proLékaře.cz | 10.6.2025

Vybrané poznámky ke studii FOURIER

M. Vrablík
Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Studie FOURIER zařadila 27 564 pacientů s velmi vysokým cévním rizikem a ve správném uspořádání testovala monoklonální protilátku proti PCSK9 (evolocumab) oproti placebu na pozadí standardní dnešní terapie. Studie skončila po 2,2 roku pozitivním ovlivněním primárního (HR 0,85) i sekundárního (HR 0,8) sledovaného cíle. Bezpečnostní analýza studie nenaznačila žádná rizika a terapie byla nemocnými velmi dobře tolerována. Výsledky studie poskytují velké množství materiálu, který nám pomůže lépe definovat místo evolocumabu a PCSK9 inhibitorů v léčbě nemocných s vysokým a velmi vysokým cévním rizikem. Jisté také je, že dosavadní publikace a prezentace výsledků studie budou doplněny dalšími, jak se bude dařit je zpracovávat. Již dnes ale vyvolala studie FOURIER diskuze a otázky, z nichž některé budou tématem následujícího článku.

Klíčová slova

evolocumab – FOURIER – inhibice PCSK9 – LDL cholesterol – infarkt myokardu – cévní mozková příhoda – úmrtnost

Selected comments on the FOURIER study

Abstract

The FOURIER study included 27,564 very high-risk cardiovascular patients and in a well-designed and conducted study tested an anti-PCSK9 monoclonal antibody – evolocumab – against placebo on the background of optimised contemporary cardiovascular therapy. The study ended after a median follow-up of 2.2 year with a positive impact on the primary (HR 0.85) as well as secondary (HR 0.80) endpoints. Safety analysis did not show any unexpected risks and the therapy was very well tolerated by the study subjects. The results of the study provide a vast amount of material that helps us define the place of evolocumab and PCSK9 inhibitors in the treatment of patients at high and very high cardiovascular risk. Of course, we can expect a number of subsequent analyses of the data to be published and discussed as they become available. As of today, we have already seen a number of questions related to the FOURIER study results, some of which will be discussed in this paper.

Keywords

evolocumab – FOURIER – PCSK9 inhibition – LDL-cholesterol – myocardial infarction – stroke – mortality

Studie FOURIER velmi dobře zapadá do neuvěřitelného příběhu, v němž hraje hlavní roli proprotein konvertáza subtilisin-kexin 9 (PCSK9) a její inhibitory – dnes především monoklonální protilátky blokující tento protein. Přestože PCSK9 byla objevena teprve v roce 2003, máme dnes k dispozici nejen účinné možnosti k ovlivnění jejího biologického efektu, ale dokonce výsledky studie, která hodnotila morbiditu a mortalitu pacientů léčených PCSK9 inhibitorem, evolocumabem [1,2]. Stejně jako rychlost přenosu objevu bílkoviny k léčebnému využití běží i shromažďování důkazů o PCSK9 inhibitorech nezvykle rychlým tempem. A tak dnes můžeme komentovat a hledat zajímavosti ve výsledcích studie FOURIER s evolocumabem. Vzhledem k tomu, že sama studie získala velkou pozornost a dostalo se jí řady komentářů, připomeneme v počátku to nejdůležitější z výsledků a poté se zaměříme na vybrané diskutované otázky.

Shrnutí studie FOURIER s evolocumabem

Studie FOURIER byla navržena s cílem otestovat vliv evolocumabu na výskyt velkých aterotrombotických cévních příhod, sledovat dlouhodobou bezpečnost této léčby a zvláště hodnotit efekt velmi nízkých hladin LDL cholesterolu (LDL-c) na parametry účinnosti a bezpečnosti [2]. První pacient byl zařazen 8. února 2013 a poslední vstoupil do studie 5. června 2015. Celkem 13 784 pacientů bylo léčeno evolocumabem a 13 780 bylo randomizováno k placebu. Jejich velmi stručnou vstupní charakteristiku uvádí tab. 1.

Cílem bylo zařazení velmi vysoce rizikové kohorty pacientů, všichni měli mít anamnézu manifestní aterotrombotické cévní příhody a k tomu ještě další rizikové faktory. Randomizace přiřazovala pacienty k léčbě evolocumabem anebo placebem přidávaným ke stávající terapii. Obrázek 1 ukazuje schematicky uspořádání studie.

Důležité je, že si pacienti mohli sami zvolit aplikaci evolocumabu v dávce 140 mg za 14 dnů nebo 420 mg 1× měsíčně (tento způsob preferovalo přibližně 10 % zařazených). Primární sledovaný cíl zahrnoval úmrtí z kardiovaskulárních (KV) příčin, infarkt myokardu (IM), cévní mozkovou příhodu (CMP), koronární revaskularizaci a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris. Sekundární cíl byl užší a „tvrdší", obsahoval pouze úmrtí z KV příčin, výskyt IM a CMP. Délku studie určila kumulace výskytu příhod hodnocených v rámci sekundárního sledovaného cíle, jejich počet byl předem stanoven na min. 1 630. Medián sledování ve studii tak skončil na 26 měsících (mezikvartilový rozptyl délky sledování byl 22–30 měsíců). Evolocumab snížil LDL-c ve srovnání s placebem o 59 % a takto léčení měli medián koncentrace LDL-c 0,77 mmol/l (mezikvartilový rozptyl 0,49–1,19 mmol/l). Současně se významně snížily hladiny i všech ostatních

proLékaře.cz | 10.6.2025

Tab. 1. Základní vstupní charakteristiky účastníků studie FOURIER.

Charakteristika	Hodnota
věk (roky, průměr – SD)	63 (9)
mužské pohlaví (%)	75
typ KV onemocnění (%)	
infarkt myokardu	81
cévní mozková příhoda (nehemoragická)	19
symptomatická periferní ateroskleróza	13
KV faktory (%)	
hypertenze	80
diabetes mellitus	37
současné kuřáctví	28
užívání statinů (%)	
vysoce intenzivní léčba	69
středně intenzivní léčba	30
užívání ezetimibu (%)	5
medián lipidových ukazatelů (IQR – mmol/l)	
LDL-c	2,38 (2,07–2,82)
celkový cholesterol	4,34 (3,9–4,89)
HDL-c	1,14 (0,96–1,37)
triglyceridy	1,5 (1,13–2,05)

IQR – mezikvartilový rozptyl, SD – směrodatná odchylka, KV – kardiovaskulární, HDL/LDL-c – HDL/LDL cholesterol

aterogenních lipoproteinů. U celkem 1 344 nemocných přiřazených k léčbě evolocumabem zaznamenali investigátoři studie výskyt primárního sledovaného cíle, v placebové větvi jich bylo 1 563 (HR 0,85). Sekundární cíl se vyskytl u 816 osob užívajících evolocumab a u 1 013 pacientů v placebové větvi studie (HR 0,80) (obr. 2).

Velmi zajímavé výsledky přinesla analýza hodnotící vliv evolocumabu na sledované cíle v prvním a druhém roce – toto srovnání ilustruje obr. 3.

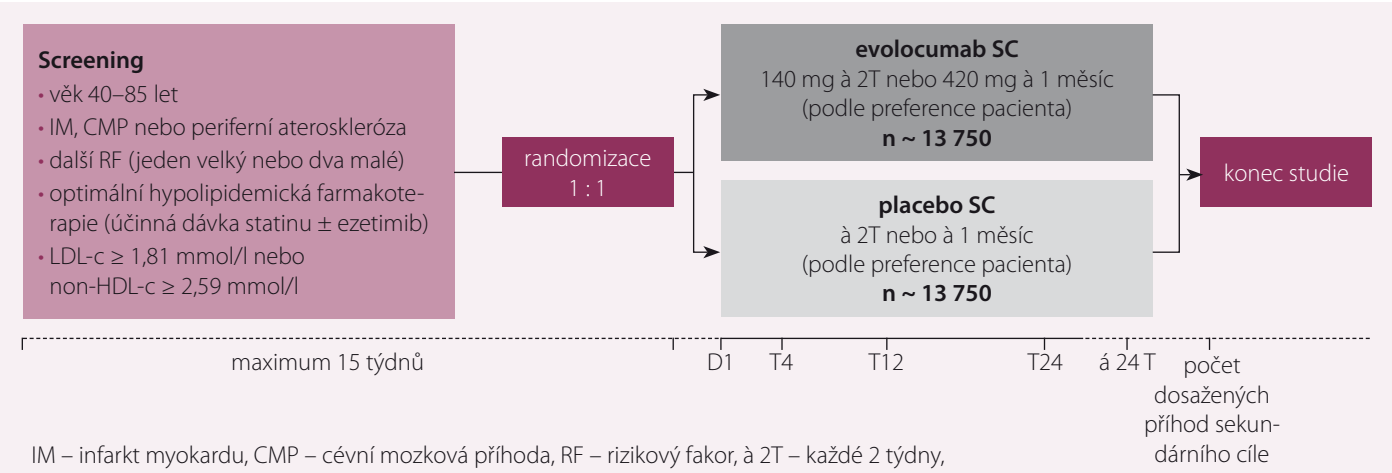
Bezpečnost představovala stejně důležitý sledovaný parametr jako účinnost – a dost možná se naše pozornost k bezpečnostnímu profilu evolocumabu upírá ještě více než k (dnes již dobře dokumentované) účinnosti. Podobně jako v předchozích hodnoceních s evolocumabem nepřinesla ani bezpečnostní analýza studie FOURIER překvapení. Léčba byla pacienty dobře snášena, výskyt nežádoucích účinků byl většinou zcela srovnatelný s placebem, kromě kožních reakcí v místě vpichu, žádný ze sledovaných nežádoucích účinků nebyl významně častější u uživatelů evolocumabu ve srovnání s placebem. Souhrnně lze říci, že léčba byla velmi dobře tolerována a výskyt nežádoucích účinků v aktivně léčené skupině nebyl vyšší než u osob léčených placebem.

Studie FOURIER skončila naplněním předpokladu – ve srovnání s placebem evolocumab statisticky významně snížil výskyt primárního i sekundárního sledovaného cíle studie a po delší době jsme se opět dočkali pozitivní „lipidové" studie. Přesto studie vyvolala diskuzi a výměnu názorů při prezentacích či v odborném tisku. Co se diskutuje a proč?

Otázka 1

Není vliv evolocumabu na výskyt příhod nedostatečný?

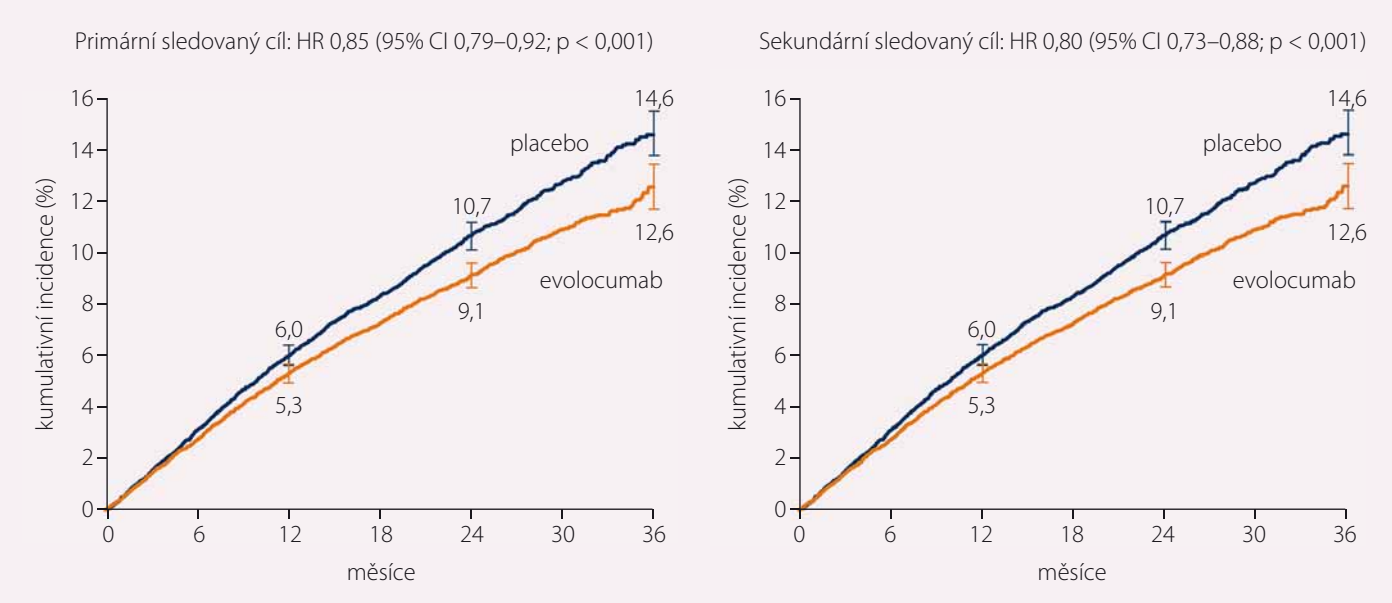
Tento zásadní dotaz se stále vrací a stimuluje ho fakt, že během studie došlo k velmi výraznému snížení LDL-c. Pokles LDL-c o téměř 60 % by měl být spojen s markantnějším poklesem počtu IM a dalších cévních příhod. Pohledem na medián hladiny LDL-c na začátku a na konci studie zjišťujeme, že LDL cholesterolemie poklesla o přibližně 1,4 mmol/l. Takový pokles by měl být spojen s alespoň 30% poklesem rizika aterotrombotických cévních příhod. To dokumentovala metaanalýza statinových studií, v níž snížení LDL-c o 1 mmol/l vyústilo v přibližně 20% pokles rizika, naposledy zasazená



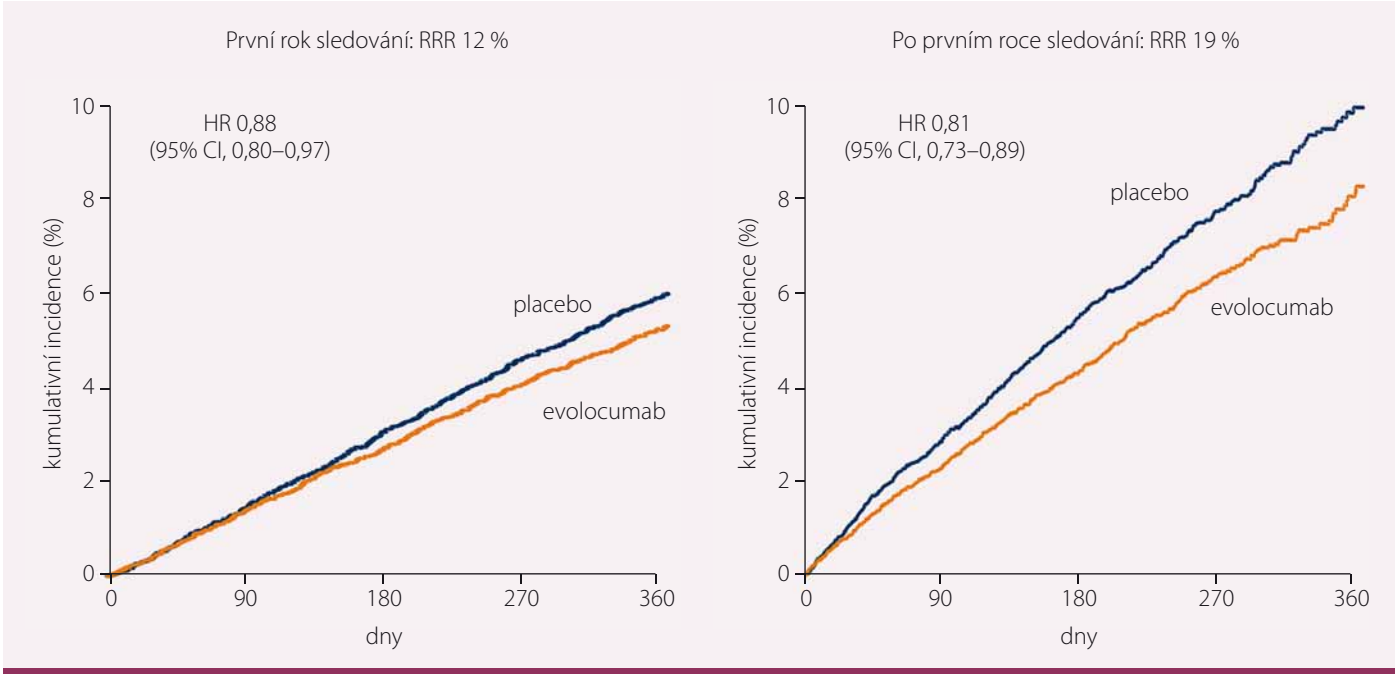
IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, RF – rizikový fakor, à 2T – každé 2 týdny, T – týden, D1 – 1. den studie, LDL-c /HDL-c – LDL/HDL cholesterol

Obr. 1. Schematické uspořádání studie FOURIER.

proLékaře.cz | 10.6.2025



Obr. 2. Hlavní výsledky studie FOURIER.



Obr. 3. Vyhodnocení výskytu primárního sledovaného cíle studie FOURIER v prvním a dalších letech trvání studie.

do kontextu nových zjištění posledních hypolipidemických studií Robinsonovou a Rayem [3]. Naše očekávání pozitivního výsledku studie navíc posilovaly předběžné výsledky evolocumabových studií shrnuté také do metaanalytického přehledu, které naznačovaly téměř 50% redukci úmrtí z KV příčin [4]. Proto byli někteří zklamáni výsledky studie FOURIER a pozitivitu výsledků relativizovali. K tomuto bodu si připomeňme dvě skutečnosti. První je, že metaanalýza „Cholesterol treatment trialists" uvádí snížení rizika cévních příhod na každý milimol snížení LDL-c v horizontu 5 let [5]. Studie FOURIER přitom měla poloviční délku trvání, takže sledovaný 15% pokles výskytu primárního sledovaného endpointu přesně zapadá do předchozích dat a našich představ. Druhý důležitý moment představuje fakt, že vstupní hladina LDL-c byla kolem 2,4 mmol/l. Delší dobu je známo, že snížení absolutního rizika se při léčbě zahájené při nižší vstupní hladině LDL-c relativně zmenšuje. Jinými slovy, při 25% poklesu LDL-c z hladiny 4 mmol/l na 3 mmol/l se cévní riziko sníží o přibližně 20 %. Jestliže však LDL-c klesá o 25 % z hladiny 2,4 mmol/l na 1,8 mmol/l, pak se riziko vaskulárních komplikací aterosklerózy posune o pouhých 11 % [6]. Situaci ilustruje obr. 4.

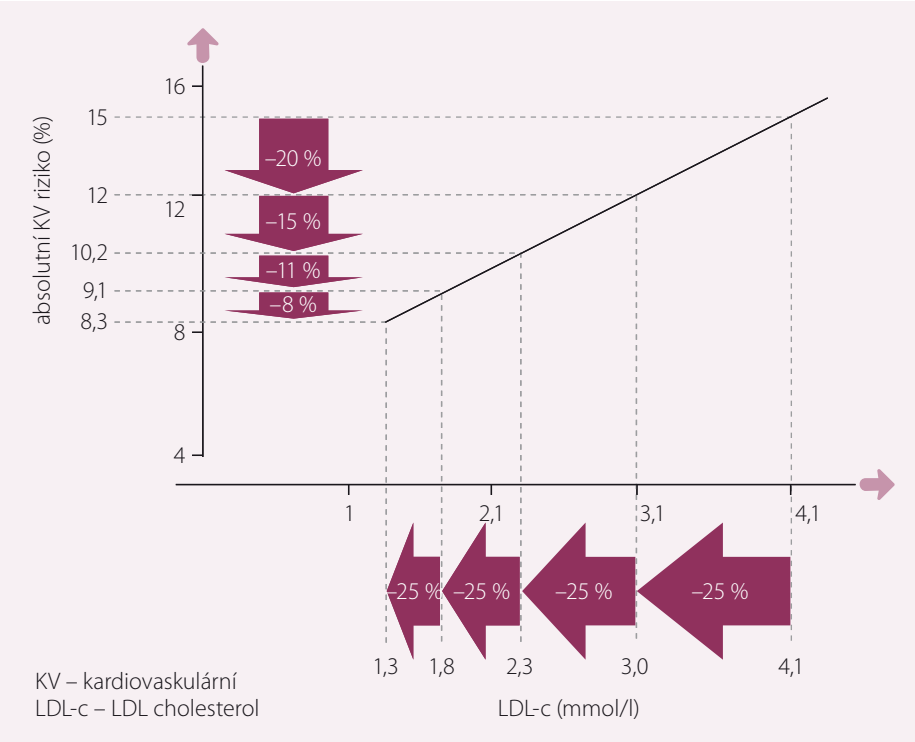
Uvedené dva důvody tedy staví výsledky studie FOURIER do jiného světla a především je zasazují do mozaiky informací, které k tématu snižování cévního rizika prostřednictvím ovlivňování LDL-c máme.

Otázka 2

Proč studie trvala tak krátkou dobu?

Je pravda, že studie FOURIER skončila po mediánu sledování 26 měsíců, nejdéle byli ve studii pacienti sledováni mírně přes 3 roky.

proLékaře.cz | 10.6.2025



Obr. 4. Snižující se redukce rizika při stejném relativním poklesu LDL-c při různé hladině LDL-c před léčbou. Upraveno dle [6].

Taková doba jistě nestačí k zodpovězení všech otázek, zejména otázek bezpečnosti. Jak je ale uvedeno výše, studie byla navržena tak, že její konec určila kumulace sledovaných příhod. Při dosažení předem stanoveného počtu příhod v rámci sekundárního léčebného cíle byla studie ukončena, neboť dosáhla hodnotitelného výsledku. Sice jsme tak výsledky dostali velmi rychle, ale pravdou je, že delší sledování by bylo výhodnější. Jak naznačila analýza podle délky sledování ve studii, s přibývajícím časem sledování se pozitivní efekt evolocumabu prohluboval (obr. 3). Navíc, jak jsme zvyklí ve studiích, kde je efekt zprostředkovaný ovlivněním rizika aterotrombotických příhod, křivky počtu příhod při léčbě evolocumabem a placebem se začaly oddělovat přibližně po 6 měsících. Za relativně krátký follow-up pacientů ve studii „může" velký počet sledovaných, který zajistil rychlou kumulaci příhod. Je také pravdou, že s ohledem na krátkost sledování byl počet pacientů léčených k zabránění jedné příhodě 74, což je vysoké číslo. Analýzy populace FOURIER podle délky sledování citované výše ale naznačují, že při delší léčbě se pravděpodobně efekt může prohlubovat. Zatím můžeme pouze spekulovat, zda by v dalších letech sledování pokračoval trend zjištěný při srovnání prvního a dalšího roku sledování, kde se vliv na počet příhod v rámci primárního sledovaného cíle prohloubil o 7 % a u sekundárního endpointu dokonce o 9 %. Lze předpokládat, že vliv terapie neporoste tímto tempem lineárně, ale že se riziko s dobou léčby bude více snižovat. Částečnou odpověď na otázku vlivu délky sledování na výsledek studie podá kohorta pacientů (n = 7 000) sledovaných nadále v rámci plánovaného follow-up studie.

Otázka 3

Není absence ovlivnění celkové a KV mortality ve studii FOURIER známkou nedostatečného efektu evolocumabu?

Jistě ne. V první řadě se vrátíme k tématu délky sledování, které neumožnilo prokázat mortalitní benefit. Za druhé si připomeňme, že prakticky v řadě studií srovnávající hypolipidemikum proti aktivní léčbě nebyla úmrtnost statisticky významně ovlivněna. V poslední z velkých hypolipidemických studií – IMPROVE-IT – nebyl vliv na KV úmrtnost patrný ani po 7 letech trvání studie [7]. Přitom ve studii IMPROVE-IT byla situace v jistém smyslu analogická studii FOURIER. Obě byly kontrolované placebem, avšak v placebové větvi obou sledování byli pacienti dobře léčeni dostupnou současnou léčbou vč. vysoce intenzivní léčby statinem – ve studii FOURIER to bylo u více než 2/3 zařazených. O tom, že populace pacientů byla opravdu dobře léčena, svědčí i nečekaně nízká incidence příhod v placebové větvi studie (přibližně o 25 % oproti předpokladu). Navíc, když se podíváme do výsledků studie podrobněji, zjistíme, že počty úmrtí v důsledku IM či CMP sledovaly trend k poklesu, jakkoli nebylo dosaženo statistické významnosti (HR 0,84 a 0,94, resp. p = NS). Kategorie „ostatní KV úmrtí" pak šla proti tomuto trendu se statisticky nevýznamným zvýšením rizika o 10 %. Autoři studie přitom uvádějí, že do této kategorie byla zařazena všechna náhlá úmrtí během studie. Je zřejmé, že řada z těchto fatálních příhod měla jiný než aterotrombotický původ, a tak si lze těžko představit, že snížení LDL-c by mohlo významně omezit počty těchto úmrtí. Přes vše řečené můžeme opět za nejdůležitější faktor pozorovaného neutrálního vlivu evolocumabu na mortalitu označit čas – relativní krátkost sledování neumožnila nahromadění dostatečného počtu fatálních příhod, aby se efekt léčby mohl projevit významným ovlivněním mortalitních údajů.

Otázka 4

Jak je to se snižováním LDL-c evolocumabem ve vztahu k funkci centrálního nervového systému?

Cholesterolová homeostáza je pro integritu a funkci centrálního nervového systému (CNS) zcela zásadní. Proto hypolipidemické intervence vždy musely prokazovat bezpečnost z hlediska neurokognitivních funkcí a není tomu jinak ani u PCSK9 inhibitorů. Funkce PCSK9 v CNS není zcela objasněna, vysoká exprese tohoto proteinu byla detekována např. v mozečku [8]. Při obecné úvaze o možném vlivu PCSK9 inhibitorů na mozkové funkce si připomeneme, že CNS je z hlediska cholesterolu zcela soběstačný – lipoproteiny neprocházejí neporušenou hematoencefalickou bariérou, a veškerý cholesterol si tedy CNS vytváří sám v neuroglii. Současně bílkovinné autoprotilátky proti PCSK9 také přes hematoencefalickou bariéru neproniknou. Navíc podstudie klinické studie FOURIER hodnotící u téměř 2 000 osob vliv terapie na kognitivní funkce testované pomocí baterie testů neprokázala žádný signál negativního ovlivnění [9]. Tohoto tématu se týká i otázka rizika hemoragické CMP při intenzivním snižování LDL-c. Poprvé byl vzestup rizika hemoragické CMP popsán ve studii SPARCL, v níž byli pacienti léčeni 80 mg atorvastatinu 1× denně [10]. Výskyt různých typů CMP i tranzitorní ischemické ataky ve studii FOURIER shrnuje tab. 2.

proLékaře.cz | 10.6.2025

Při hodnocení vlivu terapie ovlivňující riziko prostřednictvím snížení LDL-c je zřejmé, že očekáváme zpomalení/stabilizaci aterosklerózy. CMP mají velmi heterogenní etiologii a i mezi ischemickými příhodami nacházíme spektrum různých příčin, z nichž pouze menšina souvisí s aterosklerotickými cévními změnami. Přesto pokles rizika cerebrální ischemie byl jedním z hlavních faktorů pozitivního ovlivnění endpointů sledovaných ve studii FOURIER. Počet mozkových hemoragií byl sice numericky vyšší ve skupině pacientů léčených evolocumabem, ale celkově zaznamenali investigátoři ve studii 54 krvácivých iktů, což jistě neumožňuje formulaci jednoznačného závěru. Rozhodně prezentovaná data nejsou důvodem k obavám a i s ohledem na argumenty z počátku tohoto odstavce není inhibice PCSK9 vztahována ke zvýšení rizika hemoragické CMP ani jiných neurokognitivních nežádoucích účinků.

Tab. 2. Výskyt cerebrovaskulárních příhod ve studii FOURIER.

Typ příhody	Evolocumab (n = 13 784) n (%)	Placebo (n = 13 780) n (%)	HR (95% CI)	p
ischemická CMP nebo TIA	229 (1,7)	295 (2,1)	0,77 (0,65–0,92)	0,003
fatální CMP	31 (0,22)	33 (0,24)	0,94 (0,58–1,54)	NS
CMP	207 (1,5)	262 (1,9)	0,79 (0,66–0,95)	0,01
ischemická	171 (1,2)	226 (1,6)	0,75 (0,62–0,92)	0,01
hemoragická	29 (0,21)	25 (0,18)	1,16 (0,68–1,98)	NS
neklasifikovaná	13 (0,09)	14 (0,10)	0,93 (0,44–1,97)	NS

CMP – cévní mozková příhoda, TIA – tranzitorní ischemická ataka

Závěr

Studie FOURIER přinesla první doklady o příznivém vlivu inhibice PCSK9 pomocí monoklonální protilátky evolocumabu na výskyt KV a cerebrovaskulárních příhod v rozsáhlé populaci velmi vysoce rizikových pacientů. Poprvé se setkáváme se studií, v níž všichni pacienti užívající aktivní léčbu dosáhli hladin LDL-c hluboce pod v současnosti platnou cílovou hodnotou. Navíc díky rozsáhlosti populace máme k dispozici údaje o vlivu evolocumabu u pacientů s různými charakteristikami: zařazeni byli pacienti po koronárních či cerebrovaskulárních příhodách, revaskularizacích, s periferní aterosklerózou, diabetem a dalšími běžnými komorbiditami. A ještě něco: téměř 10 % populace studie FOURIER bylo zařazeno v ČR – platnost výsledků studie pro naše podmínky je tak zaručena.

Literatura

1. Soška V, Vrablík M, Bláha V et al. PCSK9 inhibitory: nové možnosti v léčbě hypercholesterolemie. U koho budou indikovány? Vnitř Lek 2016; 62(4): 329–333.
2. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
3. Robinson JG, Ray KK. Counterpoint: low-density lipoprotein cholesterol targets are not needed in lipid treatment guidelines. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016; 36(4): 586–590.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372: 1500–1509. doi: 10.1056/NEJMoa1500858.
5. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. Lancet 2015; 385(9976): 1397–1405. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4.
6. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL et al. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. Eur Heart J 2014; 35(30): 1996–2000. doi: 10.1093/eurheartj/ehu228.
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372(25): 2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
8. Seidah NG. PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia. Expert Opin Ther Targets 2009; 13(1): 19–28. doi: 10.1517/14728220802600715.
9. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al. EBBINGHAUS: A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER Trial. 66th ACC Sessions, 2017.
10. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. Neurology 2008; 70(24): 2364–2370.

Doručeno do redakce: 30. 5. 2017
Přijato po recenzi: 2. 6. 2017

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
www.athero.cz
michal.vrablik@vfn.cz