B, et al. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34. 1-p32. *Am J Hum Genet.* 1999;64:1378-87.
 10. Benn M, Nordestgaard BG, Grande P, et al. PCSK9 R46L, low-density lipoprotein cholesterol levels, and risk of ischemic heart disease: 3 independent studies and meta-analyses. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2833-42.
 11. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101:7100-5.
 12. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem.* 2004;279:50630-8.
 13. Lalanne F, Lambert G, Amar MJ, et al. Wild-type PCSK9 inhibits LDL clearance but does not affect apoB-containing lipoprotein production in mouse and cultured cells. *J Lipid Res.* 2005;46:1312-9.
 14. Naureckiene S, Ma L, Sreekumar K, et al. Functional characterization of Nrc 1, a novel proteinase related to proteinase K. *Arch Biochem Biophys.* 2003;420:55-67.
 15. 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 U S A.* 2003;100:928-33.
 16. Piper DE, Jackson S, Liu Q, et al. The crystal structure of PCSK9: a regulator of plasma LDL-cholesterol. *Structure.* 2007;15:545-52.
 17. Chen SN, Ballantyne CM, Gotto AM, et al. A common PCSK9 haplotype, encompassing the E670G coding single nucleotide polymorphism, is a novel genetic marker for plasma low-density lipoprotein cholesterol levels and severity of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005 17;45:1611-9.
 18. Norata GD, Garlaschelli K, Grigore L, et al. Effects of PCSK9 variants on common carotid artery intima media thickness and relation to ApoE alleles. *Atherosclerosis.* 2010;208:177-82.
 19. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1264-72.
 20. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet.* 2006;79:514-23.
 21. Hooper AJ, Marais AD, Tanyanyiwa DM, Burnett JR. The C679X mutation in PCSK9 is present and lowers blood cholesterol in a Southern African population. *Atherosclerosis.* 2007;193:445-8.
 22. Lipovšek D. Adnectins: engineered target-binding protein therapeutics. *Protein Eng Des Sel.* 2011;24(1-2):3-9.
 23. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 2010;375:998-1006.
 24. Visser ME, Wagener G, Baker BF, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur Heart J.* 2012;33:1142-9.
 25. Graham MJ, Lemonidis KM, Whipple CP, et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J Lipid Res.* 2007;48:763-7.
 26. Nielsen CB, Singh SK, Wengel J, et al. The solution structure of a locked nucleic acid (LNA) hybridized to DNA. *J Biomol Struct Dyn.* 1999;17:175-91.
 27. Gupta N, Fisker N, Asselin MC, et al. A locked nucleic acid antisense oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. *PLoS one.* 2010;5(5):e10682.
 28. Lindholm MW, Elmén J, Fisker N, et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol Ther.* 2012;20:376-81.
 29. Bagasra O, Prilliman KR. RNA interference: the molecular immune system. *J Mol Histol.* 2004;35:545-53.
 30. Frank-Kamenetsky M, Grefhorst A, Anderson NN, et al. Therapeutic RNAi targeting PCSK9 acutely lowers plasma cholesterol in rodents and LDL cholesterol in nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:11915-20.
 31. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376:1430-1440.
 32. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84:548-58.
 33. 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. *The Lancet.* 2015;385:331-40.
 34. 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. *The Lancet.* 2015;385:341-50.
 35. 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;63:2541-8.
 36. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, et al. 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*. 2014;129:234-43.
37. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372:1500-9.
 38. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
 39. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
 40. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al.; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:1186-94.
 41. 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;36:2996-3003.
 42. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.
 43. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163:40-51.
 44. Rallidis LS, Lekakis J. PCSK9 inhibition as an emerging lipid lowering therapy: unanswered questions. *Hellenic J Cardiol*. 2016;57:86-91.
 45. CHMP. Repatha, INN-evolocumab. Retrieved from http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132330/anx_132330_en.pdf.
 46. Achimastos A, Alexandrides T, Alexopoulos D, et al. Expert consensus on the rational clinical use of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. *Hormones*. 2016;15:8-14.
 47. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:92-125.

Novel and emerging treatments for dyslipidaemias: Focus on PCSK9

Loukianos Rallidis

² *Second Department of Cardiology, University General Hospital "Attikon"*

Cardiovascular disease is the major cause of death in both Europe and USA. Although a multifactorial disease, its major risk factor is increased LDL-cholesterol (LDL-C). Despite the extensive use of hypolipidaemic treatments, particularly statins, and much improvement on the treatment of the rest of risk factors, many patients still have a high residual risk mainly due to the elevated lipid levels. This fact is exaggerated in patients suffering from familial hypercholesterolemia, the most common genetic disease of LDL metabolism in humans. In 2003, a breakthrough discovery of the protein PCSK9, and the later understanding of its implication in LDL clearance, led to the development of therapeutic agents targeting its inhibition. PCSK9 leads to the destruction of LDL receptors in the hepatocytes and thus decreases LDL clearance. Many therapeutic modalities have emerged for the inhibition of PCSK9, with monoclonal antibodies against the protein, being the most potential. To date, two fully human monoclonal antibodies evolocumab (developed by Amgen) and alirocumab (developed by Sanofi/Regeneron), have been approved by both the Food and Drug Administration (FDA) and the European Commission (EC). Numerous studies have proven a further LDL-C reduction of 50-60% while administered on top of statins, with an excellent safety profile. Recently, the FOURIER study with evolocumab, showed that this further reduction in LDL-C, in levels first seen with the use of these drugs (mean LDL-C 30 mg/dL), has proven "the lower the better" LDL-C hypothesis, by showing a direct reduction in cardiovascular events (27% reduction in myocardial infarction and 21% reduction in ischaemic stroke). This review article attempts to analyse both the modalities of PCSK9 inhibition and their clinical profile so far.

KEYWORDS: Dyslipidaemia, PCSK9, PCSK9 inhibitors, Alirocumab, Evolocumab