

Τί νεώτερο από τὸ ACC, Μάρτιος 2017, Washington

Δημήτριος Ζ. Ρίχτερ, MD, FESC, FAHA

Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής Εύρωκλινικής Αθηνών

1. Ἡ πολυαναμενόμενη μελέτη FOURIER

- **Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease.** N Engl J Med 2017;

- **Dullaart RPF. PCSK9 inhibition to reduce cardiovascular events.** N Engl J Med 2017;

Ἡ μελέτη αὐτή, ποὺ ἀναμενόταν μὲ ἀγωνία ἀπὸ ὅσους ἀσχολοῦνται ἐπιστημονικῶς μὲ τὰ λιπίδια καὶ τὴν ὑπολιπιδαιμικὴ ἀγωγή, ἀνακοινώθηκε ἐπιτέλους στὸ φετινὸ ACC. Ἡ μελέτη περιελάμβανε 27.000 ἀσθενεῖς μὲ χρόνια στεφανιαία νόσο, οἱ ὁποῖοι ἐλάμβαναν ἤδη στατίνη (± ἐξετιμίμπη) μὲ μέση LDL 92 mg/dl, καὶ τυχαιοποιήθηκαν εἴτε σὲ ἐβολοκουμάμπη (LDL 30 mg/dl) εἴτε σὲ εἰκονικὸ φάρμακο μὲ 15% μείωση ($p < 0.001$) στὸ τελικὸ σημείο ἐμφράγματος, AEE, καρδιαγγειακοῦ θανάτου, ἐπαναγγείωσης καὶ ἀσταθοῦς στηθάγχης στὰ 2,2 ἔτη ποὺ διήρκεσε ἡ μελέτη (9,8% vs 11,3%).

Τὸ δευτερεύον τελικὸ σημείο -OEM, AEE, καρδιαγγειακὸς θάνατος- μειώθηκε κατὰ 20%.

Στὴν ἀνάλυση τῶν τελικῶν σημείων μειώθηκαν τὰ ἐμφράγματα καὶ τὰ AEE, ἀλλὰ δὲν μειώθηκε ἡ καρδιαγγειακὴ καὶ ὀλικὴ θνησιμότητα.

Ὅρισμένες προσωπικὲς παρατηρήσεις πάνω στὴ μελέτη:

Πρῶτον: καταρρίπτονται πλήρως οἱ τελευταῖες στατινοκεντρικὲς Ἀμερικανικὲς ὁδηγίες ἀντιμετώπισης τῶν λιπιδίων τοῦ 2013, ἀφοῦ καὶ ἡ ἐξετιμίμπη καὶ οἱ PCSK9 δείχνουν μείωση καρδιαγγειακῶν συμβάντων.

Δεύτερον: τὸ κάτω ἀπὸ 70 mg/dl ἡ LDL δὲν εἶναι ἀρκετό. Στοὺς ἀσθενεῖς πραγματικὰ ὑψηλοῦ κινδύνου τόσο ἡ IMPROVE-IT ὅσο καὶ ἡ FOURIER ἔδειξαν πὼς τὸ νὰ πᾶμε χαμηλότερα θὰ ἔχουμε μεγαλύτερο ὄφελος.

Τρίτον: τὸ κάτω ἀπὸ 70 mg/dl ἡ LDL εἶναι ἀσφαλές. Τόσο στὴ FOURIER ὅσο καὶ στὴν IMPROVE-IT δὲν εἶδαμε περισσότερες παρενέργειες στοὺς ἀσθενεῖς ποὺ ἡ χοληστερίνη τους κατέβηκε τόσο χαμηλὰ ὅσο δὲν περιμέναμε πὼς εἶναι ἐφικτὸ πρὶν μερικὰ χρόνια. Τὴ βεβαιότητα τῆς ἀσφάλειας αὐτῆς δὲν μᾶς τὴ δίνει μόνο ἡ FOURIER (2 ἔτη παρακολούθηση), ἀλλὰ καὶ ἡ πιδὸ μακροχρόνια παρακολούθηση τῶν ἀσθενῶν ποὺ πῆραν εἴτε ἀλιροκουμάμπη εἴτε ἐβολοκουμάμπη γιὰ 4 ἔτη χωρὶς προβλήματα, ἀλλὰ κυρίως ἡ ὑποανάλυση τῆς IMPROVE-IT ποὺ ἔδειξε πὼς ὅσοι ἀσθενεῖς ἔλαβαν ἐξετιμίμπη-συμβαστατίνη καὶ ἔριξαν τὴν LDL τους ἀπὸ 30-50 mg/dl δὲν εἶχαν περισσότερες ἀνεπιθύμητες ἐνέργειες. Καὶ ἡ παρακολούθηση αὐτῆ ἦταν 7 ἔτη, ἄρα ἐξαιρετικὰ μακροπρόθεσμη.

Τέταρτον: καὶ 0 νὰ κάνουμε τὴ χοληστερόλη οἱ ἀσθενεῖς θὰ συνεχίσουν νὰ πεθαίνουν ἀπὸ στεφανιαία νόσο, διότι δὲν εἶναι μόνο τα λιπίδια ποὺ παίζουν ρόλο. Ὅταν σὲ μία μελέτη ρίχνουμε συνεχῶς τὰ ὄρια γιὰ νὰ δοῦμε τὴν ἀποτελεσματικότητα νέων φαρμάκων καὶ ἐπικεντρωνόμαστε μόνο στὴ χοληστερόλη, θὰ βλέπουμε ὄφελος ὅταν τὰ φάρμακα εἶναι ἐπιτυχημένα, ἀλλὰ δὲν θὰ μειώνεται πιὰ ἡ θνησιμότητα. Ἐξάλλου σὲ ὅλες τὶς με-

λέτες που συγκρίθηκαν δύο ύπολιπιδιμικοί παράγοντες (TNT, SEARCH, PROVE-IT, REVERSAL, IMPROVE-IT) ποτέ δεν υπήρξε μείωση καρδιαγγειακής θνησιμότητας, διότι η θνησιμότητα είχε ήδη πέσει άρκετά χαμηλά.

Συμπερασματικά, ναι πολύ σημαντική ή έλευση των PCSK9 στην κλινική πρακτική, αλλά με φειδώ στους κατάλληλους ύψηλου κινδύνου ασθενείς λόγω του ακόμη σημαντικού κόστους τους.

2. Η άλλη όψη του νομίσματος στους PCSK9. Οί μελέτες SPIRE. Οί διαφορές με άλιροκουμάμπη.

- **Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P, et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab.** N Engl J Med 2017;
- **Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients.** N Engl J Med 2017;
- **Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL. Antidrug antibodies in patients treated with alirocumab.** N Engl J Med 2017;

Δημοσιεύθηκαν και τὰ δεδομένα των μελετών SPIRE 1 +2, τὰ ὁποῖα ἀφοροῦσαν στὴ βοκοσιζουμάμπη, τὸν PCSK9 ἀναστολέα τῆς Pfizer, ὁ ὁποῖος ἀποσύρθηκε ἤδη ἀπὸ τὴ δυνητικὴ κυκλοφορία (ἦταν ἀκόμα σὲ φάση μελετῶν) λόγω παρενεργειῶν καὶ ἔλλειψης σταθερῆς ὑπολιπιδαιμικῆς ἀποτελεσματικότητας (δημιουργία ἀντισωμάτων κατὰ τοῦ φαρμάκου).

Ταυτόχρονα στὸ ἴδιο τεῦχος τοῦ NEJM δημοσιεύθηκε μιὰ νεότερη ἀνάλυση γιὰ τὴν ἀλιροκουμάμπη ποὺ δείχνει πὼς ἡ ἀνοσογεννητικότητα δὲν εἶναι σημαντικό πρόβλημα γιὰ τὸ φάρμακο αὐτό, ὅπως καὶ πιθανότατα γιὰ τὴν ἐβολοκουμάμπη.

Τὰ δεδομένα γιὰ τὴ δημιουργία ἀντισωμάτων καὶ τὴν ἀποτελεσματικότητα στὴ μείωση τῆς LDL ἀπὸ ἕξι μελέτες βοκοσιζουμάμπης σὲ σύνολο 4.300 ἀσθενῶν, ὅπως καὶ τὰ ἀποτελέσματα τῶν μελετῶν SPIRE 1+2, οἱ ὁποῖες διακόπηκαν πρόωρα ὅταν ἡ Pfizer ἀποφάσισε νὰ σταματήσει τὴν ἀνάπτυξη τοῦ φαρμάκου, παρουσιάστηκαν στὸ ACC μὲ ταυτόχρονη δημοσίευση στὸ NEJM.

Στὴ μελέτη SPIRE 2, ἡ βοκοσιζουμάμπη μείωσε τὰ καρδιαγγειακὰ συμβάντα σὲ ἀσθενεῖς μὲ LDL > 100 mg/dl, ὑψηλοῦ κινδύνου πρωτογενοῦς πρόληψης, καθὼς καὶ δευτερογενοῦς πρόληψης ποὺ παρακολουθήθηκαν γιὰ 12 μῆνες, ἐνῶ αὐτὰ δὲν μειώθηκαν στὴ SPIRE 1 ὅπου ἀσθενεῖς μὲ LDL >70 mg/dl, ὑψηλοῦ κινδύνου πρωτογενοῦς πρόληψης, καθὼς καὶ δευτερογενοῦς πρόληψης παρακολουθήθηκαν γιὰ 7 μῆνες.

Στὶς μελέτες τῆς βοκοσιζουμάμπης, ἐνῶ ἡ LDL μειώνεται κατὰ 55% στὶς 12 ἐβδομάδες, ἡ πτώση αὐτὴ μειώνεται σημαντικὰ στὸ χρόνο, ὅπου στὶς 52 ἐβδομάδες ἔχει μειωθεῖ στὸ 42%.

Ἡ διαφορὰ στὴν ἀποτελεσματικότητα στὸ χρόνο μεταξὺ βοκοσιζουμάμπης καὶ τῶν ἄλλων δύο PCSK9 ὀφείλεται στὸ γεγονός πὼς ἡ βοκοσιζουμάμπη περιέχει ἐν μέρει μονοκλωνικὰ ἀντισώματα ποντικοῦ, ἐνῶ ἡ ἐβολοκουμάμπη καὶ ἡ ἀλιροκουμάμπη εἶναι 100% ἀνθρώπινα ἀντισώματα.

Στὸ πρόγραμμα τῆς βοκοσιζουμάμπης, ἀντισώματα κατὰ τοῦ φαρμάκου ἀναπτύχθηκαν στὸ 48% τῶν ἀσθενῶν καὶ ἐξουδετεροποιητικὰ ἀντισώματα ἀναπτύχθηκαν στὸ 29% τῶν ἀσθενῶν. Αὐτὸ ὀδήγησε σὲ σημαντικὴ μείωση τῆς πώσης τῆς LDL κατὰ τὴ διάρκεια τοῦ χρόνου σὲ ὀρισμένους ἀσθενεῖς. Ὑπῆρχε ἀκόμη σημαντικὴ μεταβλητότητα στὴν πώση τῆς LDL, ἀκόμη καὶ μεταξὺ ἀσθενῶν ποὺ δὲν ἀνέπτυξαν ἀντισώματα.

Ἀντίστοιχα, ὅσον ἀφορᾷ στὴν ἀλιροκουμάμπη, ἡ ταυτόχρονη δημοσίευση στὸ NEJM ἀναφέρει πὼς μόνο 5% τῶν ἀσθενῶν ἀνέπτυξαν ἀντισώματα κατὰ τοῦ φαρμάκου καὶ μόνο 1,3% ἐξουδετεροποιητικὰ ἀντισώματα.

Παρὰ τὰ προβλήματα σταθερῆς ἀποτελεσματικότητας τοῦ φαρμάκου, στοὺς ἀσθενεῖς ὑψηλοῦ κινδύνου μὲ LDL > 100 mg/dl ἡ βοκοσιζουμάμπη μείωσε τὰ καρδιαγγειακὰ συμβάντα κατὰ 21%, γεγονός ποὺ ἐπιβεβαιώνει σύμφωνα μὲ τὸν κύριο ἐρευνητὴ Ridker τὴν ἀποτελεσματικότητα τῆς φαρμακευτικῆς αὐτῆς οἰκογένειας γενικότερα.

Στὴ δημοσίευση γιὰ τὴν ἀλιροκουμάμπη, ἔχουμε δεδομένα ἀπὸ 10 μελέτες μὲ ἀλιροκουμάμπη μὲ συνολικὰ 4.747 ἀσθενεῖς (3.039 ἔλαβαν τὸ φάρμακο), ὅπου εἴχαμε στὸ 5,1% ἀντισώματα κατὰ τοῦ φαρμάκου ἔναντι 1% σὲ ὅσους ἔλαβαν τὸ εἰκονικὸ φάρμακο σὲ ἀσθενεῖς ποὺ τὸ ἔλαβαν

για 78 εβδομάδες. Έμμένοντα αντισώματα κατά του φαρμάκου (δύο ή περισσότερα συνεχόμενα δείγματα μέσα σε 12 εβδομάδες) είχαμε στο 1,4% όσων έλαβαν αλιροκουμάμπη και στο 0,2% όσων έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Αντισώματα κατά του φαρμάκου είναι αυτά που δημιουργούνται απέναντι σε οποιαδήποτε ξένη πρωτεΐνη, αλλά δεν παρεμβάλλονται υποχρεωτικά με τη δέσμευσή της στο στόχο.

Έξουδετερωποιητικά αντισώματα είναι αυτά που δεσμεύονται στο φάρμακο στο σημείο που αυτό αλληλεπιδρά με το στόχο του και ως εκ τούτου έχουν αυξημένες πιθανότητες να παρεμβληθούν στη δράση του.

Είναι ενδιαφέρον πώς ακόμα και στους άσθενείς με εξουδετερωποιητικά αντισώματα έναντι της αλιροκουμάμπης ή μείωση της LDL δεν μετα-

βαλλόταν κατά τη διάρκεια του χρόνου. Η τοπική αντίδραση στο σημείο της ένεσης ήταν όμως συχνότερη σε όσους εμφάνιζαν αντισώματα κατά του φαρμάκου.

Δεν είναι γνωστό γιατί τα αντισώματα που είδαμε στη περίπτωση της αλιροκουμάμπης δεν έπηρέασαν την LDL σε αντίθεση με τα αντισώματα κατά της βοκοσιζουμάμπης που έπηρέαζαν σε σημαντικό βαθμό την πτώση της LDL.

Πιθανώς το πρόβλημα της βοκοσιζουμάμπης να οφείλεται στο γεγονός πώς η πρωτεΐνη ποντικού που περιέχει, βρίσκεται στο σημαντικότερο σημείο του φαρμάκου- αυτό που δεσμεύεται με την PCSK9, αυξάνοντας σημαντικά την πιθανότητα τα αντισώματα αυτά να επιδρούν στο συνολικό θεραπευτικό αποτέλεσμα.



«Νεκρή φύση. Βάζο και δεκαπέντε ήλιανθοι»

Vincent van Gogh