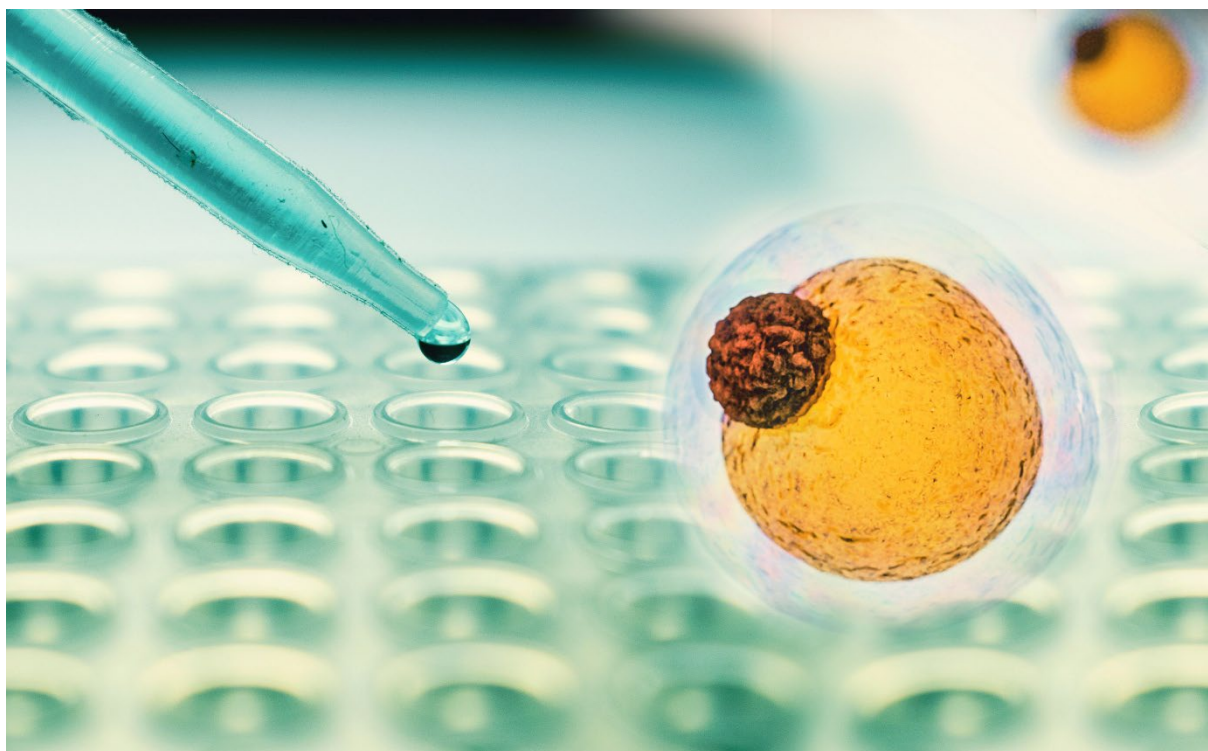


Účinok alirokumabu u pacientov s pravdepodobnou familiárnou hypercholesterolémiou alebo hyperlipoproteinémiou typu III: Výsledky štúdie ODYSSEY OUTCOMES

Odborná redakcia KARDIO News

Monoklonálne protilátky inhibujúce PCSK9 (proproteínová konvertáza subtilizín/kexín typ 9), (mAb PCSK9i), ktoré zvyšujú expresiu receptora lipoproteínov s nízkou hustotou (LDLR), účinne znižujú hladiny cholesterolu lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL-C) aj u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH), u ktorých je funkcia LDLR znížená^{1,2}. Hoci sa klinické štúdie, ktoré potvrdili klinické prínosy dvoch dostupných protilátok proti PCSK9, alirokumabu a evolokumabu, nezameriavali špecificky

1



na pacientov s HeFH, je pravdepodobné, že mnohí účastníci mali toto ochorenie vzhľadom na požiadavku pri vstupe do štúdie, LDL-C > 1,8 mmol/l pri maximálne tolerovanej, vysoko

účinnnej liečbe znižujúcej hladinu lipidov [LLT] a už existujúcej ischemickej chorobe srdca^{3,4}. Na stanovenie diagnózy **familiárnej hypercholesterolémie (FH)** bolo vyvinutých niekoľko užitočných diagnostických dotazníkov, pričom jeden z najpoužívanejších vyvinula Holandská sieť lipidových kliník (*Dutch Lipid Clinic Network, DLCN*), ktorý používa systém hodnotenia na predpovedanie pravdepodobnosti FH bez genetického testovania; 3 – 5, možná FH; 6 – 8, pravdepodobná FH; a > 8, definitívna FH⁵.

Hyperlipoproteinémia typu III (T3HLP) je ďalšia genetická dyslipidémia, ktorá sa často mylne diagnostikuje ako bežná hypercholesterolémia alebo kombinovaná hyperlipidémia. T3HLP sa vyvíja v dôsledku variantu v géne pre apolipoproteín E (Apo E), čo vedie k zhoršenému spracovaniu a odbúraniu zvyškov lipoproteínov, a tým k ich hromadeniu v plazme⁶.

Štúdia ODYSSEY OUTCOMES bola randomizovaná placebom kontrolovaná multicentrická štúdia fázy 3 navrhnutá na porovnanie účinnosti alirokumabu oproti placebo na kardiovaskulárne výsledky u pacientov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom (AKS) na intenzívnej alebo maximálne tolerovanej statínovej liečbe⁴. Celkovo bolo v štúdiu randomizovaných 18 924 pacientov a štúdia dosiahla primárny cieľ -15 % zníženie závažných nežiaducich kardiovaskulárných udalostí (MACE) v liečebnej skupine oproti placebo (pomer rizika [HR], 0,85 [95 % CI, 0,73 – 0,98])⁴.

V tomto roku bola v časopise *Journal of the American Heart Association* publikovaná **post hoc analýza zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES**, v ktorej boli použité zavedené a nové biomarkery na identifikáciu pacientov zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES, ktorí mohli mať diagnózu HeFH alebo T3HLP. Cieľom tejto *post hoc* analýzy bolo vyhodnotiť účinnosť alirokumabu na lipidové parametre u pacientov s pravdepodobnou hyperlipoproteinémiou III. typu (T3HLP) a efekt alirokumabu na kardiovaskulárne výsledky u pacientov s pravdepodobnou heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HeFH)⁷.

Na identifikáciu pacientov s HeFH v štúdiu ODYSSEY OUTCOMES boli použité kritériá *Dutch Lipid Clinic Network, DLCN*⁵. Pacienti s T3HLP boli identifikovaní pomocou

skriningového nástroja navrhnutého Muraseom a kol⁸. U pacientov s HeFH a T3HLP boli stanovené východiskové charakteristiky a následne boli vyhodnotené zmeny LDL-C, HDL-C, triglyceridov, celkového cholesterolu a Apo B po liečbe alirokumabom od začiatku do 48. mesiaca sledovania. Zmeny lipoproteínu (a) po liečbe alirokumabom boli hodnotené od začiatku do 12. mesiaca. Ďalej bol vyhodnotený zložený primárny cieľ MACE definovaný ako súhrn úmrtia na ischemickú chorobu srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálna alebo nefatálna ischemická mozgová príhoda a nestabilná angína pectoris vyžadujúca si hospitalizáciu⁷.

Výsledky

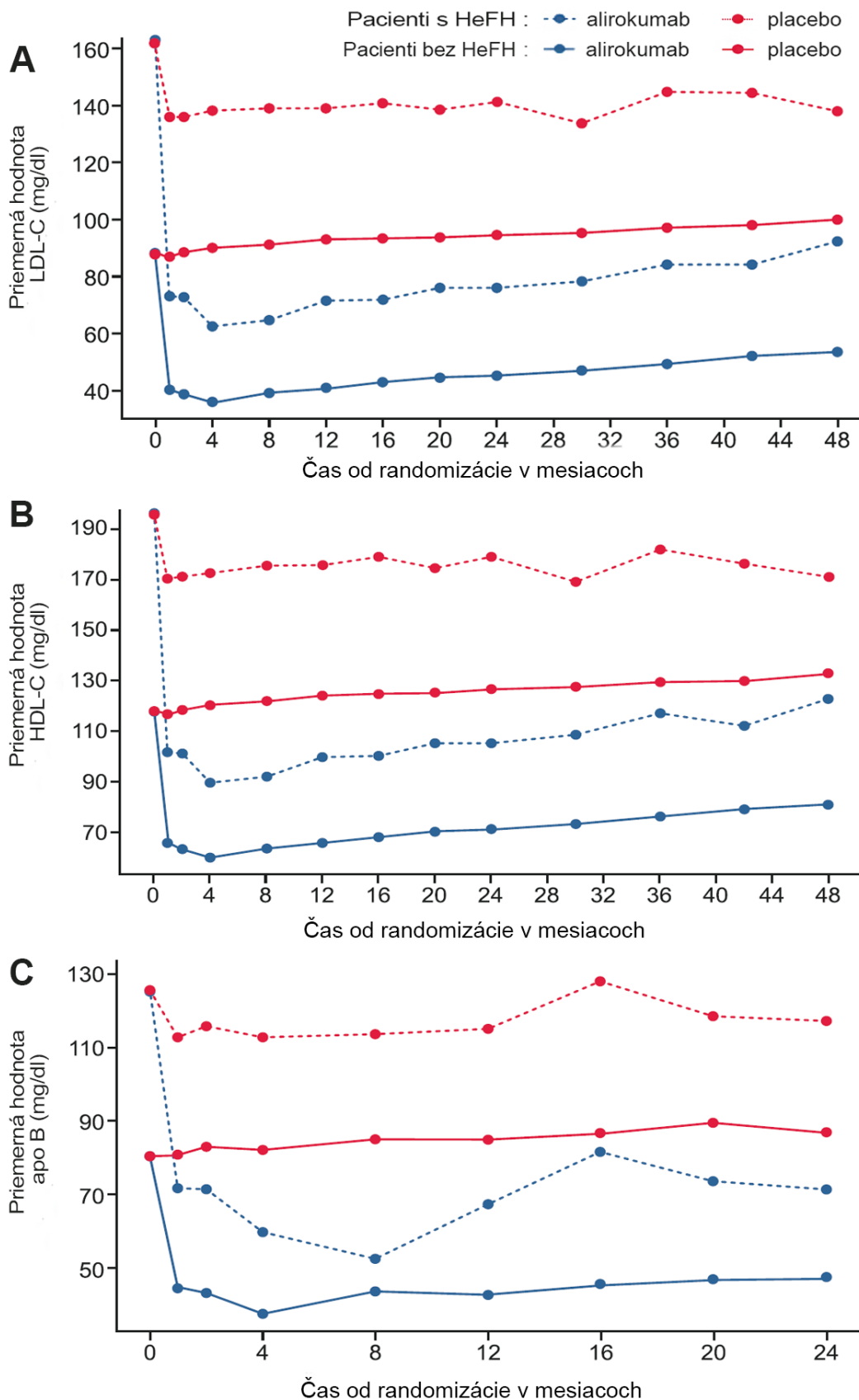
Z 18 924 pacientov v štúdií ODYSSEY OUTCOMES malo 4,5 % pravdepodobnú HeFH a 1,3 % definitívnu HeFH na začiatku štúdie. V rámci farmakogenomickej podskupiny malo 63 % pôvodnej kohorty štúdie genetické údaje k dispozícii na analýzu (11 880/18 924); z nich malo 4,4 % pravdepodobnú HeFH a 1,5 % definitívnu HeFH na začiatku štúdie. U pacientov s HeFH liečených alirokumabom došlo k výraznému zníženiu hladín LDL-C, non-HDL-C, a Apo B od začiatku do 48. mesiaca (*obrázok 1*)⁷.

3

Hoci sa pozorovalo výrazné zníženie hladiny lipidov u pacientov s HeFH aj bez FH, hladiny lipidov u pacientov s HeFH zostali počas trvania štúdie konzistentne vyššie (*obrázok 1*). Zníženie hladiny lipoproteínu (a) sa pozorovalo aj u pacientov s HeFH aj bez FH liečených alirokumabom⁷.

Počas mediánu sledovania 2,8 roka bola incidencia MACE vyššia u pacientov s HeFH, ktorí dostávali placebo, ako u pacientov bez HeFH. Zníženie relatívneho rizika MACE pri liečbe alirokumabom bolo konzistentné u pacientov s HeFH (HR 0,85 [95 % CI 0,61 – 1,19]) aj bez HeFH (HR 0,85 [95 % CI 0,77 – 0,93]; p = 0,8328). Je potrebné poznamenať, že absolútne zníženie rizika bolo numericky väčšie u pacientov s HeFH v porovnaní s pacientmi bez neho. Výskyt MACE podľa liečebnej skupiny a stavu HeFH je zhrnutý v tabuľke 1 a naznačuje, že relatívny prínos alirokumabu nezávisel od stavu HeFH⁷.

Obrázok 1: (A) Zmeny LDL-C, (B) non-HDL-C, a (C) Apo B v priebehu času u pacientov s HeFH v porovnaní s pacientmi bez HeFH. Upravené podľa Geba B. P. et al., 2025



Tabuľka 1: Súhrn MACE v podskupinách pacientov s HeFH a bez neho. Upravené podľa Geba B. P. et al., 2025

Primárny cieľ	Podskupina	Placebo, n/N (%)	Alirokumab, n/N (%)	RD, % (95 % CI)	HR, % (95 % CI)	<i>p</i>
MACE*	Všetci pacienti	1052/9462 (11,1)	903/9462 (9,5)	1,57 (0,7 – 2,45)	0,85 (0,78 – 0,93)	
	HeFH status					0,8328
	Pacienti s HeFH	78/547 (14,3)	67/551 (12,2)	2,1 (-2,09 – 6,29)	0,85 (0,61 – 1,19)	
	Pacienti bez HeFH	974/8915 (10,9)	836/8911 (9,4)	1,54 (0,65 – 2,44)	0,85 (0,77 – 0,93)	

HeFH – Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia; HR – pomer rizík; RD – rozdiel rizika; CI – interval spoľahlivosti

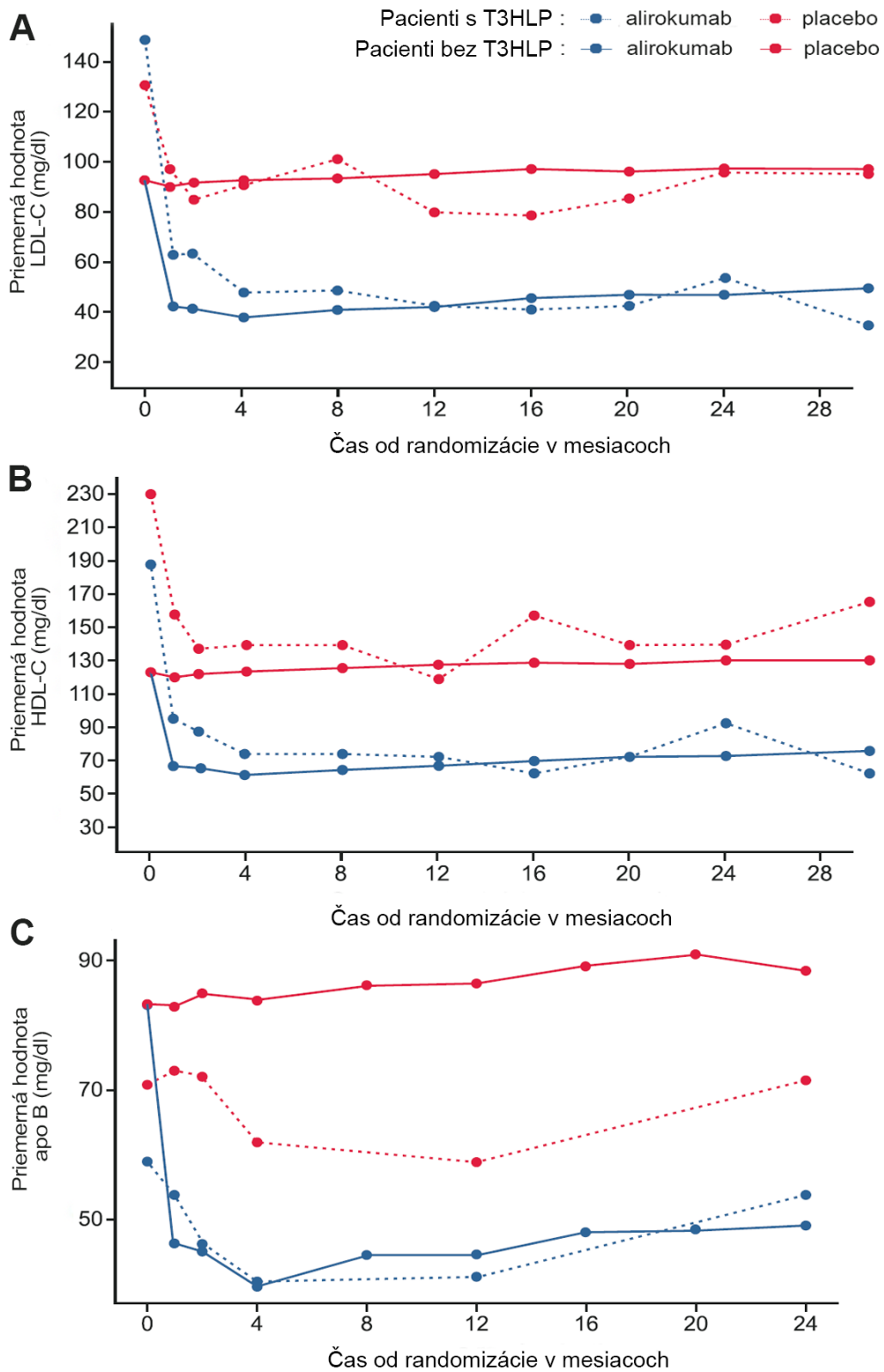
*MACE bol definovaný ako kombinovaný výskyt úmrtí v dôsledku ischemickej choroby srdca, nefatálneho infarktu myokardu, fatálnej alebo nefatálnej ischemickej cievnovej mozgovej príhody alebo nestabilnej angíny pectoris vyžadujúcej si hospitalizáciu⁷.

5

Výskyt závažných nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou bol podobný u pacientov s HeFH liečených placebom, ako aj alirokumabom (26,4 % a 24,1 %) a výskyt nežiaducich udalostí u pacientov s HeFH bol podobný ako v celkovej kohorte ODYSSEY OUTCOMES⁷.

Pacienti s T3HLP boli identifikovaní pomocou predtým publikovaného, ale zatiaľ nevalidovaného biomarkera T3HLP (pomer non-HDL-C/Apo B > 2,6). Aplikácia biomarkera T3HLP do databázy UK Biobank potvrdila jeho špecificitu (99 %) a senzitivitu (89 %) pri diagnostikovaní T3HLP u nositeľov diagnostického genotypu APOE2/2. Keď bol validovaný biomarker aplikovaný na kohortu ODYSSEY OUTCOMES, iba 30 pacientov spĺňalo podmienky na diagnózu T3HLP, z ktorých 22 bolo náhodne zaradených do liečby alirokumabom. Liečba alirokumabom výrazne znížila priemerné hladiny LDL-C, non-HDL-C a Apo B od východiskového stavu do 48. mesiaca u pacientov s T3HLP. Účinok na zníženie lipidov bol podobný ako u pacientov bez T3HLP (*obrázok 2*)⁷.

Obrázok 2: (A) Zmeny LDL-C, (B) non-HDL-C a (C) Apo B v priebehu času u pacientov s T3HLP v porovnaní s pacientmi bez T3HLP. Upravené podľa Geba B. P. et al., 2025



Apo B – apolipoproteín B; HDL-C, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou; LDL-C, cholesterol lipoproteínov s nízkou hustotou; T3HLP, hyperlipoproteinémia typu III.

Apo B – apolipoproteín B; HDL-C, cholesterol lipoproteínov s vysokou hustotou; LDL-C, cholesterol lipoproteínov s nízkou hustotou; T3HLP, hyperlipoproteínémia typu III.

Výskyt MACE bol numericky nižší u pacientov s T3HLP liečených alirokumabom v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (9 % oproti 25 %; *tabuľka 2*)⁷.

Tabuľka 2: Súhrn MACE v podskupinách pacientov s T3HLP a bez neho. Upravené podľa Geba B. P. et al., 2025

Primárny cieľ	Podskupina	Placebo, n/N (%)	Alirokumab, n/N (%)
MACE	Všetci pacienti	1052/9462 (11,1)	903/9462 (9,5)
	Pacienti s T3HLP	2/8 (25,0)	2/22 (9,1)
	Pacienti bez T3HLP	1050/9454 (11,1)	901/9440 (9,5)

Výskyt nežiaducich udalostí súvisiacich s liečbou u pacientov s T3HLP bol vyšší pri placebe (75,0 %) ako pri alirokumabe (50,0 %). Závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou sa vyskytli u 1 pacienta liečeného placebom (12,5 %) a 3 pacientov liečených alirokumabom (13,6 %) a výskyt nežiaducich udalostí sa neodlišoval od výskytu v celkovej kohorte ODYSSEY OUTCOMES⁷.

Post hoc analýza zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES preukázala, že liečba alirokumabom znížila hladiny LDL-C, non-HDL-C a Apo B u pacientov s HeFH alebo T3HLP v podobnom rozsahu v porovnaní s celkovou populáciou v štúdiu. Toto je prvýkrát, čo sa preukázalo účinné zníženie lipidov u pacientov s T3HLP s alirokumabom alebo akýmkoľvek inhibítorom PCSK9. Okrem toho pacienti s HeFH vykazovali podobné zníženie rizika MACE v porovnaní s celkovou populáciou v štúdiu, hoci absolútne zníženie rizika MACE bolo numericky vyššie v skupine s HeFH⁷.

Na záver: *Post hoc* analýza ukazuje, že pacienti s HeFH identifikovaní pomocou stanovených kritérií zrejme majú prospech z inhibície PCSK9 podobne ako pacienti s bežnou hypercholesterolémiou, čo sa týka lipidových odpovedí a klinických výsledkov. Okrem

toho pacienti s T3HLP identifikovaní pomocou pomeru biomarkerov validovaného pomocou databázy UK Biobank tiež profitujú z inhibície PCSK9 podobne ako pacienti s bežnou dyslipidémiou, čo sa týka lipidových odpovedí⁷.

Čo nového priniesla predkladaná *post hoc* analýza zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES

- Výsledky *post hoc* analýzy ukazujú, že alirokumab, monoklonálna protilátka proti proproteín konvertáze subtilizín/kexínu typu 9 výrazne znižuje hladiny aterogénnych lipidov; výsledky tiež naznačujú zníženie kardiovaskulárneho rizika u pacientov s pravdepodobne heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou alebo hyperlipoproteinémiou typu III⁷.

Aké sú klinické dôsledky týchto zistení?

- Výrazné zníženie aterogénnych lipidov bolo pozorované aj u pacientov s hyperlipoproteinémiou typu III liečených alirokumabom oproti placebo⁷.
- Monoklonálne protilátky proti proproteín konvertáze subtilizínu/kexínu typu 9 sú indikované na použitie u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou, ale uvedená *post hoc* analýza naznačuje prínos alirokumabu aj u pacientov s hyperlipoproteinémiou typu III⁷.

Literatúra

1. Kastelein JJ, Ginsberg HN, Langslet G, Hovingh GK, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*. 2015;36:2996–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehv370
2. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, Lopez JAG, Bray S, Kurtz CE, Hamer AW, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:565–574. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.020

3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
5. World Health Organization. Familial Hypercholesterolaemia (FH): Report of a second WHO consultation. 1998 Accessed June 27, 2025. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/66346/WHO_HGN_FH_CONS_99.2.pdf.
6. Mahley RW, Huang Y, Rall SC Jr. Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res*. 1999;40:1933–1949. doi: 10.1016/S0022-2275(20)32417-2
7. Geba GP et al. Effect of PCSK9 Inhibition With Alirocumab in Patients With Probable Familial Hypercholesterolemia or Type III Hyperlipoproteinemia: Results From the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Heart Assoc*. 2025;14:e041190. DOI: 10.1161/JAHA.124.041190
8. Murase T, Okubo M, Takeuchi I. Non-HDL-cholesterol/apolipoprotein B ratio: a useful distinguishing feature in the screening for type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol*. 2010;4:99–104. doi: 10.1016/j.jacl.2010.01.004