

ODYSSEY OUTCOMES Studie

Kardiovaskuläre Outcomes mit Alirocumab nach akutem Koronarsyndrom

Nach der FOURIER-Studie (1) im letzten Jahr zeigt erneut eine klinische Studie den Nutzen einer starken LDL-Cholesterin Senkung mit einem PCSK9 Inhibitor. Die ODYSSEY OUTCOMES Studie (2) ergab, dass die Gabe von Alirocumab alle zwei Wochen die Rate kardiovaskulärer Komplikationen bei Patienten nach akutem Koronarsyndrom (ACS) innerhalb der vorangehenden 1-12 Monate im Vergleich zu Placebo signifikant senkt und die Überlebenschancen verbessert.

Das Ziel der Studie war der Vergleich von Sicherheit und Wirksamkeit von Alirocumab mit Placebo bei Patienten mit kürzlich erlittenem akutem Koronarsyndrom, die trotz intensiver oder maximal tolerierter Statintherapie erhöhte Werte atherogener Lipoproteine aufwiesen. Der primäre Wirkungsendpunkt (MACE) war die Zeit bis zum ersten Auftreten des Todes infolge koronarer Herzkrankheit oder Myokardinfarkt, oder nicht-tödlichem Myokardinfarkt, tödlichem oder nicht-tödlichem ischämischen Schlaganfall oder instabiler Angina, die eine Hospitalisierung erforderte. Wichtige sekundäre Wirksamkeitseindpunkte waren in der folgenden hierarchischen Sequenz getestet:

- ▶ Koronares Ereignis: Koronartod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, instabile Angina, die eine Hospitalisierung erfordert, oder Ischämie-bedingte koronare Revaskularisierung.
- ▶ Schweres koronares Ereignis: KHK Tod oder nicht-tödlicher Myokardinfarkt
- ▶ Kardiovaskuläres Ereignis: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödliches koronares Ereignis oder nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall
- ▶ Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher ischämischer Schlaganfall
- ▶ KHK Tod
- ▶ Kardiovaskulärer Tod
- ▶ Gesamtmortalität

18924 Post-ACS-Patienten (1-12 Monate nach Ereignis) wurden randomisiert behandelt, 9462 mit Alirocumab, 9462 mit Placebo. Zunächst erfolgte eine Einlaufphase von 2-16 Wochen unter hochintensiver oder maximal tolerierter Dosis von Atorvastatin (80mg) oder Rosuvastatin (40mg). Die Patienten wurden randomisiert nach Alirocumab s.c. (plus Statin) alle zwei Wochen oder Placebo s.c. (plus Statin) alle zwei Wochen. Für den Zielwert von LDL-C wurde eine Spanne von 0.65 -1.30mmol/l definiert (und Werte bis 0.4mmol/l erlaubt). Patienten mit LDL-C unter dem Zielwert wurden auf Placebo oder die tiefere Alirocumab Dosis umgestellt. Der mediane Follow-Up betrug 2.8 Jahre. 1343 Patienten (14.2%) unter Alirocumab und 1496 (15.8%) unter Placebo brachen die Therapie verfrüht ab. Ein geblinder Wechsel auf Placebo wegen 2 nacheinander folgenden LDL-C Werten unter 0.4mmol/l erfolgte in 7.7%. 92.5% der Patienten qualifizierten für die Therapie auf der Basis von



Prof. Dr. Dr. h.c.
Walter F. Riesen

Erlenbach

LDL-C \geq 1.8 mmol/l. Das mittlere Patientenalter betrug 58 Jahre und der Anteil Frauen 25%.

Einschlusskriterien waren:

- Alter \geq 40 Jahre, ACS
- ▶ 1-12 Monate vor der Randomisierung
- ▶ Akuter Myokardinfarkt (MI) oder instabile Angina
- ▶ Hochintensive Statintherapie (oder dokumentierte Unverträglichkeit gegenüber Statinen)
- ▶ Atorvastatin 40-80 mg täglich, oder Rosuvastatin 20-40 mg täglich, oder maximal verträgliche Dosis eines dieser Mittel für \geq 2 Wochen
- ▶ Unzureichende Kontrolle der Lipide
- ▶ LDL-C \geq 1,8 mmol/l oder
- ▶ Non-HDL-C \geq 2,6 mmol/l, oder
- ▶ Apolipoprotein B \geq 80 mg/dl

Ausschlusskriterien waren:

- ▶ Unkontrollierte Hypertonie
- ▶ Herzinsuffizienz NYHA III oder IV
- ▶ Linksventrikuläre Auswurfraction $<$ 25%
- ▶ St. n. hämorrhagischem Schlaganfall
- ▶ Nüchterntriglyceride $>$ 4.52 mmol/l
- ▶ Einnahme anderer Fibrate als Fenofibrat oder Fenofibrinsäure
- ▶ Wiederkehrendes ACS innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierungsvisite
- ▶ Koronare Revaskularisierung innerhalb von 2 Wochen vor der Randomisierungsvisite oder nach der Randomisierung geplant.
- ▶ Lebertransaminasen $>$ 3 x oberer Referenzwert (ULN); Hepatitis-B- oder -C-Infektion
- ▶ Kreatinkinase (CK) $>$ 3 x ULN
- ▶ Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate $<$ 30 ml/min/1.73 m²
- ▶ Positiver Schwangerschaftstest

Weitere Patientencharakteristika

Diabetes mellitus: 29%, vorheriger MI: 19%, Zeit von ACS bis zur Randomisierung: 2,6 Monate (Median), ACS-Typ: NSTEMI: 49%, STEMI: 35%, Revaskularisierung wegen Index ACS:

72%, Baseline LDL-C: 87 mg/dl, HDL-C: 43 mg/dl, Triglyceride: 129 mg/dl.

Hochdosiertes Atorvastatin/Rosuvastatin: 89%; Ezetimibe: 3%

Wichtigste Resultate

Primäre Outcomes

Für Alirocumab vs. Placebo: MACE (Major Adverse Cardiac Events) 9,5% vs. 11,1%, Hazard Ratio (HR) 0,85, 95% Konfidenzintervall 0,78-0,93, $p = 0,0003$.

Koronare Herzkrankheit (KHK) Tod: 2,2% vs. 2,3%, $p = 0,38$, Myokardinfarkt: 6,6% vs. 7,6%, $p = 0,006$

Ischämischer Schlaganfall: 1,2% vs. 1,6%, $p = 0,01$, instabile Angina: 0,4% vs. 0,6%, $p = 0,02$

Sekundäre Outcomes

Für Alirocumab vs. Placebo: Tod/MI/ischämischer Schlaganfall 10,3% vs. 11,9%, $p = 0,0003$

Gesamtmortalität: 3,5% vs. 4,1%, $p = 0,026$.

Ischämie-getriebene koronare Revaskularisation: 7,7% vs. 8,8%, $p = 0,009$

ALT > 3 x ULN: 2,3% vs. 2,4%.

CK > 10 x ULN: 0,5% vs. 0,5%.

Neutralisierende Anti-Drug-Antikörper: 42 vs. 6 Behandelte.

Neu auftretender Diabetes: 9,6% vs. 10,1%.

In der ITT-Analyse von ODYSSEY OUTCOMES wurde das LDL-C von durchschnittlich 2.5 mmol/l auf 1.24 mmol/l gesenkt. In den Folgejahren stieg es wieder etwas an auf 1.7 mmol/l nach 4 Jahren. In der On-Treatment-Analyse lagen die Werte etwas tiefer.

Patienten mit Baseline LDL-C ≥ 2.6 mmol/l schienen den höchsten Nutzen zu haben: MACE: 11,5% vs. 14,9%, HR 0,76; KHK-Tod: 2,5% vs. 3,4%, kardiovaskulärer Tod: 2,9% vs. 4,2%, Gesamtmortalität: 4,1% vs. 5,7%, obwohl der p-Wert für die Interaktion auf Basis der Baseline LDL-C-Werte nicht signifikant war.

Interpretation

Die Ergebnisse dieser bahnbrechenden Studie zeigen, dass die Anwendung von Alirocumab, alle zwei Wochen injiziert, bei Patienten mit einem ACS-Ereignis innerhalb der letzten 1-12 Monate die ischämischen Ereignisse, einschliesslich der Gesamtmortalität und MI, signifikant reduziert. Fast 90% dieser Patienten waren auf einer hohen Dosis eines potenten Statins (Atorvastatin oder Rosuvastatin). Bemerkenswert ist, dass das LDL-C-Ziel in dieser Studie 0.65-1.30 mmol/l betrug und die Dosis so angepasst wurde, dass das LDL-C über 0.4 mmol/l blieb. LDL-C-Reduktionen von > 50% wurden frühzeitig beobachtet und zeigten sich mehr oder weniger nachhaltig während der Nachbeobachtung.

Einige Punkte verdienen besondere Beachtung: Diese Studie unterscheidet sich von der anderen PCSK9-Inhibitor-Ergebnisstudie (FOURIER – Evolocumab) in der untersuchten Patientenpopulation – post-ACS vs. stabil etablierte atherosklerotische Erkrankung. Unterschiede in der Mortalität, wie in dieser Studie, wurden bei FOURIER nicht festgestellt, möglicherweise aufgrund der höheren Risiko-Patientenpopulation in ODYSSEY OUTCOMES. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Gesamtmortalität in ODYSSEY gesenkt wurde, nicht aber die kardiovaskuläre Mortalität. Aufgrund der hierarchischen Endpunktauswertung gilt der p-Wert, der der kardiovaskulären Mortalität nachgelagert analysierten Reduktion der Gesamtmortalität mit 0.026 als statistisch

nominal. Dazu stellte Prof. Steg am ACC fest, dass bei einer globalen Studie, die an 1315 Zentren in 57 Ländern durchgeführt wurde, die Todesursachen möglicherweise nicht immer korrekt dokumentiert wurden, wenn Patienten zuhause sterben. Die Feststellung des Todes ist aber überall auf sichere Weise möglich.

Die Reduktion von LDL-C schien qualitativ in beiden Studien ähnlich. Die Resultate bestätigen erneut die «lower is better»-Hypothese für LDL-C. Interessanterweise geht aus der CTT-Metaanalyse (3) eine Reduzierung der KHK-Ereignisse um ca. 22% pro 1 mmol/l LDL-C-Senkung vor. Der in ODYSSEY OUTCOMES festgestellte Benefit scheint im Vergleich zu dieser Maxime etwas abgeschwächt zu sein. Dies dürfte auf die kürzere Dauer der ODYSSEY-Studie im Vergleich zur CTT-Metaanalyse begründet sein.

Ein weiterer Punkt dieser Studie ist die leichte Abschwächung der LDL-C-Reduktion im Vergleich zur Langzeitbeobachtung. Dieser Trend nach geringerer LDL-C Senkung ist vermutlich auf das Studiendesign, welches eine Reduzierung der Behandlungsdosis bei sehr niedrigen LDL-Werten (< 0.4 mmol/l) vorsah, zurückzuführen und nicht auf ein signifikantes Vorhandensein von neutralisierenden Anti-Drug-Antikörpern. Das SPIRE-Studienprogramm mit Bococizumab (4) musste wegen des Problems der Neutralisierung durch Antikörper abgebrochen werden.

In Anbetracht des Preises der PCSK9-Inhibitoren werden Kosten-Nutzen-Analysen in Zukunft wichtig sein. Basierend auf der Subgruppenanalyse auf Basis der LDL-C-Werte dürfte das Kosten-Nutzen-Verhältnis in der untersuchten Patientenpopulation mit relativ hohen LDL-Ausgangswerten (> 2.5 mmol/l) am günstigsten sein (5). Es wäre allerdings wünschenswert, dass diese sehr wirksamen und sicheren Medikamente einer grösseren Zahl von Patienten, die eine sehr starke LDL-Cholesterinsenkung benötigen, zur Verfügung stehen würden.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Seestrasse 141, 8703 Erlenbach
riesen@medinfo-verlag.ch

Interessenskonflikt: Advisory Boards und Speaker Honoraria von Amgen und Sanofi-Aventis, AstraZeneca, MSD, Pfizer

Take-Home Message

- ◆ Alirocumab 75 mg oder 150 mg vierzehntäglich mit einem LDL-C-Zielwert zwischen 0.65-1.30 mmol/l (wobei Werte bis ≥ 0.4 mmol/l zugelassen wurden) reduzierte MACE bei Patienten mit kürzlichem ACS um 15% und die Gesamtmortalität um 15% im Vergleich zu Placebo.
- ◆ Bei Patienten mit Baseline LDL-C > 2.6 mmol/l betrug die entsprechende Reduktion 24% resp. 29%.
- ◆ Die Behandlung war assoziiert mit einer niedrigeren Gesamtmortalitätsrate.
- ◆ Die Behandlung war sicher und wurde über die gesamte Studiendauer gut vertragen.

Literatur

1. Sabatine MS et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017;376:1713-1722
2. Steg G et al. Evaluation of cardiovascular outcomes after an acute coronary syndrome during treatment with alirocumab .ODYSSEY OUTCOMES. ACC Annual Scientific Session, 10. März 2018, Orlando, USA
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease : meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-590
4. Ridker PM et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. N Engl J Med 2017;376:1527-1539
5. Navarese EP et al. Association between LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018;319:1566-1579

Quelle: Präsentation von Prof. Dr. Philippe Steg, Annual Scientific Session des American College of Cardiology (ACC 2018), Orlando, FL, am 10. März 2018.