proLékaře.cz | 22.11.2026

# Dlhodobá bezpečnosť liečby alirokumabom – ďalšie poznatky zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES

## Long-term safety of alirocumab – further insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial

**Roman Margóczy**

II. klinika kardiológie a angiológie LF SZU a Oddelenie funkčnej diagnostiky SÚSCCH, Banská Bystrica

✉ **prim. MUDr. Roman Margóczy** | roman.margoczy@suscch.eu | www.suscch.eu

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 5. 1. 2023
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 18. 1. 2023

**Abstrakt**
Hypercholesterolémia je jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení, najmä koronárnej choroby srdca. Najefektívnejšou skupinou liekov na prevenciu kardiovaskulárnych príhod a redukciu koncentrácie LDL-cholesterolu sú statíny. Nedávno publikované údaje z reálnej klinickej praxe [1] uvádzajú, že 42,9–67,0 % pacientov pred iniciáciou liečby inhibítormi PCSK9 statíny netoleruje. Inhibítory PCSK9 sa teda stávajú dôležitou súčasťou dlhodobej liečby na zníženie koncentrácie lipidov v krvi, otázkou ostáva dlhodobá bezpečnosť.

**Kľúčové slová**: alirokumab – dlhodobá bezpečnosť

**Abstract**
Hypercholesterolemia is one of the major risk factor for atherosclerotic coronary heart disease, especially coronary heart disease. Most effective class of medications for prevention of cardiovascular events and LDL-C reduction are the statins. Recently published real-world studies [1] indicate that 42.9–67.0 % of patients are statin intolerant before receiving PCSK9 inhibitor therapy. PCSK9 inhibitor therapy becomes an important part of long-term lipid lowering therapy, long-term safety remains unclear.

**Key words**: alirocumab – long-term safety

## Úvod

Podľa najnovších Odporúčaní ESC/EAS pre manažment dyslipidémií z roku 2019 [2] sú odporúčané cieľové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C) u pacientov s nízkym kardiovaskulárnym (KV) rizikom < 3,0 mmol/l, u pacientov so stredným KV-rizikom < 2,6 mmol/l. U vysokorizikových pacientov je odporúčané dosiahnutie hladiny LDL-C < 1,8 mmol/l, u pacientov s veľmi vysokým KV-rizikom < 1,4 mmol/l a u pacientov s opakovanou KV-príhodou do 2 rokov sa odporúča zníženie LDL-C až < 1,0 mmol/l. U posledných 3 skupín sa súčasne odporúča ≥ 50 % redukcia východiskovej hodnoty LDL-C. Na dosiahnutie týchto síce prísnych, ale nevyhnutných cieľov je okrem statínov, zlatého štandardu liečby hypercholesterolémie spolu s ezetimibom, potrebné využiť všetky dostupné liečebné modality, vrátane PCSK9 (proproteín konvertáza subtilizín/kexín typu 9) inhibítorov (PCSK9i).

## Štúdie FOURIER a ODYSSEY OUTCOMES

Klinickú účinnosť PCSK9i, evolokumabu a alirokumabu, preukazujú dve veľké prospektívne multicentrické, randomizované, placebom kontrolované štúdie – **FOURIER** [3], resp. **ODYSSEY OUTCOMES** [4]. Prvá z nich skúmala účinok evolokumabu u pacientov s klinicky významnou aterosklerózou, v štúdii ODYSSEY OUTCOMES bol posudzovaný účinok alirokumabu u pacientov po akútnom koronárnom syndróme. V obidvoch štúdiách bolo potvrdené významné a porovnateľné zníženie rizika KV-príhod v porovnaní s placebom (HR 0,85; p < 0,001), navyše liečba alirokumabom bola spojená aj s nižšou celkovou mortalitou (HR 0,85; p = 0,03). Alirokumab preukázal svoju efektivitu pri znižovaní koncentrácie LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol) z priemernej hodnoty 2,3 mmol/l na 1,0 mmol/l po 4 mesiacoch liečby (graf 1). Tento pokles bol sprevádzaný významnou, 15 % redukciou

prolekáře.cz | 22.11.2026

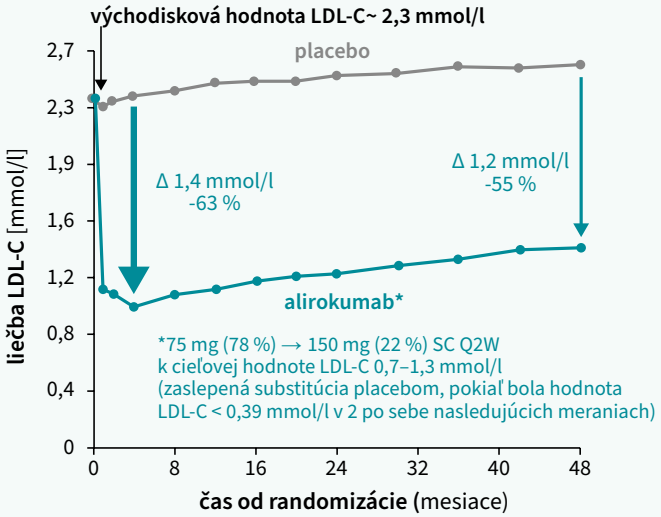
rizika závažných KV-príhod – MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), medzi ktoré radíme kardiovaskulárnu smrť, nefatálny infarkt myokardu, ischemickú cievnu mozgovú príhodu, fatálnu či nefatálnu, a nestabilnú anginu pectoris vyžadujúcu hospitalizáciu (graf 2). Zároveň počas 5-ročného sledovania bol zaznamenaný pokles úmrtnosti na akútny koronárny syndróm v ramene s aktívnou liečbou alirokumabom v porovnaní s placebovou skupinou (graf 3).

V ére medicíny založenej na dôkazoch je okrem účinnosti rovnako dôležitá aj bezpečnosť liečby, alirokumab v morbiditno-mortalitnej štúdii ODYSSEY OUTCOMES preukázal v oboch ramenách porovnateľný výskyt laboratórnych odchýlok aj nežiadúcich reakcií, jediným signifikantným rozdielom boli lokálne reakcie v mieste vpichu (3,8 % v aktívnom, resp. 2,1 % v placebovom ramene; p < 0,001), pričom išlo vo všeobecnosti o reakcie mierne a nelimitujúce, aj keď viedli k ukončeniu liečby u 26 pacientov v aktívnom, resp. u 3 pacientov v placebovom ramene. Čo sa týka neurokognitívnych porúch (1,5 % vs 1,8 %), de novo nástupu diabetes mellitus (9,6 % vs 10,1 %), hemoragickej cievnej mozgovej príhody (0,1 % vs 0,2%), tu neboli dokumentované signifikantné rozdiely (aktívne vs placebové rameno), výskyt neutralizujúcich protilátok v alirokumabovom ramene bol u 0,5 % pacientov, v placebovom ramene < 0,1 %.

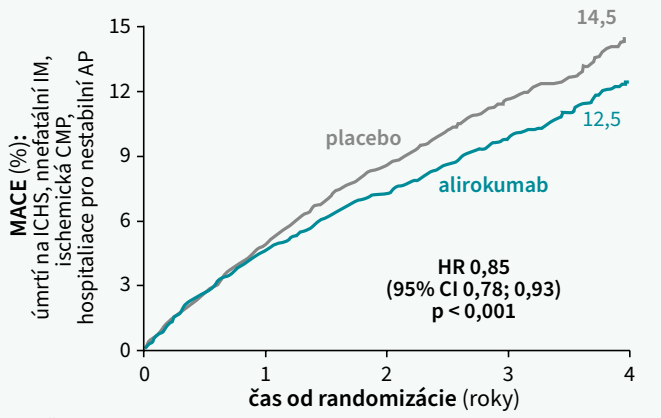
Ďalšie bezpečnostné dáta prináša otvorená extenzia štúdie ODYSSEY OUTCOMES – **ODYSSEY OUTCOMES Open Label Extension** [5], v ktorej sa akékoľvek nežiadúce udalosti vyskytli u 87,3 % pacientov liečených pôvodne alirokumabom a u 83,9 % pacientov pôvodne v placebovom ramene, opäť bez štatisticky významného rozdielu. Najčastejšími udalosťami boli vírusové infekcie horných dýchacích ciest (14,6 %), nešpecifikované infekcie horných dýchacích ciest (10,4 %) a chrípka (9,6 %), opäť jedinou signifikantne významnou odchýlkou bol výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu, v tomto prípade častejšie v ramene pôvodne placebovom (7,9 %) vs alirokumabovom (4,3 %), tento fenomén je vysvetliteľný tým, že pacienti liečení pôvodne alirokumabom už mali s aktívnou liečbou skúsenosť, a preto sa v tejto skupine väčší výskyt lokálnych reakcií v mieste vpichu ani neočakával.

V súčasnosti je štandardom aj zber dát z reálnej klinickej praxe po uvedení lieku na trh, ako aj metaanalýzy randomizovaných klinických štúdií. Pomerne recentná metaanalýza 12 štúdií z roku 2019 [6] okrem efektivity alirokumabu skúmala aj jeho bezpečnosť. Spomedzi všetkých sledovaných parametrov dávam do pozornosti malý, ale signifikantný vzostup plazmatickej koncentrácie glukózy a $HbA_{1c}$ – to by zdanlivo mohlo diskvalifikovať alirokumab z použitia u diabetickej populácie, stanovisko Americkej diabetologickej asociácie (ADA) je však jednoznačné a PCSK9i sú odporúčané u diabetikov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením ASKVO), pokiaľ majú koncentráciu LDL-C ≥ 1,8 mmol/l, nakoľko významné benefity tejto liečby vysoko prevažujú nad minimálnym diabetogénnym rizikom.

**Graf 1 | Efektivita alirokumabu na pokles LDL-C v štúdii ODYSSEY OUTCOMES.** Upravené podľa [4]



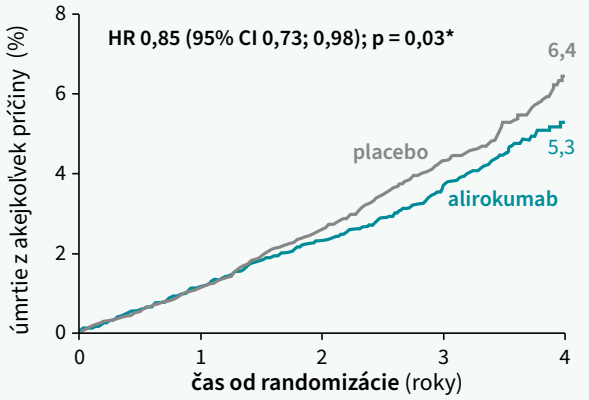

**Graf 2 | Výskyt MACE v štúdii ODYSSEY OUTCOMES.** Upravené podľa [4]




počet pacientov v riziku

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| placebo | 9 462 | 8 805 | 8 201 | 3 471 | 629 |
| alirokumab | 9 462 | 8 846 | 8 345 | 3 574 | 653 |

**Graf 3 | Celková mortalita v štúdii ODYSSEY OUTCOMES.** Upravené podľa [4]




počet pacientov v riziku

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| placebo | 9 462 | 9 219 | 8 888 | 3 898 | 737 |
| alirokumab | 9 462 | 9 217 | 8 919 | 3 946 | 746 |

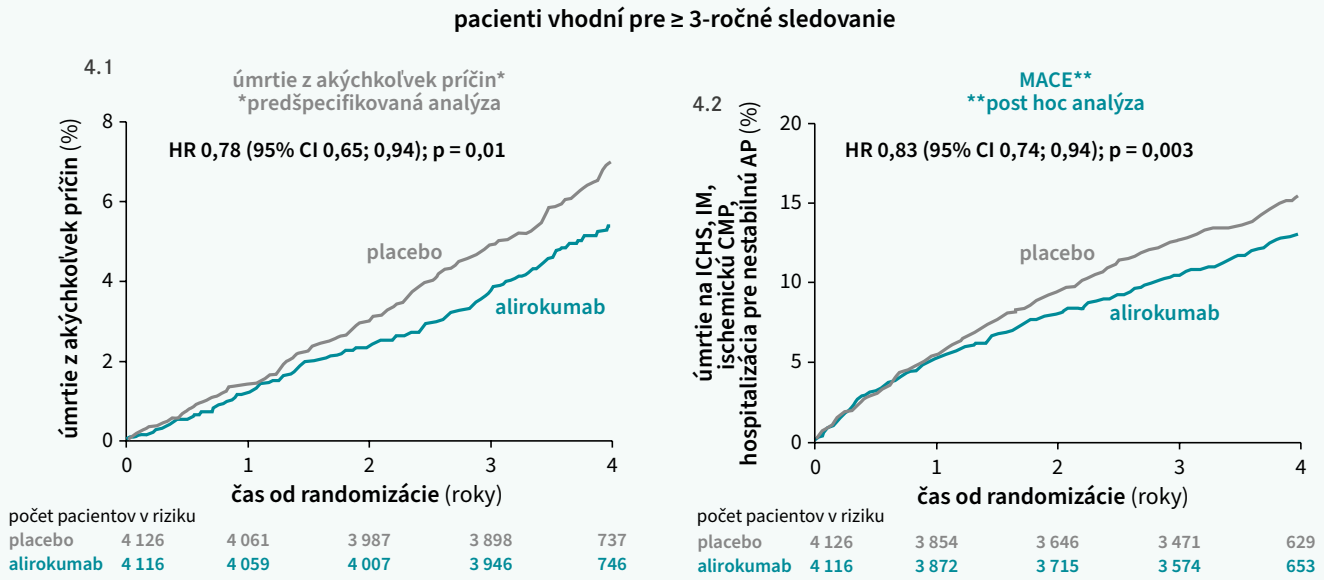
*nominálna P-hodnota podľa hierarchickej pozície všetkých príčin úmrtia medzi sekundárnymi cieľmi

prolékaře.cz | 22.11.2026

Alirokumab je vo všeobecnosti dobre tolerovaný, čo potvrdila aj ďalšia štúdia, **ODYSSEY APPRISE** [7], prospektívna, otvorená, jednoramenná štúdia z reálnej klinickej praxe, v ktorej aj neurokognitívne a neurologické nežiadúce príhody mali porovnateľný výskyt ako v predchádzajúcich štúdiách fázy 2 a 3.

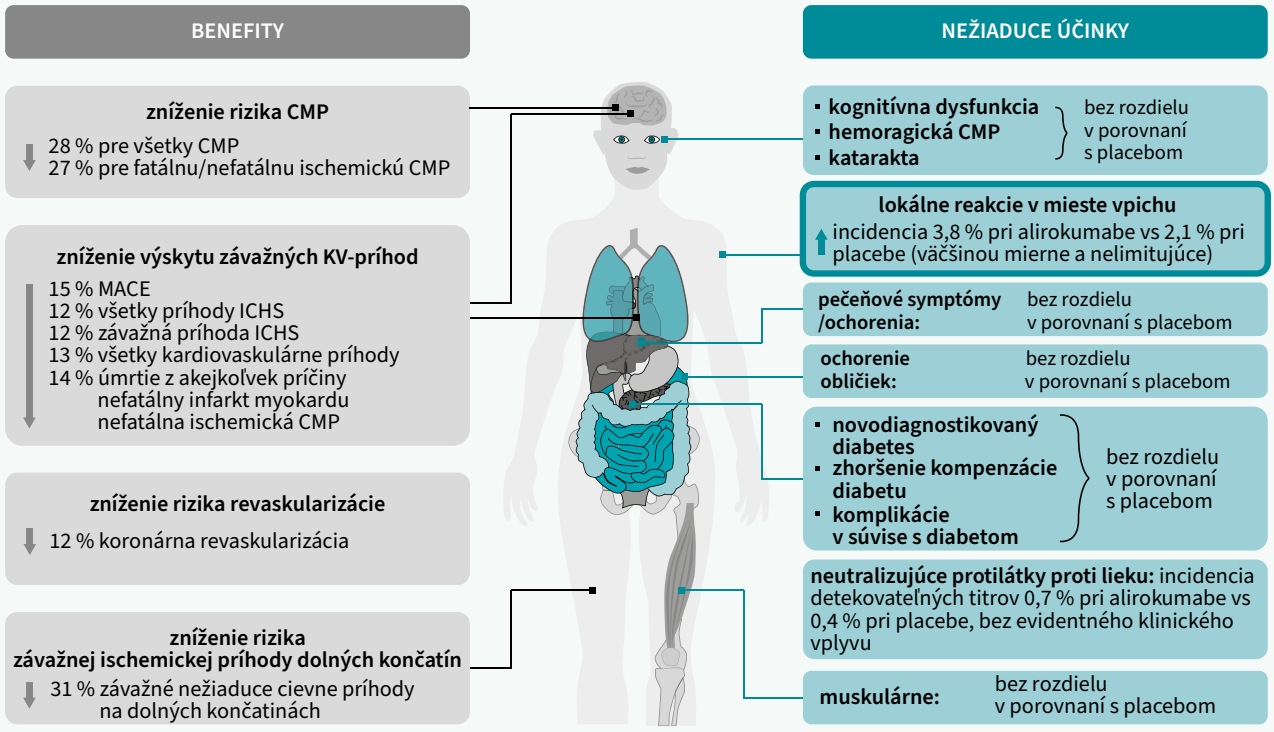
Najaktuálnejšia subanalýza, prezentovaná na ostatnom kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti v auguste 2022 [8], si dala za cieľ zhodnotiť bezpečnosť dlhodobej liečby alirokumabom. Dlhodobá liečba bola definovaná ako obdobie trvajúce minimálne 3 roky, maximálne trvanie liečby bolo 5 rokov. Štúdiová populácia pozostávala z 18 924 pacientov, z toho 8 242 pacientov (43,5 %) bolo vhodných na dlhodobú liečbu ≥ 3 roky, z nich 8 228 dostalo minimálne jednu dávku štúdiovej medikácie, to reprezentuje 24 610 pacienti-rokov sledovania, medián sledovania predstavuje obdobie 3,3 roka. Ďalších 6 651 pacientov bolo vhodných na liečbu v trvaní od 3 do 4 rokov a 1 574 v trvaní od 4 do 5 rokov. Výsledky účinnosti a bezpečnosti v tejto subanalýze boli konzistentné s dátami pôvodnej štúdie ODYSSEY

**Graf 4 | Výsledky účinnosti v subanalýze pacientov vhodných na dlhodobú liečbu alirokumabom.**
**4.1** Celková mortalita **4.2** MACE. Upravené podľa [9]




AP– angina pectoris

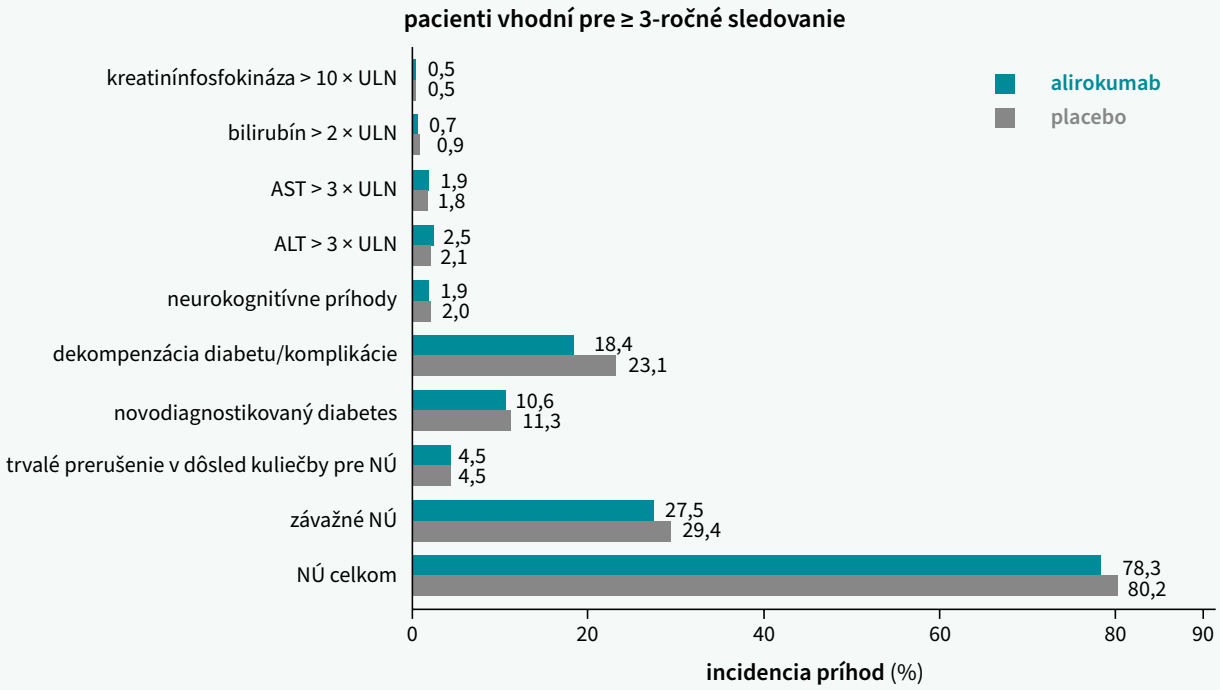
**Schéma | Celkové výsledky účinnosti a bezpečnosti alirokumabu vs placebo v štúdii ODYSSEY OUTCOMES.**
Upravené podľa [4,9,10,11]



prolekáře.cz | 22.11.2026

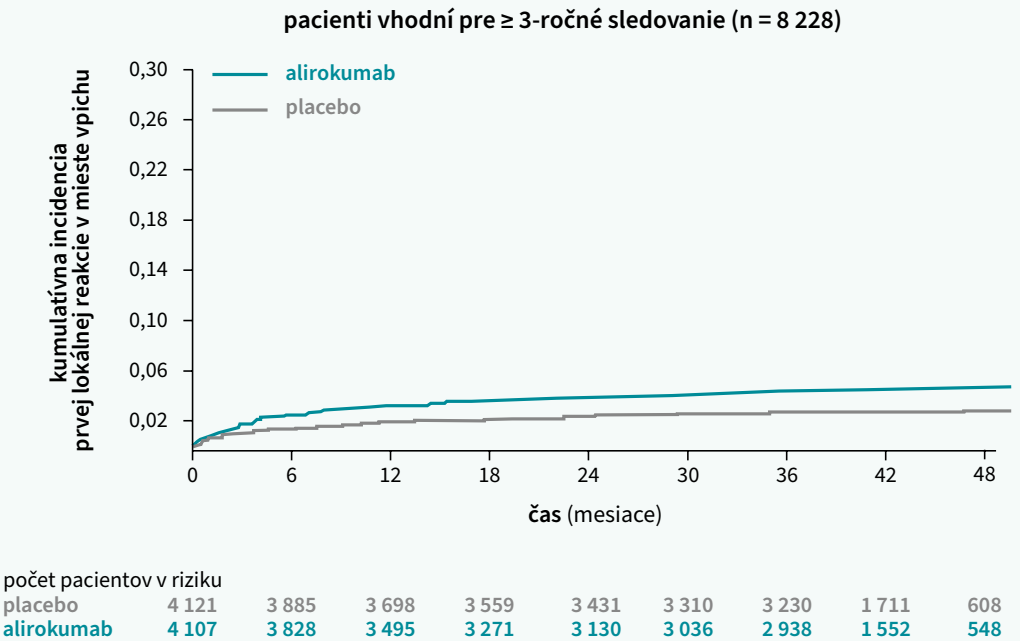
OUTCOMES, celková mortalita v aktívnom ramene predstavovala 4,7 % v porovnaní s 5,9 % mortalitou placebovej skupiny (p = 0,01), výskyt MACE predstavoval 12 % vs 14,2 % (p = 0,003), graf 4. Analýza bezpečnosti prináša porovnateľné dáta v oboch skupinách, 78,3 % pacientov v alirokumabovej skupine a 80,2 % pacientov v placebovej skupine zaznamenalo preddefinovaný nežiadúci efekt, z toho 27,5 %, resp. 29,4 % bolo označených ako závažné, išlo o zhoršenie kompenzácie diabetes mellitus, resp. nástup ochorenia de novo, neurokognitívne poruchy, vzostup koncentrácie ALT a AST nad 3-násobok ULN (Upper Limit of Normal – horný referenčný limit), bilirubínu nad 2-násobok ULN, kreatínkinázy (CK) nad 10-násobok ULN. Jediným parametrom, v ktorom bol vyšší výskyt v alirokumabovej skupine v porovnaní s placebovou, boli lokálne reakcie v mieste vpichu, ktoré však pre pacienta nepredstavujú žiadne pridané riziko (schéma, graf 5, graf 6).

**Graf 5 | Výsledky bezpečnosti v subanalýze pacientov vhodných na dlhodobú liečbu alirokumabom.** Upravené podľa [9]




**CK** – kretínfosfokináza **NÚ** – nežiaduce udalosti **ULN** – Upper Limit of Normal/horný referenčný limit

**Graf 6 | Lokálne reakcie v mieste vpichu v subanalýze pacientov vhodných na dlhodobú liečbu alirokumabom.** Upravené podľa [9]




| počet pacientov v riziku | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| placebo | 4 121 | 3 885 | 3 698 | 3 559 | 3 431 | 3 310 | 3 230 | 1 711 | 608 |
| alirokumab | 4 107 | 3 828 | 3 495 | 3 271 | 3 130 | 3 036 | 2 938 | 1 552 | 548 |

proLékaře.cz | 22.11.2026

## Záver

Na záver teda môžeme s istotou konštatovať, že dlhodobá liečba alirokumabom je nielen účinná, ale aj bezpečná a prináša benefit pre pacientov v sekundárnej prevencii závažných aterosklerotických kardiovaskulárnych, cerebrovaskulárnych, ako aj periférnych cievnych príhod.

### Literatúra


1. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP et al. Efficacy and safety of alirocumab in statin-intolerant patients over 3 years: open-label treatment period of the ODYSSEY ALTERNATIVE trial. J Clin Lipidol 2020; 14(1): 88–97. e2. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.001>.

2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.

3. Sabatine MS, Giuliano 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): 1713–1722. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.

4. 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): 2097–2107. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.

5. Farnier M, Kees Hovingh G, Langslet G et al. Long-term safety and efficacy of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: An open-label extension of the ODYSSEY program. Atherosclerosis 2018; 278: 307–314. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.036>.

6. Shukla AK, Mehani R. Safety and efficacy of alirocumab: A meta-analysis of 12 randomized controlled trials. J Family Med Prim Care 2019; 8(7): 2249–2257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_406_19>.

7. Gaudet D, López-Sendón JL, Averna M et al. ODYSSEY APPRISE Study Investigators Safety and efficacy of alirocumab in a real-life setting: the ODDYSEY APPRISE study. Eur J Prev Cardiol 2022; 28(17):1864–1872. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa097>.

8. Goodman SG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Investigators]. Longer-term safety of alirocumab with 24,610 patient-years of placebo-controlled observation: Further insights from the ODYSSEY OUTCOMES trial. ESC Barcelona August 26–29 2022. Dostupné z WWW: <https://esc365.escardio.org/presentation/249976?query=Shaun%20G.%20Goodman,%20Philippe%20Gabriel%20Steg,%20Michael%20Szarek%20>.

9. Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. Circulation 2019; 140(2): 103–112. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038840>.

10. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7(8): 618–628. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S2213-8587(19)30158-5>.

11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. Circulation 2020; 141(20): 1608–1617. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524>.


Praluent®
alirocumab

sanofi