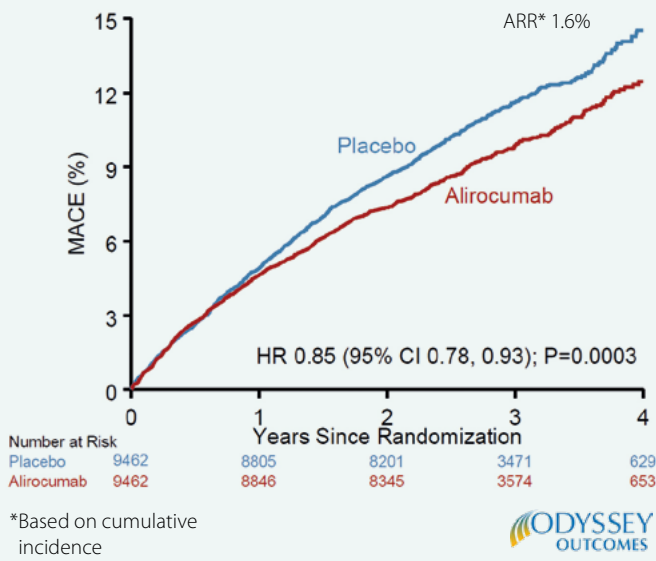
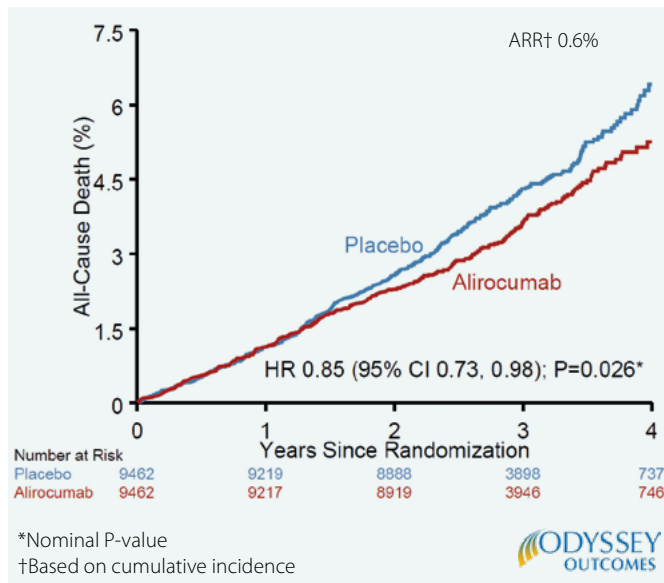


Obr. 1. Hlavní nežádoucí kardiovaskulární příhody: MACE

MACE: úmrtí z koronární příčiny, nefatální infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda nebo nestabilní angina pectoris vyžadující hospitalizaci



Obr. 2. Úmrtí ze všech příčin



zaznamenan trend k nižšímu riziku úmrtí ve skupině s alirokumabem ($P = 0,06$). Autoři další analýzy studie ODYSSEY OUTCOMES si proto dali za cíl podívat se na otázky ovlivnění mortality blíže. Především se zabývali otázkou, zda může být vztah mezi nefatálními KV-příhodami, jejichž výskyt byl prokazatelně snížen alirokumabem, a non-KV-mortalitou. Hypoteticky, například nemocný s těžkou nefatální cévní mozkovou příhodou by mohl být ve vyšším riziku non-KV-úmrtí (např. na pneumonii). V této práci byl nalezen významný vztah mezi rizikem nefatální KV-příhody a úmrtím z non-KV-příčiny ($P < 0,0001$). Je tedy možné, že alirokumab mohl příznivě ovlivnit celkovou mortalitu i tím, že měl vliv na non-KV-mortalitu, což ovšem nebylo zohledněno v předem stanovené hierarchické posloupnosti hodnocení výsledků. Tato analýza tedy nadále posiluje pravděpodobnost, že léčba alirokumabem po AKS může snížit i celkovou mortalitu (2) (Obr. 2).

V rámci studie ODYSSEY OUTCOMES bylo předem specifikováno několik subpopulací pacientů, kterým se věnují další analýzy.

Subpopulace podle vstupní hladiny LDL-C:

Analýzy ukázaly, že vstupní hladina LDL-C měla vliv na výsledky. Nejvýraznější pozitivní účinek měl alirokumab v podskupině s nejvyšší vstupní hladinou cholesterolu, tedy $> 2,6$ mmol/l. V této podskupině bylo podání alirokumabu spojeno jak s výraznějším snížením primárního cílového ukazatele (HR 0,76; 95% CI 0,65–0,87) a snížením výskytu všech KV-příhod (HR 0,79; 95% CI 0,70–0,88), tak s větší redukcí celkové mortality (HR 0,71; 95% CI 0,56–0,90) (2–4). V podskupině s LDL-C $> 2,6$ mmol/l je třeba léčit pouhých 16 nemocných po dobu 4 let, aby se zabránilo jedné příhodě z primárního cílového ukazatele (2).

Subpopulace podle doby sledování ve studii:

Výraznější účinek alirokumabu byl nalezen také v podskupině nemocných, kteří byli léčeni déle než 3 roky. V této podskupině byla výrazněji nižší celková mortalita (HR 0,78; 95% CI 0,65–0,94).

Jedna z nejzásadnějších informací, které studie ODYSSEY OUTCOMES přinesla, je, že se léčba alirokumabem ukázala jako bezpečná. Mezi skupinami s alirokumabem a placebem nebyl rozdíl v celkovém výskytu nežádoucích příhod a laboratorních abnormalit.

Jedinou nežádoucí příhodou, která byla častěji pozorována po alirokumabu, byla lokální reakce v místě vpichu (3,8 % vs. 2,1 %; $P < 0,001$); skupiny se však nelišily ani ve výskytu závažných nežádoucích příhod, ani ve vzniku či zhoršení diabetu, srovnatelný byl i výskyt alergických reakcí, neurokognitivních poruch či hemoragických cévních mozkových příhod (2) (Tab. 1).

Některé jiné studie a jejich analýzy vyslovily obavu, že by velmi nízké sérové hladiny LDL cholesterolu mohly zvyšovat riziko vzniku hemoragické CMP. Analýza studie Odyssey Outcomes však prokázala, že u pacientů po nedávném akutním koronárním syndromu navzdory vysoce intenzivní statinové terapii redukovala léčba alirokumabem riziko výskytu ischemické CMP bez zvýšení rizika hemoragické CMP. Efekt léčby byl numericky vyšší u pacientů s vyšší vstupní sérovou hladinou LDL cholesterolu. Léčba alirokumabem v prevenci CMP měla stejný benefit u pacientů s již prodělanou CMP nebo bez ní, absolutní benefit však byl vyšší u pacientů po již prodělané CMP, protože se jednalo o rizikovější populaci (3).

Na letošní konferenci American College of Cardiology 2020 byly prezentovány výsledky studie Odyssey HoFH, která testovala léčbu alirokumabem u pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemí. Pacienti byli randomizováni léčbě alirokumabem 150 mg s.c. co 2 týdny anebo k placebu přidané k předchozí hypolipidemické léčbě. Primárním výsledkem měla být změna hladiny LDL cholesterolu v porovnání s placebem vůči bazální hodnotě po 12 týdnech léčby. Pacienti léčení alirokumabem dosáhli v porovnání s jedinci užívající placebo vyšší redukci LDL cholesterolu v průměru o 1,9 mmol/l. Porovnání efektu alirokumabu u jedinců s HeFH a HoFH ukazuje, že u obou skupin došlo k podobné absolutní redukci hladiny LDL cholesterolu přibližně o 2 mmol/l. Relativní snížení hladiny LDL cholesterolu bylo nižší