

PCSK9-hämmare kan minska total dödlighet

RESULTAT OCH KONSEKVENSER AV ODYSSEY-STUDIEN

Sedan några år finns kraftigt kolesterolsänkande så kallade PCSK9- (proteinkonvertas subtilisin/kexin typ 9) hämmande läkemedel tillgängliga. Dessa kan möjliggöra ytterligare prevention av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Kliniska effekter av de två PCSK9-hämmarna alirokumab (Praluent) [1] och evolokumab (Repatha) [2] har nu dokumenterats. PCSK9-hämmarna är monoklonala antikroppar som injiceras subkutant varannan vecka/en gång i månaden [3, 4]. Den kliniska effekten på hjärt-kärlmanifestationer av evolokumab med resultat från FOURIER-studien publicerades 2016 och har återgivits i Läkartidningen [5].



Anders G Olsson, professor institutonen för medicin och hälsa, medicinska fakulteten, Linköpings universitet
● anders.olsson@liu.se

klusion i studien krävdes vidare ett LDL-kolesterol över 1,8 mmol/l, ett icke-HDL-kolesterol över 2,5 mmol/l eller ett apolipoprotein B över 80 mg/dl. Det primära effektmåttet var tid till kranskärlsdöd, akut hjärtinfarkt, sjukhusvård för instabil angina pectoris eller ischemisk stroke. Sekundära effektmått utgjordes av samtliga delkomponenter av det primära effektmåttet och kranskärlsdöd, kardiovaskulär död och total död i hierarkisk statistisk ordning.

Resultat

Uppföljningstiden var 2,8 år. Efter 48 månader var LDL-kolesterol 1 mmol/l lägre (37 procent) i alirokumabgruppen än i placebogruppen, med ett medel-LDL-kolesterol på 1,7 mmol/l. Dessa siffror beskriver »intention-to-treat«-kohorten, det vill säga alla deltagare medtogs i beräkningen, även de som avbrutit studien eller som fått sluta med alirokumab på grund av två på varandra följande LDL-kolesterolvärden under 0,4 mmol/l (n = 730, 7,7 procent).

I alirokumabgruppen drabbades 903 (9,5 procent) av deltagarna av en kardiovaskulär händelse, mot 1 052 (11,1 procent) i placebogruppen. Det ger en hazardkvot (HR) på 0,85 med 95 procents konfidensintervall (95KI) mellan 0,78 och 0,96, P = 0,0003. Av sekundära effektmått bör akut hjärtinfarkt och stroke nämnas som signifikanta. ODYSSEY-studien kunde påvisa en lägre total dödlighet med 334 (3,5 procent) i alirokumabgruppen och 392 (4,1 procent) i placebogruppen, HR 0,85 (95KI 0,73–0,98) med ett P-värde på 0,026.

En intressant och viktig sekundär iakttagelse var att om inklusion av inte bara en första händelse utan också totalantalet icke dödliga och dödliga händelser som effektmått resulterade i att dubbelt så många händelser kunde undvikas i alirokumabbehandlad patientgrupp som om enbart en första händelse räknades [7].

Biverkningar i ODYSSEY-studien var få. Den enda signifikanta skillnaden förelåg i lokala reaktioner på injektionsstället. Ingen skillnad sågs i frekvensen av nydebu-

terad diabetes eller försämring av denna sjukdom, inte heller beträffande leverpåverkan, neurokognitiva händelser eller hemorragisk stroke.

Kommentar

Vi har nu resultat från två kraftigt kolesterolsänkande PCSK9-hämmare, som visar positiva kliniska effekter utöver maximal statinbehandling på kardiovaskulär kärlsjukdom i sekundär prevention. En sammanfattning ges i Tabell 1.

Genom samstämmigheten mellan FOURIER-studien och ODYSSEY-studien har vi nu evidens för effektivitet av PCSK9-behandling i sekundär prevention av kardiovaskulär sjukdom vid LDL-kolesterolnivåer under 2,5 mmol/l.

Den kanske viktigaste skillnaden i resultat är att i ODYSSEY-studien visades för minskad total dödlighet, vilket man inte

»Vi kan säga att den sista pusselbiten i kolesterolhypotesen har lagts.«

kunde se i FOURIER-studien. ODYSSEY är den första interventionsstudien med tilläggsbehandling ovanpå statinbehandling som visar ytterligare signifikant minskad dödlighet. Författarna gör ingen stor sak av detta då en hierarkisk statistisk modell använts.

Sista pusselbiten

Vi har nu således evidens för att sänkning av LDL-kolesterol till värden betydligt under formulerade riktlinjer förhindrar hjärt-kärlsjukdom och död. Vi kan säga att den sista pusselbiten i kolesterolhypotesen har lagts. Det kolesterolrika apolipoprotein B är aterogent även i låga nivåer. ODYSSEY-studiens resultat är därför ett kvitto på den massiva dokumentation av LDL-kolesterolets aterogena betydelse

HUVUDBUDSKAP

- ODYSSEY-studien visar att subkutan injektion av 75–150 mg alirokumab var 14:e dag, som tillåter deltagare att nå LDL-kolesterol på 0,4 mmol/l, minskar risk för det primära effektmåttet kranskärlsdöd, akut hjärtinfarkt, sjukhusvård för instabil angina pectoris eller ischemisk stroke med 15 procent.
- Under samma förutsättningar visar studien också att risken för total dödlighet minskar med 15 procent.
- Behandlingen var säker och tolererbar under hela studien.

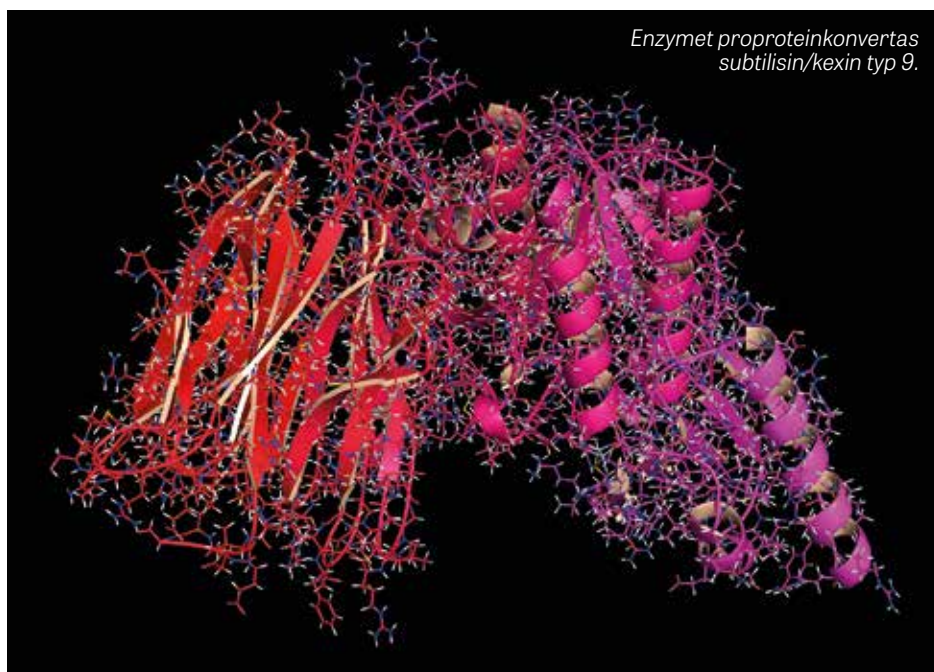


Illustration: Shutterstock/TT

som nyligen framfördes av ledande forskare inom området [8]. Som ett exempel på detta förändrade synsätt kan de nu utgivna nya amerikanska riktlinjerna för kolesterolbehandling nämnas, där man utöver maximal statinbehandling öppnar för möjligheten till ezetimibbehandling och/eller PCSK9-hämning i svåra fall [9]. Man konstaterar att ju mer LDL-kolesterol reduceras i sekundär prevention, desto större blir den följande riskreduktionen.

Praktiska konsekvenser

Hur ska nu dessa vetenskapliga landvinningar komma patienterna till godo? Flera frågor uppkommer:

1. Vilka patienter ska komma ifråga för behandling med PCSK9-hämmare? Den patientgrupp som deltagarna i studierna representerar är knappast en realistisk målgrupp i sin helhet, då de visserligen är högriskindivider med genomgången ischemisk händelse, men är så många i Sverige att läkemedelsbudgeten snabbt skulle överskridas. Ännu mer riskutsatta individer bör då komma ifråga. Som exempel kan nämnas patienter med familjär hyperkolesterolemi med ytterligare riskfaktorer eller patienter med mycket hög

risk utifrån formulerade riskprofiler. Man bör därvid inte bara se på LDL-kolesterolnivåer för behandling utan mer på den totala risken.

2. Ska ambitionen att sänka LDL-kolesterol stärkas med avseende på nya målvärden eller annan definition av ambition? Kanske ska man här lämna fältet fritt och helt enkelt anbefalla att LDL-kolesterol ska bringas ner så långt som bara möjligt givet den enskilda patientens och samhällets förutsättningar och resurser.

3. Vilka verktyg ska användas för att nå nya mål? PCSK9-hämmarna är ju mycket dyra läkemedel. Kommande riktlinjeförfattare har ett grannliga arbete att formulera en strategi som på hälsoekonomiskt optimalt sätt inlemmar dessa läkemedel i behandlingen av patienter med hög risk för aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom. Man bör naturligtvis vidga blicken och inte stirra sig blind på de nya läkemedlen PCSK9-hämmarna. Nu kan både rosuvastatin och ezetimib förskrivas generiskt, och därmed blir de väsentligt billigare. Båda dessa läkemedel minskar hjärt-kärlsjukdom. Med maximal dos rosuvastatin och ezetimib kommer man på ett billigt sätt att komma långt i hjärt-kärlpreven-

tion med sedan länge befintliga läkemedel.

Bredare högkostnadsskydd från i år

PCSK9-hämmarna är ett mycket välkommet bidrag i kampen mot hjärt-kärlsjukdom. Tandvårds- och läkemedelsförmänsverket (TLV) har nyligen i överenskommelser med landstingen och läkemedelsföretagen enats om att Repatha och Praluent fortsätter att ingå i högkostnadsskyddet, men från och med den 1 januari 2019 för en bredare patientgrupp. Detta gör att kostnaden sjunker för att behandla med PCSK9-hämmare, och därmed kan fler patienter få tillgång till subventionerad behandling.

Formuleringarna gällande högkostnadsskydd varierar något mellan de båda PCSK9-hämmarna beroende på i vilken mån positiv dokumentation av behandlingen föreligger i olika patientgrupper. Det viktigaste är dock att de verkliga högriskgrupperna, det vill säga patienter med etablerad kardiovaskulär sjukdom och diabetes, hjärtinfarkt och ateroskleros i flera kärlbäddar, kan erbjudas behandling redan från LDL 2,5 mmol/l.

Det är välkommet med det generösare högkostnadsskyddet för denna stora och viktiga patientkategori. TLVs utökade rätt till högkostnadsskydd för PCSK9-hämning torde kunna utgöra en grund för nya riktlinjer i kolesterolbehandlingen. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har varit ordförande i datamonitoreringskommittén för ODYSSEY-studien fas 3a och kommittémedlem i ODYSSEY-studien fas 3b (sponsor Sanofi). Författaren har även varit medlem av Lipidkommittén i FOURIER-studien (sponsor AMGEN).

Citera som: Läkartidningen. 2019;116:FHP6

TABELL 1. Sammanfattning av effekterna i FOURIER- och ODYSSEY-studierna.

Studie	n	Duration (år)	Utgångs-LDL-K (mmol/l)	LDL-K-effekt (procent)	HR
● FOURIER	27564	2,2	2,4	59	0,85
● ODYSSEY	18924	2,8	2,2	37	0,85

K = kolesterol, HR = hazardkvot

REFERENSER

1. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-107.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-22.
3. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1489-99.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al; Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2015;372(16):1500-9.
5. Nilsson P, Wiklund O. PCSK9-hämmare minskar LDL-kolesterol med 60 procent. *Läkartidningen.* 2017;114(15-16):ELPY.
6. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: Rationale and design of the ODYSSEY Outcomes trial. *Am Heart J.* 2014;168(5):682-9.
7. Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab reduces fatal and nonfatal cardiovascular events: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* Epub 27 okt 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.039.
8. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459-72.
9. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *Circulation.* Epub 10 nov 2018. doi: 10.1161/CIR.0000000000000624.

SUMMARY

The ODYSSEY outcome study, including subjects with recent acute coronary syndrome on high dose statin therapy, investigated the effect of 75-150 mg alirocumab given subcutaneously every 2 weeks for 2,8 years in comparison with participants on alirocumab placebo. Alirocumab decreased the risk of the primary endpoint coronary death, acute myocardial infarction, hospital admittance because of angina pectoris and ischaemic stroke by 15 percent, decreased the risk of total death by 15 percent and was safe and tolerable during the length of the study.