

Hæmning af proteinet PCSK9 er en lovende behandling af hyperkolesterolæmi og forebyggelse af hjerte-kar-sygdom

Morten Krogh Christiansen & Henrik Kjærulf Jensen

STATUSARTIKEL

Afdeling for Hjertesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:V11140582

Højt lavdensitetslipoprotein-kolesterol (LDL-c)-niveau er en veletableret risikofaktor for udvikling af aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom, og gennem de seneste to årtier har sænkning af LDL-c-niveauet med statiner været en af hjørnestenene i både den primære- og den sekundære forebyggelse. Det har med succes bidraget til at reducere forekomsten af kardiovaskulære hændelser [1-3], og statiner er nu en af de mest sælgende lægemiddelgrupper, hvor simvastatin i 2013 indtog førstepladsen som det mest solgte lægemiddel i Danmark [4]. Imidlertid sænker statinerne trods maksimal behandling ikke altid LDL-c-niveauet tilstrækkeligt i forhold til det ønskelige målniveau. Dertil kommer, at en del patienter ikke tåler behandlingen pga. bivirkninger, på trods af at bivirkningsfrekvensen ved brug af statiner i klinisk kontrollerede studier er lav [5]. De farmakologiske muligheder for sænkning af LDL-c-niveauet er ud over statiner begrænsede, og derfor er der et behov for nye lægemidler, der effektivt kan sænke niveauet og yderligere reducere den kardiovaskulære morbiditet og mortalitet.

I denne artikel beskrives hæmning af proteinet proprotein-konvertase-subtilisin/kexin-type 9 (PCSK9), som er en lovende farmakologisk behandlingsmulighed til reduktion af LDL-c-niveauet, der potentielt kan reducere risikoen for aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom.

HISTORIE

PCSK9 er et protein, som kodes af genet *PCSK9*. Genet blev første gang koblet til kolesterolomsætningen i 2003, da man påviste, at en genetisk variant i *PCSK9* i to familier gav anledning til familiær hyperkolesterolæmi (FH) [6, 7], hvilket senere viste sig at skyldes en øget effekt af det afledte protein (*gain-of-function*-variant). FH er netop en monogen arvelig sygdom, der er karakteriseret ved et højt LDL-c-niveau, og genet blev det tredje kendte gen (efter *LDL-receptor*-genet og *apolipoprotein B*-genet), der er relateret til FH.

Ideen om, at PCSK9-hæmning kunne være et muligt terapeutisk mål, opstod senere i forbindelse med fundet af en anden variant i genet, der modsat sænkede det afledte proteins effekt (*loss-of-function*-variant). Et efterfølgende studie i 2006 viste, at 3% af de kaukaside amerikanere havde denne variant, som var associeret til et 0,54 mmol/l lavere LDL-c-niveau og en knap halveret risiko for udvikling af iskæmisk hjertesygdom (IHS) [8]. Siden er tre danske populationer også blevet testet for varianten, hvor hyppigheden var i en tilsvarende størrelsesorden, og bærere af varianten havde en gennemsnitlig 0,43 mmol/l reduktion i LDL-c-niveauet og en samlet 30% reduktion i risikoen for udviklingen af IHS [9]. Det skal anføres, at den risikoreduktion for IHS, der blev observeret i studierne, er markant højere end forventeligt ud fra en tilsvarende LDL-c-niveaureduktion, der er blevet opnået med statiner. Det skyldes antageligt, at bærere af varianten er livslangt eksponeret for et lavere LDL-c-niveau.

VIRKNINGSMEKANISME

LDL fjernes primært fra blodbanen gennem receptor-medieret endocytose via binding til leverens LDL-receptorer (LDL-r). Efter internalisering af LDL/LDL-r-komplekset separeres LDL fra LDL-r og nedbrydes, mens LDL-r kan genbruges og dirigeres tilbage til cellemembranen (Figur 1A).

PCSK9 produceres i leveren og frisættes til blodbanen, hvorfra det udøver sin effekt ved at binde sig til LDL-r på cellemembranen. Når PCSK9/LDL-r senere yderligere binder LDL, undergår komplekset en-



FAKTABOKS

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) kodes af et gen, som i 2003 blev påvist at kunne forårsage udvikling af familiær hyperkolesterolæmi.

Der findes både nogle *PCSK9*-genvarianter, som medfører øget funktionen af PCSK9-proteinet, og nogle, der sænker funktionen. Disse varianter er associeret til hhv. øget eller nedsat niveau af lavdensitetslipoprotein (LDL)-kolesterol og risiko for kardiovaskulær sygdom.

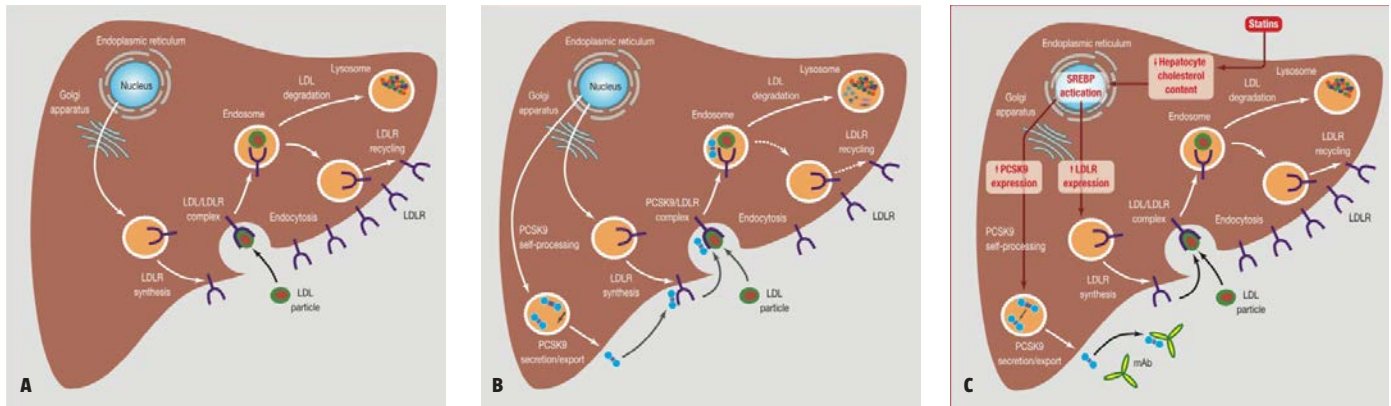
PCSK9-proteinet øger nedbrydningen af LDL-receptorerne i leveren, hvorfor niveauet af cirkulerende LDL øges.

Hæmning af PCSK9 med monoclonale antistoffer har i kliniske fase 2-studier formået at reducere LDL-kolesterol med 50-60% oven på statinbehandling.

Igangværende fase 3-studier skal afklare, om reduktion af LDL-kolesterolniveauet gennem farmakologisk PCSK9-hæmning også kan reducere kardiovaskulær morbiditet og mortalitet.

FIGUR 1

A. Optag af lavdensitetslipoprotein (LDL) i leveren via receptormedieret endocytose, hvilket leder til LDL-nedbrydning og genbrug af LDL-receptoren. **B.** Cirkulerende *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) binder sig til LDL-receptoren og forhindrer genbrug af LDL-receptoren. **C.** Kombineret behandling med statin og monoclonale antistoffer rettet mod PCSK9 potentiiserer hinandens effekt og fører til betydelig LDL-kolesterolreduktion. Fra [10].



docytose, men fordi PCSK9 nu er koblet på LDL-r, hindres genbrug af receptoren. I stedet omdirigeres hele komplekset til lysosomal nedbrydning. Resultatet er et reduceret antal LDL-r (Figur 1B).

Forskellige metoder til intra- og ekstracellulær inhibition af PCSK9 forsøges, men den mest undersøgte er brug af monoclonale antistoffer rettet mod cirkulerende PCSK9. Det er p.t. også den eneste metode, der er avanceret til kliniske fase 2- og 3-studier. Når PCSK9 i blodbanen bindes til de monoclonale antistoffer, påvirker det bindingsstedet på PCSK9, der er nødvendigt for interaktion med LDL-r. Derved kan PCSK9 ikke bindes til LDL-r og inducere nedbrydning, hvorfor antallet af LDL-r i leveren øges og LDL-c reduceres (Figur 1C).

Statiner påvirker LDL-c-niveauet gennem hæmning af 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA-reduktase og reducerer derved den endogene kolesterolsyntese. I forbindelse med dette ses en opregulering af LDL-r, men tilsvarende også et øget niveau af cirkulerende PCSK9. Den sekundære opregulering af PCSK9 er sandsynligvis en af årsagerne til, at man i hidtidige fase 2-studier har påvist en additiv effekt af PCSK9-inhibition under igangværende statinbehandling.

KLINISKE RESULTATER

Flere monoclonale antistoffer mod PCSK9 er nået til de kliniske studier, herunder alirocumab (tidligere benævnt REGN727/SAR236553 fra Regeneron/Sanofi-Aventis), bococizumab (tidligere benævnt RN316/PF-04950615 fra Pfizer), evolocumab (tidligere benævnt AMG145 fra Amgen) og LY3015014 (Eli Lilly). Der er på nuværende tidspunkt kun publiceret artikler i peer-reviewed internationale tids-

skrifter fra fase 2-studier vedrørende alirocumab og evolocumab, mens der foreligger abstrakt med data om bococizumab [11]. Fase 2-data for LY3015014 forventes præsenteret i første halvdel af 2015.

De publicerede artiklers resultater er sammenfattet i **Tabel 1**. Fælles for alle studier er, at antistoffet er givet subkutan med dosering hver anden eller hver fjerde uge, og den anførte behandlingseffekt er evalueret efter 12 ugers behandling. Alirocumab har været evalueret i tre fase 2-studier som supplement til patienter, der var i igangværende statinbehandling. Forskellige subkutane doseringsregimer har været anvendt og har vist en klar dosis-respons-sammenhæng. I den mest effektive dosering opnås der en gennemsnitlig reduktion på 48,9-67,3% i LDL-c-niveau sammenlignet med placebo, hvilket svarer til en absolut reduktion på 1,45-2,07 mM [12-14]. En tilsvarende dosis-respons-sammenhæng har man set for evolocumab, der i en lignende population reducerede LDL-c-niveauet med 66,1%, hvilket svarer til en absolut reduktion på 2,04 mM [15]. Hos patienter, der har heterozygot FH og trods behandling med statin med eller uden ezetimib sjældent når de ønskelige målværdier, har man opnået imponerende resultater med både alirocumab (reduktion fra 3,81 mM til 1,30 mM [14]) og evolocumab (reduktion fra 3,9 mM til 1,8 mM [16]). Evolocumab har i fase 2-studier yderligere været undersøgt hos patienter, der ikke var i statinbehandling, hvor den absolutte reduktion synes at være sammenlignelig med resultaterne i de øvrige studier (hhv. 1,7 mM [16] og 2,47 mM [18]), således kan man nok antage, at der er en additiv effekt i forhold til statinbehandling. Både højdensitetslipoprotein-kolesterol og triglycerider ser ud til at påvirkes lidt i

TABEL 1

Kliniske fase 2-studier publiceret i peer-reviewede internationale tidsskrifter.

Reference	Studiepopulation	Præparat og dosis ^a	Ændring ^b , %			
			LDL-c	HDL-c	Tg	TC
McKenney et al [12]	LDL-c > 2,59 mM på ATV10-40	Alirocumab 150 mg/2. uge vs. PCB	-67,3	+6,5	-28,6	-43,6
Roth et al [13]	LDL-c > 2,59 mM på ATV10	Alirocumab 150 mg/2. uge + ATV10 vs. PCB + ATV80	-48,9	+6,2 ^c	+7,9 ^{c, d}	-23,9 ^d
Roth et al [13]	LDL-c > 2,59 mM på ATV10	Alirocumab 150 mg/2. uge + ATV80 vs. PCB + ATV80	-55,9	+9,4	-12,8 ^d	-30,6 ^d
Stein et al [14]	Diagnosticeret FH LDL-c > 2,59 mM på statin med/uden EZE	Alirocumab 150 mg/2. uge vs. PCB	-57,3	+10,1	-5,7 ^c	-35,0
Ballantyne et al [11] ^e	LDL-c > 2,07 mM på statin	Bococizumab 150 mg/2. uge vs. PCB	-50,4	-	-	-
Giugliano et al [15]	LDL-c > 2,2 mM på statin med/uden EZE	Evolocumab 140 mg/2. uge vs. PCB	-66,1	+8,1	-33,7	-42,5
Raal et al [16]	Diagnosticeret FH LDL-c > 2,59 mM på statin med/uden ezetimibe	Evolocumab 420 mg/4. uge vs. PCB	-56,4	+6,8	-19,9	-40,3
Koren et al [17]	LDL-c 2,59-4,9 mM Lav Framingham Risk Score og ingen kolesterolsænkende behandling	Evolocumab 420 mg/4. uge vs. PCB	-52,5	+5,8 ^c	-3,3 ^c	-35,3
Sullivan et al [18]	Statinintolerante LDL-c > målniveau + indikation for behandling	Evolocumab 420 mg/4. uge vs. PCB + ezetimibe	-35,9	+8,5	-8,7 ^c	-27,0
Sullivan et al [18]	Statinintolerante LDL-c > målniveau + indikation for behandling	Evolocumab 420 mg/4. uge + ezetimibe vs. PCB + ezetimibe	-48,2	+13,1	-4,0 ^c	-33,6

ATV10 = atorvastatin 10 mg dagl.; ATV10-40 = atorvastatin 10-40 mg dagl.; c = kolesterolkoncentration; EZE = ezetimibe; FH = heterozygot familiær hyperkolesterolemie; HDL = højdensitetslipoprotein; LDL = lavdensitetslipoprotein; PCB = placebo; TC = total kolesterolkoncentration; Tg = triglyceridkoncentration.

a) Dosis og administrationsfrekvens for præparatet, der har resulteret i den maksimale relative LDL-c-reduktion i forhold til *baseline*.

b) Middelændring ift. *baseline* med det angivne præparats dosis og administrationsfrekvens, ud over det opnåede med placebo.

c) Ikke-signifikant ($p > 0,05$).

d) Beregnet med udgangspunkt i median og ikke middelværdi.

e) Kun udgivet i abstraktform.

positiv retning i studier med både alirocumab og evolocumab, men effekten er ikke konsistent mellem de enkelte studier, og en ændring i den størrelsesorden kan næppe tillægges en større klinisk betydning.

BIVIRKNINGER

Overordnet har man i fase 1- og 2-studierne ikke fundet tegn på alvorlige bivirkninger af behandling med monoklonale antistoffer mod PCSK9. De hyppigst rapporterede bivirkninger er lokal irritation ved indstikstedet, nasofaryngitis, øvre luftvejs-infektioner, hovedpine og milde gastrointestinale symptomer, hvor forekomsten ikke synes at være forskellig mellem de aktivt behandlede og de placebo-behandlede grupper. I et fase 2-studie med alirocumab blev der hos en aktivt behandlet patient rapporteret om ét tilfælde med kutan leukocytoklastisk vaskulitis, som remitterede efter prednisolonbehandling [12]. Imidlertid må man på trods af de pæne resultater konkludere, at man pga. størrelsen og studievarigheden af fase 1- og 2-studierne ikke kan udelukke klinisk betydende bivirkninger eller langtidsbivirkninger. Komende studier må bidrage til afklaring af dette.

Kolesterol er en vigtig komponent i multiple biologiske funktioner, og der har derfor været rejst bekymring for, om LDL-c kan sænkes til et for lavt ni-

veau. Endvidere vides det, at visse genvarianter, der resulterer i hypokolesterolemie, er relateret til udvikling af nonkardiovaskulær sygdom. F.eks. skyldes familiær hypobetalipoproteinæmi en variant i *apolipoprotein B*-genet, hvilket medfører lavt kolesterol og beskyttelse mod aterosklerotisk kardiovaskulær sygdom. Patienter med denne genvariant har imidlertid et øget niveau af leverenzymmer, er i øget risiko for udvikling af fedtlever og insulinresistens og kan have varierende grader af gastrointestinal og neurologisk dysfunktion [19]. Der synes dog ikke at være holdpunkter for, at et lavt LDL-c-niveau i sig selv udgør en sygdomsrisiko [20], og dette er til dato heller ikke fundet at være tilfældet blandt bærere af PCSK9-varianter. Desuden er der beskrevet et tilfælde, hvor en kvinde var bærer af to forskellige *loss-of-function*-varianter i PCSK9-genet fra henholdsvis sin far og sin mor (*compound* heterozygot), hvilket resulterede i et umålbart PCSK9 i blodbanen og et LDL-c-niveau på blot 0,36 mmol/l [21]. Kvinden var tilsyneladende sund og rask og havde normal leverfunktion.

KONKLUSION

Sammenfattende er sænkning af LDL-c-niveauet et vigtigt element i forebyggelsen af aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom, og PCSK9-hæmning er en ny og

lovene behandlingsform. I øjeblikket evalueres de kliniske endepunkter af behandlingen i fase 3-studier for alirocumab (ODYSSEY OUTCOMES) [22], boccizumab (SPIRE-1/SPIRE-2) [23, 24] og evolocumab (FOURIER) [25], og såfremt disse resultater og stof-fernes sikkerhedsprofil falder positivt ud, bliver PCSK9-hæmning et muligt paradigmeskifte inden for forebyggelse af aterosklerotisk hjerte-kar-sygdom. Studierne forventes afsluttet 2017-2018.

SUMMARY

Morten Krogh Christiansen & Henrik Kjørulf Jensen:

Inhibition of the protein PCSK9 is a promising target in the prevention of cardiovascular disease
Ugeskr Læger 2015;177:V11140582

Recent research in genetics has revealed that *PCSK9* – which codes for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) – plays a major role in cholesterol regulatory pathways. Normal genetic variations in *PCSK9* have a great impact on low-density lipoprotein cholesterol levels and hence the risk of cardiovascular disease. This has led to huge efforts in inhibiting *PCSK9*. Recent clinical phase II trials with monoclonal antibodies against *PCSK9* have shown great results for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels making the inhibition of *PCSK9* a promising target in the prevention of cardiovascular disease.

KORRESPONDANCE: Morten Krogh Christiansen, Afdeling for Hjertesygdomme – Forskning, Aarhus Universitetshospital, Palle Juul-Jensens Boulevard 99, 8200 Aarhus N. E-mail: mkc@dadnet.dk

ANTAGET: 7. januar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. marts 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
- 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.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
- Lægemedler i Danmark 2013. København: Apotekerforeningen i Danmark, 2014:1-100.
- Naci H, Bruggs J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation: Cardiovasc Qual Outcom* 2013;6:390-9.
- 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.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264-72.
- 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.
- Farnier M. PCSK9: from discovery to therapeutic applications. *Arch Cardiovasc Dis* 2014;107:58-66.
- Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A et al. Efficacy and safety of boccizumab (m316/pf-04950615), a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in statin-treated hypercholesterolemic subjects: results from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study (nct: 01592240). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:A1374.
- McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ et al. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2344-53.
- Roth EM, McKenney JM, Hanotin C et al. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012;367:1891-900.
- Stein EA, Gipe D, Bergeron J et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:29-36.
- Giugliano RP, Desai NR, Kohli P et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:2007-17.
- Raal F, Scott R, Somaratne R et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012;126:2408-17.
- Koren MJ, Scott R, Kim JB et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolaemia (MENDEL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012;380:1995-2006.
- Sullivan D, Olsson AG, Scott R et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients. *JAMA* 2012;308:2497-506.
- Burnett JR, Hooper AJ. Common and rare gene variants affecting plasma LDL cholesterol. *Clin Biochem Rev* 2008;29:11-26.
- LaRosa JC, Pedersen TR, Somaratne R et al. Safety and effect of very low levels of low-density lipoprotein cholesterol on cardiovascular events. *Am J Cardiol* 2013;111:1221-9.
- 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.
- Regeneron/Sanofi. ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab SAR236553 (REGN727). US National Library of Medicine. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402> (21. okt 2014).
- Pfizer. The Evaluation Of PF-04950615 (RN316) In Reducing The Occurrence Of Major Cardiovascular Events In High Risk Subjects (SPIRE-1). US National Library of Medicine. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975376> (21. okt 2014).
- Pfizer. The Evaluation Of PF-04950615 (RN316) In Reducing The Occurrence Of Major Cardiovascular Events In High Risk Subjects (SPIRE-2). US National Library of Medicine. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975389> (21. okt 2014).
- Amgen. Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER). US National Library of Medicine. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01764633> (28. okt 2014).