

Léčba hypercholesterolemie evolocumabem

doc. MUDr. Richard Česka, CSc., MUDr. Michaela Šnejdrlová, prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.,
MUDr. Tereza Altschmiedová, doc. MUDr. Tomáš Štulc, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) představují stále zásadní problém pro všechny země západní civilizace i pro země, které je svým ekonomickým rozvojem následují. I když vlastní léčba KVO doznala v posledních letech obrovských úspěchů, přeci jen nemenší (nebo dokonce ještě větší) význam má ovlivnění rizikových faktorů (RF). Mezi těmi pak hraje zásadní roli, jako primární cíl léčby, LDL-C. Základem léčby jsou samozřejmě nefarmakologická opatření s důrazem na změnu životního stylu. U vysokého procenta nemocných však musíme sáhnout k farmakologické léčbě. Jejím základním pilířem jsou statiny, v kombinační léčbě pak ke snížení LDL-C přidáváme ezetimib. PCSK9-inhibitory (PCSK9-i) představují novou skupinu léků, které dramatickým způsobem pozitivně ovlivňují lipidový profil (především LDL-C, ale i apo B a Lp(a)). Tyto lipidové účinky byly v posledních několika letech velmi podrobně studovány v řadě studií. Další studie pak sledovaly bezpečnostní profil. Všechny tyto studie přinesly pouze pozitivní výsledky. V posledním roce však byly publikovány velké studie (desetitisícové megatrialy), které sledovaly účinky léčby PCSK9-i na KV morbiditu a mortalitu. Tyto studie, FOURIER a ODDYSEY outcomes, pak prokázaly nejen pokles KV rizika, KV příhod, ale dokonce i snížení celkové mortality. Předložené sdělení je věnováno především zkušenostem a výsledkům, které byly získány s evolocumabem, dostupným pod firemním názvem Repatha. Budou diskutovány výsledky studií, především se zaměřením na studii FOURIER a dále na analýzy bezpečnosti, které sledovaly mimo jiné neurokognitivní funkce (studie Ebbinghaus) nebo vznik nového diabetes mellitus (DM), který, na rozdíl od statinů, nebyl pozorován. Rovněž se zaměříme na vybrané podskupiny nemocných léčených PCSK9-i (vesměs s pozitivním účinkem), např. nemocné s familiární hypercholesterolemií (FH) nebo nemocné s DM.

Klíčová slova: evolocumab, Repatha, hypercholesterolemie, FOURIER, Ebbinghaus, diabetes mellitus, statiny, ezetimib.

Treating hypercholesterolaemia with evolocumab

Cardiovascular diseases (CVDs) still remain a crucial problem for all western countries as well as for those countries that follow their pattern of economic development. Even though the treatment of CVDs has gone through enormous success in recent years, risk factor control is of no less (or even more) importance. Among risk factors, LDL-C plays an essential role as a primary goal of treatment. Nonpharmacological measures with an emphasis on lifestyle modification are the mainstay of treatment. In a high proportion of patients, however, pharmacological treatment must be used. Statin therapy is a cornerstone in treatment, with ezetimib being added in combination therapy to reduce LDL-C. PCSK9 inhibitors represent a new class of drugs that, in a dramatic way, positively affect the lipid profile (particularly LDL-C, but also apo B and Lp(a)). These lipid effects have been very closely studied in a number of trials in the past few years. Further studies then investigated the safety profile. All these studies have brought positive results only. Moreover, in the last year, large trials (megatrials of tens of thousands of patients) have been published that studied the effects of treatment with PCSK9 inhibitors on CV morbidity and mortality. These trials, the FOURIER and ODDYSEY outcomes, then showed not only a reduction in CV risk and CV episodes, but also a reduction in overall mortality. The present paper deals mainly with the experience and outcomes that have been obtained with evolocumab, available under the brand name Repatha. The outcomes of trials are discussed, with a particular focus on the FOURIER trial and the safety analyses that addressed, among other things, neurocognitive functions (the Ebbinghaus trial) or the development of new diabetes mellitus (DM) that, unlike with statins, was not observed. Attention is also paid to selected subgroups of patients treated with PCSK9 inhibitors (with a positive effect mostly), e.g. patients with familial hypercholesterolaemia (FH) or those with DM.

Key words: evolocumab, Repatha, hypercholesterolaemia, FOURIER, Ebbinghaus, diabetes mellitus, statins, ezetimib.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Richard Česka, CSc., richard.ceska@vfn.cz

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN, U Nemocnice 2, 28 08 Praha 2

Převzato z: Interv Akut Kardiol 2018; 17(4): 212–217

Článek přijat redakcí: 4. 4. 2018

Článek přijat k publikaci: 20. 7. 2018

Úvod

Právě dnes existuje několik důvodů, proč si souhrnně připomenout lipidové, ale především KV účinky PCSK9-inhibitorů i jejich bezpečnostní profil. V současné době jsou na trhu dvě monoklonální protilátky (MAB) proti PCSK9, evolocumab a alirocumab. Tento článek se věnuje v přehledu evolocumabu, dostupnému pod firemním názvem Repatha. Začneme důvody, proč právě v současné době bychom měli o PCSK9-i hovořit (i psát):

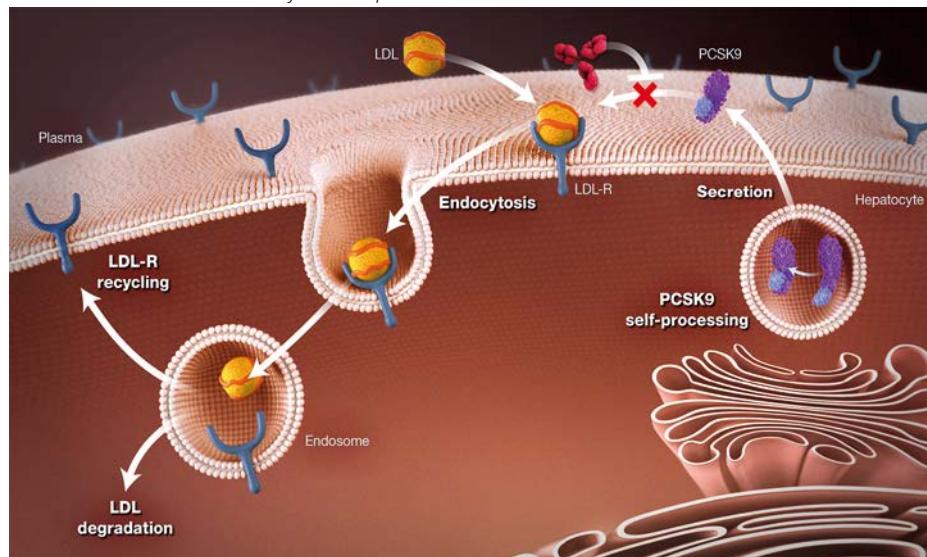
- Stále je potřeba zdůrazňovat fakt, že lidé žijící v zemích „západní“ civilizace a dalších silných a rozvíjejících se ekonomik, umírají v první řadě na KVO. Léčba KVO (mimořádně velmi nákladná) se dramaticky zlepšuje. Proto je zdůrazňováno, jako snad ještě důležitější, účinné ovlivnění RF a prevence KVO (ať už primární nebo sekundární). Pravděpodobně vůbec nejvýznamnějším RF pro KVO je LDL-C. Ten se proto stává primárním cílem léčby.
- Z praktického hlediska je třeba podtrhnout, že i v naší zemi dospěla jednání o ceně a úhradě do finále, jsou podepsány základní dokumenty a lze předpokládat, že PCSK9-i budou dostupné (byť samozřejmě jen velmi omezeně pro nejrizikovější nemocné) v řádu několika měsíců od publikace tohoto článku.
- V posledním roce byly prezentovány a publikovány zásadní morbiditně mortalitní studie, které prokázaly skutečné, pozitivní KV výsledky PCSK9-i na desetitisícových souborech.
- Stejně tak byly prezentovány výsledky prokazující bezpečnost léčby MAB proti PCSK9, zejména fakt, že nebyl pozorován nárůst nově vzniklého DM a nebyly poškozeny neurokognitivní funkce.

Proč léčit LDL-C?

I když to může vypadat jako zbytečnost, stále je třeba zdůrazňovat význam LDL-C jako primárního cíle léčby v preventivní kardiologii. Už cholestyraminová studie publikovaná v roce 1984 prokázala nejen fakt, že snižování LDL-C je provázáno snížením výskytu KVO, ale především postavila a potvrdila hypotézu „čím níže, tím lépe“ (myšleno LDL-C).

I nefarmakologická léčba HLP má pozitivní KV výstupy. Studie POSCH (léčba HLP ileální

Obr. 1. Anti-PCSK9 MAB snižují LDL-C v plazmě



Chan JC, Piper DE, Cao Q, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106: 9820–9825

Obr. 2. Lék se aplikuje injektořem



by-passu – s výsledkem redukce LDL-C, ale především celkové mortality) nebo regrese aterosklerózy po léčbě LDL-aferézou jsou důkazem.

Byla to ale zejména léčba statiny, která potvrdila pozitivní vliv snižování LDL-C na KVO a dokonce i na celkovou mortalitu. To vše potvrdila už první statinová studie 4S. Výsledky statinových studií lze přehledně a impozantně demonstrovat na metaanalýze zahrnující výsledky u 170 000 osob zařazených do statinových studií. Ta prokazuje, že snížení LDL-C o každý 1 mmol/l vede ke snížení KVO o více než 20 %.

LDL hypotézu nověji potvrzují i výsledky studie IMPROVE IT s ezetimibem. V té byl potvrzen statisticky významný pokles KV příhod u nemoc-

ných po akutním koronárním syndromu. Léčbou bylo dosaženo hodnoty LDL-C 1,4 mmol/l!

LDL hypotéza již není hypotézou, považujeme ji za prokázanou a hovoříme dnes už o **LDL principu**.

Při této robustní evidenci pro prevenci KVO snižováním LDL-C se nelze divit snaze o vývoj nových, ještě účinnějších, hypolipidemik. V současné době pak není divu, že tento vývoj vedl k biologické léčbě.

Mechanismus účinku a první studie

Je zajímavé, že funkce PCSK9 byla popsána a studována v roce 2003 až 2005 a další pak už

Tab. 1. PCSK9-i metaanalýza – Lipinski et al. EHJ 2016

PCSK9-i	(n 13 086)
LDL-C	-57 %
TC	-36 %
Apo B	-46 %
PCSK9	-47 %
Lp/a/	-24 %

opravdu netrvalo dlouho. Už v roce 2009 začal program klinického ověřování a v roce 2015 FDA i EMA schválila PCSK9-i pro použití v klinické praxi. Následně se v některých zemích začalo PCSK9-i léčit. V řadě zemí (včetně ČR) však jednání o ceně, úhradě a preskripčních omezeních trvala nebo trvá stále delší dobu. Je ale třeba uvést, že ani v zemích, kde jsou tyto léky již dostupné, nedošlo k žádné „revoluci“ nahrazování statinů touto biologickou léčbou. PCSK9-i jsou indikovány pro nejtěžší a komplikované nemocné.

Mechanismus účinku PCSK9-i je znázorněn na obrázku 1.

PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9) je protein účastnící se intracelulární i extracelulární regulace exprese receptoru pro LDL cholesterol. Jednou z funkcí PCSK9 je tvorba komplexu PCSK9 s LDL receptorem a jeho internalizace v endozomu. Vazba PCSK9 na LDL receptor v buňce brání normálnímu průběhu recyklace receptoru a jeho zpětnému vystavení na plazmatické membráně. Komplex LDL receptor – PCSK9 je naopak intracelulárně přemístěn do lysosomu, kde podléhá degradaci. Počet LDL receptorů na povrchu buněk je tak snižován v závislosti na přítomnosti PCSK9.

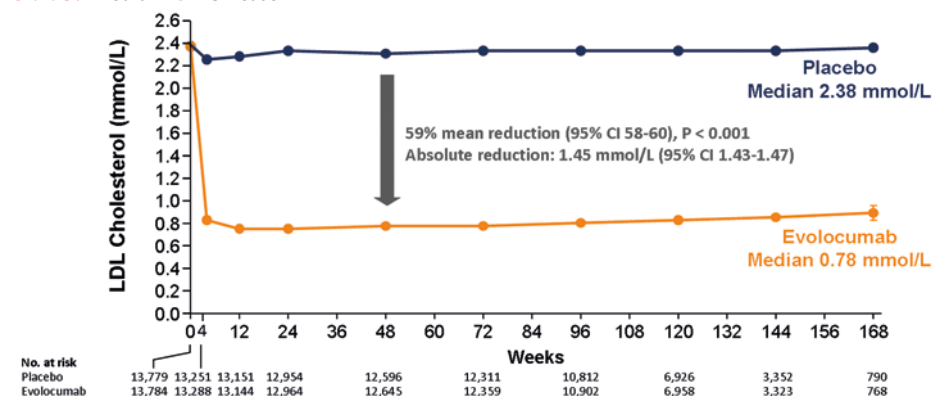
Protilátky proti PCSK9 prokázaly svou schopnost zvýšit expresi LDL receptoru a v konečném důsledku snížit hladiny LDL cholesterolu o desítky procent.

Funkci PCSK9 lze ovlivnit celou řadou způsobů, nicméně nejdále, až ke klinickému využití, se dostala zatím jen cesta využívající MAB.

PCSK9-i byly nejdříve ověřovány ve studiích na zvířatech, posléze na zdravých dobrovolnících a teprve pak u různých skupin nemocných:

- v kombinaci se statiny,
- v monoterapii,
- v kombinaci se statiny a ezetimibem,
- u nemocných se statinovou intolerancí,
- u nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH),
- v kontrolovaných klinických studiích, odpovídajících současným požadavkům medicíny založené na důkazech.

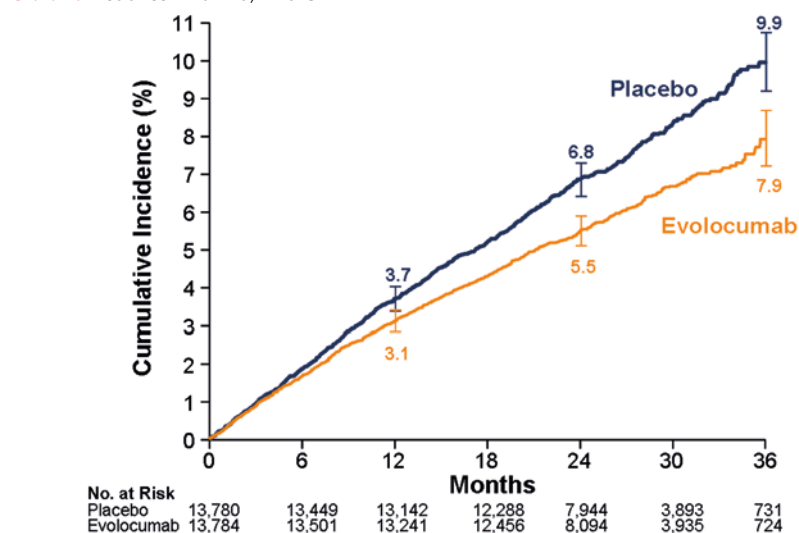
Obr. 3. Medián LDL-C v čase



LDL-C was significantly reduced in the evolocumab group (median: 0.78 mmol/L) including 42% who achieved levels ≤ 0.65 mmol/L vs < 0.1% in the placebo group

Data shown are median values with 95% confidence intervals in the two arms; ITT.
Sabatine MS, et al. NEJM. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

Obr. 4. Redukce KV úmrtí, IM a CMP



HR 0.80 (95% CI 0.73 to 0.88); $P < 0.001$

CV – Cardiovascular; MI – Myocardial infarction; HR – Hazard ratio
Sabatine MS, et al. NEJM. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

Protilátky proti PCSK9 prokázaly svou schopnost zvýšit expresi LDL receptoru a v konečném důsledku snížit hladiny LDL cholesterolu o desítky (50–60) procent. Pozitivně byly ovlivněny i další parametry lipidového metabolismu (tabulka 1).

V každém případě je třeba uvést, že výsledky byly v zásadě uniformní a prokazovaly vysokou účinnost, dobrou toleranci a bezpečnost.

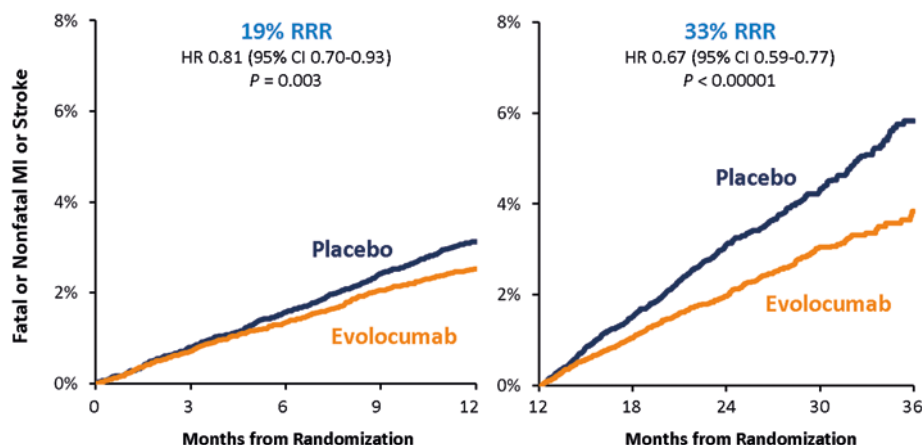
Evolocumab je plně humánní monoklonální imunoglobulin G2 s vysokou afinitou k LDL receptorové vazebné doméně pro PCSK9. Evolocumab se podává subkutánně a má nelineární farmakokinetiku, což znamená, že plazmatická koncentrace léčiva nestoupá spojitě v závislosti na dávce. Opakované dávky evolocu-

cumabu nad 140 mg aplikovaných jednou za 14 dnů ale již vykazují farmakokinetiku lineární s dosažením vrcholové koncentrace léčiva 72 hod. po podání.

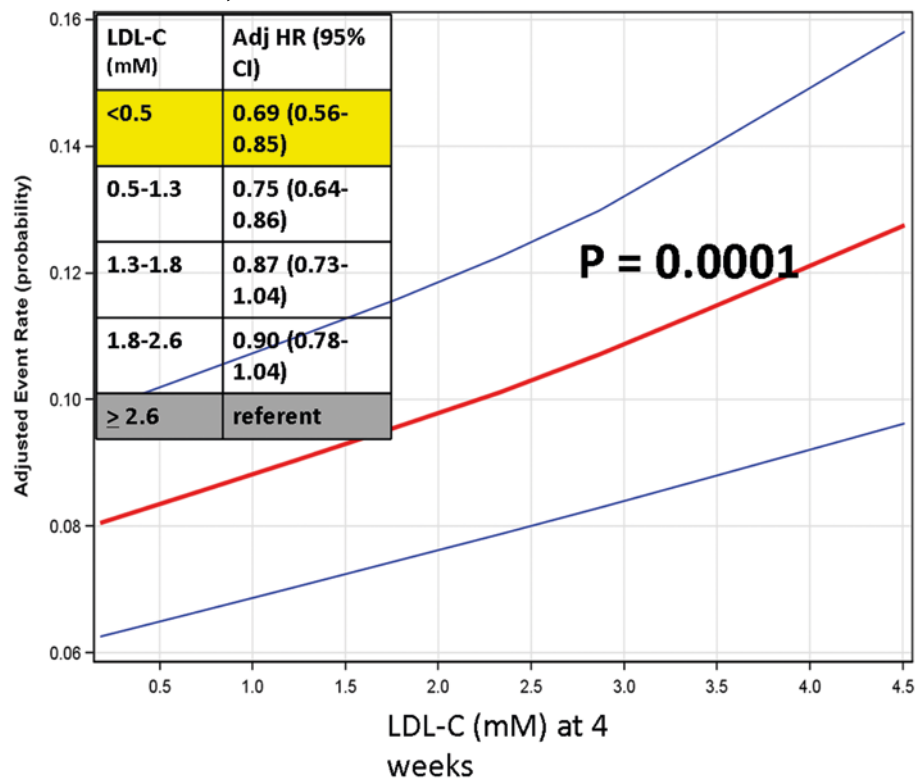
Evolocumab (podávaný subkutánně 1x za dva nebo čtyři týdny) je testován v dalším komplexním výzkumném programu s názvem PROFICIO. Můžeme říci, že klinické testování inhibitorů PCSK9 představuje největší výzkumný farmaceutický program v současné kardiologii.

Jedná se o komplexní výzkumné programy s mnoha souběžně probíhajícími a na sebe navazujícími studiemi.

První úkol pro návrh výzkumného programu testování evolocumabu (i ostatních PCSK9 inhibitorů) představovala definice populací pro

Obr. 5. Fatální či nefatální IM nebo CMP po 12 a po 36 měsících

Sabatine MS, et al. American College of Cardiology – 66th Annual Scientific Session Late-Breaking Clinical Trial. Washington, D.C. March 17, 2017.

Obr. 6. FOURIER: Quintily LDL-C a KV ±, IM a CMP- 31 %

Giugliano RP, ESC Congress 2017, Barcelona 8/28/2017

testování. Pozornost se zaměřila v první řadě na nemocné s FH, u nichž je potřeba dalšího prostředku ke snížení významně zvýšených hladin LDL C naléhavá. Evolocumab byl testován u heterozygotních nositelů FH ve studii RUTHEFORD a u homozygotů v projektu TESLA. Studie TAUSIG sledovala stejnou populaci nemocných, ale hodnotila význam přidání evolocumabu do léčby pacientů podstupujících lipoproteinovou aferézu. Další skupinou klinických studií jsou projekty hodnotící evolocumab u pacientů s hypercholesterolemií a vysokým kardiovaskulárním rizikem v monoterapii (MENDEL) nebo

kombinaci s dalšími hypolipidemiky (LAPLACE). Specifickou cílovou skupinu pro testování představují nemocní s intolerancí statinů, na které se zaměřily studie GAUSS 1 a GAUSS 2. Účinnost a bezpečnost v delším časovém horizontu jednoho roku sledovala studie DESCARTES. Autoři výzkumného programu předem plánovali vyhodnocení bezpečnostních a účinnostních parametrů ze sloučených databází vybraných studií, které bylo publikováno pod akronymem OSLER (I a II). Jistě ale největší očekávání vzbuzuje výsledek dlouhodobé studie FOURIER sledující výskyt kardiovaskulárních příhod u vysoce

rizikové populace. Zajímavým projektem byla také studie GLAGOV, která ověřovala možnost ovlivnění intrakoronární aterosklerózy zjišťované intrakoronárním ultrazvukem.

Studie GLAGOV a FOURIER

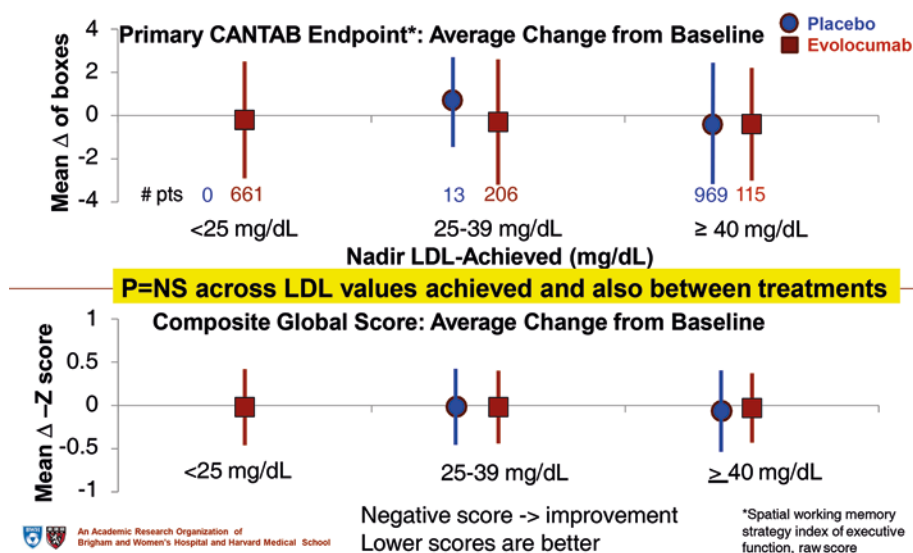
První studií, která se přímo dotýkala ovlivnění koronární aterosklerózy, byla studie GLAGOV. Celkem 968 nemocných s manifestní ICHS bylo léčeno po dobu 72 týdnů evolocumabem a byl proveden intrakoronární ultrazvuk na počátku a na konci studie. Výsledkem bylo snížení objemu aterosklerotického plátu. Někdo může namítat, že regrese plátu byla menší, než by se očekávalo při masivním snížení LDL-C. Vysvětlení je v kratší době podávání a částečně i v designu studie (vyšetřovány byly i poměrně minimální léze, kde regresi téměř nebylo možno prokazovat vůbec žádné změny). I když byly výsledky statisticky významné, autoři doporučovali jistou zdrženlivost při interpretaci výsledků a nezbytnost výsledků velké morbiditně mortalitní studie.

Touto studií pak byla studie FOURIER. Řekněme rovnou, že tato studie jednoznačně se statistickou významností potvrdila předchozí výsledky a přidala i další jednoznačnou evidenci.

Studie FOURIER byla prezentována na sjezdu American College of Cardiology a prakticky současně publikována v NEJM. Její výsledky jsou stále velmi často diskutovány. Jedná se skutečně o „megastudii“, do které bylo zařazeno více než 27 500 nemocných s prokázaným KVO, kteří byli léčeni statiny a navzdory maximální tolerované hypolipidemické léčbě měli LDL-C nad 1,8 mmol/l, případně non HDL-C nad 2,6 mmol/l. Reálný LDL-C na počátku léčby byl 2,38, celkových pak 4,34, HDL-C 1,14 a TG 1,51 mmol/l. Uvedením těchto čísel chci demonstrovat, jak poměrně málo rizikový byl lipidový profil celého souboru. (I když samozřejmě by nemocní v sekundární prevenci měli dosahovat hodnot ještě nižších.)

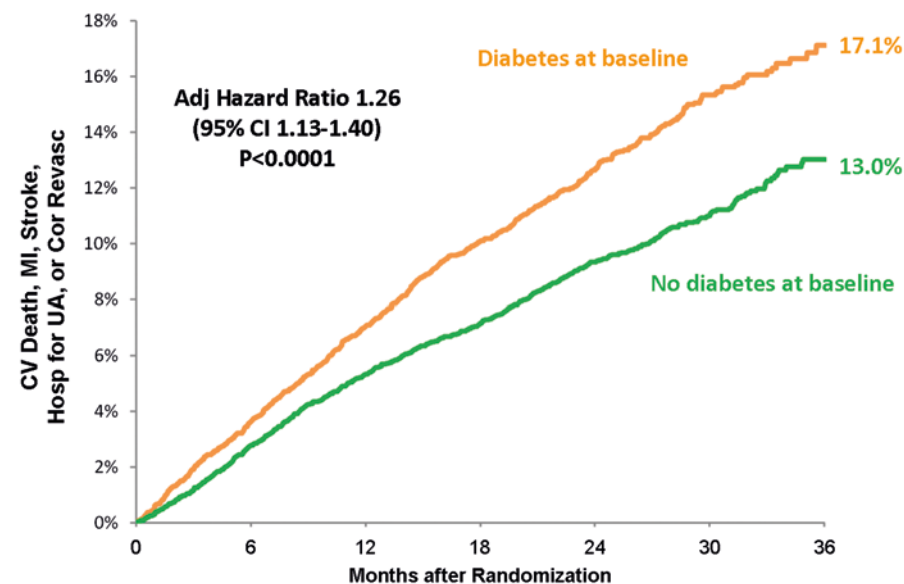
Pacienti měli současně další významný kardiovaskulární rizikový faktor. Užívali maximální tolerovanou statinovou (+ ezetimib) hypolipidemickou léčbu v kombinaci s evolocumabem nebo s placebem. Je třeba zmínit, že vysoce intenzivní léčbu statiny mělo 69 % nemocných, 30–31 % mělo střední dávku statinu a jen minimum nízkodávkovaného statinu. Naproti vyvíjející léčbě statiny trochu překvapuje velmi nízké využití ezetimibu pouze u 5 % nemocných.

Obr. 7. Vyšetření paměti u různých (dosazených) koncentrací LDL-C



*Spatial working memory strategy index of executive function, raw score

Obr. 8. Risk of Primary Endpoint with Diabetes



Analyses in placebo arm and adj for age, sex, BMI, race, region, history of MI, stroke, PAD, HTN, smoking, HF, eGFR, lipids, statin

Samozřejmě, že byla pravidelně monitorována i bezpečnost podávání a tolerance léčby (přeci jen si připomeňme, že evolocumab je podáván parenterálně – v intervalu dvou a čtyř týdnů). Součástí sledování bezpečnosti byla i studie Ebbinghaus, která se zaměřila na sledování neurokognitivních funkcí (viz níže).

Výsledky studie Fourier byly již publikovány a opakovaně prezentovány a nebudu zacházet do detailů. Lze je ale shrnout jako výsledky jednoznačně pozitivní. Nikoho asi nepřekvapí, že došlo k výraznému, samozřejmě statisticky (což je pochopitelné, při téměř třech desítkách tisíc zařazených osob) i klinicky významnému poklesu LDL-C o téměř 60 % (obrázek 3). Snížení LDL-C nastupuje velmi rychle a je v čase kon-

stantní, nedochází k žádnému „rebound fenomenu“. Jistě nemáme data z mnoha desítek let podávání a nabízí se teoretické problémy vzniku protilátek proti protilátce.... Tento faktor se však uplatňuje obvykle poměrně brzy (příkladem budiž boccocizumab ze skupiny PCSK9-inhibitorů, který byl právě pro pokles účinnosti v čase stažen z dalšího klinického vývoje) a z tohoto hlediska jsou data pro evolocumab velmi pozitivní.

Za podstatný fakt z hlediska redukce LDL-C a dosahování cílových hodnot. Těch dosáhlo 87 % nemocných léčených evolocumabem a jen 18 % pacientů na „standardní“ léčbě. Za cílovou hodnotu byla samozřejmě považována hodnota 1,8 mmol/l.

Z klinického hlediska byl však nejvíce očekávan dopad na KVO. Shrňme si výsledky. Primární cílový ukazatel (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a nutnost revaskularizace) se snížil o 15 %. Sekundární cílový ukazatel (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) byl redukován o 20 % (obrázek 4). Samozřejmě, že oba výsledky byly statisticky významné. Léčba byla dobře tolerována a byla prakticky bez nežádoucích účinků.

Léčba evolocumabem vedla ke statisticky a klinicky významné redukci kardiovaskulárních příhod. To, že nebylo dosaženo výsledků historických studií se statiny (např. přelomové studii „4S“) není těžké vysvětlit. V 90. letech byla populace nesrovnatelně rizikovější a nebyla zdaleka tak dobře předléčena (nebo proléčena?). Jednalo se také o aktivní léčbu versus placebo. Vstupní hodnoty LDL-C ve studii „4S“ byly prakticky dvojnásobné, ve srovnání s populací studie FOURIER (4,7 proti 2,38 mmol/l).

V porovnání je ale asi vůbec nejvýznamnějším faktorem čas. Délka sledování nemocných ve studii FOURIER byla jen něco přes dva roky. Medián sledování byl 2,2 roku. Velké statinové studie trvaly většinou okolo šesti let a po dvou letech sice již byly patrné pozitivní trendy, nicméně výsledky byly zásadně vzdáleny od výsledku na konci studie. Ano, ve studii 4S došlo ke snížení KV úmrtí a IM o 34 %, ale po šesti letech. Samozřejmě, že ve studii FOURIER byl sledován také účinek léčby v čase. U pacientů, kteří byli ve studii 36 měsíců, byl prokázán pokles infarktů myokardu a cévních mozkových příhod o 33 %. Ve srovnání s tím byl pokles po jednom roce o 19 % opravdu významně nižší (obrázek 5). Pro skeptiky, kteří nepovažují výsledky studie FOURIER za tak převratné, jak se očekávalo, bych si dovolil jedno „nekorektní“ srovnání. Víme, že opravdu nelze srovnávat studie, které nejsou head to head. Na druhé straně je ale možné srovnávat jejich interpretaci a využití výsledků v klinické praxi. Když ve studii IMPROVE IT je pokles KV příhod o 6,4 % za osm let považován za statisticky i klinicky významný, asi se nemůžeme pozastavovat nad „jen průměrným“ poklesem KV příhod o 15 nebo 20 % ve studii FOURIER za 2,2 roku. To není vůbec nic proti ezetimibu a ani proti výsledku IMPROVE IT.

Obě tyto studie pak prokázaly, že snižování LDL-C dokonce pod současné cílové hodnoty

přináší další profit. Po rozdělení nemocných do skupin podle dosaženého LDL-C se ukázalo, že vůbec nejvíce profitovali z léčby pacienti, kteří dosáhli hodnoty 0,5 mmol/l LDL-C a nižší. Pokles byl proti skupině nemocných s cílovým LDL-C 2,6 a vyšším dokonce 31 %, jak je znázorněno na obrázku 4.

Měli bychom si také uvědomit, že v současné době je považován za pozitivní výsledek dosažení „non-inferiority“ nové léčby v porovnání s léčbou standardní. Nová léčba pak obvykle přináší určité nové benefity, jako jsou bezpečnost, snadnější podávání a podobně. To vše nabízí léčba evolocumabem rovněž. Například: I když je problém statinové myopatie podle mého názoru v současnosti nadhodnocován (hlavně v laických médiích), jistě je možno uvést i pozitivní výsledky s evolocumabem u nemocných, kteří netolerují statiny. Ale opravdu hlavní a zásadní je redukce KV příhod po krátké době podávání.

Jestliže chceme hledat příčiny toho, že se někteří kolegové stále ptají, zda je studie FOURIER opravdu tak velkým přínosem, musíme hledat příčinu i sami u sebe. Upřímně řečeno, někteří z nás, pravděpodobně pod vlivem opravdu mimořádných účinků PCSK9 inhibitorů, očekávali spíše zázrak než „pouze“ velmi pozitivní výsledek. A přišel „jen“ ten vysoce pozitivní výsledek.

Další analýzy, účinnost i bezpečnost

Studie FOURIER a další studie programu PROFICIO přinesly obrovské objemy dat, které je možno dále analyzovat. Asi nejdříve je třeba se zmínit o studii Ebbsinghaus. Důvodem k vyšetřování neurokognitivních funkcí byla obava, že snižování cholesterolu k (relativně) extrémně nízkým hodnotám povede ke zhoršení neuro-psychických funkcí. Částečně byly indikací k vyšetřování neurokognitivních funkcí i (nikdy skutečně „evidence based“ nedoložené) jednotlivé kazuistiky stavů zmatenosti a poruch paměti po léčbě statiny.

Evolocumab byl z hlediska neurokognitivních funkcí ověřován v řadě studií, nicméně na-

prsto jednoznačnou odpověď přinesla studie Ebbsinghaus. Ta byla podstudii studie FOURIER. Do studie Ebbsinghaus byly zařazeny asi dva tisíce nemocných. Ti byli podrobeni podrobnému vyšetření paměti a dalších neuropsychických funkcí. Vyšetřování byli na počátku a konci studie pomocí baterie standardních testů, vyšetření bylo prováděno na tabletech, v centrech, která prováděla studii. Z celé řady diapositivů prezentovaných v „hot lines“ na sjezdu ACC dokumentuje výsledek nejlépe obrázek 5. Je vidět, že prakticky nedošlo k žádné změně neurokognitivních funkcí ani po placebo, ani po evolocumabu. Zajímavé je i to, že žádné změny nebyly pozorovány ani u nejnižších dosažených hodnot LDL-C pod 0,65 mmol/l.

Z hlediska posuzování účinnosti a také indikace k léčbě je důležité zmínit subanalýzu u nemocných s periferní aterosklerózou. Výsledky byly příznivé prakticky ze všech sledovaných hledisek. Přesto je třeba vyzdvihnout redukci velkých příhod na periferních tepnách u nemocných, kteří neprodělali IM ani CMP (a indikací zařazení do studie byla tedy periferní ateroskleróza) o neuvěřitelných 58 %. Skupina nemocných s periferní aterosklerózou (klaukace a ABI pod 0,86, nebo revaskularizace) přitom byla relativně velká, zahrnovala 3 642 osob.

Evolocumab u DM

Na vztahy léčby evolocumabem k diabetes mellitus můžeme nahlížet dvojím zorným úhlem:

- Způsobuje evolocumab (nebo PCSK9-i obecně) manifestaci či nový vznik DM tak, jak je to popisováno u statinů?
- Jaké jsou výsledky léčby evolocumabem u pacientů, kteří již DM mají?

Ve studii FOURIER bylo zastoupení nemocných s poruchou metabolismu glycidů skutečně velké. Diabetiků bylo více než 11 tisíc, dále bylo více než 10 tisíc osob s prediabetem a pouze 6 200 zařazených osob bylo „čistých nediabetiků“. Než zodpovíme výše uvedené otázky, měli bychom zmínit jeden velmi důležitý fakt.

Pacienti s DM měli výrazně vyšší riziko než nediabetici (obrázek 6), což se projevilo výrazně vyšší manifestací příhod v rámci celé studie.

Když pak odpovíme na výše položené otázky, můžeme konstatovat, že:

- léčba evolocumabem nevede k nové manifestaci DM
- u nemocných s DM, léčených evolocumabem, dochází k redukci KVR stejně jako u nemocných bez DM; s ohledem na vyšší KV riziko u nemocných s DM je absolutní redukce rizika větší než u nediabetiků

Praktická poznámka

Z praktického hlediska je třeba zmínit (vědecky sice banální, pro pacienty však velmi důležitý fakt), že PCSK9-i se aplikují subkutánně, 1x za dva týdny nebo 1x za měsíc a že lék si aplikuje nemocný sám injektohem (obrázek 2). Nemocní tolerují tuto aplikaci velmi dobře a dokonce si ze zkušeností z klinických studií troufám říci, že mnozí by tuto aplikaci preferovali před perorální léčbou.

Závěr

V současné době již můžeme jednoznačně konstatovat, na základě důkazů odpovídajících požadavkům „Evidence based medicine“, že léčba evolocumabem je účinná, bezpečná a dobře tolerovaná. Limitací léčby je tedy především ekonomická náročnost. Je tedy třeba především využít možností maximální hypolipidemické léčby standardní, tedy vysoké dávky statinu v kombinaci s ezetimibem jako prvního kroku léčby. Na druhé straně je potřeba uvést, že ekonomická náročnost léčby, která již vstoupila na náš trh jako léčba centrová, je pravděpodobně (dohody mezi výrobci a pojišťovnami nejsou veřejné) diametrálně odlišná od některých údajů ze zahraničí. Rozhodně se nepohybujeme v řádu stovek tisíc ale desítek tisíc Kč za roční léčbu. A to je již suma srovnatelná s mnoha dalšími farmaky, která mají mnohdy významně méně důkazů.

Práce byla podpořena grantovými projekty: AZV 15–28876A, AZV 15–28277A, IAS – Pfizer IGLC Grant.

LITERATURA

1. Cohen CJ, Boerwinkle E, Mosley TH, et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272.
2. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50(Suppl): S172–S177.
3. Nicholls SJ, Puri R, Andreson T, et al. Effect of evolocu-

mab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(22): 2373–2384.

4. Češka R, et al. Familiární hypercholesterolémie, TRITON, Praha 2015.

5. Cannon CHP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. For the IMPROVE-IT Investigators: Ezetimibe Added to Statin Thera-

py after Acute Coronary Syndromes, *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.

6. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of monoclonal antibody to PCSK9 on plasma LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108–1118.

7. Sahebkar A, Watts GF. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute

coronary syndromes. Clin Ther 2013; 35: 1082–1098.

8. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. Am Heart J 2016; 173: 94–101.

9. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010; 375: 735–742.

10. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. JAMA 2011; 305: 2556–2564.

11. Besseling J, Kastelein JJ, Defesche JC, Hutten BA, Hooghiemstra GK. Association between familial hypercholesterolemia and prevalence of type 2 diabetes mellitus. JAMA 2015; 313: 1029–1036.

12. Swerdlow DI, Preiss D, Kuchenbaecker KB, et al. HMG-coenzyme A reductase inhibition, type 2 diabetes, and body-weight: evidence from genetic analysis and randomised trials. Lancet 2015; 385: 351–361.

13. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease.

N Engl J Med 2017; 376: 1713–1722.

14. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease—executive summary. Endocr Pract 2017; 23: 479–497.

15. Ridker PM, Revkin J, Amarencu P, et al. for the SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. N Engl J Med 2017; 376: 1527–1539.

16. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; published online Aug 28. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0).

17. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and risk of cardiovascular disease and diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 2144–2153.

18. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 97–105.

19. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association between low-density lipoprotein cholesterol-lowering genetic variants and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. JAMA 2016; 316: 1383–1391.

20. White J, Swerdlow DI, Preiss D, et al. Association of lipid fractions with risks for coronary artery disease and diabetes. JAMA Cardiol 2016; 1: 692–699.

21. Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2011; 57: 1535–1545.

22. Koren MJ, Sabatine MS, Giugliano RP, et al. Long-term low-density lipoprotein cholesterol-lowering efficacy, persistence, and safety of evolocumab in treatment of hypercholesterolemia: results up to 4 years from the open-label OSLER-1 extension study. JAMA Cardiol 2017; 2: 598–607.

23. Blom DJ, Koren MJ, Roth E, et al. Evaluation of the efficacy, safety and glycaemic effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolaemic patients stratified by glycaemic status and metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab 2017; 19: 98–107.