



Het nut van de toevoeging van alirocumab (anti-PCSK9) aan een optimale cholesterolverlagende behandeling na een acuut coronair syndroom

Referentie

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB

Alirocumab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen het proproteïne convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9), een enzyme dat betrokken is bij de regulatie van de leverreceptoren voor LDL-cholesterol. Zoals zijn analoog, evolocumab, wordt het voorgesteld als behandeling voor verschillende aandoeningen die verbonden zijn met hypercholesterolemie. Een gerandomiseerde studie besproken in Minerva in 2017 onderzocht evolocumab bij patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte en een LDL-cholesterol van minder dan 70 mg/dl onder statine en andere cardiovasculaire medicatie (1,2). Ze toonde een beperkt voordeel aan van de toevoeging van evolocumab in vergelijking met placebo op het vlak van cardiovasculaire morbiditeit maar zonder significant effect op de mortaliteit (globaal of cardiovasculair) over een mediane studieduur van 26 maanden, mogelijk nog te kort om sluitende resultaten op vlak van sterke uitkomstmaten te kunnen aantonen. Alirocumab heeft tot op vandaag geen duidelijk effect op vlak van cardiovasculaire preventie bij hypercholesterolemie kunnen aantonen (3), met inbegrip van een heterozygote familiale hypercholesterolemie (4).

Een gerandomiseerde studie, gepubliceerd in 2018, onderzocht alirocumab na een acuut coronair syndroom bij patiënten die een intensieve statinebehandeling krijgen in het kader van persisterende hypercholesterolemie (5). De huidige 'ODYSSEY OUTCOMES-studie' (gefinancierd en uitgevoerd door Sanofi en Regeneron Pharmaceuticals), onderzoekt de hypothese dat een behandeling met alirocumab in vergelijking met placebo leidt tot een vermindering van het risico van recidiverende ischemische cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een acuut coronair syndroom 1 tot 12 maanden vóór inclusie en met een concentratie aterogene lipoproteïnen hoger dan volgende drempels: LDL-cholesterol ≥ 70 mg/dl, niet-HDL-cholesterol ≥ 100 mg/dl of apolipoproteïne B ≥ 80 mg/dl; ondanks een behandeling met een hoge dosis statine (atorvastatine 40 tot 80 mg/d eenmaal per dag, rosuvastatine 20 tot 40 mg/d) of de maximaal getolereerde dosis van een van deze twee statines. Alirocumab werd opgestart aan een subcutane dosis van 75 mg om de twee weken. Men paste de dosis aan volgens algoritmes om een LDL-cholesterolgehalte van 25 tot 50 mg/dl na te streven en om concentraties van minder dan 15 mg/dl te vermijden.

De primaire uitkomstmaat was een samengesteld eindpunt van coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, fataal of niet-fataal ischemisch cerebrovasculair accident of instabiele angor waarvoor hospitalisatie vereist is. In totaal werden er 18 924 patiënten gerandomiseerd over 1 315 sites in 57 landen: 9 462 in de alirocumabgroep en 9 462 in de placebogroep. De term acuut coronair syndroom verwees ofwel naar een myocardinfarct (bij 83,0% van de patiënten), of instabiele angor (bij 16,8%). Het merendeel van de patiënten (92,1%) had een LDL-cholesterol ≥ 70 mg/dl; de meeste resterende patiënten (7,2%) bereikten enkel het criterium voor niet-HDL-cholesterol. Het mediane interval tussen een acuut coronair syndroom en de randomisatie was 2,6 maanden.

Een gebeurtenis van de primaire samengestelde uitkomstmaat werd gezien bij 903 patiënten (9,5%) van de alirocumabgroep versus 1 052 patiënten (11,1%) van de placebogroep, met een respectievelijk risico

na 4 jaar van 12,5% versus 14,5% (relatief risico van 0,85 met 95% BI van 0,78 tot 0,93; $p < 0,001$). Om een gebeurtenis van de primaire uitkomstmaat te vermijden zouden 49 patiënten (met 95% BI van 28 tot 164) gedurende 4 jaar behandeld moeten worden. De analyse van de secundaire uitkomstmaten toonde geen significante daling van de cardiovasculaire mortaliteit. Er was geen verschil in de incidentie van ongewenste effecten tussen de alirocumab- en de placebogroep met uitzondering van meer gevallen van een lokale reactie op de injectieplaats met de experimentele behandeling (3,8% versus 2,1%).

De volgende punten trekken onze aandacht: het gaat om een zeer specifieke subgroep van patiënten, te weten personen die een hoog LDL-cholesterolgehalte blijven behouden onder een als optimaal beschouwde cholesterolverlagende behandeling, het klinische effect is eerder matig, de studie werd uitgevoerd in zeer veel centra verspreid over de hele wereld. Merken we ook op dat de analyses aantonen dat het klinische voordeel groter is bij een LDL-cholesterolgehalte van meer dan 100 mg/dl op het moment van de inclusie. De auteurs vermelden ook dat ze niet weten of de veiligheid en de effectiviteit van alirocumab is beïnvloed door de geblindeerde aanpassingsstrategie van de dosis, die bedoeld was om zeer lage LDL-cholesterolgehalten te voorkomen. Voorzichtig erkennen ze dat noch hun onderzoek, noch het onderzoek van FOURIER (2) met evolocumab de veiligheid op lange termijn van een behandeling met monoclonale PCSK9-antilichamen volledig kan voorspellen.

Besluit

Bij patiënten met een acuut coronair syndroom in de voorgeschiedenis en waarbij de lipidenconcentraties hoger waren dan de specifieke drempels ondanks een behandeling met atorvastatine of met rosuvastatine aan een hoge intensieve dosis of met de maximaal getolereerde dosis, is het risico op overlijden door een coronaire ziekte, niet-fataal myocardinfarct, fataal of niet-fataal ischemisch cerebrovasculair accident, of instabiele angor waarvoor een hospitalisatie noodzakelijk is, lager bij patiënten die behandeld worden met alirocumab dan bij patiënten die een placebo krijgen. Deze winst werd bekomen met een strategie om de posologie van alirocumab aan te passen teneinde een LDL-cholesterolgehalte te bekomen tussen 25 en 50 mg/dl en een concentratie van minder dan 15 mg/dl te vermijden.

Voor de praktijk

De klinische praktijkrichtlijnen van 2016 van de European Society of Cardiology, gebaseerd op consensus van experts, geven aan dat de PCSK9-inhibitoren zoals alirocumab in overweging genomen kunnen worden voor gevallen van acuut coronair syndroom teneinde de cholesterolemie te doen dalen bij patiënten met een verhoogd LDL-cholesterol onder een maximaal getolereerde dosis statine, al dan niet in combinatie met ezetimibe of in geval van intolerantie voor statines (6). De hier besproken studie bevestigt de preliminaire gegevens gepubliceerd voor dit geneesmiddel in 2015 (7). Men moet evenwel goed in gedachten houden dat het klinische effect eerder beperkt is, dat de studie uitgevoerd is in zeer veel centra verspreid over de wereld, en vooral dat het gaat om een zeer specifieke subgroep van patiënten, namelijk personen bij wie de LDL-cholesterol hoog blijft ondanks een als optimaal beschouwde cholesterolverlagende behandeling.

Referenties

1. Chevalier P. Vermindert het toevoegen van evolocumab (een PCSK9-inhibitor) aan een statine het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen? *Minerva* 2017;16(9):231-5.
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;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
3. Prescrire Rédaction. Alirocumab (Praluent). Un autre « mab » dans l'hypercholestérolémie sans efficacité clinique démontrée. *Rev Prescrire* 2016;36:331-4.

4. Prescrire Rédaction. Hypercholestérolémie familiale hétérozygote. Alirocumab: toujours pas d'efficacité en prévention cardiovasculaire. *Rev Prescrire* 2018;38:288-9.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
6. Authors/Task Force Members, Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018
7. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031