

Studie FOURIER – evalocumab v sekundární prevenci

Jindřich Špinar¹, Lenka Špinarová², Jiří Vítovec²

¹Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno

²I. interní-kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

Zvýšená koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality, na který se zaměřují četné terapeutické intervence. Bohužel i přes maximální možnou terapii statiny se u celé řady nemocných nedaří dosáhnout uspokojivé kontroly. Právě těmto pacientům je nyní možné nabídnout moderní léčbu inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin typu 9 (PCSK9). Studie FOURIER zařadila 27 564 nemocných s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním a léčných maximální tolerovanou dávkou statinů a randomizovala je na léčbu evalocumabem nebo placebem. Pokles cholesterolu po evalocumabu byl o 59 % průměrně z 90 mg/dl na 30 mg/dl, tedy asi na 0,8 mmol/l. Primární cíl – srdeční infarkt, CMP, hospitalizace pro anginu pectoris, revaskularizace a/nebo úmrtí byl snížen z 14,6 % na 12,6 % ($p < 0,0001$), hlavní sekundární cíl – úmrtí, infarkt myokardu a CMP z 9,9 % na 7,9 % ($p < 0,0001$). Celková mortalita ovlivněna nebyla 2,5 % vs. 2,4 %, významně byly sníženy infarkty myokardu 4,4 % vs. 6,3 % a cévní mozkové příhody 2,2 % vs. 2,6 %. Nebylo podstatné zda nemocní byli na dávkování 1 × za 2 týdny, nebo 1 × za 4 týdny. Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly mezi nežádoucími účinky. Podstudie Ebbinghaus neprokázala žádný negativní vliv na neurokognitivní funkce.

Klíčová slova: cholesterol, evalocumab, mortalita, infarkt myokardu.

The FOURIER trial: evalocumab in secondary prevention

Elevated LDL cholesterol (LDL-C) concentration is an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality aimed at by numerous therapeutic interventions. However, despite maximum possible treatment with statins, a wide range of patients fail to reach satisfactory control. It is these patients who can now be offered modern treatment with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors. The FOURIER trial involved 27,564 patients with established cardiovascular disease treated with a maximum tolerated statin dose who were randomized to receive evalocumab or placebo. The reduction in LDL cholesterol levels with evalocumab was 59 %, from a median of 90 mg/dL to 30 mg/dL, i.e. approximately 0.8 mmol/L. The primary end point (myocardial infarction, stroke, hospitalization for angina pectoris, revascularization and/or death) was reduced from 14.6 % to 12.6 % ($p < 0.0001$), and the key secondary end point (death, myocardial infarction, and stroke) from 9.9 % to 7.9 % ($p < 0.0001$). There was no effect on all-cause mortality (2.5 % vs. 2.4 %); there was a significant reduction in myocardial infarction rate (4.4 % vs 6.3 %) and stroke rate (2.2 % vs. 2.6 %). It made no difference whether patients received one dose in 2 weeks or one in 4 weeks. No significant differences between adverse effects were reported. The Ebbinghaus substudy showed no negative effect on neurocognitive function.

Key words: cholesterol, evalocumab, mortality, myocardial infarction.

Zvýšená koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) je nezávislým rizikovým faktorem kardiovaskulární morbidity a mortality, na který se zaměřují četné terapeutické intervence. Bohužel i přes maximální možnou terapii stati-

ny se u celé řady nemocných nedaří dosáhnout uspokojivé kontroly. Právě těmto pacientům je nyní možné nabídnout moderní léčbu inhibitory proprotein konvertázy subtilizin-kexin typu 9 (PCSK9).

První americké kardiovaskulární epidemiologické studie (Framinghamská studie a MRFIT -Multifactorial Risk Factors Interventional Trial) prokázaly, že vysoká hladina cholesterolu v krvi, arteriální hypertenze a kouření představují tři

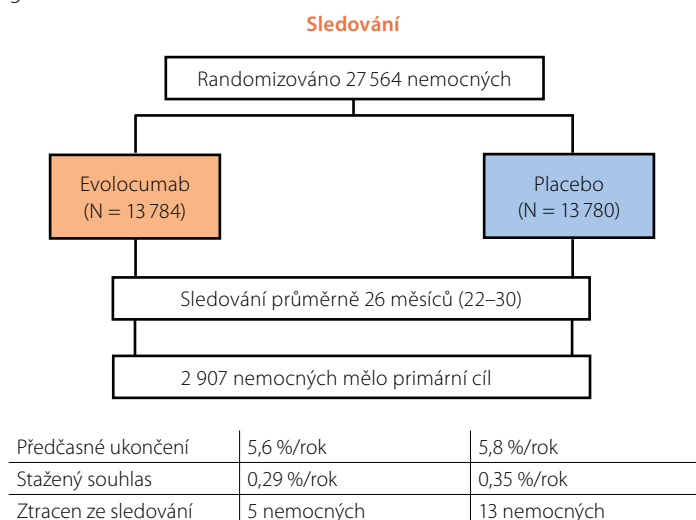
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., spinar.jindrich@fnbrno.cz

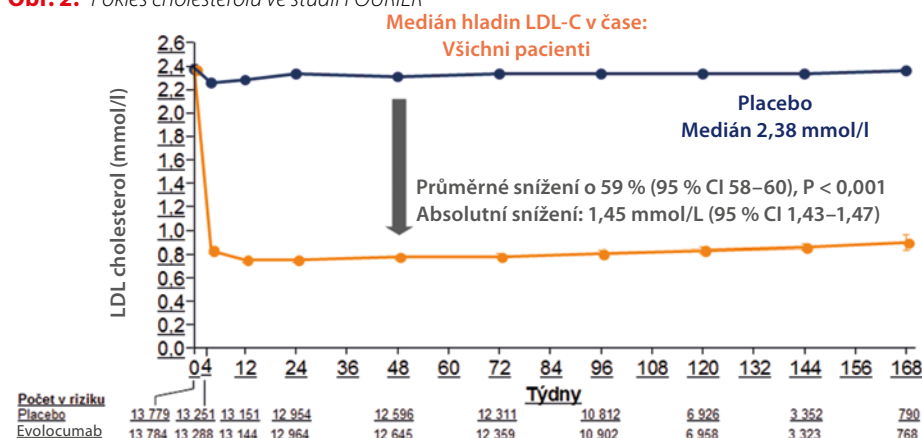
Interní kardiologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno

Cit. zkr.: Interv Akut Kardiol 2018; 17(3): 181–184

Obr. 1. Design studie FOURIER



Obr. 2. Pokles cholesterolu ve studii FOURIER



LDL-C byl významně snížen ve skupině s evolocumabem (medián: 0,78 mmol/l) včetně 42 % u pacientů, kteří dosáhli hladiny $\leq 0,65$ mmol/l oproti < 0,1 % v placebové skupině

nejvýznamnější kauzální rizikové faktory pro infarkt myokardu. Pozdější epidemiologické a intervenční studie se statiny jasně dokázaly, že čím většího snížení cholesterolu se dosáhne, resp. LDL-ch, tím je nižší výskyt infarktu myokardu a dalších aterosklerotických příhod a nižší celková mortalita.

Od 90. let do současnosti významně stoupala indikace statinů v celé Evropě. Ve studii EUROASPIRE IV (tj. v letech 2012–2013) užívalo statiny 90,4 % pacientů propouštěných z nemocnice po akutním koronárním syndromu a zařazených do této studie (n = 6 648 pacientů ve 24 zemích) (1).

V současné době se nejvíce předepisují statiny (80 % všech hypolipidemik), dále fibráty (20 %) a ezetimib (5%). Nejčastějším statinem je atorvastatin (55 %), jehož preskripce stále lehce stoupá, na druhém místě je rosuvastatin (35 %), jehož preskripce roste strměji a simvastatin (10%), jehož preskripce klesá.

V několika posledních letech byla řada pokusů o zlepšení prognózy nemocných další modifikací lipoproteinového metabolismu nad rámec možností monoterapie statinem často neúspěšná. Jmenovat můžeme studie s niacinem, inhibitory cholesteryl-ester transferázového proteinu, mimetiky apolipoproteinu A1 – v žádné z nich nebyl prokázán další přínos nových terapií ve srovnání s léčbou statinem samotným.

Rok 2015 by se mohl nazvat rokem ezetimibu a studie IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), která hodnotila možný prospěch na snížení velkých kardiovaskulárních (KV) příhod při přidání ezetimibu versus placebo k léčbě 40 mg simvastatinu (resp. 80 mg) u nemocných s akutním koronárním syndromem a nízkou hladinou low density cholesterolu (2, 3, 4). Pacienti léčení simvastatinem plus ezetimibe versus pacienti léčení simvastatinem plus placebo měli o 6,4 % nižší kombinovaný cíl kardiovaskulární úmrtí, nefa-

tální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po 30 dní. Srdeční infarkty byly sníženy o 13 %, nefatální CMP o 20 %. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny bylo v obou skupinách stejné.

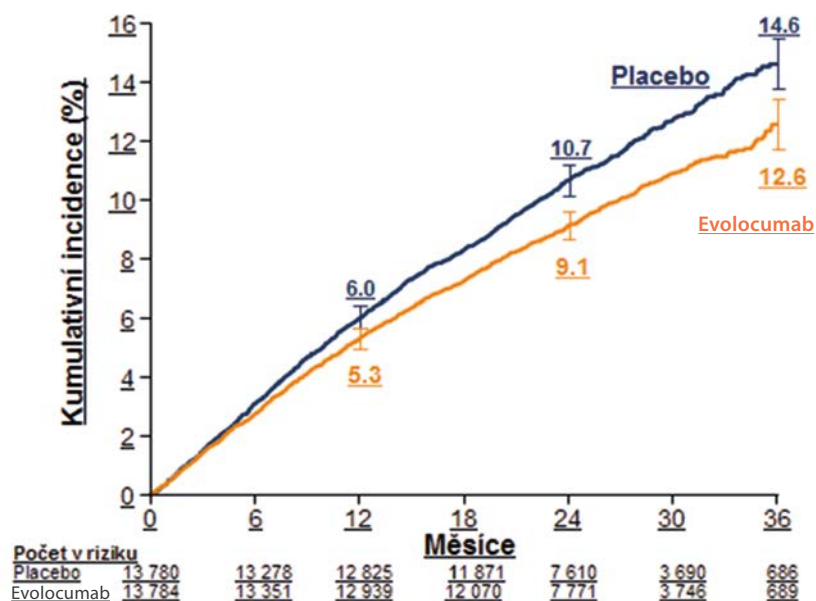
Od roku 2015 je schválena i nová léková skupina tzv. PCSK9 (inhibitory proprotein-konvertázy subtilisin kexin 9). Protilátky proti proteinu PCSK9 jsou v současnosti asi nejsledovanější lékovou skupinou v kardiologii. Prokázaly, že snižují LDL cholesterol na hodnoty, které jsou statiny prakticky nedosažitelné. Ve třetí fázi klinického vývoje jsou tři zástupci: alirocumab, evolocumab a bokocizumab (5).

Clearance LDL-C z krevního řečiště se odehrává v játrech. LDL-C se naváže na LDL receptor (LDLR) a celý komplex je internalizován do jaterní buňky, kde je molekula LDL-C rozložena. LDLR se potom vrací na její povrch k dalšímu využití. Počet LDLR je negativně regulován právě PCSK9. Tento protein se totiž připojí na nevazebné místo LDLR. Celý proces potom probíhá shodně až do chvíle, kdy se komplex LDL-C-LDLR-PCSK9 dostane do endosomu hepatocytu. Označený receptor se neodpojí a nevrátí zpět, ale projde degradací a jeho celková hustota na povrchu buňky klesá. Regulace PCSK9 je přitom velmi dynamická. Protein je tvořen jak játry, tak ledvinami nebo střevem. Jeho hladina in vivo stoupá v případě nedostatku cholesterolu, nebo například při používání léků, včetně cholestyraminu nebo statinů. Koncentrace PCSK9 naopak klesá při zvýšené nabídce cholesterolu. Evolocumab inaktivuje volný PCSK9 v plazmě a nepřímo tak zvyšuje vychytávání a následné rozložení LDL-C cholesterolu v játrech. Indikovaný je v tuto chvíli pro nemocné s primární hypercholesterolémií (non-familiární a heterozygotní familiární, heFH) a smíšenou dyslipidémií, kteří nebyli schopni dosáhnout cílové hladiny LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo u těch, u kterých je statinová terapie toxická či kontraindikovaná.

V roce 2016 byla publikována metaanalýza 25 randomizovaných klinických studií zahrnující celkem 12 200 pacientů, byla zaměřena na zhodnocení účinnosti a bezpečnosti protilátek proti PCSK9 (6). Byly vybrány práce porovnávající alirocumab nebo evolocumab s placebem či ezetimibem. Alirocumab byl podáván subkutánně (s. c.) 1 × za 2 týdny v dávkách od 50 do 150 mg, evolocumab 1 × za měsíc v dávce 420

Obr. 3. Pokles primárního cíle ve studii FOURIER

Primární cíl úmrtí z KV příčin, IM, CMP, hospitalizací pro NAP nebo koronární revaskularizace



HR 0,85 (95 % CI 0,79 až 0,92); $P < 0,001$

Obr. 4. Kardiovaskulární příhody ve studii FOURIER

Cíl	Evolocuma (N = 13 784)	Placebo (N = 13 780)	HR (95 % CI)
	3-yr Kaplan-Meier rate		
KV úmrtí, IM, CMP, NAP nebo revaskularizace	12,6	14,6	0,85 (0,79–0,92)
KV úmrtí, IM, CMP	7,9	9,9	0,80 (0,73–0,88)
Kardiovaskulární úmrtí	2,5	2,4	1,05 (0,88–1,25)
IM	4,4	6,3	0,73 (0,65–0,82)
CMP	2,2	2,6	0,79 (0,66–0,95)
Hospitalizace pro NAP	2,2	2,3	0,99 (0,82–1,18)
Koronární revaskularizace	7,0	9,2	0,78 (0,71–0,86)
■ urgentní	3,7	5,4	0,73 (0,64–0,83)
■ elektivní	3,9	4,6	0,83 (0,73–0,95)
Úmrtí z jakékoliv příčiny	4,8	4,3	1,04 (0,91–1,19)

mg s. c. nebo 1 × za 2 týdny v dávce 140 mg s. c. Průměrný věk pacientů v jednotlivých studiích činil 31–62 let, zastoupení žen se pohybovalo od 37 do 74 %. Většina nemocných již měla zavedenu léčbu statiny. Doba sledování činila u evolocumabu 12 až 52 týdnů. Podávání alirocumabu i evolocumabu významně (o 52,6 a 54,6 %) snižovalo hladinu LDL-c proti placebo, a to i u pacientů již užívajících statiny. Proti ezetimibu alirocumab snížil LDL-c o 29,9 % a evolocumab o 36,3 %. Po podání obou inhibitorů PCSK9 došlo také k poklesu non-HDL-cholesterolu, triglyceridů, apolipoproteinu B a zvýšení HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A1. Četnost nežádoucích příhod se u alirocumabu i evolocumabu nelišila od placebo nebo ezetimibu. U alirocumabu byla zjištěna vyšší incidence reakcí v místě podání. U pacientů užívajících evolocumab byla zaznamenána nižší incidence zhoršené funkce jater,

ve skupinách s alirocumabem byl nižší výskyt snížené funkce ledvin.

Rok 2017 byl rokem inhibitoru PCSK9 evolocumabu a první ukončené mortalitní studie s touto lékovou skupinou. Studie vešla do podvědomí pod názvem FOURIER (7, 8, 9, 10). Randomizovaná, dvojitě zaslepená studie FOURIER zahrnuje celkem 27 564 vysoce rizikových nemocných s již přítomným aterosklerotickým kardiovaskulárním poškozením a koncentrací LDL-C přes 1,8 mmol/l (respektive non-HDL cholesterolu přes 2,6 mmol/l) (v zahraniční literatuře se často hodnoty udávají v mg/dl. Platí: hodnota v mg/dl = hodnota v mmol/l × 0,026, hodnota v mmol/l = hodnota v mg/dl : 0,026), přetrvávající i přes zavedenou léčbu statiny. Zařazení přitom byli pouze pacienti, kteří již v minulosti prodělali infarkt myokardu, cévní mozkovou příhodu (CMP), nebo trpěli na

symptomatické periferní onemocnění tepen. Ti dostávali buď 140 mg evolocumabu každé dva týdny, 420 mg evolocumabu měsíčně nebo placebo (obrázek 1). Primárním sledovaným parametrem byl kompozit kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu, ischemické CMP, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizace. Klíčovým sekundárním sledovaným parametrem byl potom kompozit kardiovaskulární mortality, infarktu myokardu a CMP. Medián sledovaného období zařazeným pacientů dosáhl 2,2 let. Pacienti ze studie FOURIER pocházeli z celkem 49 zemí na šesti kontinentech. Na studii spolupracovalo celkem 1 242 center. Průměrný věk pacientů při zařazení byl 63 let, 75 % tvořili muži. Celkem 81 % nemocných ze studie za sebou mělo infarkt myokardu, 19 % CMP a 13 % prodělalo symptomatické onemocnění periferních tepen, od poslední inkluzní kardiovaskulární příhody proběhy do inkluze v průměru tři roky. Vesměs přitom šlo o polymorbidní nemocné – 80 % pacientů ze studie FOURIER trpělo současně na hypertenzi, 37 % mělo diabetes a 28 % nemocných kouřilo. Jednalo se tak o skutečně vysoce rizikovou populaci, ve které 69 % nemocných užívalo vysoce účinné statiny, zbytek potom statiny středně potentní. Ezetimib užívalo 5 % pacientů. Jejich hodnoty LDL-C spadaly do rozmezí 2,06–2,81 mmol/l, průměrná koncentrace jejich HDL-C potom byla 1,13 mmol/l a koncentrace triglyceridů 1,5 mmol/l.

Po 48 týdnech podávání evolocumabu poklesla koncentrace LDL-C o 59 % více oproti placebo, z průměrné hodnoty 2,4 mmol/l se snížila na 0,78 mmol/l (obrázek 2). Incidence příhod primárního sledovaného parametru byla ve skupině, která dostávala evolocumab signifikantně nižší než ve skupině, která užívala placebo (14,6 vs. 12,6 %, relativní redukce rizika o 15 %), podobná byla situace také u klíčového parametru sekundárního (9,9 vs. 7,9 %, relativní redukce rizika o 20%). Tento efekt se nemusí jevit jako robustní, když se ale vezme v úvahu populační zátěž vysoké hodnoty LDL-C, jedná se o skutečně zajímavou redukci celkového rizika. Navíc si je třeba uvědomit, že poruchy lipidogramu představují chronickou patologii, jejíž projevy se objevují s odstupem celé řady let až desetiletí. Mnohem podstatnější než absolutní čísla je tak celkový trend separace křivek, u kterého je možné očekávat, že se bude s délkou léčby

prohlubovat. To koneckonců dokládá také analýza incidence fatálního nebo nefatálního infarktu myokardu a CMP, ve které evolocumab přinesl oproti placebo během 12 měsíců 19 % relativní redukci rizika, po 36 měsících ale byla relativní redukce rizika již o 33 %. Efekt evolocumabu byl navíc konstantní jak v celkové populaci studie, tak v rámci jednotlivých podskupin, včetně pacientů v nejnižším kvartilu výchozí hodnoty LDL-C.

Z hlediska bezpečnosti nebyl mezi oběma skupinami rozdíl ve smyslu incidence nežádoucích příhod s výjimkou reakcí v místě vpichu. Evolocumab tak nebyl ve studii FOURIER spojen se zvýšeným rizikem neurokognitivního poškození nebo nově vzniklého diabetu. Klíčový byl rovněž fakt, že u žádného pacienta, který dostával evolocumab, se nevyvinuly vážné nebo neutralizující protilátky proti účinné látce.

Primární cíl – srdeční infarkt, CMP, hospitalizace pro anginu pectoris, revaskularizace a/nebo úmrtí byl snížen z 14,6 % na 12,6 % ($p < 0,0001$), hlavní sekundární cíl – úmrtí, infarkt myokardu a CMP z 9,9 % na 7,9 % ($p < 0,0001$) (obrázek 3). Celková mortalita ovlivněna nebyla 2,5 % vs. 2,4 %, významně byly sníženy infarkty myokardu 4,4 % vs. 6,3 % a cévní mozkové příhody 2,2 vs. 2,6 % (obrázek 4). Nebylo podstatné, zda nemocní byli na dávkování 1 × za 2 týdny, nebo 1 × za

4 týdny. Nebyl zaznamenán žádný statisticky významný rozdíl mezi nežádoucími účinky.

Na kongrese ACC v loňském roce byly nově prezentovány data z dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie III. fáze EBBINGHAUS, která sledovala efekt evolocumabu na neurokognitivní funkce u části pacientů z populace studie FOURIER. Obavy z negativního efektu statinů na kognici pramení ze signálů z několika observačních studií, ve velkých randomizovaných pracech se však nepotvrdily. Dosud nebyl přesně ve velké randomizované studii popsán ani důsledek velmi nízké koncentrace LDL-C na výkonnost lidského mozku. Zařazovací kritéria byla shodná s těmi ze studie FOURIER, nábor pacientů byl však zahájen později a zapojena tak byla jen část nemocných. Náročnější byla exkluzní kritéria, která zahrnovala již přítomnou demenci, kognitivní poškození nebo jiný signifikantní mentální nebo neurologický deficit ještě v době před zahájením podávání evolocumabu. Kognitivní testování probíhalo za pomoci série testů Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, prováděné pomocí tabletů. Tím byla zajištěna analýza jak výkonných funkcí, tak pracovní paměti, funkce paměti a psychomotorické rychlosti. Pacienti byli hodnoceni při vstupu do studie, v týdnech 24 a 48 a dále

každých 48 týdnů. Primárním sledovaným parametrem byl spatial working memory strategy index of executive function (SWMSI) s tím, že primární hypotéza počítala s tím, že evolocumab bude vůči placebo non-inferiorní. Zvláštní pozornost byla věnována podskupině nemocných, u kterých se podařilo dosáhnout extrémního snížení koncentrace LDL-C pod 0,65 mmol/l. Cholesterol neprochází hematoencefalickou bariérou a mozek si ho tak musí fyziologicky syntetizovat lokálně. Sérová koncentrace LDL-C by tak na funkci mozku neměla mít žádný vliv, což se ve studii EBBINGHAUS potvrdilo. Zařazeno do ní bylo celkem 1 974 pacientů a ukázalo se, že mezi těmi, kteří užívali evolocumab a placebo nebyl žádný rozdíl v žádném sledovaném neurokognitivním parametru a to ani v případě stratifikace podle dosaženého nadiru LDL-C.

Výsledky studie FOURIER byly v letošním roce definitivně potvrzeny výsledkem studie ODYSSEY OUTCOMES, která byla prezentována na ACC 2018 v Orlando (11, 12).

Závěr

Výsledky studie FOURIER definitivně potvrdily, že přidání PCSK9 evolocumabu ke statinům významně zlepšuje kardiovaskulární prognózu.

LITERATURA

1. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*, 2016; 246 : 243–250.
2. Lauf U, Descamp OS, Catapano AL, Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur Heart J*, 2014; 35(30): 1996–2000.
3. Blazing MA, Gigliano RP, Cannon, et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J*, 2014; 168: 205–212.
4. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Improve IT změnil guidelines. *KARIM* 2014; 16(6): 71–74.
5. Špinar J, Špinarová L. PCSK9 – budoucnost hypolipidemické léčby. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2016; 2: 1–3.
6. Zhang XL, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2015; 163(1): 40–51.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *NEJM* 2017; DOI: 10.1056/NEJM oa1615664.
8. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Studie FOURIER přepisuje guidelines sekundární prevence. *Remedia* 2017; 27(2): 179–181.
9. Špinar J, Špinarová L, Vítovec J. Studie FOURIER – začátek nové léčby dyslipidémie. *Farmakoterapie* 2017; 13(4): 513–658.
10. Vrablík M. Vybrané poznámky ke studii FOURIER. *KARIM* 2017; 19(2): 118–122.
11. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682–689.e1
12. Steg PhG, Schwartz GG, Szarek M, et al. The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Toplevel results. Alirocumab in patients after acute coronary syndrome. *American College of Cardiology – 67th Scientific Sessions*, March 10, 2018, Orlando USA.
13. Murín J, Špinar J. Klinická studie ODYSSEY OUTCOMES. *Kardiologická revue a Interní medicína* 2018; 20(2): 46–51.
14. Špinar J. Studie ODYSSEY Outcomes ovládla ACC 2018 v Orlando. *Acta Medicinæ* 2018; 2: 6–7.