

Co přinesla studie REVEAL?

Jan Bultas¹, Debora Karetová²

¹Farmakologický ústav 3. LF UK, Praha

²II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha

Studie REVEAL s anacetrapibem, inhibitorem CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein), byla jednou z největších dosud provedených „lipidových“ studií. Jejím cílem bylo potvrdit hypotézu, že zvýšení cholesterolu ve vysokodenzitním lipoproteinu (HDL-cholesterolu) sníží kardiovaskulární riziko. Transportní glykoprotein CETP přenáší estery cholesterolu a triglyceridy z HDL do jater a do aterogenních lipoproteinů. Výsledkem je zvýšení HDL-cholesterolu a variabilní snížení cholesterolu v nízkodenzitním lipoproteinu (LDL-cholesterolu). Efekt z jedné strany pozitivní – tj. snížení koncentrace esterů cholesterolu v aterogenních lipoproteinech a z druhé strany přerušení koloběhu esterů cholesterolu v řetězci makrofág – HDL – játra a VLDL/LDL. Předchozí studie s řadou jiných inhibitorů CETP neukázaly pozitivní dopad na výskyt aterotrombotických příhod či dokonce jejich výskyt zvyšovaly, proto byly pozitivní výsledky sekundárně preventivní studie REVEAL překvapením. Pokles LDL-cholesterolu byl vysoký – v porovnání s placebem doloženo snížení o více než 40 %, zvýšení HDL-cholesterolu bylo více než dvojnásobné. Primární ukazatel efektu – výskyt velkých koronárních příhod se snížil statisticky významně – téměř o desetinu. Nicméně v absolutních hodnotách byl pokles malý, jen 1 % za čtyři roky léčby. Odpovídající hodnota NNT (Number Needed to Treat), tedy počet léčených nutných k zabránění jedné příhody, byla 400 pacientů ročně. Nutno však zdůraznit, že se jednalo o pacienty dosahující již před léčbou optimální hodnoty LDL-cholesterolu. Ač byl výsledek studie z klinického hlediska jen hraničně významný, z pohledu strategie léčby dyslipidemie přinesla studie řadu poznatků. Předně doložila, že rozhodující je snížení LDL-cholesterolu. Vzhledem k tomu, že do studie byli zařazeni nemocní s průměrnou vstupní hodnotou při léčbě statinem 1,6 mmol/l, bylo doloženo, že i další pokles LDL-cholesterolu je přínosný. Dále bylo potvrzeno, že zvyšování HDL-cholesterolu prognózu nemocných neovlivní. Shrňme-li, pak odpověď na základní otázku „Je zvyšování HDL-cholesterolu přínosem?“ je negativní. Nicméně doklad, že snižování LDL-cholesterolu i pod přísnou cílovou hodnotu 1,6 mmol/l příznivě ovlivní aterotrombotické příhody, je jistě přínosem.

Klíčová slova: anacetrapib, inhibitory CETP, sekundární prevence, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol.

What has the REVEAL trial shown?

The REVEAL trial with anacetrapib, a CETP (cholesteryl ester transfer protein) inhibitor, has been one of the largest “lipid” studies conducted so far. Its aim was to confirm the hypothesis that an increase in high-density lipoprotein (HDL) cholesterol will reduce the cardiovascular risk. The CETP transporter glycoprotein transfers cholesterol esters and triglycerides from HDL to the liver and to atherogenic lipoproteins. The result is an increase in HDL cholesterol and a variable decrease in low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. On the one hand, this effect is positive – i.e. a decreased concentration of cholesterol esters in atherogenic lipoproteins; on the other hand, there is a breaking of the cycle of cholesterol esters in the chain of macrophage-HDL-liver and VLDL/LDL. Previous studies with a number of other CETP inhibitors have failed to show a positive impact on the rates of atherothrombotic events or even demonstrated increased rates; therefore, the positive results of the secondary prevention REVEAL trial were surprising. The decrease in LDL cholesterol was high – in comparison with placebo, there was a documented decrease of more than 40% while the increase in HDL cholesterol was more than two-fold. The primary outcome measure, the rate of major coronary events, decreased statistically significantly – almost by a tenth. However, in absolute values, the decrease was small – only 1% for 4 years of treatment. The corresponding NNT (number needed to treat), i.e. the number of patients treated needed to prevent one bad outcome, was 400 patients a year. However, it needs to be emphasized that these were patients who had achieved optimal LDL cholesterol levels prior to treatment. Although the result of the trial was only of borderline significance from the clinical viewpoint, in terms of treatment strategy for dyslipidaemia the study has yielded a wealth of knowledge. First of all, it has shown that a decrease in LDL cholesterol is

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jan Bultas, CSC., jbult@lf1.cuni.cz

Farmakologický ústav 3. LF UK, Ruská 87, 110 00 Praha

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2018; 17(4): 239–242

crucial. Given the fact that the study included patients with a mean baseline of 1.6 mmol/L under statin treatment, it has been shown that even a further decrease in LDL cholesterol is beneficial. Furthermore, it has been confirmed that increasing HDL cholesterol will not affect patient prognosis. In summary, the answer to the fundamental question "Is an increase in HDL cholesterol beneficial?" is negative. Nevertheless, the evidence that an LDL cholesterol decrease even below the strict target level of 1.6 mmol/L favourably affects atherothrombotic events is certainly beneficial.

Key words: anacetrapib, CETP inhibitors, secondary prevention, LDL cholesterol, HDL cholesterol.

Jen málokterá oblast medicíny zažila tak velký rozmach, jako léčba dyslipidemií. Připomeňme jen řadu úspěšných lékových skupin (tabulka 1). Další jsou ve vývoji či ve fázi klinického hodnocení. Jednou z nich jsou i inhibitory CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein). Vývoj inhibitorů CETP vycházel z předpokladu, že zvýšení koncentrace cholesterolu ve vysokodenzitních lipoproteinech (HDL-cholesterolu) sníží výskyt atherotrombotických příhod. V řadě epidemiologických studií byl již v 50. letech doložen nepřímý vztah mezi koncentrací lipoproteinu typu HDL (stanoveném koncentrací apoA či HDL-cholesterolu) a vaskulární mortalitou. Otázka, zda zvýšení HDL-cholesterolu sníží kardiovaskulární riziko, byla položena před více než půl stoletím. Dodnes schází důkaz, že zvýšení HDL-cholesterolu zlepší prognózu, resp. zpomalí atherogenezi. Dosavadní farmakologické postupy zvyšující HDL-cholesterol prakticky selhaly. Užívání niacinu, zvyšujícího koncentraci o 10–20%, bylo na základě neutrální studie HPS2/THRIVE a negativní AMI-HIGH v EU ukončeno. Podobně jsou rozpačité výsledky s fibráty, byť nutno uvést, že u nás užívaný fenofibrát snižuje triglyceridemii, ale HDL-cholesterol stoupá jen o necelá 2% (studie FIELD a ACCORD). Zatím největší vzestup HDL-cholesterolu, prakticky na dvojnásobek hodnot, byl pozorován při léčbě inhibitory CETP. Řada klinických studií měla potvrdit hypotézu, že zvýšení HDL-cholesterolu sníží výskyt atherotrombotických příhod a zlepší prognózu nemocných. Až do roku 2017 ani jedna ze studií s inhibitory CETP nebyla – stran ovlivnění prognózy – úspěšná, naopak v některých z nich byl pozorován efekt negativní. První „pozitivní“ studií byla studie REVEAL s anacetrapibem, ta se však od předchozích v řadě ohledů lišila.

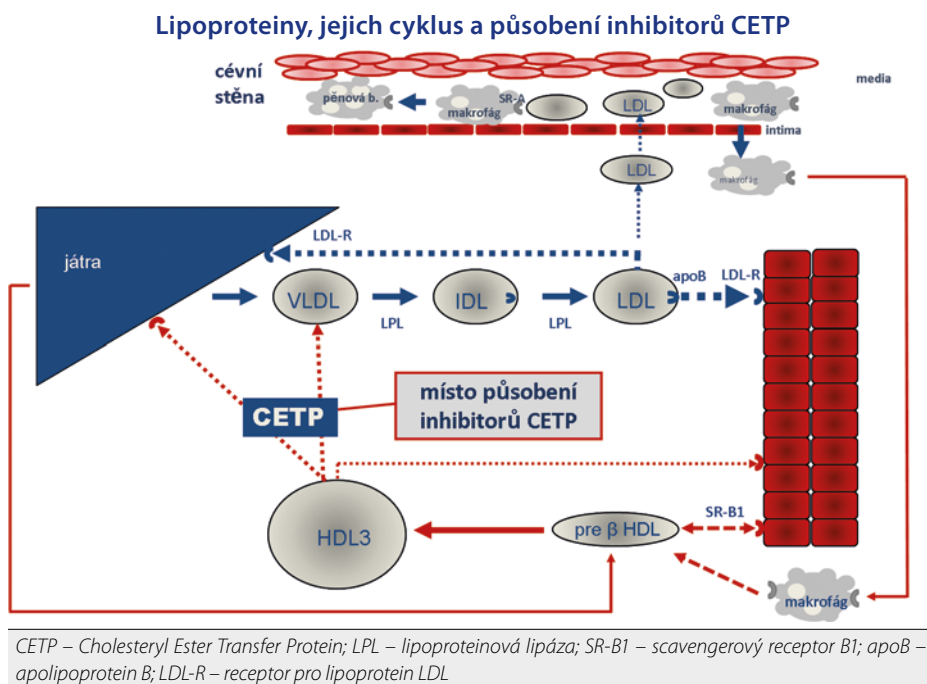
Mechanismus účinku inhibitorů CETP

V rámci koloběhu lipidů a lipoproteinů dominují dvě větve. Prvá větev, reprezentovaná

Tab. 1. Základní strategie léčby dyslipidemie

Cílové lipidy/lipoproteiny	Mechanismus účinku	Léková skupina
Snížení koncentrace lipoproteinu typu LDL, snížení cholesterolu v aterogenních lipoproteinech (LDL-cholesterol)	inhibice syntézy cholesterolu	inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny)
	inhibice absorpce cholesterolu	inhibitory NPC-1 L1 proteinu (ezetimib)
	zvýšení clearance aterogenních lipoproteinů z plasmu	inhibitory PCSK9
	zvýšení katabolismu cholesterolu přesunem na žlučové kyseliny	pryskyřice
	snížení přesunu cholesterolu z lipoproteinů neaterogenních do aterogenních	inhibitory CETP
Snížení hypertriglyceridémie	stimulace katabolismu triglyceridů	aktivátory lipoproteinové lipázy, např. fibráty
Zvýšení koncentrace lipoproteinu typu HDL	stimulace syntézy HDL	fibráty (některé)
	podání rekombinantních analog HDL	apoA Milano

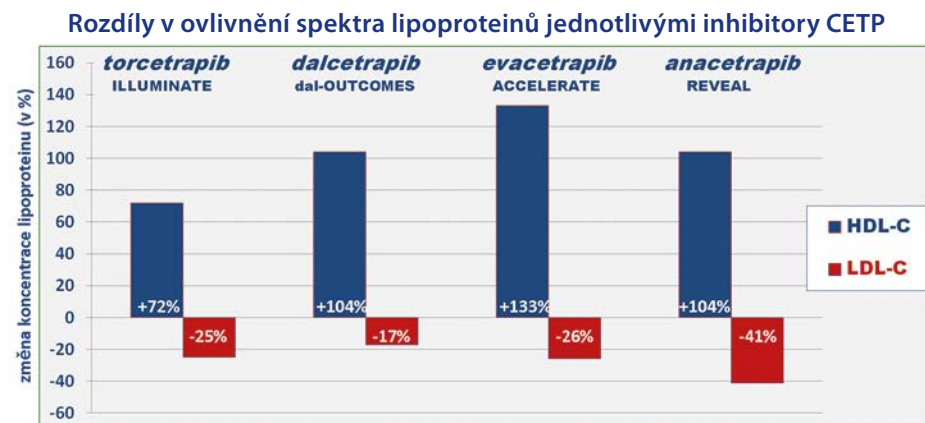
Obr. 1. Cirkulace cholesterolu a mechanismus inhibice CETP. Transportér CETP urychluje přesun esterů cholesterolu z HDL do aterogenních lipidů, jater a tkání. Zpomalení odsunu esterů cholesterolu z HDL vede ke zvýšení koncentrace cholesterolu v těchto částicích (zvýšení HDL-C)



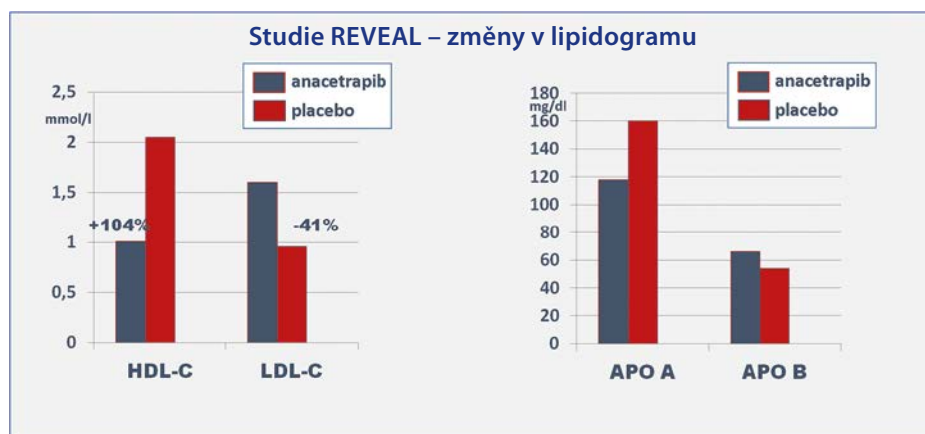
„aterogenními“ lipoproteiny: lipoproteinem o velmi nízké hustotě (VLDL), přechodné formě (IDL) a nízkodenzitním LDL. Tyto lipoproteiny obsahující apolipoprotein B zásobují tkáň cholesterolem či předávají cholesterol zpět do hepatocytu (obrázek 1). Malá část LDL proniká dysfunkčním endotelem do subendoteliálních prostor a může iniciovat atherogenezi. Druhá větev, reprezentovaná různými stadii vývoje

vysokodenzitního lipoproteinu HDL, umožňuje odsun přebytečného cholesterolu z tkání. V atherogenezi má význam jeho interakce s makrofágy, kdy tyto buňky předávají cholesterol do diskoidních forem HDL. Přibýváním cholesterolu (převážně ve formě esterů) mění lipoprotein HDL tvar a stává se sférickým. Transportní protein CETP pak z těchto částic předává estery cholesterolu jak do jater, tak do aterogenních lipo-

Obr. 2. Rozdíly v ovlivnění spektra lipoproteinů mezi jednotlivými inhibitory CETP. Efekt anacetrapibu na vzestup HDL-C je v porovnání s ostatními srovnatelný, naopak efekt na pokles LDL-C je nejvýraznější



Obr. 3. Studie REVEAL – změny v lipidogramu. Doložen je významný pokles LDL-C, snížení počtu cirkulujících částic LDL a vzestup HDL-C při jen mírném vzestupu počtu částic HDL



proteinů (VLDL, IDL a LDL). Potlačení odsunu cholesterolu inhibitory CETP dochází ke zvýšení koncentrace HDL-cholesterolu při současném snížení LDL-cholesterolu (obrázek 1).

Zda však je zvýšení HDL-C přínosem, je dubiosní. V praxi paradoxně měříme obsah cholesterolu v HDL částicích (HDL-C), pravděpodobně by nás však měla zajímat volná transportní kapacita pro cholesterol či koncentrace částic HDL (resp. jednotlivých apolipoproteinů v HDL). Vysokodenzní lipoprotein má totiž daleko větší význam, než pouze transport lipidů a řady dalších látek. Účastní se na defenzivních a reparačních pochodech (interaguje s molekulami akutní fáze zánětu, s aktivací komplementu či řady proteáz a cytokinů). Dále má HDL významnou roli i při kontrole tkáňové perfuze (např. ovlivňuje biodegradaci oxidu dusnatého, prostanoidů či tromboxanu). Naše představa, že čím vyšší je obsah cholesterolu v lipoproteinu typu HDL, tím lépe, je velmi pravděpodobně mylná.

Jednotlivé inhibitory CETP se mezi sebou v efektu na lipidogram liší. Efekt na HDL-cholesterol je u jednotlivých molekul srovnatelný, v užívaných dávkách se koncentrace prakticky zdvojnásobuje

(obrázek 2). Vlastní počet cirkulujících částic HDL (měřeno koncentrací apolipoproteinu – apoAI) se však zvyšuje méně. Naproti tomu v ovlivnění plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu jsou významné rozdíly. Příčiny difference nejsou známy, je však představa rozdílného ovlivnění přesunu esterů cholesterolu do jater a do aterogenních lipoproteinů. Jak je patrné z grafu, anacetrapib je stran poklesu LDL-C nejpotentnější.

Studie REVEAL

Studie s označením HPS 3/TIMI 55–REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid-modification) byla již čtvrtou studií s různými inhibitory CETP provedených v rámci 3. fáze hodnocení (1). Cílem studie, porovnávající ve dvojité zaslepeném uspořádání efekt anacetrapibu s placebem, bylo zodpovězení otázky, zda zvýšení plazmatické koncentrace cholesterolu v HDL snižuje výskyt koronárních příhod. Vlastní zvýšení HDL-cholesterolu bylo dosaženo inhibicí transportního proteinu CETP. Do více než čtyřletého sledování bylo zařazeno 30 tisíc nemocných s vaskulárním postižením koronárního, cerebrálního či periferního

řečiště. V iniciální otevřené fázi studie byli všichni nemocní léčeni atorvastatinem k cílovým hodnotám LDL-cholesterolu (<2,0 mmol/l). Tomuto požadavku odpovídaly vstupní hodnoty lipidogramu, průměrná koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) byla pod 1,6 mmol/l. Dosažení cílových hodnot LDL-C již před podáním anacetrapibu mělo snížit vliv případného poklesu LDL-cholesterolu. Plazmatické koncentrace HDL-cholesterolu byly nižší, v průměru 1,0 mmol/l, což vyhovovalo zodpovězení primární položené otázky.

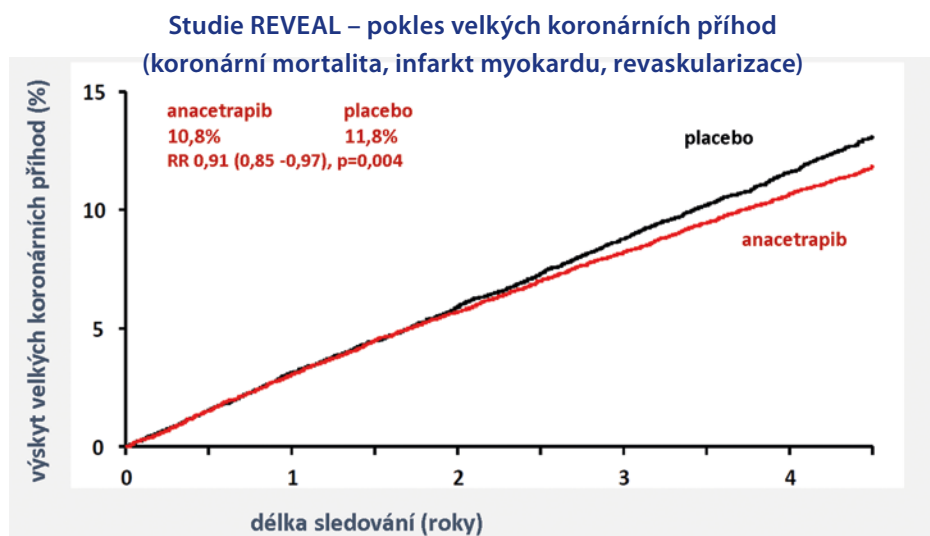
Tato mega-studie si kladla vysoké ambice navzdory tomu, že předchozí prognostické studie s inhibitory CETP se neukázaly být přínosné. Kardiovaskulární riziko se u torcetrapibu paradoxně významně zvyšovalo (HR 1,25; CI 1,09–1,44, P=0,001) či u dalcetrapibu a evacetrapibu nebyl pozorován žádný dopad na výskyt aterotrombotických příhod (u dalcetrapibu HR 1,04; CI 0,93–1,16 a u evacetrapibu HR 1,01; CI 0,91–1,11) (2, 3, 4). Realizace takovéto studie s dalším inhibitorem CETP, deset let po negativní studii ILLUMINATE s torcetrapibem, tedy byla překvapením. Vedle toho, že výsledky předchozích studií s inhibitory CETP byly rozpačité, ani mechanismus účinku, tj. inhibice CETP, nedával záruky pozitivního efektu.

Jaké byly výsledky studie REVEAL? Podíváme-li se na „lipidový efekt“, pak snížení LDL-cholesterolu bylo velmi dobré – pokles o 41 % byl největší ve skupině a dokonce byl srovnatelný s méně potentními statiny, např. se simvastatinem. Počet částic LDL (měřeno koncentrací apoB) klesl o 18 % (obrázek 3).

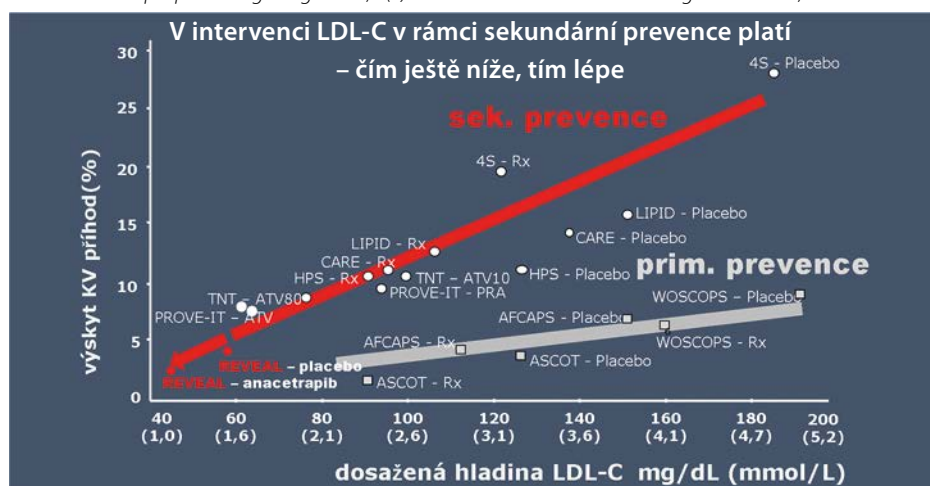
Vzestup koncentrace HDL-cholesterolu byl více než dvojnásobný (o 104 %) a odpovídal výsledkům dosažených s ostatními inhibitory CETP (2, 3, 4). Počet HDL částic stoupl méně, zvýšení HDL-C tedy bylo dáno kumulací cholesterolu v HDL částicích, tj. posunem spektra od diskoidních forem HDL k formám sférickým, tj. cholesterolem již naplněných. Transportní kapacita HDL tedy nebyla zvýšena.

Primárním „klinickým ukazatelem efektu“ studie REVEAL byl výskyt velkých koronárních příhod (infarktu myokardu, úmrtí z koronárních příčin či nutnosti koronární revaskularizace). Doložen byl statisticky významný pokles těchto příhod o relativních 9 %, redukce rizika RR 0,91 (95% interval spolehlivosti 0,85 až 0,97; p=0,004), (obrázek 4). Absolutní pokles příhod během čtyř let léčby však byl klinicky málo významný, pouze 1 % (v anacetrapibové větvi byl výskyt 10,8 % a v placebové

Obr. 4. Studie REVEAL – ovlivnění primárního ukazatele klinického účinku – výskytu velkých koronárních příhod (infarktu myokardu, úmrtí z koronárních příčin či nutnosti koronární revaskularizace). Patrná je separace křivek až po 2. roce léčby



Obr. 5. Přínos studie REVEAL pro dokumentaci účinného a bezpečného snížení LDL-C pod hodnoty 1,6 mmol/l v indikaci sekundární prevence. Vztah mezi snížením LDL-C a výskytem KV příhod je možno ještě dále prodloužit. Doklad platí pouze pro prevenci sekundární, pro primární data chybí. Upraveno podle Rosensen RS. *Exp Opin Emerg Drugs* 2004; 9(2): 269–279 a LaRosa JC et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435



11,8%). Jinak řečeno, budeme léčit 100 pacientů po dobu čtyř let, abychom předešli jedné koronární příhodě. Konkrétně poklesl výskyt příhod typu koronární revaskularizace, méně již infarktu myokardu. Samotná koronární mortalita neklesla, stejně tak mortalita celková či výskyt ischemického iktu. Potěšující byl mírný pokles výskytu nově se manifestujícího diabetu (o 0,6%), potěšující proto, že nabourává představu, že snížení LDL-C s sebou zákonitě přináší snížení citlivosti k inzulinu. Výskyt

nežádoucích účinků se nelišil. Pravděpodobně náhodným jevem bylo mírné (< 1 %) zvýšení renální nedostatečnosti v intervenované větvi.

Shrneme-li, pak ze čtyř prognostických studií s inhibitory CETP, měla tato jediná příznivý efekt na pokles kardiovaskulární morbidity. Z klinického hlediska však je zlepšení na hranici významnosti. Je tak málo pravděpodobné, že by závěry této práce měly odezvu v klinické praxi. K tomuto závěru zřejmě došel i výrobce, firma Merck nepodni-

ká kroky k registraci léčiva (5). Otevřenou otázkou však zůstává efekt inhibitoru CETP u populace s rizikovějším lipidovým spektrem, zejména s vyšším LDL-C. Vstupní hodnota LDL-C při randomizaci, tj. při léčbě 20 až 80 mg atorvastatinu, byla totiž v průměru pouze 1,6 mmol/l, tj. pod nejpřísnější cílovou hodnotou. Z praktického aspektu by daleko zajímavější byla studie sledující efekt anacetrapibu u nemocných indikovaných k léčbě z důvodů vyšší hladiny LDL-cholesterolu, např. v populaci netolerující léčbu statiny.

Význam studie REVEAL z pohledu optimální strategie ovlivnění dyslipidemie

Hlavní přínos studie nutno spatřovat v *upřesnění strategie léčby dyslipidemie*. Podíváme-li se na dlouho převládající hypotézu, že zvýšení HDL-cholesterolu povede k poklesu velkých vaskulárních příhod, odpověď je negativní. To platí minimálně pro inhibitory CETP. Dosažený pokles koronárních příhod odpovídá poklesu cholesterolu v atherogenních lipoproteinech, tj. odpovídá zejména poklesu LDL-cholesterolu a poklesu plazmatické koncentrace částic LDL (snížení koncentrace apoB). Tento závěr, tj. absence klinického dopadu zvýšení koncentrace HDL-C na prognózu, podporuje i neutrální výsledek jiné prognostické studie s inhibitory CETP, s dalcetrapibem (dal-OUTCOMES). V této studii došlo k obdobnému vzestupu HDL-C, ale pokles LDL-C byl výrazně menší (3). Studie ACCELERATE s evacetrapibem není z tohoto pohledu použitelná pro relativně kratší trvání studie (méně než dva roky), pozitivní účinek anacetrapibu se totiž projevil až od třetího roku léčby anacetrapibem (4) (obrázek 4).

Dalším nesporným přínosem je zjištění, že redukce LDL-C hluboko pod cílovou hodnotu 1,8 mmol/l je stále přínosná a je – alespoň po dobu 3–5 let trvání studie – bezpečná. Máme tedy doklad, že v sekundární prevenci snižování až na hodnoty LDL-C kolem 1,2 mmol/l přináší pozitivní účinek (obrázek 5). A to i tehdy, pokud jsou nemocní již léčeni optimální dávkou účinného statinu.

Podpořeno Kardiovaskulárním výzkumným programem University Karlovy – Progres Q38

LITERATURA

1. The HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative group, effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–2099.

2. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109–2122.

3. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2089–2099.

4. Lincoff MA, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1933–1942.

5. CETP Inhibitors and the HDL-C Hypothesis – Medscape – Jun 26, 2018.