

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Αναστολή της PCSK9 Μια νέα προσέγγιση στην υπολιπιδαιμική αγωγή

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκόσμια και η πρόληψή τους θεωρείται στρατηγικός στόχος για τη βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης και της ποιότητας ζωής. Οι στατίνες αποτελούν το θεμέλιο λίθο της υπολιπιδαιμικής αγωγής για δεκαετίες, με εντυπωσιακά αποτελέσματα στη μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Ωστόσο, υπάρχουν ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τις στατίνες ή δεν μπορούν να επιτύχουν το στόχο της υπολιπιδαιμικής αγωγής μόνο με στατίνες. Η μελέτη απόμων με γενετικά αυξημένη ή μειωμένη χοληστερόλη και η ανάλυση του γονοτύπου τους οδήγησε στην ανακάλυψη της πρωτεΐνης proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Η σημαντική συμμετοχή της πρωτεΐνης PCSK9 στον καταβολισμό του υποδοχέα των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL υποδοχέα) την καθιστά κύριο ρυθμιστή του μεταβολισμού της χοληστερόλης και ως εκ τούτου ελκυστικό στόχο για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Η αναστολή της PCSK9 με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων αποτελεί την προκρινόμενη προσέγγιση, δεδομένου ότι επιτυγχάνει επιπρόσθετες μειώσεις της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-χοληστερόλη) της τάξης του 50%, με πολύ καλό προφίλ ασφάλειας. Εν αναμονή της ολοκλήρωσης μεγάλων μελετών, όλα δείχνουν ότι βρισκόμαστε ενώπιον μιας επανάστασης στον τομέα της υπολιπιδαιμικής αγωγής και της πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκόσμια και μάλιστα ο αριθμός τους αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα έτη.¹ Έτσι, το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και των συστημάτων υγείας έχει στραφεί στην πρόληψή τους. Τα αυξημένα επίπεδα της χοληστερόλης των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL) του πλάσματος είναι ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων και η μείωσή τους αποτελεί βασικό άξονα της στρατηγικής πρόληψης. Οι στατίνες, αναστέλλοντας την αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-συνενζύμου Α (HMG-CoA), αποτελούν τη βάση της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Τα αποτελέσματα της χορήγησης στατινών είναι εντυπωσιακά στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, υπάρχουν περιορισμοί στην προσπάθεια περαιτέρω μείωσης της LDL-χοληστερόλης. Πρώτον, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη μείωση της LDL-χοληστερόλης σε επίπεδα <70 mg/dL για τους πολύ υψηλού

κινδύνου ασθενείς.² Ωστόσο, έως και το 80% αυτών των ασθενών δεν επιτυγχάνουν το στόχο της LDL-χοληστερόλης παρά τη συμμόρφωσή τους στην ενδεδειγμένη αγωγή με στατίνες.^{3,4} Πολλοί από τους συγκεκριμένους ασθενείς έχουν οικογενή υπερχοληστερολαιμία, με αποτέλεσμα να έχουν πολύ υψηλά βασικά επίπεδα LDL-χοληστερόλης και να μην επιτυγχάνουν τους στόχους της αγωγής με μία στατίνη, ακόμη και σε συνδυασμό με εξετιμίμπη. Δεύτερον, στους ασθενείς υπό αγωγή με στατίνες υπάρχει σημαντικός υπολειπόμενος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, υποδεικνύοντας την ανάγκη πιο αποτελεσματικής μείωσης της LDL-χοληστερόλης.^{5,6} Τέλος, υπολογίζεται ότι ένα ποσοστό της τάξης του 5–10% των ασθενών δεν μπορούν να ανεχθούν τη βέλτιστη δόση ή και καθόλου μια στατίνη, εμφανίζοντας την πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια των στατινών που είναι η μυοπάθεια.^{7,8} Γίνεται λοιπόν φανερό ότι απαιτούνται νέα, ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα στην προσπάθεια για αποτελεσματική μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(1):77–84
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(1):77–84

Ε. Κλούρας,
Ε. Λυμπερόπουλος,
Μ. Ελισάφ

Τομέας Παθολογίας, Πανεπιστήμιο
Ιωαννίνων, Ιατρική Σχολή, Ιωάννινα

Inhibition of proprotein convertase
subtilisin/kexin type 9 (PCSK9):
A new approach in lipid lowering
treatment

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Δυσλιπιδαιμία
LDL-χοληστερόλη
Μονοκλωνικό αντίσωμα
Πρωτεΐνη PCSK9

Υποβλήθηκε 21.5.2014
Εγκρίθηκε 2.6.2014

2. Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ LDL ΚΑΙ Η ΑΝΑΚΑΛΥΨΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΕΪΝΗΣ PCSK9

Οι γνώσεις μας για τη ρύθμιση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης περιορίζονταν στη σχέση των LDL σωματιδίων με τον υποδοχέα τους στα ηπατοκυττάρια. Έτσι, γενετικές μεταλλάξεις που μειώνουν τη δραστηριότητα των LDL υποδοχέων είναι υπεύθυνες για την εμφάνιση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Με παρόμοιο τρόπο, μεταλλάξεις στην απολιποπρωτεΐνη Β (ApoB) οδηγούν σε μια μορφή οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας. Για πρώτη φορά το 1999 οι Varret et al κάνουν λόγο για μια τρίτη περιοχή στο γονιδίωμα, μεταλλάξεις στην οποία έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.⁹ Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε ύστερα από τη μελέτη μιας οικογένειας στη Γαλλία με το φαινότυπο της αυτοσωματικής επικρατούσας υπερχοληστερολαιμίας, στην οποία ωστόσο αποκλείστηκαν μεταλλάξεις των γονιδίων του LDL υποδοχέα και της ApoB.⁹ Περαιτέρω μελέτη αποκάλυψε το 2003 τη συσχέτιση μιας πρωτεΐνης με τον LDL υποδοχέα και τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος.¹⁰ Η πρωτεΐνη αυτή ονομάστηκε proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) και κωδικοποιείται από το γονίδιο *PCSK9* στο χρωμόσωμα 1p32.3. Αρχικά, περιγράφηκαν δύο μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου που οδηγούν στην εμφάνιση αυτοσωματικής επικρατούσας υπερχοληστερολαιμίας. Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν δύο οικογένειες με το φαινότυπο της ετερόζυγης οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και ιστορικό πρόωρης καρδιαγγειακής νοσηρότητας χωρίς γενετική συσχέτιση με τον LDL υποδοχέα ή την ApoB. Το γονιδίωμα αυτών των δύο οικογενειών περιείχε μεταλλάξεις του γονιδίου της PCSK9, οι οποίες ενίσχυαν τη δράση της πρωτεΐνης PCSK9 (gain-of-function mutations) και μείωναν τη λειτουργία του LDL υποδοχέα.¹⁰

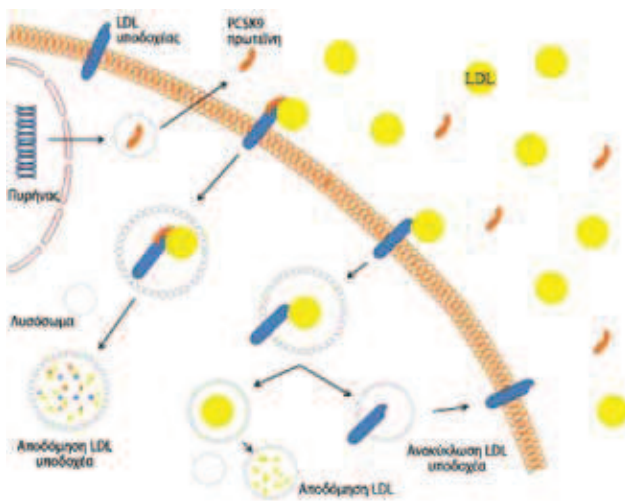
Ακολούθησαν μελέτες σε ποντίκια, οι οποίες έδειξαν ότι η υπερέκφραση της PCSK9 με την προσθήκη γενετικά τροποποιημένου αδενοϊού που εξέφραζε το γονίδιο της PCSK9 οδήγησε σε αύξηση της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος και φαινότυπο όμοιο με αυτόν των ποντικών με πλήρη απουσία του LDL υποδοχέα.¹¹ Επίσης, η χορήγηση PCSK9 σε αυτά τα ποντίκια μείωσε τους LDL υποδοχείς των ηπατοκυττάρων χωρίς να ελαττώνεται το mRNA των LDL υποδοχέων.¹¹ Αντίθετα, η διαγραφή του γονιδίου της PCSK9 από το γενετικό υλικό ποντικών οδήγησε σε αύξηση των LDL υποδοχέων, καθώς και μείωση της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος εξ αιτίας αυξημένης κάθαρσής της.¹²

Αντίστοιχα, βρέθηκε ότι και στους ανθρώπους η ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο της PCSK9 που μειώνουν τη δραστηριότητα της εκφραζόμενης πρωτεΐνης (loss-of-function

mutations) συνοδεύεται από μείωση της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος. Δύο μεταλλάξεις του γονιδίου της PCSK9, παρούσες στο 2% του μαύρου πληθυσμού, οδηγούν σε μειωμένη, έως και 40%, LDL-χοληστερόλη, ενώ μια μετάλλαξη με επιπολασμό 3,2% στο λευκό πληθυσμό ελαττώνει κατά 21% την LDL-χοληστερόλη. Στους φορείς αυτών των μεταλλάξεων παρατηρήθηκε ότι μια μείωση κατά 40 mg/dL της LDL-χοληστερόλης οφειλόμενη στις μεταλλάξεις της PCSK9 συσχετίζεται με ελάττωση της στεφανιαίας νόσου κατά 88%, ενώ μείωση της τάξης των 20 mg/dL συσχετίζεται με ελάττωση της στεφανιαίας νόσου κατά 50%.¹³ Το όφελος είναι μεγαλύτερο συγκριτικά με το παρατηρούμενο σε μελέτες μείωσης της LDL-χοληστερόλης με στατίνες, ενδεχομένως εξ αιτίας της ύπαρξης χαμηλών επιπέδων LDL-χοληστερόλης καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής των εν λόγω ατόμων.¹³ Μάλιστα, σε μια μετα-ανάλυση 312.312 ατόμων με εννέα γενετικούς πολυμορφισμούς (SNPs) που συνδέονται με μακροχρόνια μείωση της LDL-χοληστερόλης βρέθηκε ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου ελαττώνεται κατά 54,5% για κάθε μακροχρόνια μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 38,7 mg/dL. Η αντίστοιχη ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου είναι μόνο 24% για κάθε μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 38,7 mg/dL μετά από χορήγηση στατινών.¹⁴ Έτσι, όταν η έκθεση σε μειωμένη LDL-χοληστερόλη αρχίζει από νωρίς στη ζωή ενός ατόμου, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ελαττώνεται τρεις φορές περισσότερο ανά μονάδα μειωμένης LDL-χοληστερόλης σε σχέση με τη μετέπειτα μείωση με τη βοήθεια στατινών.

3. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ PCSK9 ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ ΤΩΝ LDL ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Με ποιον τρόπο η πρωτεΐνη PCSK9 ρυθμίζει τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος; Η πρωτεΐνη PCSK9, αποτελούμενη από 692 αμινοξέα, αλληλεπιδρά άμεσα με το εξωκυττάριο τμήμα του LDL υποδοχέα (EGF-A περιοχή), σχηματίζοντας ένα σύμπλεγμα το οποίο ενδοκυτταρώνεται διά μέσου ενδοσωμάτων επενδεδυμένων με κλαθρίνη και με τη βοήθεια άλλων πρωτεϊνών. Εντός του όξινου περιβάλλοντος των ενδοσωμάτων η συγγένεια της πρωτεΐνης PCSK9 και του LDL υποδοχέα αυξάνεται σημαντικά, εγκαθιστώντας μια πιο ισχυρή σύνδεση μεταξύ τους (κατά 150–170 φορές). Έτσι, η PCSK9 αποτρέπει την ανακύκλωση του LDL υποδοχέα στην κυτταρική επιφάνεια, δίνοντας προτεραιότητα στη διάσπασή του από τις λυσοσωμιακές υδρολάσες.¹⁵ Επομένως, η παρουσία της πρωτεΐνης PCSK9 αυξάνει την αποδόμηση των LDL υποδοχέων, μειώνοντας τη συγκέντρωσή τους στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου, με αποτέλεσμα μείωση της ηπατικής πρόσληψης της LDL-χοληστερόλης και αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα (εικ. 1).



Εικόνα 1. Ο ρόλος της πρωτεΐνης PCSK9: Η παρουσία της ευνοεί την αποδόμηση του LDL υποδοχέα.

Στο γενικό πληθυσμό, η συγκέντρωση της πρωτεΐνης PCSK9 στο πλάσμα ποικίλλει και μάλιστα με μεγάλο εύρος τιμών (33–2.988 ng/mL).¹⁶ Σε μια προσπάθεια ανακάλυψης των καθοριστών της τιμής της PCSK9 βρέθηκε ότι τα επίπεδά της είναι υψηλότερα στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες και μάλιστα είναι πιο αυξημένα στις γυναίκες που βρίσκονται στην εμμηνόπαυση. Ακόμη, η παχυσαρκία και ο διαβήτης συνδέονται με αυξημένα επίπεδα PCSK9.¹⁶ Η χορήγηση στατινών αυξάνει σημαντικά την έκφραση της PCSK9. Ωστόσο, όλοι αυτοί οι παράγοντες πιστώνονται μόνο το 23% της παρατηρούμενης μεταβλητότητας της συγκέντρωσης της PCSK9 στο πλάσμα.¹⁶

Αναφορικά με την επίδραση των στατινών, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση 40 mg/ημέρα ατορβαστατίνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της κυκλοφορούσας PCSK9 κατά 34% μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.¹⁷ Επιπρόσθετα, η χορήγηση 40 mg σιμβαστατίνης και του συνδυασμού σιμβαστατίνης 40 mg/εξετιμίμπης 10 mg συσχετίστηκε με αύξηση των επιπέδων της PCSK9 κατά 67,8% και 67,3%, αντίστοιχα, ενώ η μονοθεραπεία με εξετιμίμπη 10 mg/ημέρα δεν οδήγησε σε σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της PCSK9.¹⁸ Φαίνεται ότι η επίδραση της σιμβαστατίνης στη συγκέντρωση της PCSK9 δεν ενισχύθηκε περαιτέρω από την προσθήκη της εξετιμίμπης παρά την επιπρόσθετη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης. Καθίσταται επίσης εμφανές ότι μια μέτρια μείωση της LDL-χοληστερόλης (30–50% από την αρχική τιμή) οδηγεί σε μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης της PCSK9, έως και κατά 120%.¹⁸ Οι στατίνες, μειώνοντας την ενδοκυττάρια χοληστερόλη του ηπατοκυττάρου, αυξάνουν τη δραστηριότητα του SREBP-2 (sterol regulatory element-binding protein 2), ενός μεταγραφικού παράγοντα που ενεργοποιεί τα γονίδια

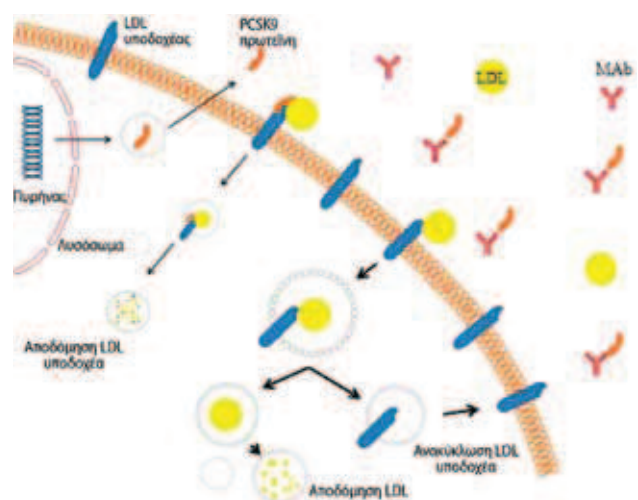
τόσο του LDL υποδοχέα όσο και της PCSK9 πρωτεΐνης.¹⁹ Αυτός ο μηχανισμός πιθανόν ευθύνεται για την ελάττωση της αποτελεσματικότητας των στατινών όσο αυξάνονται οι δόσεις, δεδομένου ότι παράλληλα με την αύξηση των LDL υποδοχέων αυξάνονται και τα επίπεδα της PCSK9 που οδηγούν σε αυξημένη καταστροφή αυτών των υποδοχέων.

4. Η PCSK9 ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ

Ο κομβικός ρόλος της πρωτεΐνης PCSK9 στον καταβολισμό των LDL υποδοχέων και η συσχέτισή της με αυξημένα επίπεδα LDL-χοληστερόλης καθιστά την απενεργοποίησή της ένα νέο θεραπευτικό στόχο για τη μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης (εικ. 2). Μάλιστα, η φύση έχει ήδη δείξει το δρόμο, καθώς γενετικά ελλείμματα που εξαλείφουν τη δράση της PCSK9 όχι μόνο δεν δημιουργούν προβλήματα,²⁰ αλλά μειώνουν εντυπωσιακά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.¹³

Η απενεργοποίηση της PCSK9 μπορεί να επιτευχθεί με αρκετούς τρόπους, όπως διά μέσου μονοκλωνικών αντισωμάτων (mAbs), ολιγονουκλεοτιδίων (antisense oligonucleotides), μικρών τμημάτων silence RNA (siRNAs) ή μικρών μοριακών αναστολέων. Μέχρι τώρα, η έρευνα έχει επικεντρωθεί κυρίως στη χρήση των mAbs για την αναστολή της PCSK9.²¹

Έτσι, αναπτύχθηκαν ανθρώπινα mAbs έναντι της πρωτεΐνης PCSK9, τα οποία δοκιμάστηκαν σε πειραματόζωα. Η ενδοφλέβια χορήγηση αυτών των αντισωμάτων είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της LDL-χοληστερόλης έως και κατά 50%, ανάλογα με το είδος του πειραματοζώου



Εικόνα 2. Η παρουσία μονοκλωνικού αντισώματος (MAB) που δεσμεύει την πρωτεΐνη PCSK9 ευνοεί την ανακύκλωση των LDL υποδοχέων, με αποτέλεσμα την αύξησή τους στην επιφάνεια του ηπατοκυττάρου και τη μείωση της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος.

που χρησιμοποιήθηκε.^{22,23} Για τη χορήγηση σε ανθρώπους έχουν αναπτυχθεί και δοκιμαστεί δύο mAbs έναντι της PCSK9, που φέρουν τα ονόματα evolocumab (Amgen) και alirocumab (Sanofi-Regeneron).

5. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

5.1. Αποτελεσματικότητα

Στο πλαίσιο της φάσης I των κλινικών δοκιμών του evolocumab έγινε διπλή-τυφλή τυχαιοποίηση 56 υγιών ατόμων (με LDL-χοληστερόλη πλάσματος 100–190 mg/dL), οι οποίοι έλαβαν μονήρεις δόσεις εικονικού φαρμάκου ή evolocumab 7–420 mg υποδόρια ή ενδοφλέβια. Παρατηρήθηκε μείωση της LDL-χοληστερόλης έως και 64% ($p < 0,0001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.²⁴ Στη συνέχεια, τυχαιοποιήθηκαν 57 υπερλιπιδαιμικοί ενήλικες (LDL-χοληστερόλη 70–220 mg/dL) που ελάμβαναν στατίνη (ομαδοποίηση σε χαμηλή-μέτρια και υψηλή δόση), καθώς και ετεροζυγώτες με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HeFH), ώστε να λάβουν πολλαπλές δόσεις του φαρμάκου σε διάφορα δοσολογικά σχήματα. Η μέγιστη μείωση της LDL-χοληστερόλης που παρατηρήθηκε σε αυτή τη φάση ήταν 81% ($p < 0,001$) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.²⁴ Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκαν σημαντικές και δοσοεξαρτώμενες μειώσεις της ολικής χοληστερόλης και της χοληστερόλης που δεν βρίσκεται στις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (non-HDL), της ApoB και της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp(a)]. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην αποτελεσματικότητα ανάλογα με τη δόση της στατίνης ή στα άτομα με HeFH.²⁴

Στη δεύτερη φάση των κλινικών δοκιμών συμμετείχαν συνολικά 1.364 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν διάφορα δοσολογικά σχήματα και ταξινομήθηκαν σε τέσσερις επί μέρους μελέτες. Η πρώτη μελέτη (MENDEL, $n=406$) δοκίμασε το φάρμακο ως μονοθεραπεία, με αποτέλεσμα μείωση της LDL-χοληστερόλης έως και κατά 50% ($p < 0,0001$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.²⁵ Στη μελέτη LAPLACE-TIMI 57 ($n=631$), ο συνδυασμός του evolocumab με στατίνη (+/- εξετιμίμπη) μείωσε την LDL-χοληστερόλη έως και κατά 66% ($p < 0,0001$) μετά από 12 εβδομάδες.²⁶ Στη μελέτη RUTHERFORD ($n=167$), η οποία περιλάμβανε ασθενείς με HeFH (υπό αγωγή με στατίνη +/- εξετιμίμπη), η μείωση της LDL-χοληστερόλης ήταν 55% ($p < 0,001$).²⁷ Στη μελέτη GAUSS ($n=160$), η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε έως και κατά 63% ($p < 0,001$) σε ασθενείς που δεν ανέχονταν καλά τις στατίνες (λήψη μικρών δόσεων ή καθόλου στατινών +/- εξετιμίμπη).²⁸ Τα δοσολογικά σχήματα που χορηγήθηκαν ήταν 70 mg, 105 mg ή 140 mg κάθε 2 εβδομάδες και 280 mg, 350 mg ή 420 mg κάθε 4 εβδομάδες. Επιπρόσθετα, μειώθηκαν η ApoB (έως 43%), η Lp(a) (έως 27%) και τα τριγλυκερίδια

(έως 10%), ενώ η HDL-χοληστερόλη και η ApoAI αυξήθηκαν σε μικρό βαθμό (10,1% και 10,6%, αντίστοιχα).²⁷ Η επιλογή της συχνότητας χορήγησης του φαρμάκου πιθανόν να επαφίεται στον ασθενή ανάλογα με την επιθυμία του να κάνει μία ένεση μεγαλύτερου όγκου κάθε μήνα ή μία ένεση μικρότερου όγκου κάθε δύο εβδομάδες.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακροπρόθεσμης χορήγησης του evolocumab για 52 εβδομάδες δοκιμάστηκε στη μελέτη OSLER. Το 81% των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες φάσης II τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου σε χορήγηση evolocumab και τη συνήθη αγωγή ($n=736$) έναντι μόνο της συνήθους αγωγής ($n=368$). Η χορήγηση για πρώτη φορά του evolocumab στη μελέτη OSLER (ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο στις μελέτες φάσης II) οδήγησε σε μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 52,3% ($p < 0,0001$).²⁹ Η συνέχιση του evolocumab και κατά τη διάρκεια της μελέτης OSLER σε όσους είχαν τυχαιοποιηθεί σε evolocumab στις μελέτες φάσης II συνοδεύτηκε από διατήρηση της μείωσης της LDL-χοληστερόλης, ενώ στην περίπτωση διακοπής του φαρμάκου τα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης επανήλθαν στις αρχικές τιμές.²⁹

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στη μελέτη TESLA, καθώς είναι η μόνη έως τώρα μελέτη που εξετάζει την αποτελεσματικότητα των αναστολέων της PCSK9 πρωτεΐνης σε ασθενείς με ομόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία (HoFH). Η χορήγηση του evolocumab (420 mg κάθε 4 εβδομάδες, για τουλάχιστον 12 εβδομάδες) σε 8 ασθενείς με HoFH μείωσε την LDL-χοληστερόλη κατά 16,5%. Παρ' όλα αυτά, σε 2 από τους 8 ασθενείς που είχαν πλήρη απουσία της λειτουργικότητας του LDL υποδοχέα η μείωση της LDL-χοληστερόλης δεν ήταν σημαντική. Στους υπόλοιπους 6 ασθενείς παρατηρήθηκε μέση μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 19,3% και 26,3% για τα δοσολογικά σχήματα του evolocumab 420 mg κάθε 4 εβδομάδες και κάθε 2 εβδομάδες, αντίστοιχα.³⁰

Στη μελέτη GAUSS-2 τυχαιοποιήθηκαν 307 ασθενείς που δεν μπορούσαν να ανεχθούν τη θεραπεία με στατίνες. Η μελέτη ήταν διπλά-τυφλή, με ομάδα ελέγχου με εικονικό φάρμακο και περιλάμβανε τέσσερις ομάδες ασθενών που ελάμβαναν είτε evolocumab 140 mg/2 εβδομάδες ή 420 mg/4 εβδομάδες και καθημερινά εικονικό φάρμακο από του στόματος, είτε εικονικό φάρμακο υποδόρια κάθε 2 ή 4 εβδομάδες και καθημερινά εξετιμίμπη 10 mg από του στόματος. Μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά 53–56% στις ομάδες που ελάμβαναν το evolocumab, δηλαδή επί πλέον ελάττωση κατά 37–39% σε σχέση με τη μείωση που επιτύχανε η εξετιμίμπη ως μονοθεραπεία.³¹

Στη μελέτη LAPLACE-2 χορηγήθηκε το evolocumab

(140 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 420 mg κάθε 4 εβδομάδες) σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία ή μικτή δυσλιπιδαιμία υπό αγωγή με υψηλές δόσεις ατορβαστατίνης ή ροσουβαστατίνης ή και εξετιμίμπης. Μετά την πάροδο 12 εβδομάδων θεραπείας η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά 58–68%.³²

Στη μελέτη φάσης III DESCARTES συμμετείχαν 901 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που είχαν LDL-χοληστερόλη >75 mg/dL μετά από 4–12 εβδομάδες χορήγησης ενός από τα τέσσερα σχήματα: (α) Υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, (β) ατορβαστατίνη 10 mg και υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, (γ) ατορβαστατίνη 80 mg ή (δ) ατορβαστατίνη 80 mg και εξετιμίμπη 10 mg ημερησίως. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 2:1 σε χορήγηση enolocumab ή εικονικού φαρμάκου (420 mg κάθε 4 εβδομάδες). Η μείωση της LDL χοληστερόλης στην ομάδα που έλαβε enolocumab σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου ήταν 57% μετά από 52 εβδομάδες. Συγκεκριμένα, ανάλογα με την αγωγή που χορηγήθηκε πριν από την τυχαιοποίηση, η μείωση της LDL-χοληστερόλης ήταν 55,7% για την ομάδα που ακολούθησε μόνο υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, 61,6% για την ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 10 mg ημερησίως σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, 56,8% για την ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 80 mg ημερησίως και 48,5% για την ομάδα που έλαβε ατορβαστατίνη 80 mg και εξετιμίμπη 10 mg ημερησίως.³³

Οι μεγάλες κλινικές μελέτες φάσης III έχουν ήδη αρχίσει. Στη μελέτη FOURIER, η οποία ξεκίνησε στις αρχές του 2013, πρόκειται να ενταχθούν συνολικά 27.500 ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και LDL-χοληστερόλη εκτός στόχων παρά τη βέλτιστη υπολιπιδαιμική αγωγή (στατίνη +/- εξετιμίμπη). Η παρακολούθηση των ασθενών θα διαρκέσει 5 χρόνια και το πρωτογενές καταληκτικό σημείο είναι ο χρόνος μέχρι την επανεμφάνιση μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος (θάνατος από καρδιαγγειακά συμβάματα, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία λόγω ασταθούς στηθάγχης, επαναγγείωση στεφανιαίων αγγείων), για να διαπιστωθεί αν η επί πλέον μείωση της LDL-χοληστερόλης μεταφράζεται και σε μειωμένη επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η ασφάλεια του alirocumab (Sanofi-Regeneron) μελετήθηκε με την τυχαιοποίηση 61 ασθενών με οικογενή ή μη υπερχοληστερολαιμία υπό αγωγή ή όχι με ατορβαστατίνη σε μια μελέτη φάσης I.³⁴ Δεν αναφέρθηκε διακοπή της θεραπείας εξ αιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών. Στους ασθενείς υπό αγωγή με ατορβαστατίνη, η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά 39,2%, 53,7% και 61% μετά από τη χορήγηση 50 mg, 100 mg και 150 mg του alirocumab ($p < 0,001$).³⁴

Ακολούθησαν μελέτες φάσης II, με την τυχαιοποίηση 77 ασθενών με οικογενή υπερχοληστερολαιμία υπό αγω-

γή με στατίνη +/- εξετιμίμπη, στους οποίους η χορήγηση alirocumab σε διάφορα δοσολογικά σχήματα μείωσε την LDL-χοληστερόλη από 28,9% ($p = 0,0113$) έως και 67,9% ($p < 0,0001$).³⁴ Σε μια άλλη μελέτη συμμετείχαν 183 ασθενείς με LDL-χοληστερόλη >100 mg/dL παρά την αγωγή με ατορβαστατίνη (10–40 mg) και ύστερα από 12 εβδομάδες παρατηρήθηκε μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 40–72%.³⁵ Επιπρόσθετα, ασθενείς ($n = 92$) με LDL-χοληστερόλη >100 mg/dL υπό αγωγή με ατορβαστατίνη 10 mg τυχαιοποιήθηκαν σε τρεις ομάδες. Η πρώτη ομάδα ελάμβανε το συνδυασμό ατορβαστατίνης (80 mg) και alirocumab, με αποτέλεσμα μέση μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 73,2%. Στη δεύτερη ομάδα, η οποία ελάμβανε ατορβαστατίνη (10 mg) και alirocumab, η LDL-χοληστερόλη μειώθηκε κατά 66,2%, ενώ ο συνδυασμός ατορβαστατίνης (80 mg) και εικονικού φαρμάκου που χορηγήθηκε στην τρίτη ομάδα οδήγησε σε ελάττωση της LDL-χοληστερόλης κατά 17,3% ($p < 0,001$).³⁶ Ο συνδυασμός ατορβαστατίνης και alirocumab μείωσε την LDL-χοληστερόλη <100 mg/dL σε όλους τους ασθενείς και <70 mg/dL σε >90% των ασθενών, έναντι μόνο 52% και 17%, αντίστοιχα, των ασθενών που έλαβαν το συνδυασμό ατορβαστατίνης/εικονικού φαρμάκου.

Αλλαγές παρατηρήθηκαν και σε άλλες παραμέτρους του λιπιδαιμικού προφίλ, με μέγιστη μείωση των ApoB, Lp(a) και τριγλυκεριδίων κατά 58% ($p < 0,001$), 34% ($p < 0,001$) και 24% ($p < 0,03$), αντίστοιχα, και παράλληλη μικρή αύξηση της HDL-χοληστερόλης έως και 5,8% ($p = 0,005$).³⁶

Το πρόγραμμα ODYSSEY, το οποίο θα περιλαμβάνει >10 κλινικές μελέτες φάσης III του alirocumab, έχει ήδη αρχίσει και ο συνολικός αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών αναμένεται να υπερβεί τις 22.000. Η σημαντικότερη μελέτη είναι η ODYSSEY OUTCOMES, που εξετάζει την επίδραση του alirocumab στο χρόνο μέχρι την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (θάνατος από καρδιαγγειακά, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία λόγω ασταθούς στηθάγχης) σε 18.000 ασθενείς ηλικίας >40 ετών, με πρόσφατη (<52 εβδομάδων) νοσηλεία για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και LDL-χοληστερόλη >70 mg/dL, με τα αποτελέσματα να αναμένονται το 2018.

5.2. Ασφάλεια

Η χορήγηση του enolocumab έγινε καλά ανεκτή από τους ασθενείς στις μελέτες φάσης I και II που έχουν ολοκληρωθεί. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμη με εκείνη της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, ενώ καμιά σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.^{25–28} Επιπρόσθετα, δεν ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου (πίν. 1). Αξίζει να σημειωθεί ότι το φάρμακο δεν μοιράζεται με τις στατίνες

Πίνακας 1. Επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών στις ομάδες ασθενών των μελετών φάσης II (MENDEL, LAPLACE, RUTHERFORD, GAUSS).

	Evolocumab	Placebo	Ezetimibe
Συνολικές ανεπιθύμητες ενέργειες	50–62%	46–59%	58–59%
Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	1–4%	0–3%	0%
CK >5×ULN	1–4%	0–2%	0–3%
AST ή ALT >3×ULN	0–2%	0–1%	0–3%
Τοπικές αντιδράσεις	2–7%	2–5%	–

CK: Κρεατινική κινάση, AST: Αμινοτρανσφεράση του ασπαρτικού, ALT: Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ULN: Ανώτερο φυσιολογικό όριο

τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τους μυς, καθώς αυτές είχαν χαμηλή συχνότητα, παρόμοια με την ομάδα ελέγχου. Οι αυξήσεις στην κρεατινική κινάση (CK) είχαν χαμηλή συχνότητα, ενώ σπάνιες ήταν οι αυξήσεις των ηπατικών τρανσαμινασών.

Η ασφάλεια του alirocumab θεωρείται επίσης πολύ καλή, καθώς στη φάση I των κλινικών μελετών δεν διακόπηκε σε καμιά περίπτωση η θεραπεία εξ αιτίας ανεπιθύμητων ενεργειών. Επί πλέον, το ποσοστό εμφάνισης οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας ή σχετιζόμενης με το μυϊκό σύστημα ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων που έλαβαν το alirocumab και το εικονικό φάρμακο (60% έναντι 61% και 5% έναντι 6%, αντίστοιχα).³⁶

Η χορήγηση ενέσιμων πρωτεϊνών, όπως τα mAbs, μπορεί να οδηγήσει σε τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της έγχυσης (ερυθρότητα, αιμάτωμα, αιμορραγία, πόνος, οίδημα), οι οποίες παρατηρήθηκαν και με τη χορήγηση του evolocumab (πίν. 1).

Ανησυχίες διατυπώθηκαν σχετικά με την πιθανή επαγόμενη από το αντίσωμα αύξηση της μολυσματικότητας του ιού της ηπατίτιδας C. Η πιθανή είσοδος του ιού στο ηπατοκύτταρο διά μέσου των LDL υποδοχέων και η αύξηση των LDL υποδοχέων από το φάρμακο δημιουργεί δυνητικά συνθήκες αυξημένης διεισδυτικότητας του ιού. Ωστόσο, και οι στατίνες αυξάνουν την έκφραση των LDL υποδοχέων, αλλά η επί δεκαετίες χορήγησή τους σε εκατομμύρια ασθενών δεν είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη επίπτωση της λοίμωξης με ηπατίτιδα C.

5.3. Αλληλεπιδράσεις

Τα μονοκλωνικά αντισώματα καθαίρονται από τον οργανισμό διά μέσου σύνδεσης με αντισώματα και φαγοκυττάρωσης. Τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν απεκκρίνονται από τους νεφρούς ούτε μεταβολίζονται στο ήπαρ, αφήνοντας ανεπηρέαστη τη δραστικότητα του κυτοχρώματος P450, που αποτελεί την οδό μεταβολισμού των στατινών και πολλών άλλων φαρμάκων. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχει γνωστός μηχανισμός με τον οποίο το φάρμακο να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική των στατινών ή άλλων φαρμάκων.

6. ΠΙΘΑΝΗ ΘΕΣΗ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της PCSK9 μπορούν να καλύψουν το θεραπευτικό κενό που υπάρχει: (α) Σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τις στατίνες, (β) σε ασθενείς με πολύ υψηλές τιμές LDL-χοληστερόλης (συχνά εξ αιτίας οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας) και (γ) σε ασθενείς όπου οι τιμές-στόχοι για την LDL-χοληστερόλη είναι πολύ χαμηλές και δεν επιτυγχάνονται με τα υπάρχοντα φάρμακα.³⁷ Η ολοκλήρωση των εν εξελίξει κλινικών δοκιμών αναμένεται, ώστε να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα της μείωσης της LDL-χοληστερόλης στην ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η παρεντερική χορήγηση των εν λόγω φαρμάκων αποτελεί ένα δυνητικό μειονέκτημα, αν και η συχνότητα χορήγησης θα είναι μόλις μία φορά κάθε μήνα. Τέλος, το αυξημένο κόστος που απορρέει από την καινοτομία και τη διαδικασία παραγωγής των συγκεκριμένων φαρμάκων μπορεί να αποτελέσει περιορισμό στη χορήγησή τους.

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όλα δείχνουν ότι βρισκόμαστε μπροστά σε μια νέα, επαναστατική και πιθανόν ασφαλή θεραπευτική προσέγγιση για τα εκατομμύρια των ασθενών με δυσλιπιδαιμία, η οποία υπόσχεται ακόμη πιο αποτελεσματική πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Μετά από πολύ καιρό υπάρχει η ευχέρεια για περαιτέρω μείωση της LDL-χοληστερόλης σε επίπεδα χαμηλότερα των σημερινών στόχων, με την ελπίδα ότι θα ελαττωθούν περαιτέρω τα καρδιαγγειακά συμβαμάτα.

ABSTRACT

Inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): A new approach in lipid lowering treatment

E. KLOURAS, E. LIBEROPOULOS, M. ELISAF

*Department of Internal Medicine, University of Ioannina, Medical School, Ioannina, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(1):77–84*

Cardiovascular disease is the single most common cause of death worldwide; hence its prevention constitutes a strategic target for the improvement of life expectancy and quality of life. Statins have been an essential element of lipid lowering treatment for decades, with undisputable results. Some patients, however, either cannot tolerate statins or cannot achieve the goal of lipid lowering by statins alone. The study of people with genetically high or low cholesterol levels and analysis of their genome has led to the discovery of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) protein. The important contribution of the PCSK9 in the catabolism of the low density lipoprotein (LDL) receptor renders it the main regulator in the metabolism of cholesterol, thus making it an attractive target for the development of new lipid lowering drugs. Inhibition of the PCSK9 protein by the use of monoclonal antibodies is the most advanced approach. This achieves an additional reduction of LDL cholesterol by 50% while having a good safety profile. Pending the completion of further studies, it already appears that we are witnessing a revolution in the field of lipid lowering treatment and prevention of cardiovascular disease.

Key words: Dyslipidemia, LDL cholesterol, Monoclonal antibody, Protein PCSK9

Βιβλιογραφία

- HEIDENREICH PA, TROGDON JG, KHAVJOU OA, BUTLER J, DRACUP K, EZEKOWITZ MD ET AL. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: A policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011, 123:933–944
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR CARDIOVASCULAR PREVENTION AND REHABILITATION; REINER Z, CATAPANO AL, DE BACKER G, GRAHAM I, TASKINEN MR 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). *Eur Heart J* 2011, 32:1769–1818
- LIBEROPOULOS E, VLASSEROU F, MITROGIANNI Z, PAPAGEORGANTAS I, ELISAF M; DYSIS-GREECE INVESTIGATORS. Prevalence and risk distribution of residual dyslipidemia in statin-treated patients in Greece. *Angiology* 2012, 63:184–193
- EUROASPIRE IV. Adverse lifestyle trends counter improvements in CV risk factor management. 2013 ESC Congress, Amsterdam, 2013. Available at: <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/adverse-lifestyle-trends-counter-improvements-CV-risk-factor-management.aspx>
- BAIGENT C, KEECH A, KEARNEY PM, BLACKWELL L, BUCK G, POLLICINO C 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, 366:1267–1278
- CHOLESTEROL TREATMENT TRIALISTS' (CCT) COLLABORATION; BAIGENT C, BLACKWELL L, EMBERSON J, HOLLAND LE, REITH C 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, 376:1670–1681
- MATTEUCCI E, GIAMPIETRO O. Statin intolerance: Why and what to do – with a focus on diabetic people. *Curr Med Chem* 2013, 20:1397–1408
- HARPER CR, JACOBSON TA. The broad spectrum of statin myopathy: From myalgia to rhabdomyolysis. *Curr Opin Lipidol* 2007, 18:401–408
- VARRET M, RABÈS JP, SAINT-JORE B, CENARRO A, MARINONI JC, CIVEIRA F ET AL. A third major locus for autosomal dominant hypercholesterolemia maps to 1p34.1-p32. *Am J Hum Genet* 1999, 64:1378–1387
- ABIFADEL M, VARRET M, RABÈS JP, ALLARD D, OUGUERRAM K, DEVILLERS M ET AL. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003, 34:154–156
- MAXWELL KN, BRESLOW JL. Adenoviral-mediated expression of PCSK9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004, 101:7100–7105
- RASHID S, CURTIS DE, GARUTI R, ANDERSON NN, BASHMAKOV Y, HO YK ET AL. Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking PCSK9. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:5374–5379
- 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, 354:1264–1272
- FERENCE BA, YOO W, ALESH I, MAHAJAN N, MIROWSKA KK, MEWADA A ET AL. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: A Mendelian randomization anal-

- ysis. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60:2631–2639
15. POIRIER S, MAYER G. The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: New and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. *Drug Des Devel Ther* 2013, 7:1135–1148
 16. LAKOSKI SG, LAGACE TA, COHEN JC, HORTON JD, HOBBS HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:2537–2543
 17. CARESKEY HE, DAVIS RA, ALBORN WE, TROUTT JS, CAO G, KONRAD RJ. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *J Lipid Res* 2008, 49:394–398
 18. BERTHOLD HK, SEIDAH NG, BENJANNET S, GOUNI-BERTHOLD I. Evidence from a rand trial that simvastatin, but not ezetimibe, upregulates circulating PCSK9 levels. *PLoS One* 2013, 8:e60095
 19. DUBUC G, CHAMBERLAND A, WASSEF H, DAVIGNON J, SEIDAH NG, BERNIER L ET AL. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004, 24:1454–1459
 20. ZHAO Z, TUAKLI-WOSORNU Y, LAGACE TA, KINCH L, GRISHIN NV, HORTON JD ET AL. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006, 79:514–523
 21. CATAPANO AL, PAPADOPOULOS N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: Implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013, 228:18–28
 22. CHAN JC, PIPER DE, CAO Q, LIU D, KING C, WANG W ET AL. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:9820–9825
 23. NI YG, DI MARCO S, CONDRA JH, PETERSON LB, WANG W, WANG F ET AL. A PCSK9-binding antibody that structurally mimics the EGF(A) domain of LDL-receptor reduces LDL cholesterol *in vivo*. *J Lipid Res* 2011, 52:78–86
 24. DIAS CS, SHAYWITZ AJ, WASSERMAN SM, SMITH BP, GAO B, STOLMAN DS ET AL. Effects of AMG 145 on low-density lipoprotein cholesterol levels: Results from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose phase 1 studies in healthy volunteers and hypercholesterolemic subjects on statins. *J Am Coll Cardiol* 2012, 60:1888–1898
 25. KOREN MJ, SCOTT R, KIM JB, KNUSEL B, LIU T, LEI L ET AL. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 as monotherapy in patients with hypercholesterolemia (MENDEL): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2012, 380:1995–2006
 26. GIUGLIANO RP, DESAI NR, KOHLI P, ROGERS WJ, SOMARATNE R, HUANG F 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 hypercholesterolemia (LAPLACE-TIMI 57): A randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet* 2012, 380:2007–2017
 27. RAAL F, SCOTT R, SOMARATNE R, BRIDGES I, LI G, WASSERMAN SM 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, 126:2408–2417
 28. SULLIVAN D, OLSSON AG, SCOTT R, KIM JB, XUE A, GEBSKI V ET AL. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: The GAUSS randomized trial. *JAMA* 2012, 308:2497–2506
 29. KOREN MJ, GIUGLIANO RP, RAAL FJ, SULLIVAN D, BOLOGNESE M, LANGSLET G 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, 129:234–243
 30. AMGEN NEWS RELEASES. Amgen announces positive top-line results from phase 3 TESLA trial of evolocumab (AMG 145) in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Available at: http://www.amgen.com/media/media_pr_detail.jsp?releaseID=1909327
 31. STROES E, COLQUHOUN D, SULLIVAN D, CIVEIRA F, ROSENSEN RS, WATTS GF 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, pii: S0735-1097(14)01728-8 [Epub ahead of print]
 32. ROBINSON JG, NEDERGAARD BS, ROGERS WJ, FIALKOW J, NEUTEL JM, RAMSTAD D 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, 311:1870–1882
 33. BLOM DJ, HALA T, BOLOGNESE M, LILLESTOL MJ, TOTH PD, BURGESS L ET AL. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014, 370:1809–1819
 34. STEIN EA, MELLIS S, YANCOPOULOS GD, STAHL N, LOGAN D, SMITH WB ET AL. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012, 366:1108–1118
 35. MCKENNEY JM, KOREN MJ, KEREIAKES DJ, HANOTIN C, FERRAND AC, STEIN EA. 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, 59:2344–2353
 36. ROTH EM, MCKENNEY JM, HANOTIN C, ASSET G, STEIN EA. Atorvastatin with or without an antibody to PCSK9 in primary hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2012, 367:1891–1900
 37. NORATA GD, BALLANTYNE CM, CATAPANO AL. New therapeutic principles in dyslipidaemia: Focus on LDL and Lp(a) lowering drugs. *Eur Heart J* 2013, 34:1783–1789
- Corresponding author:*
- E. Liberopoulos, Department of Internal Medicine, University of Ioannina, Medical School, GR-451 10 Ioannina, Greece
e-mail: vaglimp@yahoo.com