

Alirokumab versus statiny v léčbě hyperlipidemie u nemocných s CKD

Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, et al. Efficacy nad safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease.

Kidney Int 2018;93:1397–1408.

Nemocní s chronickým onemocněním ledvin (CKD) jsou ohroženi zvýšeným rizikem kardiovaskulárních onemocnění (KVO), která se často vyskytují v dřívějším věku než u běžné populace bez CKD. Kromě klasických rizikových faktorů zde hraje roli i porucha kalciofosfátového metabolismu s mediokalcinózou, anémie, hypertenze a často přítomné skryté či signifikantní převodnění. Porucha lipidového spektra má u nemocných s CKD svá specifika, mezi něž patří zejména zvýšení koncentrace triglyceridů (TG) a současně snížení koncentrace cholesterolu vázaného na lipoprotein o vysoké hustotě (high-density lipoprotein, HDL-C). Jedinci s CKD, kteří mají navíc vysoké hodnoty cholesterolu vázaného na lipoprotein o nízké hustotě (low-density lipoprotein, LDL-C), jsou klasifikováni jako vysoce riziková pro vznik KVO.¹ Statiny vykazují u většiny nemocných s CKD pozitivní vliv na snížení koncentrace LDL-C a i kardiovaskulárního rizika (snad jen s výjimkou nemocných podstupujících dialýzu), nicméně jejich snížená renální clearance a interakce s řadou dalších preskribovaných léků může vést k jejich intoleranci a k omezené účinnosti. Současné guidelines pro léčbu doporučují používat nižší dávky statinů u nemocných s CKD v porovnání s nemocnými bez CKD, anebo přidat do terapie ezetimib (v případě nemocných podstupujících dialýzu).¹ Nicméně pokud tato opatření nesníží koncentrace LDL-C dostatečně, je namístě zvážit další léčebné možnosti. Mezi ně v současné době patří podávání nových léků snižujících hodnotu cholesterolu, a to inhibitorů proteiny konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9). American College of Cardiology doporučuje přidat ezetimib anebo inhibitory PCSK9 nemocným s CKD a s vysokým rizikem aterosklerotických KVO, u kterých se léčbou maximální tolerovanou dávkou statinů nepodaří zredukovat koncentraci LDL-C o více než 50 % proti vstupním hodnotám.²

Alirokumab je monoklonální protilátka proti PCSK9, která významně snižuje koncentraci LDL-C, a to i u osob s velmi vysokými hodnotami LDL-C. V klinickém sledování fáze III studie ODYSSEY vedlo podávání alirokumabu

k redukci koncentrace LDL-C až o 61 % v porovnání s kontrolami a léčba byla velmi dobře tolerována.³ Hodnoty PCSK9 jsou zvýšené u jedinců s porušenou filtrační bariérou (např. s nefrotickým syndromem), ale s nastupující remisí onemocnění se snižují, což také vede ke snížení rizika vzniku aterosklerotických KVO u těchto nemocných.⁴ Jak se ale chová alirokumab u nemocných se sníženou renální funkcí a zda je u nich jeho podávání bezpečné, na to přináší odpověď níže komentovaná analýza.

Komentovaný článek je metaanalýzou osmi studií používajících alirokumab u 4 629 nemocných, přičemž z tohoto počtu celkem 10,5 % (315/3 010) jedinců randomizovaných k podávání alirokumabu a 9,4 % (152/1 619) randomizovaných ke kontrolní léčbě mělo CKD se sníženou glomerulární filtrací (GFR) (definována jako odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] mezi 30–59 ml/min/1,73 m²). Průměrná hodnota eGFR u jedinců s CKD byla 51 ml/min/1,73 m², tedy většina jedinců se nacházela ve stadiu CKD G3a. Alirokumab byl podáván jedenkrát za dva týdny subkutánně; v některých studiích se posuzoval účinek základní dávky 75 mg, v jiných i dávky 150 mg. Kontrolní léčbu představovala maximální dávka tolerovaného statinu (definována jako dávky atorvastatinu 40–80 mg/den, rosuvastatinu 20–40 mg/den a simvastatinu 80 mg/den), která byla kombinována buď s placebem, anebo s ezetimibem. Kromě vlivu na snížení hodnoty LDL-C a dalších parametrů lipidového spektra byly sledovány i nežádoucí účinky léčby u nemocných s CKD.

Nemocní s CKD byli v porovnání s těmi bez CKD o něco starší (v průměru kolem 67 let vs. 58,5 roku), měli vyšší incidenci diabetu (50 % vs. 30 %), nižší vstupní hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apolipoproteinu B a byl mezi nimi nižší výskyt heterozygotů pro familiární hypercholesterolemii. Naopak nemocní s CKD měli vyšší vstupní hodnoty TG a lipoproteinů (a) [Lp(a)]. Nižší procento nemocných s CKD bylo léčeno maximálními dávkami statinů v základní léčbě, nicméně nějakou léčbu statinem užívalo 99 % pacientů. Nemocní byli léčeni 24–104 týdnů od randomizace.

Ve 24. týdnu léčby došlo ke snížení koncentrace LDL-C o 46,1–62,2 % (podle studie) proti vstupním hodnotám u nemocných s CKD a o 48,3–60,1 % u nemocných bez CKD ($p = \text{NS}$). Větší redukce bylo dosaženo u pacientů léčených v kontrolní léčbě jen statiny; pokud se do kontrolní léčby přidal ezetimib, byl rozdíl v redukci všech parametrů samozřejmě menší, nicméně stále výrazný. Podobná úroveň redukce byla zaznamenána pro Lp(a), non-HDL-C, apolipoprotein B a TG. Dávky alirokumabu 150 mg byly spojeny s účinností o něco vyšší než dávky 75 mg, zejména v redukci hodnot LDL-C, apolipoproteinu B a non-HDL-C. Více než tři čtvrtiny nemocných léčených alirokumabem v dávce 150 mg dosáhly cílových hodnot LDL-C nižších než 1,8 mmol/l.

Výskyt nežádoucích účinků léčby u nemocných s CKD byl vysoký (82,1 % u nemocných užívajících alirokumab a 82,8 % u nemocných s kontrolní léčbou); u nemocných bez CKD byl o něco nižší, ale také se v obou skupinách pohyboval kolem 78 %. Závažné nežádoucí účinky léčby se

vyskytly zejména u nemocných s CKD, přičemž přerušit léčbu muselo 10,5 % nemocných užívajících alirokumab a 7,5 % nemocných s kontrolní léčbou ($p = 0,26$). Reakce v místě vpichu po alirokumabu se objevila u zhruba 5 % nemocných s CKD; mezi nejčastější nežádoucí účinky léčby patřily nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a močových cest. Výskyt KV příhod (i závažných) a celkové úmrtí z jakékoli příčiny nebyl ve skupině s CKD léčené alirokumabem vyšší než u skupiny s kontrolní léčbou a/nebo s normální renální funkcí. Léčba alirokumabem nevedla ke zhoršení eGFR v průběhu sledování u žádné skupiny pacientů.

Závěrem autoři konstatují, že léčba alirokumabem je u nemocných s CKD stejně účinná jako u nemocných bez CKD a je zatížena stejně vysokým rizikem výskytu nežádoucích účinků. Zda je spojena také se snížením výskytu KVO, není však úplně jasné, protože zmíněná metaanalýza vyhodnocovala jen biochemické parametry a nesledovala kardiovaskulární cíle.

KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Nemocní s CKD jsou ve vysokém riziku KVO, přičemž se odhaduje, že nemocní s eGFR okolo 10 ml/min/1,73 m² mají čtyřnásobně vyšší riziko vzniku KVO než nemocní s eGFR kolem 60 ml/min/1,73 m².⁵ Není tedy pochyb o tom, že intenzivnější snížení hodnot zejména LDL-C alirokumabem může být pro tyto nemocné větším přínosem než samotná léčba statiny a/nebo ezetimibem. Jak ukázala výše zmíněná metaanalýza, není přítomnost KVO s redukcí eGFR spojena s menším účinkem léčby alirokumabem a také nemá více nežádoucích účinků než samotná léčba statiny a ezetimibem. Je také bezpečná s ohledem na případný akutní pokles eGFR a výskyt renálních příhod (např. progresse do terminálního stadia selhání ledvin [ESRD]) – ve všech studiích k nim docházelo tak zřídka, že z nich nelze vyvozovat žádné závěry. Léčba ale nebyla podávána u nemocných s pokročilejšími stadii CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m² a nemocní s ESRD), u nichž nepochybně hrozí vyšší riziko jak KVO, tak i případných komplikací spojených s léčbou. Na druhé straně se nepředpokládá, že by pokles GFR nějakým způsobem ovlivňoval metabolismus alirokumabu, jelikož jde o monoklonální protilátku, a to i přesto, že PCSK9 se exprimuje v ledvinách.

Nedostatkem této metaanalýzy je, že sledovala „pouze“ laboratorní parametry po dobu 24–104 týdnů, ale nemáme k dispozici data o snížení výskytu aterosklerotických cévních či kardiálních příhod. Pravda je, že za takto krátkou dobu léčby se snížení incidence kardiovaskulárních příhod nemuselo projevit a bylo by potřeba nemocné sledovat po delší dobu. Nicméně některé závěry lze odvodit z jiných studií, např. ze studie SHARP. Jestliže snížení hodnoty LDL-C o zhruba 0,84 mmol/l kombinací simvastatinu s ezetimibem v porovnání s placebem je spojeno

se snížením incidence aterosklerotických příhod o 17 %, pak se dá předpokládat, že snížení LDL-C o skoro 2 mmol/l (čehož bylo dosaženo alirokumabem v porovnání s placebem) či snížení LDL-C o téměř 1 mmol/l v porovnání s kontrolní léčbou (čehož bylo dosaženo alirokumabem vs. kombinace statinu a ezetimibu) povede k další redukci výskytu těchto příhod. Komentář k této metaanalýze odhaduje snížení rizika KVO o 25 % v případě absolutního snížení hodnot LDL-C o 1,0 mmol/l; při snížení o 2 mmol/l by to jistě bylo ještě víc.⁷

Alirokumab také vede k setrvalému poklesu hodnoty apolipoproteinu B a non-HDL-C, které zejména u osob se sníženou GFR mohou být alternativním terapeutickým cílem, jelikož jejich pokles těsněji koreluje s výskytem KVO.⁸ Data týkající se poklesu Lp(a) nejsou již tak konzistentní. Některé další parametry, které se standardně uvádějí jako rizikový faktor vzniku KVO a jejichž hodnoty se snižují při terapii statiny (např. vysoce senzitivní C-reaktivní protein [hsCRP]), nebyly touto léčbou ovlivněny.

V současné době se zkouší celá řada dalších inhibitorů PCSK9, např. evolokumab. Ten vedl ve studii FOURIER ke snížení koncentrace LDL-C o 1,45 mmol/l (o 59 %) a snížil riziko výskytu kardiovaskulárních příhod o 15 %. Do této studie nebyli zařazeni nemocní s eGFR < 20 ml/min/1,73 m².

Závěrem lze říci, že nejlepší léčbou pro nemocné s mírným a středním poklesem GFR jsou střední dávky statinů s ezetimibem / bez ezetimibu, které se rozšíří o léčbu s alirokumabem v případě, že jejich vliv na pokles koncentrace LDL-C nebude dostačující. Na doporučení této kombinační léčby i u nemocných s pokročilými stadii CKD či s ESRD si ještě musíme počkat.

LITERATURA

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease: summary of recommendation statements and clinical approach to the patients. *Kidney Int* 2014;85:1303–1309.
2. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 Focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on expert consensus decision pathway. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1785–1822.
3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–1499.
4. Haas ME, Levenson AE, Sun X, et al. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in nephrotic syndrome-associated hypercholesterolemia. *Circulation* 2016;134:61–72.
5. Mafham M, Emberson J, Landray M, Baigent C. Meta-analysis of observational studies relating estimated glomerular filtration rate to risk of death or major cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:193A.
6. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effect of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192.
7. Mafham M, Haynes R. PCSK9 inhibition: ready for prime time in CKD? *Kidney Int* 2018;93:1267–1269.
8. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2375–2384.