

PCSK9 a studie ODYSSEY

Jindřich Špinar¹, Lenka Špinarová², Jiří Vítovec²

¹Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno, ICRC Brno

²Interní kardioangiologická klinika, LF MU a FN u sv. Anny, Brno

V roce 2018 byla prezentována klinická studie ODYSSEY OUTCOMES, která završila dlouhodobý program s aliocumabem. Program ODYSSEY se skládá z 22 klinických studií, jehož cílem bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost aliocumabu u pacientů, kteří byli ve vysokém a velmi vysokém KV riziku. Studie Odyssey Outcomes zařadila 18 924 nemocných v sekundární prevenci do 12 měsíců po akutním koronárním syndromu, kteří byli sledováni průměrně 2,8 let a 1 955 z nich mělo primární endpoint. Primární endpoint byl u 903 (9,5 %) na aktivní léčbě a u 1 052 (11,1 %) na placebu ($p=0,0003$). Nebyly popsány žádné typické nežádoucí účinky s výjimkou lokální reakce po vpichu. Největší prospěšnost byla u nemocných s LDL cholesterolem nad 2,6 mmol/l, kde aliocumab snížil kompozitní cíl o 24 % a celkovou úmrtnost o 29 %.

Klíčová slova: aliocumab, cholesterol, Odyssey, mortalita.

PCSK9 and the ODYSSEY trial

In the year 2018, the ODYSSEY OUTCOMES trial was presented that completed a long-term programme with aliocumab. The ODYSSEY programme consists of 9 clinical trials, of which a pooled analysis was performed. The aim of this analysis was to evaluate the data on the efficacy and safety of aliocumab in patients who had DM and concomitant atherosclerotic CV disease. The Odyssey Outcomes trial included 18,924 patients in secondary prevention who had experienced an acute coronary syndrome within the previous 12 months; the mean follow-up duration was 2.8 years and the primary endpoint occurred in 1,955 of them. The primary endpoint occurred in 903 (9.5 %) patients in the active treatment group and in 1,052 (11.1 %) in the placebo group ($p=0.0003$). No typical adverse effects were reported, except for puncture site reaction. The greatest benefit was seen in patients with LDL cholesterol above 2.6 mmol/l, where aliocumab reduced the composite endpoint by 24 % and all-cause mortality by 29 %.

Key words: aliocumab, cholesterol, Odyssey, mortality.

Odyseia (řecky Ὀδυσσεΐα – Odyseia) neboli (ve zlatinizované podobě) Odyssea je vedle Iliady druhý epos, který je připisován Homérovi. Jde o rozsáhlou epickou báseň psanou v daktylském hexamtru, která navazuje na události vyličené v eposu Ilias. Podle moderních výzkumů (především počítačové analýzy) se zdá, že je Odyssea Iliadou silně ovlivněna, ale že byla napsána o 50–100 let později, snad koncem 8. století př. n. l. Na tuto Odysseu navazují další, jako např. Vesmírná odysea (anglicky Space Odyssey) je sci-fi série britského spisovatele A. C. Clarka obsahující čtyři romány, nebo Odyssea času (anglicky A Time Odyssey), což je série románů napsaných Arthurem C. Clarkem

a Stephenem Baxterem. V roce 2018 na tyto Odyssey navázala klinická studie ODYSSEY OUTCOMES, která tak završila dlouhodobý program s aliocumabem. Program ODYSSEY se skládá z 22 klinických studií, jehož cílem bylo zhodnotit účinnost a bezpečnost aliocumabu u pacientů, kteří byli ve vysokém a velmi vysokém KV riziku.

Do analýzy byla zahrnuta data získána celkem od 984 pacientů, přičemž 98,5 % z nich mělo DM 2. typu. Nejčastějším aterosklerotickým KV onemocněním bylo koronární srdeční onemocnění (85–100 % pacientů napříč skupinami). Hypertenzi trpělo 83–94 % nemocných. Po 24 týdnech léčby byla u pacientů léčených

aliocumabem pozorována signifikantní redukce hodnot LDL-cholesterolu oproti výchozím hodnotám.

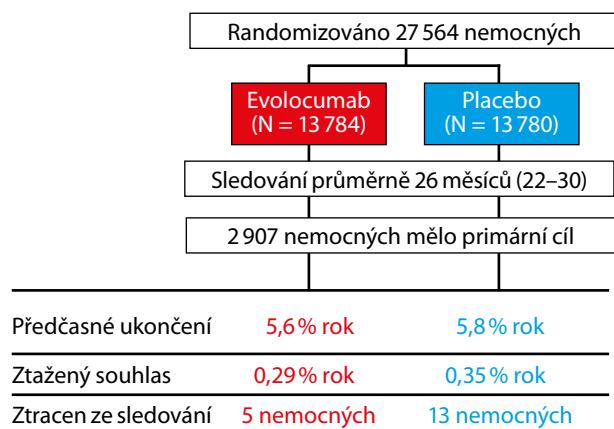
Ve skupinách pacientů, kteří byli zároveň léčeni statiny, došlo k následujícím změnám hodnot LDL-cholesterolu: –61,5 % (aliocumab 150 mg každé dva týdny) vs. –1,0 % (placebo); –46,4 % (aliocumab 75/150 mg každé dva týdny) vs. +6,3 % (placebo); –48,7 % (aliocumab 75/150 mg každé dva týdny) vs. –20,6 % (ezetimib). U pacientů, kteří nedostávali statiny, se při podávání aliocumabu změnila koncentrace LDL-cholesterolu po 24 týdnech o –54,9 % (vs. +4,0 % s ezetimibem). Redukce hodnot LDL-cholesterolu se udržovala v čase.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

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

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog 2019; 18(1): 43–44

Obr. 1. Design studie Odyssey outcomes

Schwartz GG, et al. *Am Heart J* 2014; 168: 682–689.e1.

Napříč všemi hodnocenými skupinami platilo, že alirokumab signifikantně snížil také hodnoty non-HDL-cholesterolu a apoB v porovnání s kontrolami. Poklesy těchto hodnot přetrvávaly i ve 104. týdnu studie. Bylo dokumentováno, že alirokumab neovlivňuje glykemii (hodnoty glykovaného hemoglobinu byly po dobu 78–104 týdnů stabilní). Celková bezpečnost byla mezi léčebnými skupinami srovnatelná, přičemž u pacientů s alirokumabem bylo pozorováno více reakcí v místě vpichu.

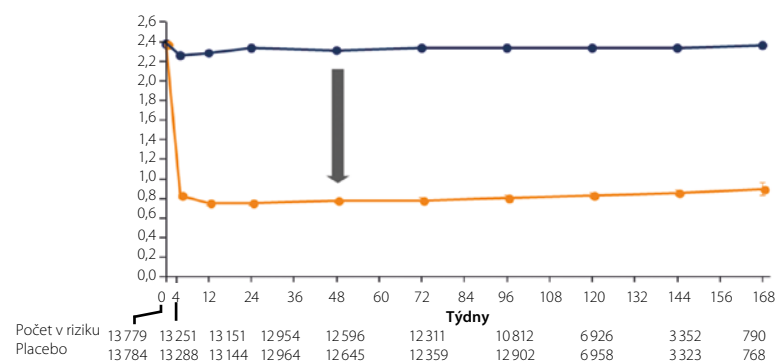
Studie Odyssey outcomes měla potvrdit nebo vyvrátit naděje vkládané do léčkové skupiny PCSK9, která se ukázal jako velmi účinná a prospěšná ve studii FOURIER prezentované v roce 2016.

Studie Odyssey Outcomes zařadila 18 924 nemocných v sekundární prevenci do 12 měsíců po akutním koronárním syndromu, kteří byli sledováni průměrně 2,8 let a 1 955 z nich

mělo primární endpoint (coronární úmrtí – CHD, fatální či nefatální CMP – dohromady CVD a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris). 9 462 nemocných bylo randomizováno na léčbu alirokumabem ve formě subkutánních injekcí 1x za dva týdny, 9 462 na léčbu placebem (obrázek 1). Dávka alirokumabu mohla být centrálním týme navyšována i snižována na základě hodnot cholesterolu, což ale bylo zaslepeno pro řešitele. Průměrný věk byl 58 let, ženy tvořily něco přes 25 %, asi 65 % nemocných mělo hypertenzi, 29 % diabetes mellitus. V 89 % byli nemocní léčeni vysokou dávkou atorvastatinu či rosuvastatinu, ezetimib byl pouze u 3 % nemocných. 95 % mělo kyselinu acetylsalicylovou, 87 % P2Y12 inhibitory, 78 % ACE-I nebo ARB a 84,5 % betablokátory. Primární kompozitní cíl ukazuje obrázek 2. Primární endpoint byl u 903 (9,5 %) na aktivní léčbě a u 1 052 (11,1 %) na placebu ($p=0,0003$). Úmrtí na koronární onemocnění

bylo u 205 nemocných na aktivní léčbě a u 222 na placebu (0,38), nefatální infarkt myokardu u 626 resp. 722 nemocných ($p=0,006$). Ze subanalýzy byly nejzajímavější informace, že léčba byla účinná u nemocných s LDL cholesterol > 100 mg/dl cholesterol (v mg/dl násobit 0,026 rovná se mmol/l), tedy 2,6 mmol/l. zatímco u nemocných pod 2,6 mmol/l nedosahovala účinnost statistické významnosti. Nebyly popsány žádné typické nežádoucí účinky s výjimkou lokální reakce po vpichu. Autoři tedy uzavřeli, že léčba byla bezpečná a účinná, snižoval kompozitní cíl, infarkty myokardu i cévní mozkové příhody, snižovala celkovou úmrtnost (obrázek 3) a léčba byla dobře tolerována. Největší prospěšnost byla u nemocných s LDL cholesterolem nad 2,6 mmol/l, kde alirokumab snížil kompozitní cíl o 24 % a celkovou úmrtnost o 29 %.

Studie vyvolala i mnoho zajímavých otázek, především jaká je cílová hodnota LDL cholesterolu, kdy nejčastěji jsou uváděny návrhy 25–50 mg/dl, tedy asi 0,7–1,3 mmol/l ale taky zda doporučit PCSK9 všem nemocným, nebo jen nemocným s vysokým rizikem, tedy LDL cholesterolem na 2,6 mmol/l. Diskutován je i fakt snížení nekardiovaskulárních úmrtí, který zatím nebyl analyzován a není jasné, kde tento pozitivní efekt nejvíce účinkoval, ale i otázka, zda nemocný po koronární příhodě je více ohrožen trombotickou či aterosklerotickou příhodou a s tím i přímo souvisí otázka kdy doporučit zahájení léčby PCSK9 po akutní koronární příhodě a kdy je efekt statinů již prokázán a nebude se nadále zvyšovat. Všechny tyto otázky budou předmětem dalších analýz a dat.

Obr. 2. Odyssey outcomes primární cíl**Obr. 3.** Odyssey outcomes celková úmrtnost