

Čo nám hovorí klinická štúdia GLAGOV?

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré mesto, Bratislava, Slovenská republika

Súhrn

Ak chceme priaznivo ovplyvniť kardiovaskulárne aterosklerotické ochorenie, tak je potrebné významne redukovať sérové hladiny LDL-cholesterolu. PCSK9 inhibítory dokážu významne redukovať hladiny LDL-cholesterolu a podávajú sa spolu so statínmi. Zaujíma nás však, či sa to prejaví v ovplyvnení koronárnej aterosklerózy. Štúdia GLAGOV je multicentrickou, dvojito-zaslepenou a placebom kontrolovanou štúdiou, ktorá sledovala vplyv liečby evolokumabom (PCSK9i) spolu so statínom v období 76 týždňov na stav koronárnej aterosklerózy u chorých s ischemickou chorobou srdca, a v porovnaní s liečbou len statínmi. U 968 pacientov priemerného veku 60 rokov došlo k významnej redukcii sérového LDL-cholesterolu (z úrovne 2,39 mmol/l na 0,95 mmol/l) v ramene kombinovanej liečby, a to viedlo k významnej redukcii percenta aterómového volumu v koronárnej artérii o 0,95 % (v ramene liečby len statínom percento aterómového volumu narástlo o 0,05 %). Liečba bola bezpečná. Takže evolokumab vie prídatočnou redukciou sérovej hladiny LDL-cholesterolu priaznivo ovplyvniť (redukovať) koronárnu aterosklerózu.

Kľúčové slová: evolokumab – regresia koronárnej aterosklerózy – sérový LDL-cholesterol

What has the GLAGOV clinical study shown?

Summary

If we want to favorably influence the cardiovascular atherosclerotic disease, it is necessary to significantly lower LDL-C blood levels. PCSK9 inhibitors can significantly reduce LDL-cholesterol levels, being administered together with statins. However we focus on establishing whether this plays a role in influencing coronary atherosclerosis. The GLAGOV study is a multicentric, double-blinded and placebo-controlled study which during a 76-week period followed an impact of the treatment with evolocumab (PCSK9i) together with statin on the status of coronary atherosclerosis in patients with ischemic heart disease, and in comparison with the statin treatment. 968 patients at an average age of 60 have reached a significant decline in the levels of serum LDL-cholesterol (from 2.39 to 0.95 mmol/l) in the branch of the combined therapy, which led to a considerable reduction of percent atheroma volume in the coronary artery by 0.95% (in the branch of the statin-only therapy, the percent atheroma volume increased by 0.05%). The therapy was safe. As shown by the results, evolocumab can through additional reduction of blood levels of LDL-C favorably influence (reduce) coronary atherosclerosis.

Key words: evolocumab – regression of coronary atherosclerosis – LDL-C blood levels

Úvod

Kľúčovou liečbou pre kardiovaskulárne (KV) aterosklerotické ochorenie je dnes statínová liečba, cielená k redukcii sérových hladín LDL-cholesterolových (LDL-C) častíc. Väčšina veľkých statínových štúdií (s výnimkou niekoľkých z nich, napr. štúdia ALLHAT-LLT a AURORA), aj ich metaanalýzy preukázali jasný vzťah medzi redukciami sérových hladín LDL-C a redukciami výskytu veľkých KV príhod, tj. ich mortality a morbiditu [1,2]. Ale v štúdiu ALLHAT-LLT bol použitý pravastatín, rozdiel v hodnotách sérových lipidov medzi statínovou podskupinou a podskupinou liečených nefarmakologicky bol nižší ako v iných štúdiách (len 9,6 %), ale i tak bol prítomný (i keď štatisticky nevýznamný) pokles príhod ischemickej choroby srdca a mozgových príhod o 9 %,

len 70 % pacientov v pravastatínovom ramene na konci štúdie užívalo statín a v druhom ramene až 28,5 % chorých obdržalo liečbu statínom [3,4]. V štúdiu AURORA sa použil (silný statín) rosuvastatín 10 mg denne u hemodialyzovaných pacientov a nepreukázal benefit pri redukcii veľkých KV príhod (podobne ako iné štúdie, napr. 4D study, u dialyzovaných) [5,6].

V minulosti sa vykonali v tejto oblasti aj klinické štúdie s použitím intravaskulárnej ultrasonografie (IVUS), no a tie preukázali jasnú asociáciu medzi redukciami sérovej hladiny LDL-C a redukciami „aterosklerotickej koronárnej záťaže“ (tj. veľkosťou aterosklerotických koronárnych plakov) [7–9]. Statínová liečba (silné statíny ako atorvastatín a rosuvastatín a vo vysokých dávkach, tj. v dávkach 80 mg denne vs 40 mg denne) dokázala redukovať sérový

LDL-C obvykle asi do úrovne okolo hodnoty 1,6 mmol/l [7,8], hoci v niektorých štúdiách sa dosiahli aj nižšie hodnoty sérového LDL-C, napr. v štúdií JUPITER [10].

Protein konvertáza subtilizín kexin typ 9 (známejšie skratkou PCSK9) sa viaže na LDL receptor (spolu s LDL-C), ale intracelulárne v hepatocyte bráni recyklácii LDL receptoru, a tým znemožňuje odobranie LDL-C častíc z cirkulácie [11,12]. Vývoj monoklonálnych protilátok proti proteinu PCSK9 ruší blokovanie už spomínanej recyklácie LDL receptorov v hepatocyte – a tým umožňuje redukovať hladinu sérového LDL-C [13,14]. Inhibítory PCSK9 (tj. dnes hlavne monoklonálne protilátky) sa obvykle podávajú subkutánne (1-krát alebo 2-krát mesačne) samotné u statín-intolerantných pacientov alebo častejšie spolu so statínmi – a táto liečba významne redukuje LDL-cholesterolémiu, v priemere o 60 % [15].

Čo zatiaľ nebolo prešetrované, je otázka, či redukcia sérového LDL-C s pomocou kombinácie liečby statínom a inhibítorm PCSK9 môže redukovať aj progresiu koronárnej aterosklerózy. A túto otázku pozoruhodne riešila nedávno publikovaná klinická štúdia GLAGOV (Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound), v ktorej sa koronárna regresia posudzovala pomocou vyšetrenia intravaskulárnou ultrasonografiou pred liečbou a po nej.

Dizajn štúdie GLAGOV

Štúdia GLAGOV [15,16]: multicentrická, dvojito-zaslepená, placebom kontrolovaná a randomizovaná (evolokumab [PCSK9 inhibítory, protilátka] 420 mg s.c. raz mesačne vs placebo). **Vstupné kritériá:** zaradená osoba ≥ 18 rokov, epikardiálna koronárna artéria so stenózou (≥ 20 %), dobré zobrazenie IVUS (intravaskulárny ultrazvuk), liečba stabilnou dávkou statínu aspoň 4 týždne pred randomizáciou so vstupným LDL-C v sére buď $\geq 2,07$ mmol/l alebo 1,56–2,07 mmol/l, ale s prítomným aspoň jedným veľkým KV rizikovým faktorom (nekoronárne aterosklerotické vaskulárne ochorenie, infarkt myokardu či hospitalizácia pre nestabilnú anginu pectoris v nedávnej minulosti, tj. v období menej ako 2 roky, diabetes 2. typu) alebo aspoň troma malými KV rizikovými faktormi z nasledovných (fajčenie, hypertenzia, redukovaný sérový HDL-C, rodinná anamnéza predčasnej ICHS, hsCRP ≥ 2 mg/l, vek ≥ 50 rokov u muža či ≥ 55 rokov u ženy). **Vylučovacie kritériá štúdie:** nekontrolovaný diabetes či hypertenzia, srdcové zlyhávanie, renálna dysfunkcia, pečeneové ochorenie a iste aj nespokupujúci pacient z ďalších dôvodov. Trvanie liečby bolo 76 týždňov a na 78. týždeň sa vykonalo kontrolné (druhé) IVUS vyšetrenie.

Do štúdie zahrnuli úvodne 1 246 pacientov, ale všetkým kritériám, aj dobrému IVUS vyšetreniu, vyhovelo nakoniec len 484 chorých v oboch ramenách liečby, tj. spolu to bolo 968 pacientov. Hodnotenie koronárnej aterosklerózy pomocou IVUS vyšetrenia:

a) PAV (percent atheroma volume) – jeho zmena po 78 týždňoch liečby bol primárny end-point) a

b) TAV (total atheroma volume) – jeho zmena po liečbe bol tzv. sekundárny end-point

V štúdií sa ako exploratórny cieľ hodnotil výskyt KV príhod a zmeny lipidových parametrov. V rámci post-hoc analýzy sa porovnávala zmena v PAV a percentá pacientov s regresiou PAV u tých, u ktorých bol vstupný LDL-C $< 1,81$ mmol/l. V štúdií sa samozrejme sledovala aj bezpečnosť.

Výsledky štúdie GLAGOV

Najprv vstupné priemerné charakteristiky zaradených pacientov: 60 rokov priemerný vek, 72 % mužov, 93 % belosi, BMI 29,5, hypertenzia (83 %), predošlá koronárna intervencia (39 %), prekonaný infarkt (35 %), fajčenie (24 %), diabetes (21 %). Statínová liečba bola „vysoká“ intenzity (u 59 % zaradených), „strednej“ intenzity (u 39 % osôb) a „nízkej“ intenzity (u 0,3 % zaradených), ezetimib užívalo 2,1 % chorých. Liečba chorých pred vstupom do štúdie bola nasledovná: antiagregancia (95 %), betablokátory (75 %), ACE inhibítory (54 %), sartany (18–19 %). Štúdia randomizovala chorých v období máj roku 2013 až január roku 2015, a to v 197 centrách sveta (USA, Európa). Expozícia chorých na študijný liek (evolokumab alebo placebo) bola v priemere 17,6 mesiacov. Všetci pacienti boli počas celého trvania štúdie na plne vyťaženej statínovej liečbe, ktorá mala zostať nezmenená až do konca sledovania.

Biochemické krvné parametre u chorých sa zmenili po liečbe nasledovne (najprv údaje o placebom, potom o evolokumabovom ramene liečby):

- LDL-C (priemerné vstupné hodnoty 2,39 mmol/l a po liečbe 2,41 mmol/l v placebomovom ramene vs priemerné vstupné hodnoty 2,39 mmol/l a po liečbe 0,95 mmol/l v ramene liečby s evolokumabom, rozdiel v efekte bol štatisticky významný), LDL-C v sére poklesol v ramene liečby evolokumabom o v priemere 60 % výraznejšie oproti poklesu v ramene liečby placebom, tj. statínom – pričom teda obe ramená liečby využívali aj plne vyťaženej statínovej liečby
- iné parametre (celkový cholesterol, HDL-C, triacylglyceroly, non-HDL-C, apolipoprotein B, apo A-I – všetko v sére), boli „podobne“ ovplyvnené ako bol sérový LDL-C. Ľahko v oboch ramenách liečby poklesol hsCRP (z úrovne 15,24 nmol/l na 13,33 nmol/l), glykémie aj HbA_{1c} sa nezmenili, podobne ani krvný tlak

Výskyt end-pointov v štúdií (primárneho: pokles aterómového objemu liečbou v percentách a sekundárneho: pokles totálneho aterómového objemu vyjadrený mm³) bol pri liečbe nasledovný (end-pointy sa analyzovali vyšetrením IVUS):

- primárny end-point (PAV) sa v placebomovom ramene liečbou nezmenil či vlastne nepatrne stúpol (o 0,05 % aterómového objemu), ale v ramene liečby evolokumabom výrazne klesol (o 0,95 % aterómového objemu), pričom rozdiel bol štatisticky významný
- sekundárny end-point (TAV) sa tiež v placebomovom ramene liečby nezmenil (pokles len o 0,91 mm³),

ale významne klesol v ramene liečby evolokumabom (pokles o 5,8 mm³) – rozdiel bol opäť štatisticky významný

- regresiu PAV malo 64,3 % osôb liečených evolokumabom, ale len 47,3 % osôb na placebovej liečbe a podobne tomu bolo aj s regresiou TAV (61,5 % osôb na liečbe evolokumabom vs 48,9 % osôb na liečbe placebom, rozdiel opäť významný)
- aj podskupinová analýza preukázala benefit evolokumabu (podľa veku, pohlavia, prekonaného či neprekonaného infarktu myokardu, podľa fajčenia, rodinnej anamnézy ICHS, diabetu) – teda vo všetkých podskupinách chorých liečba evolokumabom preukázala benefit
- liečba bola bezpečná, tj. nebol rozdiel vo výskyte KV príhod, vo výskyte myalgií, diabetu, neurokognitívnych príhod a ani vo výskyte laboratórnych parametrov v oboch ramenách liečby

V rámci post-hoc analýzy sa zistilo, že najväčšia regresia aterosklerotického plátu nastala u pacientov, ktorí do štúdie vstupovali s hodnotami LDL-Ch < 1,81 mmol/l. Zmena v PAV oproti východiskovému stavu bola u týchto pacientov -1,97 % v skupine s evolokumabom vs -0,35 % v skupine s placebom. Regresiu PAV dosiahlo až 81,2 % chorých v ramene s evolokumabom oproti 48 % v placebovom ramene.

Čo štúdia GLAGOV teda zistila?

Štúdia GLAGOV preukázala, že pridanie PCSK9 inhibítora (evolokumabu) k liečbe statínmi u osôb s ICHS priaznivo ovplyvňuje progresiu (mení ju na regresiu) aterosklerotického koronárneho ochorenia (sledovať to možno tzv. IVUS vyšetrením). Oba end-pointy štúdie, tj. primárny (regresia PAV) aj sekundárny (regresia TAV), vykázali efekt, tj. regresiu koronárneho aterosklerotického ochorenia, v priebehu 18 mesiacov liečby evolokumabom v porovnaní s liečbou placebom, v ktorej sa podávali „len“ statíny (statíny sa však podávali podobne v oboch ramenách liečby). Inak vyjadrené to bolo aj počtom pacientov s koronárnou regresiou – v primárnom end-pointe (PAV) vykázalo 47 % pacientov na liečbe placebom (statínom) regresiu koronárnej aterosklerózy, ale až 67 % chorých na liečbe PCSK9 inhibítom (spolu so statínom). Podobne tomu bolo aj v sekundárnom end-pointe, s tzv. regresiou TAV.

Ohromný výsledok bol v tom, že u osôb s dlhodobým poklesom sérového LDL-C < 1,9–2,0 mmol/l, čo bolo prítomné len u chorých na liečbe evolokumabom, došlo aj k regresii aterosklerózy. Teda aj tu sa potvrdila platnosť axiomy, že ak je nízky sérový LDL-C (a drží sa na tej úrovni dlhodobo), tak nastane proces „anti-aterosklerózy“, teda proces regresie procesu koronárnej aterosklerózy. Toto je teda prvý dôkaz regresie aterosklerózy pre liečbu non-statínom, v tomto prípade pre liečbu PCSK9 inhibítom.

Záver

Aký je odkaz štúdie ešte navyše, tj. odkaz do klinickej praxe i do budúcnosti hypolipidemickej liečby? Nuž ri-

zikoví chorí, ako sú chorí s ICHS, by mali mať najnižšiu možnú hodnotu LDL-C v sére, a to dlhodobo. Dnes statínmi (silné statíny a podávané vo vysokých dávkach) dosiahneme u chorých s ICHS hodnoty LDL-C v sére obvykle len v úrovni 1,8–2,0 mmol/l (nie nižšie) [17,18]. Nižšie hodnoty sérového LDL-C dosiahneme statínovou liečbou len u osôb, ktoré majú v úvode liečby nízku sérovú hladinu LDL-C, napr. okolo 2,2–2,5 mmol/l, avšak u týchto chorých sa zriedkavejšie stretávame s akútnymi formami ICHS. Ale túto sérovú hodnotu LDL-C (okolo 1,8–2,0 mmol/l) mnohí chorí s ICHS nedosiahnu (podávaná je napr. nízka dávka statínov, je prítomná intolerancia statínov, ide o osoby s ťažšou dyslipidémiou a pod). Takže vtedy treba statínovú liečbu posilniť. A tu je práve miesto pre liečbu PCSK9 inhibítom. Dôležitý je i výsledok o bezpečnosti tejto (novej) hypolipidemickej liečby.

Do budúcnosti treba uvažovať i nasledovne. Pozorujeme epidemický rozmer a ďalší nárast prípadov obezity, diabetu a aj metabolického syndrómu. Uvažuje sa i o potrebe oveľa skôr (v strednom veku?, tj. okolo 40 rokov či aj skôr?) redukovať sérový LDL-C a v tejto úrovni „nechať osobu“ niekoľko dekád. Isté štúdie v tomto smere vlastne už prebiehajú. V roku 2015 Domanski et al zverejnili spustenie klinickej štúdie ECAD (Eliminate Coronary Artery Disease) [19]. Má trvať 10 rokov. Je to randomizovaná a kontrolovaná klinická štúdia, sleduje sa v nej výskyt KV príhod, podáva sa statín (atorvastatín 20 mg/den) osobám vo veku 30–50 rokov u mužov a 45–59 rokov u žien, osobám, ktoré doteraz neprekonal žiadnu KV prírodu, ale majú aspoň jeden rizikový faktor pre vývoj ICHS (fajčenie, hypertenziu s abdominálnou obezitou, tj. s obvodom pásu ≥ 100 cm u mužov alebo ≥ 90 cm u žien, rodinnú anamnézu predčasného infarktu myokardu, tj. u rodiča vo veku ≤ 60 rokov).

Tiež sa publikujú i pozdné výsledky známych klinických statínových štúdií v primárnej prevencii v ich extenzii (následného sledovania chorých, napr. štúdia WOSCOPS). Náznaky benefitu včasného, ale hlavne prídatného benefitu aj z dlhodobého znižovania sérového LDL-C hovoria v prospech tohoto prístupu. Nuž a to je skvelá výzva. Takže – odkaz štúdie GLAGOV je v tomto smere ohromný už teraz.

Literatúra

1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. [Treating to New Targets (TNT) investigators]. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352(14): 1425–1435.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
3. Probstfield JL, Davis BR et [ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group]. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care – the ALLHAT-LLT. *JAMA* 2002; 288(23): 2998–3007.
4. Pasternak RC. The ALLHAT lipid lowering trial – less is less. *JAMA* 2002; 288(23): 3042–3044.

5. Fellstroem BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14): 1395–1407. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>>. Erratum in *N Engl J Med* 2010; 362(15):1450.
6. Wanner C, Krane V, Maerz W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353(3): 238–248. Erratum in *N Engl J Med* 2005; 353(15): 1640.
7. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297(5): 499–508.
8. Nissen SE, Nicholis SJ, Sipahi I et al. [ASTEROID investigators]. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295(13): 1556–1565.
9. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. [REVERSAL Investigators]. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9): 1071–1080.
10. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular symptoms in men and women with elevated C reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195–2207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>>.
11. Abifadel M, Varret M, Rabes JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34(2): 154–156.
12. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of PCSK9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(18): 7100–7105.
13. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ et al. [LAPLACE-2 Investigators]. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate – or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(18): 1870–1882.
14. Blom DJ, Hala T, Bolognese M et al. [DESCARTES investigators]. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1809–1819. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1316222>>.
15. Puri R, Nissen SE, Somaratne R et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: rationale and design of Global Assessment of Plaque Regression with a PCSK9 Antibody as Measured by Intravascular Ultrasound (GLAGOV). *Am Heart J* 2016; 176: 83–92. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2016.01.019>>.
16. 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>>.
17. Jones PH, Nair R, Thakker KM. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis. *J Am Heart Assoc* 2012; 1(6): e001800. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.112.001800>>.
18. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(7): 1225–1228.
19. Domanski MJ, Fuster V, Mitoma FD et al. Next steps in primary prevention of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(16): 1828–1836. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.857>>.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré mesto, Bratislava, Slovenská republika

www.unb.sk

Doručeno do redakce 27. 3. 2017

Přijato po recenzi 17. 5. 2017