



## BÖLÜM 12

### Hiperlipidemide Monoklonal Antikorlar

Sait Emir ŞAHİN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Hepatositlerin yüzeyindeki LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) reseptörüne bağlanan ve LDL reseptörünün lizozomal bozunmasını artırarak etki gösteren Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9), daha yüksek plazma LDL konsantrasyonları ve daha kötü kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilendirilmiş bir proteazdır. PCSK9'un işlev kaybı yaratacak mutasyonları, düşük LDL ve düşük ASKVH (aterosklerotik kardiyovasküler hastalık) riski ile ilişkili iken tersine artmış PCSK9 ekspresyonuna yol açan mutasyonlar, artmış LDL seviyeleri ve daha yüksek ASKVH olayları riski ile sonuçlanır. PCSK9 inhibitörü olarak, Evolocumab ve Alirocumab FDA onayı alan iki hümanize monoklonal antikordur.

#### ETKİ MEKANİZMASI

PCSK9'a karşı olan monoklonal antikorlar, homozigot/heterozigot ailesel hiperkolesterolemi tanısı olan veya LDL düşürülmesi gereken tanılı ASKVH olan yetişkin hastalarda diyet ve tolere edilebilen maksimum düzeyde statin tedavisine ek tedavi olarak FDA onayı almıştır. Evolocumab ve alirocumab, serbest olan PCSK9'u bağlayarak LDL'nin reseptörüne bağlanmasını engelleyen,

dolaşımdaki LDL'nin karaciğer klerensinin artmasına (1-4) ve serum LDL seviyelerinin azalmasına yol açan tamamen hümanize monoklonal antikorlardır (5,6). Serbest PCSK9'u bağlayan monoklonal antikorlar sayesinde LDL reseptörüne bağlanan daha az sayıda PCSK olur ve bu da LDL reseptörlerinin yıkımının engellemesi, reseptörün de hepatosit yüzeyine dönüşümünün artması anlamına gelir. Bu da hepatositlerin plazmadan daha fazla LDL temizlemesini ve daha düşük LDL plazma konsantrasyonları elde etmemizi sağlar. Bu iki antikor protein yapıda ve PCSK9'a spesifik olup PCSK enzim süper ailesinin diğer üyelerine bağlanamaz (6-8).

#### KLİNİK ETKİLERİ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olanlarda, PCSK9 inhibitörlerinin, sekonder kardiyovasküler etkileri ve mortalite sonuçları üzerindeki etkinliğine ilişkin çeşitli randomize çalışmalar yapılmıştır (9,10). Evolocumab üstünde çalışılan FOURIER adlı çalışmada, orta-yüksek dozda kullanılan statinlerle tedaviye rağmen ASKVH olan ve LDL >70 olduğu bilinen hastalarda tedaviye evolucumab eklenmesi ASKVH olay riskini daha da azalttığı tespit edildi (9,27). Lakin

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği drsaitemirsahin@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8102-7007

## DOZ VE KULLANIMI

### Evolocumab

Sekonder KVH azaltmada ve primer hiperlipide-mide doz iki haftada bir subkutan 140 mg veya ayda bir 420 mg'dır. Her iki doz için de klinik olarak yanıt aynıdır (13,18). Homozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalarda önerilen başlangıç dozu ayda bir 420 mg olup eğer 12 haftalık tedaviye yanıt alınmaz ise 2 haftada bir 420 mg olarak doz arttırımı yapılabilir.

### Alirocumab

Sekonder KVH azaltmada ve primer hiperlipide-mide doz iki haftada bir subkutan 150 mg veya ayda bir 300 mg'dır. LDL kolesterol seviyesi ilaca başlanmasından 4-12 hafta sonra tekrar görülmeli. Takiplerinde 3 ila 12 ayda tekrar LDL seviyeleri takip edilmelidir. Heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalarda LDL hedefinin >50 sinde olan hastalara alirocumab 2 haftada bir 150 mg olacak şekilde başlanmaktadır (19,23).

Bu ilaçların uygulama şekilleri ve saklanma koşulları, diğer antihiperlipidemik ajanların oral formlarının kullanım kolaylığı ile karşılaştırıldığında dezavantajdır.

### Inclisiran

Çalışmalar devam etse de ORION-1 adlı çalışmada, PCSK9 mRNA'yı hedef alan ve böylece PCSK9 protein sentezini bloke eden inclisiran adlı yeni bir RNA analogu tanımlanmıştır (25,27).

Düşük hacimli subkutan inclisiran enjeksiyonları, 180 gün boyunca LDL kolesterol ve diğer aterosjenik lipidlerde kalıcı düşüşlerle sonuçlanmıştır, bu da yılda iki kez subkutan dozlama rejiminin mümkün olabileceğini akla getirmektedir (25,27).

Gebelik/Emzirme durumunda olan hastalar üstünde çalışma mevcut olmayıp ilaçların anne sütüne ne kadar geçeceği bilinmediğinden emzirme döneminde kullanımı önerilmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Stein EA, Swergold GD. Potential of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 based therapeutics. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15:310.
2. Manniello M, Pisano M. Alirocumab (Praluent): First in the New Class of PCSK9 Inhibitors. *P T* 2016; 41:28.
3. Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106:9820.
4. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366:1108.
5. Mullard A. Cholesterol-lowering blockbuster candidates speed into Phase III trials. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:817.
6. Rosenson RS, Hegele RA, Fazio S, Cannon CP. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:314.
7. McGovern TJ. Tertiary Pharmacology/Toxicology Review REPATHA (evolocumab) U.S. Food and Drug Administration 2015.
8. Chung JE. Clinical pharmacology review PRALUENT (Alirocumab). U.S. Food and Drug Administration 2014.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713.
10. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097.
11. 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.
12. 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 hypercholesterolemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:29.
13. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:331.
14. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, 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.
15. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, 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.

16. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15:1308.
17. 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.
18. Evolocumab (Repatha) injection US Food and Drug Administration Prescribing information revised July, 2016.
19. Alirocumab (Praluent) injection US Food & Drug Administration Prescribing information revised October, 2015
20. Everett BM, Smith RJ, Hiatt WR. Reducing LDL with PCSK9 Inhibitors--The Clinical Benefit of Lipid Drugs. *N Engl J Med* 2015; 373:1588.
21. Zeisel MB, Fofana I, Fafi-Kremer S, Baumert TF. Hepatitis C virus entry into hepatocytes: molecular mechanisms and targets for antiviral therapies. *J Hepatol* 2011; 54:566.
22. Diedrich G. How does hepatitis C virus enter cells? *FEBS J* 2006; 273:3871.
23. Golden MR. Clinical review PRALUENT (Alirocumab) U.S. Food and Drug Administration 2015.
24. Craig E. Clinical review REPATHA (Evolocumab). U.S. Food and Drug Administration 2014.
25. 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.
26. Katzung, Bertram G.. *Basic & clinical pharmacology*. 14th New York: McGraw-Hill, 2018,pg.639
27. Brunton L, Knollmann B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition. McGraw Hill LLC; 2022, pg 615-618