proLékaře.cz | 25.11.2026

Nové poznatky o liečbe alirokumabom zo spoločnej konferencie American College of Cardiology a World Congress of Cardiology 2020

New findings about alirocumab therapy from the common conference of the American College of Cardiology and the World Congress of Cardiology 2020

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

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 17. 4. 2020

Tohtoročná spoločná konferencia American College of Cardiology 2020 (ACC.20) a World Congress of Cardiology (WCC) sa vzhľadom na pandémiu COVID-19 konala virtuálne formou on-line prezentácií a posterov.

PREZENTÁCIE

V sekcii **Late Breaking Clinical Trials** boli prof. Blomom z University of Cape Town (Južná Afrika) prezentované výsledky štúdie ODYSSEY HoFH, ktorá testovala liečbu alirokumabom pri homozygótnej familiárnej hypercholesterolémii.

Blom D, Harada-Shiba M, Rubba P et al. Alirocumab efficacy and safety in adults with homozygous familiar hypercholesterolemia (ODYSSEY HoFH) [1]

Charakteristika štúdie

Študijná populácia: Pacienti s homozygótnou familiárnou hypercholesterolémiou starší ako 18 rokov, ktorí nedosiahli hodnoty LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l pri predchádzajúcej liečbe statínmi, ezetimibom, lomitapidom alebo aferézou LDL a rozličnými kombináciami týchto intervencií.

Intervencia: Alirokumab v dávke 150 mg každé 2 týždne subkutánne alebo placebo pridané k predchádzajúcej hypolipidemickej liečbe.

Počet pacientov: 45 alirokumab/24 placebo (randomizácia 2 : 1).

Trvanie štúdie: 12 týždňov dvojito oslepená, 12-týždňové otvorené pokračovanie.

Primárny výsledok: Percentuálna zmena hladiny LDL-cholesterolu v porovnaní s placebom voči bazálnej hladine po 12 týždňoch liečby.

Najdôležitejšie výsledky štúdie

výsledok	pokles voči bazálnej hladine	rozdiel voči placebu	p
LDL-cholesterol	-26,9 %	-35,6 %	< 0,0001
celkový cholesterol	-19,8 %	-29,8 %	< 0,0001
non-HDL-cholesterol	-24,8 %	-32,9 %	< 0,0001
apoB	-22,5 %	-29,8 %	< 0,0001
lipoprotein (a)	-19,6 %	-28,4 %	< 0,0001

Komentár

Inhibítory proproteín konvertázy subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9i) alirokumab, evolokumab sú monoklonálne protilátky uvedené do klinickej praxe v posledných 5 rokoch. Inhibícia tohto dôležitého enzýmu v metabolizme cholesterolu vedie k zvýšenej recyklácii LDL-receptorov v pečeňových bunkách, následne k zvýšenému vychytávaniu častíc LDL, a tým k výraznému zníženiu hladín LDL-cholesterolu (LDL-C) a iných aterogénnych lipidov ako non-HDL-cholesterol (non-HDL-C) a apolipoproteín B (apoB).

Už niekoľko rokov prebieha program klinického skúšania alirokumabu pod názvom ODYSSEY. V rámci tohto programu najdôležitejšou pre klinickú prax bola štúdia kardiovaskulárnej prevencie ODYSSEY OUTCOMES [2]. Do nej boli zaradení pacienti po prekonaní akútneho koronárneho syndrómu, ktorí nedosahovali cieľové hodnoty LDL-C, non-HDL-C alebo apoB. Podávanie alirokumabu viedlo v porovnaní s placebom k signifikantnému zníženiu incidencie primárneho kompozitného kardiovaskulárneho výsledku o 15 %, nefatálneho infarktu myokardu o 14 % a cievnych mozgových príhod o 27 % [2]. Podobné výsledky boli pozorované v inej štúdii sekundárnej prevencie s evolokumabom, ktorá je známa pod názvom

proLékaře.cz | 25.11.2026

FOURIER [3]. Je potrebné podotknúť, že do týchto štúdií boli zaraďovaní pacienti bez ohľadu na prítomnosť a typ genetickej poruchy spojenej s vyššími ako cieľovými hladinami LDL-C.

Do jednej z prvých publikovaných štúdií programu ODYSSEY (ODYSSEY FH I a II) boli zaradení pacienti s heterozygótnou formou familiárnej hypercholesterolémie (HeFH), u ktorých neboli dosiahnuté cieľové hladiny LDL-C napriek liečbe statínmi alebo kombináciou statín a ezetimib. V štúdii ODYSSEY FH I bol pozorovaný pokles LDL-C z priemernej bazálnej hladiny 3,7 mmol/l na 1,8 mmol/l, teda v priemere o 1,9 mmol/l. V porovnaní so skupinou užívajúcou placebo bola na konci štúdie hladina LDL-C nižšia o 58 % [4].

ODYSSEY HoFH je jedna z prvých štúdií vykonaných v extrémne rizikovej skupine jedincov s homozygótnou familiárnou hypercholesterolémiou (HoFH). Jej výsledky boli zverejnené on-line v rámci kongresu ACC.20/WCC [1], ktorý tohto roku prebiehal virtuálnou formou vzhľadom na pandémiu COVID-19. O rizikovosti pacientov zaradených do štúdie svedčia bazálne hladiny LDL-C na začiatku štúdie, ktoré dosahovali napriek predchádzajúcej maximálne možnej liečbe vrátane vysokodávkovaných statínov a aferézy LDL hodnôt až 7,6 mmol/l v skupine liečenej alirokumabom a 6,9 mmol/l v skupine, ktorá užívala placebo. Pacienti liečení arilokumabom dosiahli v porovnaní s jedincami užívajúcimi placebo vyššiu redukciu LDL-C v priemere o 1,9 mmol/l [1].

Porovnanie efektu alirokumabu u jedincov s HeFH a HoFH ukazuje, že v obidvoch skupinách došlo k podobnej absolútnej redukcii hladiny LDL-C približne o 2 mmol/l. Relatívne zníženie hladiny LDL-C bolo nižšie u jedincov s HoFH [1] v porovnaní s jedincami s HeFH [4]. To súvisí veľmi pravdepodobne so závažnosťou genetického defektu. Kým pri HeFH je jeden z páru génov funkčný, pri HoFH kombinácia dvoch afunkčných mutácií pravdepodobne znižuje odpoveď na akýkoľvek typ liečby. Do štúdie boli zaradení jedinci s mutáciami 5 génov najčastejšie zodpovedných za rozvoj HoFH a HeFH: gény kódujúce LDL-receptor (*LDLR*), apoB (*APOB*), PCSK9 (*PCSK9*) a LDL-receptor adaptér proteín 1 (*LDLRAP1*). Predbežná analýza ukázala určité rozdiely v účinku alirokumabu v závislosti od typu mutácie, ale na väčšiu personalizáciu liečby u jedincov s HeFH aj s HoFH je potrebné vykonať farmakogenetické štúdie s vyšším počtom pacientov.

POSTERY

V tejto sekcii bolo prezentovaných 6 posterov vo vzťahu k účinku a bezpečnosti alirokumabu.

Gaudet D, López-Sendón JL, Averna M et al. Efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in patients with or without familial hypercholesterolemia [5]

Gaudet et al referovali výsledky štúdie **ODDYSSEY APPRISE** (fáza IIIb), v ktorej bol porovnávaný efekt alirokumabu u vysoko rizikových pacientov s hypercholesterolémiou, ktorí neboli adekvátne kontrolovaní predchádzajúcou hypolipidemickou liečbou. Do štúdie bolo zaradených 636 pacientov s HeFH a 358 jedincov bez FH (non-FH). Pacienti dostávali alirokumab v dávke 75 mg alebo 150 mg každé 2 týždne, pričom dávka bola titrovaná podľa úsudku lekára. Trvanie liečby bolo 12–30 týždňov v rámci „real life setting“ (bežnej klinickej praxe).

Pacienti s HeFH boli mladší ako pacienti non-FH (priemerný vek 54 vs 62 rokov) a boli medzi nimi častejšie zastúpené ženy (42 % vs 27 %), častejšie užívali statíny aj ezetimib a mali vyššie bazálne hladiny LDL-C (5,1 vs 4,1 mmol/l). Po 12 týždňoch liečby bolo pozorované podobné zníženie hladiny LDL-C v oboch skupinách: 53,5 % pri HeFH a 57,6 % pri non-FH. Najčastejšími vedľajšími účinkami liečby boli nazofaryngitída a myalgie (približne 7 % v oboch skupinách) [5].

Daniels SR, Caprio S, Chaudhari U et al. The efficacy and safety of alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [6]

Ďalšou štúdiou, ktorá sledovala efekt alirokumabu v špecifickej populácii detí vo veku 8–17 rokov, bola štúdia fázy IIb **ODYSSEY KIDS**. Do štúdie bolo zaradených 42 detí s HeFH a hodnotami LDL-C > 3,36 mmol/l napriek predchádzajúcej liečbe statínmi a inými hypolipidemikami. Boli porovnávané 4 dávkovacie schémy: 30 alebo 50 mg Q2W; 40 alebo 75 mg Q2W; 75 alebo 150 mg Q4W; 150 nebo 300 mg Q4W, pričom nižšia dávka bola podávaná deťom s hmotnosťou < 50 kg a pri hmotnosti > 50 kg bola aplikovaná vyššia dávka. Po 8 týždňoch liečby viedli vyššie dávky alirokumabu k podobnému poklesu ako u dospelých, či už boli podávané v 2-týždňových (o 46 %, z priemerných 4,1 na 2,2 mmol/l), alebo 4-týždňových intervaloch (o 45 %, zo 4,9 na 2,9 mmol/l). Počas liečby sa u 1 pacienta rozvinul diabetes 1. typu a u ďalšieho nešpecifikovaný diabetes, ale investigátori to nedávali do súvislosti s užívanou liečbou [6].

Bittner V, McGinnis J, Schwartz GG et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes in women after an acute coronary syndrome [7]

Spolu 4 postery prezentovali post-hoc analýzy zo štúdie kardiovaskulárnej prevencie **ODYSSEY OUTCOMES** [2]. Bittner et al ukázali analýzou interakcií medzi liečbou a pohlavím pacientov, že efekt alirokumabu bol podobný u žien ako u mužov, a to ako vo vzťahu k primárnemu kompozitnému ukazovateľu štúdie (úmrtie na ICHS, nefatálny infarkt myokardu, fatálna a nefatálna mozgová porážka alebo nestabilná angina pectoris vyžadujúca hospitalizáciu), tak aj vo vzťahu k jednotlivým zložkám primárneho výsledku a celkovej mortalite [7].

Szarek M, Valgimigli M, Zeiher A et al. Effect of alirocumab on first and total revascularizations in patients with recent acute coronary syndrome [8]

Szarek et al. porovnávali efekt liečby alirokumabom v štúdii **ODYSSEY OUTCOMES** [2] na prvú koronárnu revaskulari-

proLékaře.cz | 25.11.2026

záciu a celkový počet potrebných revaskularizácii. V porovnaní s placebo znížila liečba alirokumabom ako potrebu prvých revaskularizácií (HR 0,88; 95% CI 0,80–0,97; p = 0,01), tak aj potrebu celkového počtu revaskularizácií (HR 0,87; 95% CI 0,78–0,97; p = 0,008). V 1. roku štúdie potreba prvej revaskularizácie nebola signifikantne znížená, ale po 1. roku sa efekt liečby alirokumabom na potrebu prvej revaskularizácie stal signifikantným (HR 0,80; 95% CI 0,69–0,92; p = 0,002) [8].

Hagstrom E, Steg PG, Szarek M et al. Apolipoprotein B, PCSK9 inhibition with alirocumab, and ischemic cardiovascular events after acute coronary syndrome [9]

ApoB je dôležitým markerom aterogénneho rizika, keďže reflektuje počet všetkých lipidových častíc (VLDL, IDL a LDL). Preto ho niektorí experti považujú za lepší marker rizika ako LDL-C. Hagstrom et al v sekundárnej analýze štúdie **ODYSSEY OUTCOMES** [2] sledovali, či prínos liečby alirokumabom závisel od bazálnej hladiny apoB. U pacientov s bazálnymi hladinami apoB < 0,75 g/l bolo pozorované zníženie absolútneho rizika primárneho kompozitného výsledku o 0,8 %. U pacientov s hladinami apoB v rozmedzí 0,75–0,90 g/l bolo zníženie absolútneho rizika 1,3 %. U pacientov s najvyššími bazálnymi hladinami apoB > 0,9 g/l bolo pozorované zníženie absolútneho rizika pri liečbe alirokumabom v porovnaní s placebom o 2,7 %, čomu zodpovedalo zníženie relatívneho rizika o 20 % (HR 0,80; 95 % CI 0,69–0,92), čo potvrdilo hypotézu, že liečba bola najprínosnejšia u chorých s najvyššími bazálnymi hladinami apoB [9].

Landmesser U, McGinniss J, Steg PG et al. Achievement of new European dyslipidemia-guideline low-density lipoprotein cholesterol treatment goals after acute coronary syndrome [10]

Na základe výsledkov štúdií s evolokumabom (FOURIER) [3] a alirokumabom (ODYSSEY OUTCOMES) [2] odporučili Európska kardiologická spoločnosť (ESC) a Európska spoločnosť pre aterosklerózu (EAS) cieľové hodnoty LDL-C < 1,4 mmol/l pre pacientov vo veľmi vysokom riziku, a dokonca < 1,0 mmol/l pre tých, u ktorých boli pozorované rekurentné kardiovaskulárne príhody v priebehu dvoch rokov. Landmesser et al analyzovali, aký podiel pacientov v štúdii **ODYSSEY OUTCOMES** [2] dosiahol tieto cieľové hladiny. Na začiatku štúdie 89 % užívalo vysoko dávkované statíny a 3 % užívali ezetimib, pričom medián bazálnych hladín LDL-C bol 2,3 mmol/l. Pri liečbe alirokumabom až 95 % dosiahlo hodnoty LDL-C < 1,4 mmol/l v porovnaní so 17 % v placebovom ramene. Kým v placebovom ramene dosiahli hodnoty LDL-C < 1,0 mmol/l iba 4 % pacientov, u pacientov liečených alirokumabom boli namerané tieto hodnoty v priebehu štúdie až u 84 % chorých [10].

Literatúra

1. Blom D, Harada-Shiba M, Rubba P et al. Alirocumab efficacy and safety in adults with homozygous familiar hypercholesterolemia (ODYSSEY HoFH). Presentation ACC 2020. Dostupné z WWW: <https://www.tctmd.com/slide/alirocumab-efficacy-and-safety-adults-homozygous-familial-hypercholesterolemia-odyssey-hofh>.

2. 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>.

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

4. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. Eur Heart J 2015; 36(43): 2996–3003. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv370>.

5. Gaudet D, López-Sendón JL, Averna M et al. Efficacy and safety of alirocumab in a real-life setting in patients with or without familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY APPRISE Study. J Am Coll Cardiol 2020; 75(11 Suppl 1): 1958. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0735–1097(20)32585–7>.

6. Daniels SR, Caprio S, Chaudhari U et al. The efficacy and safety of alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: ODYSSEY KIDS. J Am Coll Cardiol 2020; 75(11 Suppl 1): 1860. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0735–1097(20)32487–6>.

7. Bittner V, McGinnis J, Schwartz GG et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes in women after an acute coronary syndrome: An ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. J Am Coll Cardiol 2020; 75(11 Suppl 1): 1854. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0735–1097(20)32481–5>.

8. Szarek M, Valgimigli M, Zeiher A et al. Effect of alirocumab on first and total revascularizations in patients with recent acute coronary syndrome in the ODYSSEY OUTCOMES trial. J Am Coll Cardiol 2020; 75(11 Suppl 1): 157. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0735–1097(20)30784–1>.

9. Hagstrom E, Steg PG, Szarek M et al. Apolipoprotein B, PCSK9 inhibition with alirocumab, and ischemic cardiovascular events after acute coronary syndrome: Insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. J Am Coll Cardiol 2020; 75(11): 75. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0735–1097(20)30702–6>.

10. Landmesser U, McGinniss J, Steg PG et al. Achievement of new European dyslipidemia-guideline low-density lipoprotein cholesterol treatment goals after acute coronary syndrome: Insights from ODYSSEY OUTCOMES. J Am Coll Cardiol 2020; 75(11 Suppl 1): 1978. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0735–1097(20)32605-X>.