proLékaře.cz | 23.11.2026

Horúce novinky zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES (kongres American Heart Association november 2019)

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 5. 1. 2020

Úvod

Pred dvoma rokmi (jar 2018) bola prezentovaná klinická štúdia ODYSSEY OUTCOMES svojimi hlavnými výsledkami – a bola tiež prezentovaná na kongresoch kardiologických, internistických a lipidologických v Čechách i na Slovensku a bola aj publikovaná v našich písomníctvach. Dnes prezentujeme výsledky tejto štúdie, týkajúce sa dvoch oblastí: ovplyvnenia výskytu cievnych mozgových príhod liečbou alirokumabom u pacientov s nedávno prekonaným akútnym koronárnym syndrómom a ovplyvnenia výskytu i trvania rehospitalizácií liečbou alirokumabom u týchto chorých.

Ovplyvnenie výskytu cievnych mozgových príhod liečbou alirokumabom

Jukema et al (ODYSSEY OUTCOMES), AHA 2019 [3]

Zníženie sérových hladín aterogénnych lipoproteínov statínovou liečbou redukuje významne výskyt prvých i následných cievnych mozgových príhod (CMP) a čím väčšie je zníženie hladiny sérových lipoproteínov (osobitne LDL-C), tým väčšia je aj redukcia výskytu CMP [1]. Iné štúdie a ich analýzy vyslovili obavu, že veľmi nízke sérové hladiny LDL-C zvyšujú riziko vzniku hemoragickej CMP [2]. Príchod PCSK9 inhibítorov do liečby pacientov poskytuje možnosť výraznej redukcie sérovej hladiny LDL-C, a tak je možné v týchto štúdiách analyzovať následne benefit (redukciu ischemických CMP) i riziko (vzostup výskytu hemoragických CMP) i veľmi nízkej sérovej hladiny LDL-C u takto liečených. V štúdii FOURIER (PCSK9 inhibítorom bol evolokumab) u pacientov so stabilným aterosklerotickým kardiovaskulárnym (KV) ochorením liečba významne redukovala výskyt ischemických CMP bez toho, aby došlo k vzostupu výskytu hemoragických CMP.

V štúdii ODYSSEY OUTCOMES (18 924 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom) sa preukázala redukcia výskytu veľkých KV-príhod pomocou alirokumabovej liečby vs liečba placebom. Táto analýza sa dotkla výskytu CMP. Podľa vstupnej hladiny LDL-C v štúdii boli chorí rozdelení do 3 podskupín pacientov: < 1,8 mmol/l; 1,8–2,6 mmol/l a > 2,6 mmol/l a medzi chorými boli jednak osoby bez CMP v minulosti, ale aj osoby s prekonanou CMP v minulosti (boli po karotickej endarterektomii, po zavedení karotického stentu, po klinicky jasnej prekonanej CMP alebo po tranzitórnej mozgovej ischémii). Pacienti boli ešte rozdelení do 4 podskupín podľa dosiahnutých cieľových hladín LDL-C v sére v 4. mesiaci liečby alirokumabom: < 25 mg/dl (< 0,65 mmol/l), 25–50 mg/dl (0,65–1,3 mmol/l), 50–70 mg/dl (1,3–1,8 mmol/l) a > 70 mg/dl (> 1,8 mmol/l). Analyzovali sa a zbierali nasledovné end-pointy: fatálne a nefatálne ischemické a hemoragické CMP (ischemická a neklasifikovateľná CMP, pri ktorej pacient zomrel do 30 dní, sa podkladala za fatálnu ischemickú CMP; podobne i hemoragická CMP s úmrtím do 30 dní sa pokladala za fatálnu príhodu) [3].

Výsledky

- 18 924 randomizovaných pacientov (alirokumabové rameno: 9 462 vs placebové: 9 462 pacientov), medián trvania štúdie 2,8 rokov. V oboch podskupinách chorých boli pacienti s podobnými charakteristikami. Vstupne bolo 5 % zaradených (944 pacientov) po prekonanej CMP a 95 % bez nej (17 980 pacientov).
- Pacienti s prekonanou CMP boli starší (medián veku: 63 vs 58 rokov), bolo tu viacej žien (31,9 % vs 24,8 %). Medzi pacientami po cerebrovaskulárnej príhode mali dve tretiny z nich (611 pacientov, 64,7 %) prekonanú ischemickú CMP. Ďalej títo pacienti mali vyšší systolický TK (130 vs 126 mm Hg) a mali viac komorbidít (diabetes: 44 % vs 28 %, hypertenzia: 88 % vs 63,5 %, prekonaný infarkt: 30,5 vs 18,6 %, už spomenutá prekonaná CMP: 64,7 % vs 0 %, predsieňová fibrilácia: 5,7 % vs 2,0 % i periférne arteriálne ochorenie: 15,8 % vs 3,4 %, tiež chronickú obštrukčnú chorobu pľúc: 7,3 % vs 3,8 %, srdcové zlyhávanie: 24,6 % vs 14,4 %, malígne ochorenie: 4,9 vs 2,7 %, eGF < 60 % ml/min: 28 % vs 12,7 %).
- Medián a kvartily 1 a 3 vstupných hladín LDL-C boli u chorých s cerebrovaskulárnym ochorením 91–76–110 mg/dl (2,35 – 1,96 – 2,8 mmol/l) vs bez cerebrovaskulárneho ochorenia 86–73–104 mg/dl (2,2 – 1,88 – 2,7 mmol/l).
- Výskyt CMP (vrátane ischemických i hemoragických):
  - 263 ischemických a 33 hemoragických príhod

proLékaře.cz | 23.11.2026

- alirokumab redukoval riziko výskytu všetkých CMP o 28 % s relatívnym rizikom (RR): 0,72 [95% CI: 0,57–0,91], ischemických CMP o 27 % s RR: 0,73 [95% CI: 0,57–0,93] a
- bez vzostupu hemoragických CMP s RR: 0,83 [95% CI: 0,42–1,65]
- liečebný efekt alirokumabu bol numericky väčší u pacientov s vyššou vstupnou hladinou sérového LDL-C, ale efekt (benefit) bol u všetkých zaradených pacientov a jednak u osôb s cerebrovaskulárnym ochorením v minulosti, ale aj u tých bez tohto ochorenia

- Prediktory výskytu CMP (multivariátna analýza):
  - najsilnejším prediktorom bolo prekonanie CMP v minulosti s RR: 2,469 (štatisticky významné)
  - ostatné prediktory: eGF < 60 ml/min, diabetes, srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu, perorálne antikoagulanciá, fajčenie, periférne arteriálne ochorenie, vyšší vek, systolický TK a zvýšená hladina LDL-C
- Dosiahnuté sérové hladiny LDL-C v 4. mesiaci liečby alirokumabom: 3 397 pacientov (35,9 %) malo hladinu LDL-C < 25 mg/dl (0,65 mmol/l), 3 749 pacientov (39,6 %) malo hladinu 25–50 mg/dl (0,65–1,3 mmol/l), 1 087 pacientov (11,5 %) hladinu 50–70 mg/dl (1,3 – 1,8 mmol/l) a 1 169 pacientov (12,4 %) malo hladinu > 70 mg/dl (> 1,8 mmol/l) a pacienti s nízkou hladinou LDL-C nemali nárast vzostupu výskytu hemoragických CMP.

Posolstvo

U pacientov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom napriek dobrej (silnej) statínovej liečbe redukovala liečba alirokumabom riziko výskytu ischemickej CMP bez zvýšenia hemoragickej CMP. Efekt liečby bol numericky vyšší u pacientov s vyššími vstupnými sérovými hladinami LDL-C. Liečba alirokumabom v prevencii CMP bola s rovnakým benefitom u chorých s prekonanou CMP v minulosti alebo bez nej – ale absolútny benefit bol vyšší u pacientov po prekonanej CMP (keďže boli rizikovejší).

Podobné výsledky v prevencii CMP mala i štúdia FOURIER s evolokumabom: redukcia ischemických CMP o 25 % s RR: 0,75 [95 % CI: 0,62 -0,92] a bez vzostupu výskytu hemoragických CMP [4].

Teda – alirokumab svojim efektom priaznivo ovplyvňuje i výskyt cerebrovaskulárneho ochorenia u chorých po akútnom koronárnom syndróme.

Literatúra:

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(10)61350–5>.

2. Sun L, Clarke R, Bennett D et al. [China Kadoorie Biobank Collaborative Group: International Steering Committee; International Co-ordinating Centre, Oxford; National Co-ordinating Centre, Beijing; Regional Co-ordinating Centres]. Causal associations of blood lipids with risk of ischemic stroke and intracerebral hemorrhage in Chinese adults. Nat Med 2019; 25(4): 569–574. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591–019–0366–x>.

3. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL et al. Effect of Alirocumab on Stroke in ODYSSEY OUTCOMES. Circulation 2019; 140(25): 2054–2062. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826>.

4. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG et al. [FOURIER Investigators]. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; 390(10106): 1962–1971. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(17)32290–0>.

Redukcia všetkých hospitalizácií a mortality pri liečbe alirokumabom

Szarek et al (ODYSSEY OUTCOMES), AHA 2019 [1]

Vo väčšine klinických štúdií býva primárnym endpointom výskyt KV-príhod (fatálnych i nefatálnych) a hodnotenie skúmanej liečby sa deje výskytom prvých KV-príhod. Avšak po nefatálnej KV-príhode majú mnohí pacienti ďalšie príhody, ktoré tiež prispievajú k morbidite a mortalite pacientov. A tak možno predpokladať, že liečebný efekt (v tomto prípade alirokumabu) sa lepšie zhodnotí, ak analyzujeme všetky príhody a hospitalizácie pacientov [1,2]. Práve hospitalizácie sú dôležité, keďže po úmrtí už pacient „nemá" ďalšie príhody, ale obvykle medzi hospitalizáciami a úmrtím býva asociácia.

Táto analýza štúdie ODYSSEY OUTCOMES zhodnocovala vplyv alirokumabu na celkový výskyt hospitalizácií a na mortalitu chorých s akútnym koronárnym syndrómom v štúdii ODYSSEY OUTCOMES.

Výsledky

- V štúdii (medián trvania 2,8 rokov) sa vyskytlo 16 629 hospitalizácií (5 020, t.j. 30,2 %, pre príhody endpointové a 10 259, t.j. 61,7 %, pre nežiaduce iné príhody a 1 342, t.j. 8,1 %, pre elektívne dôvody).
- V alirokumabovom ramene liečby sa udialo o 389 menej hospitalizácií a úmrtí, o 331 menej hospitalizácií a o 58 menej úmrtí – a to bolo štatisticky významne menej v porovnaní s placebovým ramenom liečby. Inak vyjadrené – alirokumabom liečených 1 000 pacientov/rok ušetrilo (zabránilo) 13,4 všetkých hospitalizácií a 15,6 hospitalizácií/úmrtí.
- Asi 40 % pacientov malo aspoň 1 hospitalizáciu a asi 1 % pacientov zomrelo pred akoukoľvek hospitalizáciou.
- Pacienti v ramene alirokumabovom významne častejšie boli v štúdii bez hospitalizácie.
- Efekt k redukcii hospitalizácií v ramene liečby alirokumabom bol vyšší v podskupine chorých, ktorí vstupne mali vyššie hladiny LDL-C v sére.

Posolstvo

Alirokumab podávaný pacientom po akútnom koronárnom syndróme po dobu 2,8 roka (medián doby sledovania), redukoval výskyt hospitalizácií/úmrtí – a to na 1 000 pacientov 1 rok liečených sa zabránilo 15,6 hospitalizáciám či úmrtiu (oproti placebu). Potvrdzuje to úspešnosť tejto liečby.

Literatúra

1. Szarek M, Steg PG, DiCenso D et al. Alirocumab Reduces Total Hospitalizations and Increases Days Alive and Out of Hospital in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2019; 12(11): e005858. Do-

proLékaře.cz | 23.11.2026

stupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005858>. [Epub 2019 Nov 11].

2. Tikkanen MJ, Szarek M, Fayyad R et al. [IDEAL Investigators]. Total cardiovascular disease burden: comparing intensive with moderate statin therapy insights from the IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) trial. J Am Coll Cardiol 2009; 54(25): 2353–2357. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.08.035>.

3. White HD, Huang Z, Tricoci P et al. Reduction in overall occurrences of ischemic events with vorapaxar: results from TRACER. J Am Heart Assoc 2014;3(4). pii: e001032. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.114.001032>.

Vplyv alirokumabu na výskyt kardiovaskulárnych príhod podľa vekovej stratifikácie

Sinnaeve et al (ODYSSEY OUTCOMES), AHA 2019 [1]

Statíny redukujú riziko KV-mortality a riziko výskytu KV-príhod nezávisle od veku, ale evidencia tohoto účinku je menej silná u pacientov ≥ 75-ročných [1]. Starší bývajú obvykle v klinických štúdiách menej zastúpení, a teda nevieme, aký je benefit (alebo i riziko) významnej redukcie sérovej hladiny LDL-C u starších, a osobitne u ľudí s vážnym KV-ochorením – v tomto prípade s akútnym koronárnym syndrómom [2].

Cieľom tejto analýzy bolo zhodnotiť vplyv veku pacientov na výskyt KV-príhod a na redukciu výskytu týchto príhod v ramene liečby alirokumabom.

Výsledky

- Priemerný vek pacientov v štúdii bol 59 rokov a pacientov vo veku ≥ 65 rokov (bolo 5 084, t.j. 26,9 %), vo veku ≥ 75 rokov (bolo 1 007, t.j. 5,3 %) a vo veku ≥ 85 rokov (42, t.j. 0,2 %). Pacienti vo veku ≥ 65 rokov boli častejšie ženy, viac trpeli hypertenziou, diabetom, prekonali v minulosti častejšie infarkt myokardu, cievnu mozgovú príhodu, periférne arteriálne ochorenie a tiež srdcové zlyhávanie. Tieto osoby mali častejšie NSTEMI (54 % v 46 %) a menej často boli revaskularizovaní pri príchode pre akútny koronárny syndróm (68 % vs 74 %).
- V čase randomizácie bola statínová liečba u starších (≥ 65 rokov) menej intenzívna: nízke/stredné dávky (11,4 % vs 7,4 % pre osoby < 65 rokov). Sérové hladiny LDL-C: 2,38 mmol/l (< 65 rokov) vs 2,42 mmol/l (≥ 65 rokov). V 3. roku liečby (alirokumab) bola hladina LDL-C 62,5 mg/dl (1,6 mmol/l) u osôb < 65 rokov a 56,9 mg/dl (1,47 mmol/l) u osôb > 65 r).
- Vplyv alirokumabu na hladiny LDL-C nezávisel od veku – po 1. mesiaci (1,11 mmol/l), po 4. mesiaci (1,02 mmol/l) a po 8. mesiaci (1,17 mmol/l), t.j. rovnako u osôb ≥ 65 r a < 65 r.
- Alirokumab redukoval riziko primárneho endpointu u osôb ≥ 65 rokov (3. rok liečby: 12,9 % vs 16,8 % s RR: 0,78) a u osôb < 65 r (3. rok liečby: 8,8% vs 9,7 % s RR: 0,89; podobne tomu bolo i pre sekundárny endpoint (celková mortalita, infarkt myokardu, ischemická CMP) – teda efekt alirokumabu nebol stúpajúcim vekom oslabený. Absolútne riziko však bolo pre spomínané KV-príhody (placebové rameno liečby) vyššie u starších pacientov – a u starších sa preto liečbou alirokumabom dosiahla väčšia redukcia absolútneho KV-rizika (týkala sa redukcie úmrtí i KV-nefatálnych príhod). Alirokumab redukoval riziko primárneho endpointu u pacientov ≥ 75 r (3 roky liečby: 18,8 % vs 21,4 % s RR: 0,85) a u pacientov <75 r (3 roky liečby: 9,6 % vs 11,1 % s RR: 0,85) – teda doklad o účinnosti liečby alirokumabom i v tejto (vysokej) vekovej kategórii. Efekt alirokumabu na výskyt primárneho endpointu bol 0,75 (95% CI: 0,60–0,94) pre 45-ročného pacienta, bol 0,78 (95% CI: 0,65–0,94) pre 75-ročného pacienta a bol 0,68 (95% CI: 0,48–0,95) pre 85-ročného pacienta.
- Bezpečnosť liečby: výskyt nežiaducich účinkov bol vyšší vo vekovej podskupine ≥ 65 rokov, ale nebolo to štatisticky významne vyššie voči výskytu týchto príhod u osôb < 65 rokov (vzostup AST, ALT, výskyt diabetu, neurokognitívne ochorenie bolo veľmi zriedkavé).

Posolstvo

V štúdii ODYSSEY OUTCOMES alirokumab (pridaný k liečbe statínmi) u chorých po akútnom koronárnom syndróme významne redukoval výskyt KV-príhod nezávisle od vekovej kategórie a liečba bola bezpečná. U starších však bolo vyššie celkové KV-riziko, a preto viedla alirokumabová liečba u nich k vyššej absolútnej redukcii KV-príhod.

Literatúra

1. Sinnaeve PR, Schwartz GG, Wojdyla DM et al. [ODYSSEY OUTCOMES Investigators]. Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. Eur Heart J 2019; pii: ehz809. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehz809>. [Epub ahead of print].

2. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people:a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet 2019; 393(10170): 407–415. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(18)31942–1>.

3. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH et al. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. J Am Coll Cardiol 2016; 67(29): 2419–3244. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.004>.

Vplyv alirokumabu na výskyt KV-príhod v závislosti od renálnej funkcie

Tunon et al., AHA 2019

Pacienti s chronickou obličkovou chorobou (CKD) mávajú vysoké KV-riziko. U nedialyzovaných pacientov statíny toto KV-riziko redukujú [1].

Táto analýza štúdie ODYSSEY OUTCOMES sa podujala analyzovať efekt alirokumabu podľa úrovne renálnych funkcií u pacientov (teda podľa eGF – glomerulárnej funkcii). Vyradili z hodnotenia pacientov v štúdii vtedy, keď mali GF < 30 ml/min.

Výsledky

- V čase randomizácie bola priemerná hodnota eGF 83 ml/min, vzorka 2 540 pacientov (13,4 %) mala eGF < 60 ml/min a vzorka 11 573 pacientov (61,2 %) mala eGF 60–89 ml/min.
- Vstupná hladina LDL-C bola 92 mg/dl (2,37 mmol/l) a v 4. mesiaci liečby redukoval alirokumab sérovú hladinu LDL-C o 61,9 % (oproti placebu).

proLékaře.cz | 23.11.2026

- Incidencia výskytu veľkých KV-príhod bola nižšia v ramene liečby alirokumabom (oproti placebu) vo všetkých kvintiloch (5 podskupín) hodnôt eGF. Efekt pôsobenia alirokumabu bol nižší u pacientov s eGF < 60 ml/min (RR: 0,97; NS) vs eGF 60–89 ml/min (RR: 0.83; S) vs eGF > 90 ml/min (RR: 0,78; S).

Posolstvo

V klinickej štúdii ODYSSEY OUTCOMES alirokumab u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom redukoval výskyt KV-príhod aj mortalitu vo všetkých úrovniach eGF (od 30–90 ml/min GF), ale efekt bol lepší u pacientov s eGF > 60 ml/min. Tolerancia liečby bola dobrá, alirokumab neovplyvňoval renálnu funkciu.

Literatúra

1. Herrington WG, Emberson J, Mihaylova B et al. [CTT Collaboration]. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4(10): 829–839. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5>.

CYKLUS INTERAKTIVNÍCH WEBINÁŘŮ

KARDIOVASKULÁRNÍ PREVENCE

DIABETES @ HYPERTENZE @
ANTITROMBOTICKÁ LÉČBA @
DYSLIPIDEMIE @ NOVINKY Z KONGRESŮ

Cyklus interaktivních on-line webinářů z oboru dyslipidemie se zaměřením na kardiovaskulární prevenci.
Moderátor a odborný garant: ***prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.***
Odborná záštita akce: ***ČSAT a PS PREVENTIVNÍ KARDIOLOGIE ČKS***

Termíny a témata

24. března 2020	KV prevence a hypertenze
26. května 2020	Novinky nejen o KV prevenci a nejen z kongresu ČKS
15. září 2020	KV prevence a antitrombotická léčba (+ ozvěny ESC)
10. listopadu 2020	KV prevence a dyslipidemie

www.lecbadlp.cz

ČSAT ČESKÁ SPOLEČNOST PRO ATEROSKLERÓZU