

Protizánětlivá léčba aterosklerózy

Výsledky studie CANTOS

Jaromír Hradec

3. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha

V minulosti bylo vytvořeno několik teorií vzniku aterosklerózy. Nejpropracovanější z nich je lipidová teorie, jejíž platnost je potvrzena výsledky mnoha klinických studií s hypolipidemiky. Není pochyb o tom, že zánět cévní stěny hraje v rozvoji aterosklerózy důležitou roli, ale přímé důkazy pro platnost zánětlivé teorie prozatím chyběly. Ve studii CANTOS byly u nemocných po prodělaném infarktu myokardu a se současně zvýšenou plazmatickou koncentrací hs-CRP ≥ 2 mg/l testovány randomizovaně tři dávky lidské monoklonální protilátky proti interleukinu-1 β canakinumabu proti placebo. Canakinumab významně snížil koncentraci hs-CRP, aniž jakkoliv ovlivnil lipidogram. Dávka 150 a 300 mg canakinumabu podávaná s.c. 1 $\times$ za tři měsíce vedla ve srovnání s placebem k významnému snížení výskytu opakovaných kardiovaskulárních příhod o 15 %. Výsledky studie CANTOS jsou tak prvním přímým potvrzením platnosti zánětlivé hypotézy aterosklerózy. Neočekávaným nekarđiovaskulárním výsledkem pak bylo snížení mortality na zhoubné nádory, zejména na bronchopulmonální karcinom.

Klíčová slova: canakinumab, studie CANTOS, zánětlivá teorie aterosklerózy.

Anti-inflammatory therapy for atherosclerosis. Results of the CANTOS trial

Several hypotheses have been postulated on the development of atherosclerosis. The most elaborate of them is the lipid theory the validity of which has been supported by the results of many clinical trials of hypolipidemic drugs. There is no doubt that vessel wall inflammation plays an important role in the development of atherosclerosis, but so far no direct evidence has existed for the validity of the inflammatory hypothesis. In the CANTOS clinical trial, three doses of the human monoclonal anti-interleukin-1 β antibody canakinumab were tested versus placebo in a randomized fashion in postmyocardial infarction patients who simultaneously had increased plasma levels of hs-CRP ≥ 2 mg/L. Canakinumab significantly decreased hs-CRP levels without influencing the lipidogram findings in any way. The doses of 150 and 300 mg of canakinumab administered s.c. once every 3 months in comparison with placebo have significantly decreased the cumulative incidence of cardiovascular events by 15 %. The results of the CANTOS trial are thus the first direct confirmation of the inflammatory hypothesis of atherosclerosis. An unexpected non-cardiovascular result was the reduction in cancer mortality, especially that in bronchopulmonary cancer.

Key words: canakinumab, inflammatory theory of atherosclerosis, CANTOS trial.

Úvod

V minulosti bylo postulováno několik teorií vzniku aterosklerózy. Historicky nejstaršími byla Rokitsanského trombogenní teorie, která vysvětlovala vznik aterosklerotických plátů jako následek organizace trombů a hromadění lipidů v cévní stěně jako důsledek rozpadu krevních elementů, a Virchowova lipidová

teorie, podle které se lipidy dostávají do cévní stěny z krve, hromadí se subintimálně a postupně vedou ke vzniku ateromu. V novější době pak byly hojně diskutovány a mnohými důkazy podporovány teorie lipidová a teorie endoteliálního poškození. V devadesátých letech minulého století vznikla také infekční teorie aterosklerózy, která předpokládala, že

základním etiologickým faktorem endoteliální dysfunkce je chronická virová nebo bakteriální infekce cévní stěny. Z etiologických agens byly podezřívány zejména *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus nebo viry herpetické. Po řadě klinických studií s antibiotickou léčbou, které měly všechny negativní výsledky, byla proto infekční teorie opuštěna.

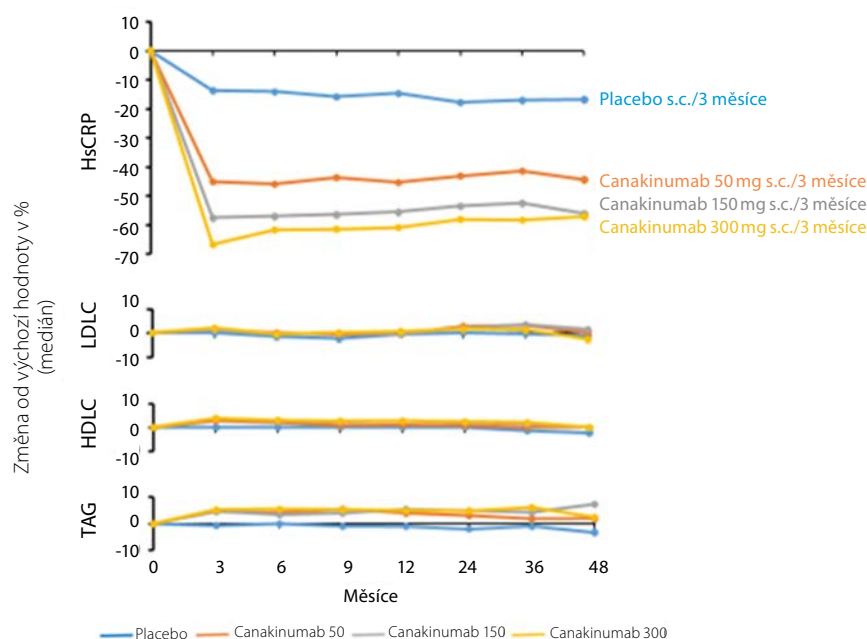
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., FESC, jhradec@vfn.cz

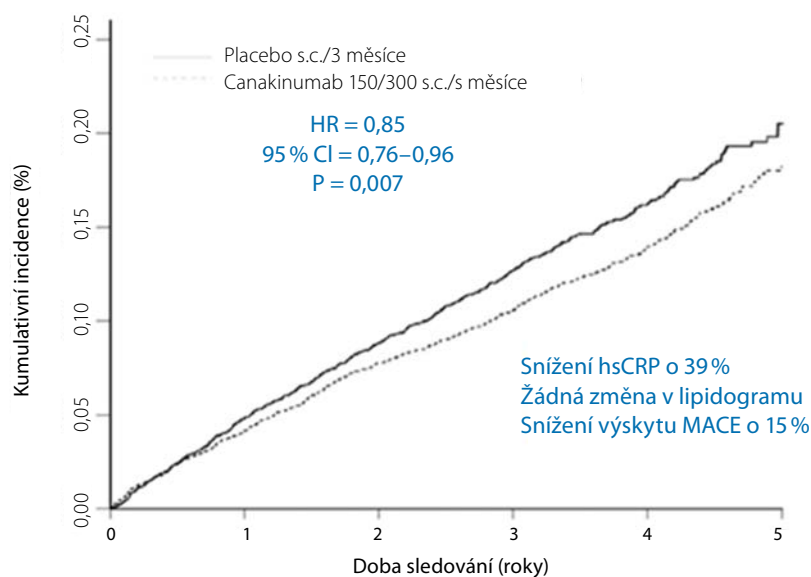
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2018; 17(4): 235–238

Obr. 1. Studie CANTOS: účinky canakinumabu ve srovnání s placebem na plazmatické koncentrace C-reaktivního proteinu stanoveného vysoce senzitivní metodou (hsCRP), LDL-cholesterolu (LDLC), HDL-cholesterolu (HDL) a triacylglycerolů (TAG); (podle 7)



Obr. 2. Studie CANTOS: výskyt primárního sledovaného klinického ukazatele (velké kardiovaskulární příhody – MACE); agregované výsledky při léčbě dávkami canakinumabu 150 a 300 mg s.c. podávaného 1 × za 3 týdny (podle 7)



s.c. – subkutánně; HR – poměr rizik (Hazard Ratio); CI – meze spolehlivosti (Confidence Interval); P – hladina statistické významnosti; MACE – velké kardiovaskulární příhody (Major Adverse Cardiac Events)

Do popředí se místo ní dostala zánětlivá teorie, podle které hraje důležitou, ne-li klíčovou roli při vzniku a rozvoji aterosklerózy chronický zánět cévních stěn.

Všechny tyto teorie mají řadu společných rysů, prolínají se a postupně vedly k formulaci tzv. sjednocené teorie vzniku aterosklerózy neboli teorii endoteliální dysfunkce, která vychází z předpokladu, že základním krokem

v rozvoji aterosklerózy je poškození endotelu, které může být způsobeno např. rizikovými faktory, jako je dyslipidémie, nikotinismus a hypertenze, nebo také chronickým nespecifickým zánětem cévní stěny, možná i autoimunním.

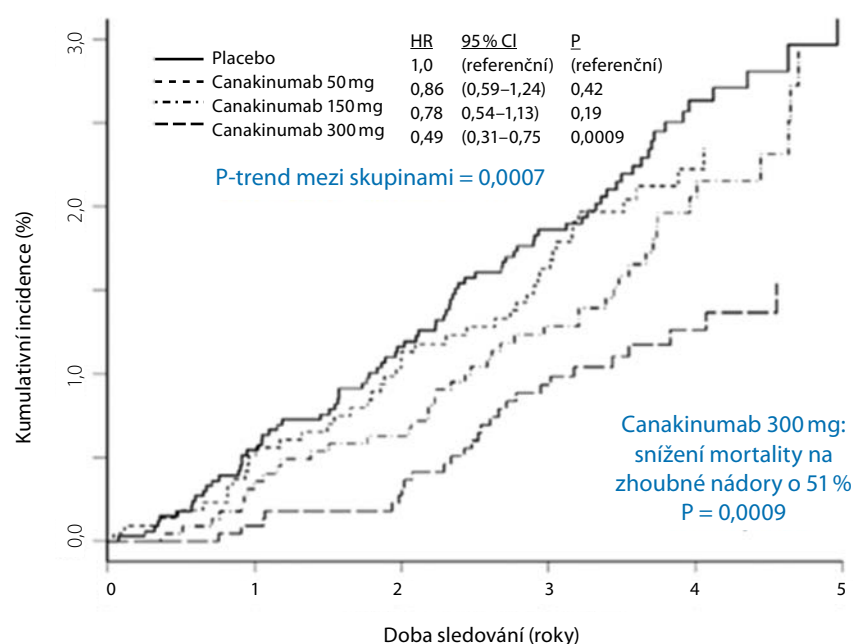
Pro platnost lipidové teorie aterosklerózy máme k dispozici spoustu důkazů v podobě výsledků celé řady klinických studií s hypoli-

pidemickou léčbou, které jasně dokazují, že snížení plazmatické koncentrace cholesterolu, zejména LDL-cholesterolu vede ke stabilizaci aterosklerotického plátu, což je následováno významným snížením výskytu kardiovaskulárních příhod (1). Pro platnost zánětlivé teorie jsme zatím žádné přímé důkazy neměli. Prakticky všechny farmakologické intervence cílené na zpomalení progresu aterosklerózy se zaměřily na snížení plazmatických koncentrací cholesterolu. Klinická i experimentální data ale ukazují, že v procesu aterosklerózy hrají významnou roli také zánětlivé procesy (2). Nezávisle na plazmatických koncentracích cholesterolu či jiných lipidů se totiž významně zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod se stoupajícími koncentracemi různých biomarkerů zánětu, jako např. C-reaktivního proteinu nebo interleukinu-6. Bylo prokázáno, že statiny snižují nejenom cholesterol, ale i biomarkery zánětu (3). Některé klinické studie se statiny, jako např. studie JUPITER s rosuvastatinem, ukázaly, že prospěch z léčby je dán nejenom snížením cholesterolu, ale i protizánětlivým působením (4). Nicméně, přímý důkaz o tom, že potlačení zánětu bez současného snížení plazmatických lipidů povede také ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod, dosud neexistoval. V tomto smyslu tedy přímý důkaz o platnosti zánětlivé teorie aterosklerózy dosud chyběl.

Studie CANTOS

Studie CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study) proto testovala zánětlivou teorii aterosklerózy. Klinici sice roky cítí, že zánět může hrát v etiologii aterosklerózy kauzální roli, ale není znám přesný mechanismus a ani dosud neexistovaly žádné důkazy o tom, že potlačení zánětu sníží výskyt kardiovaskulárních příhod. Interleukin 1 β je jedním z hlavních mediátorů zánětlivé kaskády. Jeho blokáda plně lidskými monoklonálními protilátkami (canakinumab firmy Novartis) by měla mít významný protizánětlivý účinek. A skutečně ho také má. Canakinumab významně snižuje zánětlivé biomarkery, jako jsou CRP nebo IL-6 a je také účinný v léčbě některých vzácných revmatologických onemocnění (5, 6). Otázka, na kterou měla studie CANTOS odpovědět, zněla, zda protizánětlivá léčba canakinuma-

Obr. 3. Studie CANTOS: canakinumab přináší neočekávaný nekardiovaskulární klinický prospěch v podobě na dávce závislého poklesu mortality na zhoubné nádory (podle 7)



s.c. – subkutánně; HR – poměr rizik (Hazard Ratio); CI – meze spolehlivosti (Confidence Interval); P – hladina statistické významnosti; MACE – velké kardiovaskulární příhody (Major Adverse Cardiac Events)

bem lepší prognózu nemocných s prokázanou ICHS, kteří mají současně zánětlivou zátěž vyjádřenou vyšší koncentrací CRP. Bylo randomizováno 10 061 nemocných s anamnézou prodělaného IM a zvýšenou koncentrací hs-CRP na ≥ 2 mg/l (medián = 4,20 mg/l) k užívání placebo nebo k jedné z podkožních dávek canakinumabu (50, 150 a 300 mg) podávaných s.c. jednou za tři měsíce. Naprostá většina nemocných ve studii (93,4 %) užívala vysokou dávku statinu, třetina měla DM a čtvrtina byli kuřáci. Primárním sledovaným kompozitním ukazatelem byly velké kardiovaskulární příhody (MACE), tj. součet KV-úmrť, nefatálních IM a nefatálních CMP. Za 48 měsíců léčby snížil canakinumab plazmatickou koncentraci hsCRP v závislosti na dávce o 26, 37 a 41 %. Vůbec neovlivnil lipidové parametry. Za průměrnou dobu sledování 3,7 roku vedl canakinumab v dávce 150 mg ke statisticky významnému snížení primárního ukazatele (HR = 0,85; p = 0,005). Dávka 300 mg měla účinek podobný, ale po mnohočetné adjustaci nedosáhl rozdíl statistické významnosti a dávka 50 mg byla neúčinná (7). Dlužno říci, že studie CANTOS začala testováním dvou dávek canakinumabu, a to 150 a 300 mg proti placebo. Třetí dávka – 50 mg – byla do uspořádání studie doplněna dodatečně na přání regulačního orgánu Food and Drug

Administration (FDA). Snížení výskytu primárního ukazatele bylo způsobeno takřka výhradně poklesem výskytu nefatálních IM. Ani kardiovaskulární ani celková mortalita ovlivněna nebyla. Podávání canakinumabu bylo na druhé straně spojeno s vyšším výskytem fatálních infekcí, incidence byla 0,31 vs. 0,18 příhod na 100 osoboroků; p = 0,02 (7). V exploratorní analýze se celkem překvapivě ukázalo, že canakinumab v dávce 300 mg snížil významně o 51 % mortalitu na zhoubné nádory, zejména mortalitu na bronchopulmonální karcinom, která poklesla o 77 %. Možný mechanismus tohoto nečekaného účinku není jasný a bude nepochybně předmětem dalšího cíleného výzkumu. Z vědeckého hlediska jsou výsledky studie CANTOS nepochybně mimořádně zajímavé, protože po jednoznačně prokázané cholesterolové hypotéze aterosklerózy takřka potvrzují také zánětlivou hypotézu aterosklerózy. Mimořádně zajímavým vědeckým aspektem studie je také neočekávaný a zatím nevysvětlený významný pokles mortality na zhoubné nádory. Z klinického hlediska jsou však výsledky této studie atraktivní již méně a canakinumab se rozhodně v dohledné budoucnosti nestane novým kardiovaskulárním lékem. Pokles kardiovaskulárních příhod ve studii CANTOS byl sice statisticky významný, ale klinicky příliš významný není. Pokles výsky-

tu KV-příhod o relativních 15 % představuje pokles absolutního rizika o 0,64 % a počet nemocných, které je nutno léčit k zabránění jedné příhody (NNT) je 156. Naprostá většina příhod byly nefatální IM; ani výskyt CMP ani KV mortalita nebyly ovlivněny. Celkem nevelký klinický přínos je pak znehodnocen nárůstem fatálních infekcí. A pochopitelně nezanedbatelným znevýhodňujícím faktorem je také cena léku. Ta je v současnosti v registrovaných indikacích kolem 200 000,- USD za rok!

Závěrem

Studie CANTOS byla navržena proto, abychom získali přímé potvrzení zánětlivé hypotézy aterosklerózy. To se beze zbytku podařilo. Specifická inhibice prozánětlivého cytokinu interleukinu-1 β canakinumabem vedla k významnému snížení výskytu kardiovaskulárních příhod, které tvořily primární sledovaný ukazatel, o 15 %. Mohutnost klinického účinku canakinumabu v sekundární prevenci je tak velmi podobná účinkům podávání monoklonálních protilátek proti proteinu PCSK-9, kdy došlo shodou okolností ke snížení výskytu kardiovaskulárních příhod také o 15 %, aniž byla ovlivněna kardiovaskulární nebo celková mortalita. Není to jediná podobnost mezi oběma léčebnými strategiemi. Monoklonální protilátky proti PCSK-9 evolocumab nebo alirocumab se podávají s.c. každé 2–4 týdny, monoklonální protilátka canakinumab inhibující IL-1 β se podává s.c. dokonce jen jednou za tři měsíce. Obě léčebné strategie jsou také drahé.

Výsledky studie CANTOS pochopitelně vzbudily velkou pozornost, protože otevírají zcela novou cestu, jak atakovat v prevenci a léčbě ICHS nový mechanismus. Nicméně, ta cesta bude nepochybně ještě dlouhá. Musíme lépe porozumět prospěchu i rizikům této nové léčby. Potřebujeme další a podrobnější informace o nárůstu fatálních infekcí, který byl pozorován ve studii CANTOS. Také zatím nerozumíme tomu, že přestože významně poklesl výskyt infarktů myokardu, nepoklesla kardiovaskulární mortalita.

Inhibice interleukinu-1 β je pouze jednou z mnoha možných protizánětlivých farmakologických léčebných intervencí, které mohou cílit na prevenci aterosklerózy. Některé z nich se začínají intenzivně zkoumat (8, 9).

LITERATURA

1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
2. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115 –126.
3. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 839–844.
4. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
5. Lachmann HJ, Krone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360: 2416 –2425.
6. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomised trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396–2406.
7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. for the Cantos Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119–1131.
8. Van Tassel BW, Toldo S, Mezzaroma E, Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart disease. *Circulation* 2013; 128: 1910–1923.
9. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 1782–1791.