

Juhani Kahri

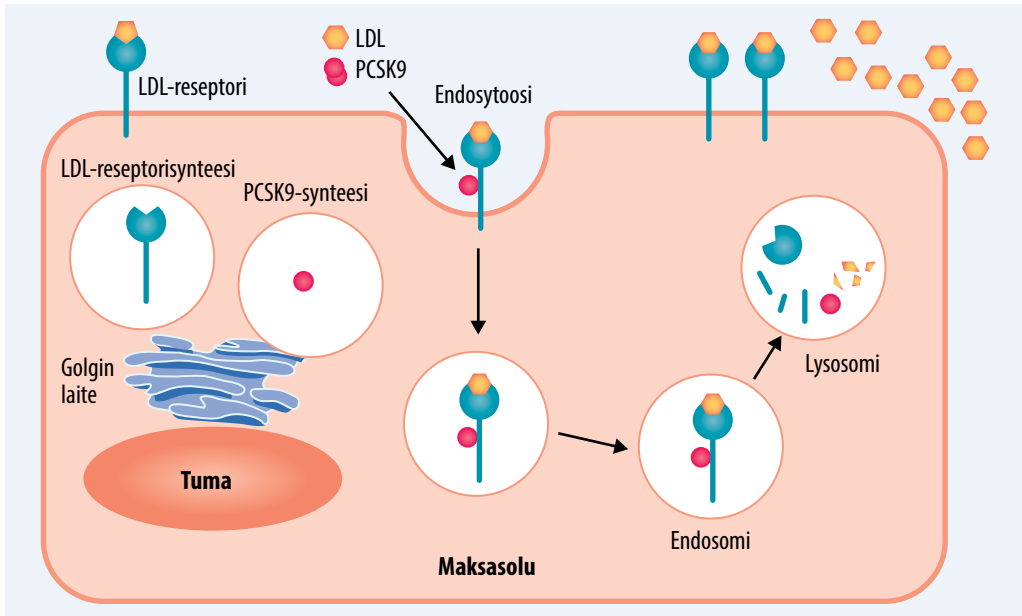
PCSK9:n estäjät ovat uuden polven lipidilääkkeitä

Uudet LDL-kolesterolipitoisuutta pienentävät lääkkeet

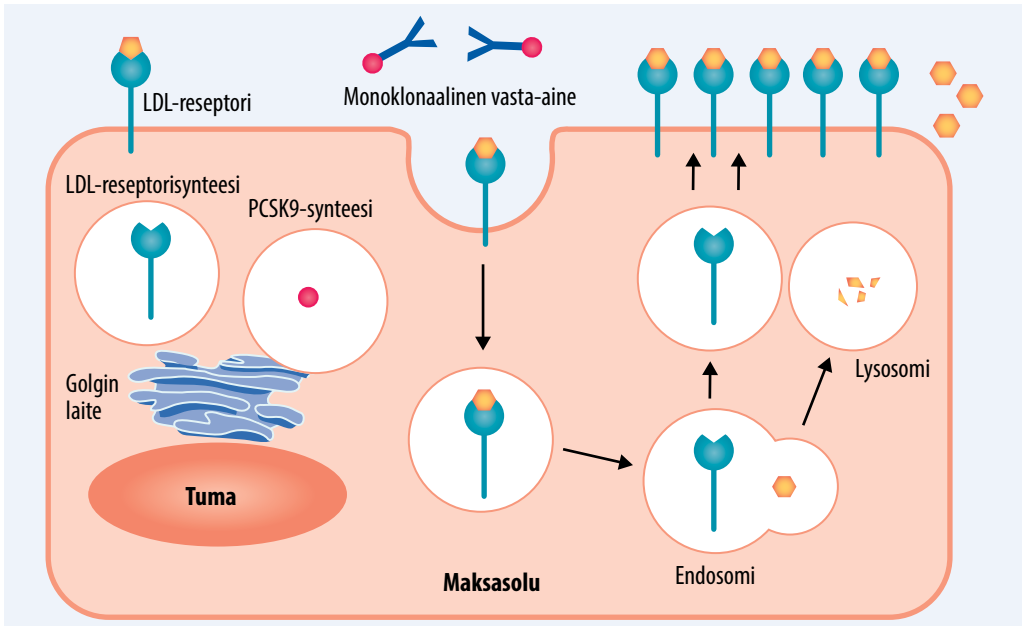
PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) on proteiini, jota pääasiassa erittävät maksasolut. Sen merkitys LDL:n aineenvaihdunnassa huomattiin, kun PCSK9:n toimintaa lisäävän mutaation todettiin johtavan vallitsevasti periytyvään hyperkolesterolemiaan (1). Myöhemmin löydettiin PCSK9:n toimintaa heikentäviä geenimutaatioita, joiden kantajilla plasman LDL-kolesterolipitoisuus oli 15–28 % pienempi kuin niillä, joilla mutaatioita ei ollut (2). PCSK9:n toimintaa heikentävien geenien kantajilla sepelvaltimotaudin riski oli 15 vuoden

seuranta-aikana 47–88 % pienempi kuin henkilöillä, joiden PCSK9-geeni toimi normaalisti.

PCSK9:n lipidivaikutukset liittyvät sen kykyyn lisätä solujen LDL-reseptorien hajoamista soluissa (3). LDL-hiukkanen tarttuu solun pinnan LDL-reseptoriin, joka vie LDL:n soluun endosytoosin välityksellä. LDL hajotetaan solun tarpeisiin, mutta LDL-reseptori kierrätetään takaisin solun pinnalle. PCSK9:n kiinnittyminen LDL-reseptoreihin vähentää LDL-reseptorien takaisinkierrätystä, jolloin LDL-reseptorien määrä solujen pinnalla pienenee ja plasman LDL-



KUVA 1. PCSK9 kiinnittyy LDL-reseptoriin, jolloin LDL-reseptorin uudelleenkierrätys solun pinnalle estyy reseptorin hajotessa lysosomissa. LDL-reseptorien määrä solun pinnalla pienenee ja LDL-kolesterolipitoisuus plasmassa suurenee.



KUVA 2. Vasta-aine estää PCSK9:n kiinnittymisen LDL-reseptoriin. LDL-partikkelin hajottua LDL-reseptori kuljetetaan takaisin solun pinnalle, jossa LDL-reseptorien määrä lisääntyy ja LDL-kolesterolipitoisuus plasmassa pienenee.

kolesterolipitoisuus suurenee (**KUVA 1**). PCSK9:n rooli LDL-kolesterolipitoisuuden säätelyssä johti monoklonaalisten PCSK9-vasta-aineiden kehittämiseen (4). Ne estävät PCSK9:n kiinnittymisen LDL-reseptoriin, jolloin suurempi osa LDL-reseptoreista selviää vahingoittumattomina takaisin solun pinnalle ja LDL-kolesterolipitoisuus pienenee (**KUVA 2**).

PCSK9:n vasta-aineista alirokumabista ja evolokumabista on eniten julkaistua tietoa, mutta myös bokositsumabi on vilkkaan tutkimuksen kohteena. Useita kliinisiä tutkimuksia on meneillään (4). Lääkkeiden antotapa on hypolipideemisille lääkeaineille uusi: ne annostellaan ihon alle joko kerran tai kahdesti kuukaudessa. Evolokumabi ja alirokumabi ovat saaneet hiljattain myyntiluvan sekä Euroopassa että Yhdysvalloissa.

Vasta-aineet pienentävät LDL-kolesterolia statiinihoidossa olevilta potilailta keskimäärin 50–70 % (4). Ne pienentävät myös haitallisena pidetyn lipoproteiini (a):n pitoisuutta ja suurentavat hieman HDL-kolesterolipitoisuutta. Statiinia säännöllisesti käyttävillä potilailla 12 viikon evolokumabihoito pienensi LDL-kolesterolia 94 %:lla alle arvon 1,8 mmol/l ja 42 %:lla alle arvon 0,65 mmol/l (5).

Hoitamattomassa familiaalisessa hyperkolesterolemiassa 20–39-vuotiaan heterotsygoottisen potilaan sydänkuoleman riski on lähes satakertainen suhteessa vertailuväestöön (6). Kun lähtötilanteessa kokonaiskolesteroliarvot ovat 8–15 mmol/l, ei maksimaalisella statiinin ja ezetimibin yhdistelmähoidollakaan useinkaan päästä tavoitearvoihin. Alankomaissa, jossa familiaalisen hyperkolesterolemin diagnostiikka ja hoito on maailman kärkitasoa, vain noin 20 % potilaista on saavuttanut LDL-hoitotavoitteen 2,5 mmol/l (7). Sekä alirokumabi että evolokumabi pienensivät heterotsygoottisessa taudissa LDL-kolesterolipitoisuutta 50–60 % (8, 9). Yli 60 % saavutti hoitotavoitteen alle 1,8 mmol/l. Myös homotsygoottisessa muodossa (ei täysin reseptorinegatiivisessa muodossa), jossa sydänkuolema on tavallinen jo alle 20 vuoden iässä, on saatu lupaavia hoitotuloksia ja keskimääräinen LDL-kolesterolipitoisuus on pienentynyt noin 30 % (10).

Alirokumabi, evolokumabi ja bokositsumabi ovat olleet tutkimuksissa hyvin siedettyjä lääkkeitä. Lievistä haittavaikutuksista tavallisin on nopeasti ohimenevä ihoärsytys lääkkeen antokohdassa (4). Sekä evolokumabia että alirokumabia saaneilla on kuvattu vertailuryhmiä enemmän

neurokognitiivisia haittavaikutuksia vuoden ja puolentoista vuoden hoitojen jälkeen (11, 12). Toinen huolenaihe on ollut PCSK9:n estäjiä vastaan kehittyvät vasta-aineet, mutta ainakin toistaiseksi niiden esiintyminen on ollut hyvin vähäistä eikä niillä ole ollut merkitystä hoidon tehokkuuteen tai turvallisuuteen (4). Toisaalta sekä evolokumabia että alirokumabia saaneilla tutkittavilla sydän- ja verisuonisairauksien päätapahtumien riski näytti jo näinkin lyhyiden hoitojen jälkeen merkittävästi pienentyneen (11, 12).

PCSK9:n estäjillä saavutettavien äärimmäisen pienten LDL-kolesterolipitoisuuksien on arveltu olevan myös vahingollisia. Esimerkiksi JUPITER-tutkimuksessa rosuvastatiini lisäsi diabeteksen, verivirtsaisuuden, sappitieoireiden ja unettomuuden riskiä niillä henkilöillä, joilla saavutettiin hyvin pienet LDL-kolesterolipitoisuudet (13). Toisaalta tuoreen meta-analyysin perusteella PCSK9-vasta-aineita käyttävillä pieniin LDL-kolesterolipitoisuuksiin ei ole voitu yhdistää mitään vakavia haittavaikutuksia (14).

PCSK9-vasta-aineet ovat erittäin lupaava kolesteroliaineenvaihdunnan lääkeaineryhmä. Se, lunastavatko ne pitkäaikaisessa hoidossa niille

asetetut odotukset, selviää lähivuosina, kun evolokumabin (FOURIER), alirokumabin (ODYSSEY OUTCOMES) ja bokositsumabin (SPIRE 1 ja SPIRE 2) meneillään olevat päätapahtumatutkimukset, joissa on mukana kymmeniä tuhansia verisuonisairaita potilaita, valmistuvat (4). PCSK9-vasta-aineiden korkea hinta tulee varmasti rajoittamaan niiden käyttöä. Vasta-aineiden peruskorvattavuuden käyttöaiheet ratkaisevat niiden käytön määrän. Keskeisin potilasryhmä lienee ainakin aluksi familiaalista hyperkolesterolemiaa potevat, joiden elämänaikainen LDL-kolesterolikertymä lisää maksimaalisesta lipidien pitoisuutta pienentävästä lääkityksestä huolimatta varhaisen valtimotaudin riskiä (6). ■



JUHANI KAHRI, dosentti, sisätautien erikoislääkäri, ylilääkäri, sisätautien linjajohtaja

HYKS, sisätaudit ja kuntoutus

SIDONNAISUUDET

Asiantuntijapalkkio (Amgen Oy, Sanofi Oy), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Amgen Oy, Sanofi Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, ym. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154–6.
2. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006;354:1264–72.
3. Zhang DW, Lagace TA, Garuti R, ym. Binding of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 to epidermal growth factor-like repeat A of low density lipoprotein receptor decreases receptor recycling and increases degradation. *J Biol Chem* 2007;282:18602–12.
4. Dadu RT, Ballantyne CM. Lipid lowering with PCSK9 inhibitors. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:563–75.
5. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, ym. 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;311:1870–82.
6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, ym. 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;34:3478–90.
7. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, ym. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010;209:189–94.
8. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, ym. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:331–40.
9. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, ym. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2015;36:2996–3003.
10. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, ym. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:341–50.
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, ym. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1500–9.
12. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, ym. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–99.
13. Everett BM, Mora S, Glynn RJ, MacFadyen J, Ridker PM. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dl) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *Am J Cardiol* 2014;114:1682–9.
14. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, ym. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123.