proLékaře.cz | 29.3.2024

Novinky v liečbe evolokumabom: komentár k štúdiam VESALIUS-CV a FOURIER

News in the treatment with evolocumab: comment on VESALIUS-CV and FOURIER Studies

Ivan Tkáč

Excelentný tím pre výskum aterosklerózy (EXTASY), IV. interná klinika UPJŠ LF a UN LP, Košice

✉ **prof. MUDr. Ivan Tkáč, PhD.** | ivan.tkac@upjs.sk | www.upjs.sk/vyskum/vedeckovyskumna-cinnost/spickove-timy/extasy-tim

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 1. 9. 2020

Štúdia VESALIUS-CV u jedincov bez predchádzajúceho IM alebo CMP

Štúdie so statínmi prípadne s kombináciou statínu s ezetimibom ukázali prínos liečby znižujúcej hladinu LDL-cholesterolu (LDL-C) u jedincov s preexistujúcim aterosklerotickým kardiovaskulárnym (KV) ochorením až do úrovne LDL-C približne 1,4 mmol/l [1]. Prínos ďalšieho zníženia pod úroveň 1,0 mmol/l preukázali štúdie s inhibítormi PCSK9 evolokumabom a alirokumabom ako prídavnou liečbou k maximálne tolerovanej dávke statínu eventuálne aj v kombinácii s ezetimibom [2,3]. V štúdii FOURIER (evolokumab) v minulosti prekonalo 81 % pacientov infarkt myokardu (IM) a 19 % pacientov ischemickú cievnu mozgovú príhodu (CMP). V štúdii ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab) prekonali všetci randomizovaní pacienti akútny koronárny syndróm.

Uvedené fakty vedú k otázke, či prídavná liečba inhibítormi PCSK9 vedúca k zníženiu LDL-C < 1,4 mmol/l, prípadne až < 1,0 mmol/l, bude prínosná aj u jedincov, ktorí majú vysoké KV-riziko, ale neprekonali IM alebo CMP. Zodpovedať túto otázku má štúdia Effect of E**V**olocumab in Pati**E**nt**S** at High C**A**rdiovascu**L**ar R**I**sk Witho**U**t Prior Myocardial Infarction or **S**troke (**VESALIUS-CV**).

VESALIUS-CV je multicentrická, randomizovaná, dvojito oslepená, placebom kontrolovaná štúdia, do ktorej bude zaradených približne 13 000 jedincov. Inklúzne lipidové kritériá sú definované hladinami LDL-C > 2,3 mmol/l alebo non-HDL-C > 3,1 mmol/l alebo apoB > 0,8 g/l. Pacienti majú mať 1 zo 4 nasledovných ochorení: (1) ICHS bez prekonaného IM (2) cerebrovaskulárne aterosklerotické ochorenie bez prekonanej CMP (3) periférne obliterujúce artériové ochorenie – PAOO a (4) diabetes mellitus. Pacienti budú randomizovaní na subkutánnu liečbu 140 mg evolokumabu každé 2 týždne alebo na subkutánnu aplikáciu placeba.

Štúdia má definované 2 primárne výsledky: (1) úmrtie na kardiovaskulárne ochorenie, IM alebo ischemická CMP (2) Úmrtie na kardiovaskulárne ochorenie, IM, ischemická CMP alebo revaskularizácia vyvolaná ischémiou.

Štúdia VESALIUS-CV sa začala v roku 2019 a očakávané ukončenie štúdie bude v roku 2024, teda medián sledovania pacientov sa odhaduje na 4,5 roka. V prípade dôkazu pozitívneho efektu evolokumabu na incidenciu KV-príhod, je možné očakávať, že výsledky štúdie môžu v budúcnosti ovplyvniť terapeutické odporúčania odborných spoločností, či už vo vzťahu k definícii cieľových skupín pacientov vhodných na prídavnú liečbu inhibítormi PCSK9 alebo vo vzťahu k definícii cieľových hladín LDL-C u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením [4].

Prešpecifikovaná sekundárna analýza dát zo štúdie FOURIER

Inhibítory proproteín konvertázy subtilizín kexín typ 9 (PCSK9i) sú hypolipidemiká, ktoré znižujú hladinu LDL-C až o 60 % aj u pacientov na maximálnych dávkach statínov. Liečba inhibítormi PCSK9i teda umožňuje dosahovať v priemere nižšie hladiny LDL-C na liečbe ako maximálne dávky statínov alebo kombinácia statínu s ezetimibom. Prínos dosiahnutia takýchto nízkych hladín LDL-C ukázali zatiaľ dve štúdie. V roku 2017 boli publikované výsledky štúdie Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (**FOURIER**), do ktorej boli zaradení pacienti s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením. V tejto štúdii viedla prídavná liečba evolokumabom v porovnaní s placebom k signifikantnému zníženiu incidencie primárneho kardiovaskulárneho výsledku (definovaného ako úmrtie z KV-príčiny, IM, CMP, hospitalizácia pre nestabilnú anginu pectoris alebo koronárna revaskularizácia) o 15 %. Priemerné hladiny LDL-C boli pri liečbe evolokumabom 0,8 mmol/l a efekt liečby bol pozorovaný aj v skupine chorých s najnižšími bazálnymi hladinami LDL-C [2].

proLékaře.cz | 29.3.2024

Podobne aj v štúdii ODYSSEY OUTCOMES, do ktorej boli zaradení pacienti s recentným akútnym koronárnym syndrómom, viedla prídavná liečba alirokumabom v porovnaní s placebom k signifikantnému zníženiu incidencie primárneho výsledku (definovaného ako úmrtie na ICHS, nefatálny infarkt myokardu, fatálna alebo nefatálna ischemická CMP alebo nestabilná angina pectoris vyžadujúca hospitalizáciu) o 15%. V tejto štúdii bola pozorovaná priemerná hladina LDL-C 1,0 mmol/l po 4 mesiacoch liečby [3].

Transformácia výsledkov klinických randomizovaných štúdií do liečebných odporúčaní čelí určitým metodologickým problémom. Po prvé, kompozitné kardiovaskulárne výsledky sú používané z pragmatických dôvodov dosiahnutia požadovanej štatistickej sily štúdie. Ich klinická závažnosť je rozličná. Ako príklad možno uviesť, že existuje rozdiel, či do primárneho výsledku bola započítaná KV-mortalita alebo hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris (NAP). Túto limitáciu v interpretácii primárneho výsledku čiastočne pomáhajú objasniť sekundárne KV-výsledky, ktoré zvyčajne vyhodnocujú jednotlivé zložky primárneho výsledku. Ďalším metodologickým problémom je definícia populácie, na ktorú možno výsledky štúdie aplikovať pri tvorbe liečebných odporúčaní. Zvyčajne je táto populácia spätne definovaná na základe inklúznych kritérií štúdie.

V štúdií FOURIER bolo inklúznym kritériom preexistujúce aterosklerotické KV-ochorenie. Toto bolo definované ako prekonaný infarkt myokardu (IM), nehemoragická cievna mozgová príhoda (NCMP) alebo symptomatické periférne obliterujúce artériové ochorenie (PAOO). Distribúcia pacientov podľa inklúznych kritérií bola nasledovná: 81 % zaradených pacientov prekonalo IM, 19 % prekonalo NCMP a 13 % pacientov malo PAOO. Kým výsledky štúdie je možné pomerne spoľahlivo extrapolovať na celú populáciu chorých, ktorí prekonali IM, problematickejšie je ich extrapolovať na všetkých pacientov po NCMP alebo s PAOO.

Odporúčania American Heart Association (AHA) a American College of Cardiology (ACC) z roku 2018 týkajúce sa manažmentu hladín cholesterolu v krvi charakterizovali pacientov s nedávnym IM (v priebehu posledných 12 mesiacov) ako vysoko rizikových. U týchto pacientov považovali za zdôvodnené pridanie PCSK9i k maximálne tolerovanej dávke statínu v kombinácii s ezetimibom, ak hladina ich LDL-C v krvi napriek predchádzajúcej liečbe bola > 1,8 mmol/l [5]. Z tohto dôvodu sa nedávno publikovaná sekundárna analýza údajov zo štúdie FOURIER v časopise JAMA Cardiology venovala práve vyhodnoteniu efektu evolokumabu v tejto vysoko rizikovej skupine pacientov [6].

Spomedzi 27 564 pacientov zaradených do štúdie FOURIER prekonalo IM 22 320 chorých. 79 % z nich boli muži a priemerný vek pacientov bol 62 rokov. Títo pacienti boli rozdelení do skupín s nedávno prekonaným IM (v posledných 12 mesiacoch pred randomizáciou) alebo s dávnejšie prekonaným IM (viac ako 12 mesiacov pred randomizáciou). 5 711 pacientov s recentným IM boli v priemere mladší a častejšie užívali vysoké dávky statínov (77 % vs 69 %).

Analýza sa zamerala jednak na porovnanie kardiovaskulárneho rizika v placebovej skupine u pacientov s recentným IM a dávnejšie prekonaným IM. **Riziko primárneho kardiovaskulárneho výsledku bolo vyššie skoro o polovicu (HR 1,45; 95% CI 1,29–1,64; p < 0,001) u pacientov s recentným IM**. Riziko hlavného sekundárneho výsledku (úmrtie z KV-príčin, IM alebo CMP) bolo podobne zvýšené v placebovej skupine u pacientov s recentným IM v porovnaní s pacientmi s dávnejšie prekonaným IM (HR 1,45; 95% CI 1,24–1,69; p < 0,001). Tento výsledok je dôležitý z aspektu porovnateľnosti s inými štúdiami, nakoľko v KV-štúdiách sa často používa ako primárny výsledok [6].

Prídavná liečba evolokumabom v porovnaní s placebom viedla k zníženiu incidencie primárneho výsledku v skupine s recentným IM o 19 % (HR 0,81; 95% CI 0,70–0,93; p = 0,004), zatiaľ čo v skupine s dávnejšie prekonaným IM bolo pozorované zníženie o 9 %, ktoré bolo na hranici štatistickej významnosti (HR 0,91; 95% CI 0,84–1,01; p = 0,08). Testom interakcie bolo zisťované, či existuje rozdiel medzi efektom evolokumabu vo vyššie uvedených skupinách, ktoré sa líšili obdobím od IM do randomizácie. Napriek numerickému rozdielu 10 % v redukcii KV-príhod, bol test interakcie nesignifikantný (p = 0,15), čo znamená, že efekt evolokumabu v obidvoch skupinách bol porovnateľný. Podobne aj pri vyhodnotení sekundárneho KV-výsledku viedla liečba evolokumabom k väčšiemu zníženiu v skupine s recentným IM (HR 0,75; 95% CI 0,62–0,91; p = 0,003) ako v skupine s dávnejšie prekonaným IM (HR 0,85; 95% CI 0,76–0,96; p = 0,009) [6]. Ani v tejto analýze nebol efekt evolokumabu štatisticky významne rozdielny v skupinách s recentným a dávnejšie prekonaným IM pri použití testu interakcie.

Sekundárna analýza údajov zo štúdie FOURIER teda priniesla dva dôležité poznatky. Po prvé, pacienti s nedávno prekonaným IM v priebehu posledného roku pred randomizáciou do štúdie mali zvýšené kardiovaskulárne riziko takmer o polovicu v porovnaní s pacientmi, ktorí prekonali IM pred viac ako rokom. To ich jednoznačne zaraďuje do kategórie veľmi vysokého KV-rizika. Teda podľa odporúčaní AHA/ACC sú títo pacienti indikovaní na liečbu PCSK9i v prípade, ak pri liečbe maximálne tolerovanou dávkou statínu v kombinácii s ezetimibom nedosiahnu cieľové hladiny LDL-C < 1,8 mmol/l [5]. Podobne aj spoločné odporúčania European Society of Cardiology (ESC) a European Atherosclerosis Society (EAS) pre liečbu dyslipidémií považujú takýchto pacientov za veľmi vysoko rizikových a odporúčajú zníženie hladiny LDL-C o 50 % alebo dosiahnutie cieľovej hladiny LDL-C < 1,4 mmol/l [7]. Na dosiahnutie posledného cieľa je často potrebná prídavná liečba PCSK9i, ktorá sa ukázala ako prínosná v dvoch veľkých štúdiách [2,3].

Druhým zaujímavým poznatkom z novej analýzy výsledkov štúdie FOURIER je pozorovanie trendu pre väčší efekt evolokumabu u pacientov s recentným IM v porovnaní s pacientmi s dávnejšie prekonaným IM. To by mohlo súvisieť so skutočnosťou, že včasné agresívne zníženie LDL-C po IM môže viesť k regresii aterosklerotického plátu, ako ukázala predchádzajúca štúdia s evolokumabom [8].

proLékaře.cz | 29.3.2024

Literatúra

1. Cannon CP, Blazing MR, Giugliano RP et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.

2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. [FOURIER Steering Committee and Investigators]. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.

3. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.

4. Effect of evolocumab in patients at high cardiovascular risk without prior myocardial infarction or stroke (VESALIUS-CV). Dostupné z WWW: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03872401>.

5. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/APhA/ASPC/NLA/PCLA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 139(23): e1082-e1143. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.

6. Gencer B, Mach F, Murphy SA et al. Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction. A prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. JAMA Cardiol 2020; 5(8): 1–6. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0882>.

7. Mach F, Baigent C, Catapano A et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the managment of dyslipidemias: lipid modifications to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

8. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016; 316(22): 2373–2384. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.16951>.