

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT)

Jindřich Špinar^{1,2}, Lenka Špinarová³, Jiří Vítovec³

¹ Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

² Mezinárodní centrum klinického výzkumu – Klinika kardiiovaskulárních onemocnění FN u sv. Anny Brno, ředitel Gorazd B. Stonkin, M.D., MSc., Ph.D.

³ I. interní kardo-angiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno, přednostka prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc., FESC

Souhrn

Předpoklad: Studie IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) hodnotila potenciální prospěch na snížení velkých kardiiovaskulárních (KV) příhod při přidání ezetimibu vs placebo k léčbě 40 mg simvastatinu u nemocných s akutním koronárním syndromem a nízkou hladinou LDL-cholesterolu ≤ 125 mg/dl. **Metodika:** Randomizovaná dvojité slepá studie u nemocných po akutním koronárním syndromu s nízkou hladinou cholesterolu. Ve větvi se simvastatinem v monoterapii byl cílový LDL-cholesterol < 70 mg/dl, druhá větev byla kombinace simvastatin + ezetimib. Předpokladem bylo, že ezetimib sníží hladinu LDL-cholesterolu o dalších 15 mg/ml s efektem léčby kolem 8–9 %. Primární smíšený cíl byl KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu (MI), rehospitalizace pro nestabilní anginu pectoris (NAP) a koronární revaskularizace po 30 dnech. Cílový počet příhod byl 5 250. **Výsledky:** Bylo zařazeno 18 144 nemocných s ST elevacemi IM (STEMI, $n = 5\,192$) nebo non-ST elevacemi IM či NAP (NAP/non-STEMI, $n = 12\,952$) od října roku 2005 do července roku 2010. Primární cíl se vyskytl u 2 742 nemocných (34,7 %) na léčbě simvastatinem v monoterapii a u 2 572 nemocných (32,7 %; $p = 0,016$) léčených kombinací. Pacienti léčení kombinací simvastatin + ezetimib vs pacienti léčení simvastatinem + placebo měli o 6,4 % nižší kombinovaný cíl kardiiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po 30 dní. Srdeční infarkty byly sníženy o 13 %, nefatální CMP o 20 %. Úmrtí z kardiiovaskulární příčiny bylo v obou skupinách stejné. Průměrná doba sledování byla 6 let, nejdelší 8,5 roku. Průměrně 2 pacienti ze 100 předešli kardiiovaskulární příhodě za 7 let (Number Needed to Treat – NNT) 50/7 let. **Závěr:** Studie prokázala jasný prospěch z kombinací léčby simvastatinem a ezetimibem u nemocných po akutním koronárním syndromu a nízkým LDL-cholesterolem.

Klíčová slova: akutní koronární syndrom – ezetimib – kombinací léčba – LDL-cholesterol

IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (studie IMPROVE-IT)

Summary

Background: The IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) is evaluating the potential benefit for reduction in major cardiovascular (CV) events from the addition of ezetimibe versus placebo to 40 mg/d of simvastatin therapy in patients who present with acute coronary syndromes and have low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≤ 125 mg/dl. **Methods:** Randomized double blind clinical trial in patients with acute coronary syndrome and low cholesterol level. The simvastatin monotherapy arm's LDL-C target was < 70 mg/dl, the comparison arm was simvastatin + ezetimibe. Ezetimibe was assumed to further lower LDL-C by 15 mg/dl and produce an estimated $\sim 8\%$ to 9% treatment effect. The primary composite end point was CV death, nonfatal myocardial infarction (MI), nonfatal stroke, rehospitalization for unstable angina (UA), and coronary revascularization (≥ 30 days postrandomization). The targeted number of events was 5,250. **Results:** 18,144 patients were enrolled with either ST segment elevation MI (STEMI, $n = 5,192$) or UA/non-ST segment elevation MI (UA/NSTEMI, $n = 12,952$) from October 2005 to July 2010. Primary endpoint occurred in 2 742 patients (34.7 %) treated with simvastatin in monotherapy and in 2 572 patients (32.7 %) ($p = 0.016$) treated with combination. Compared to patients with coronary heart disease given the drug simvastatin plus a placebo, those given both simvastatin and the non-statin drug, ezetimibe, had a 6.4 % lower combined risk of subsequent heart attack, stroke, cardiovascular death, rehospitalization for unstable angina and procedures to restore blood flow to the heart. Heart attacks alone were reduced by 13 %, and non-fatal stroke by 20 %. Deaths from cardiovascular disease were statistically the same in both groups.

Patients were followed an average of approximately six years, and some as long as 8.5 years. Approximately 2 patients out of every 100 patients treated for 7 years avoided a heart attack or stroke [Number Needed to Treat (NNT) = 50/7years]. **Conclusions:** The study has shown a clear benefit from combination treatment with simvastatin and ezetimibe in patients with acute coronary syndrome and low LDL-C.

Key words: acute coronary syndrome – combination therapy – ezetimibe – LDL-cholesterol

Úvod

Ve dnech 15. 11. 2014 až 19. 11. 2014 se v Chicagu konal kongres Americké kardiologické společnosti (American Heart Association – AHA) a jedním z vrcholů byly dlouho očekávané výsledky studie IMPROVE-IT. Studie začala před 8 lety a Česká republika byla od začátku studie jednou z velmi aktivních zemí (371 zařazených nemocných). Studie měla potvrdit, že kombinací léčba dyslipidemie statinem (simvastatinem) a ezetimibem přináší další prospěch v sekundární prevenci pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.

Ještě než byla uvedena studie IMPROVE-IT, byly v International Journal of Cardiology Metabolic and Endocrine publikovány výsledky studie ZEUS: Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome ZEUS trial (eZetimibe Ultrasound Study) [1].

Cílem studie ZEUS bylo prokázat, zda kombinace ezetimibu a statinu způsobí u pacientů po akutním koronárním syndromu větší regresi aterosklerotického plátu než statin samotný. Jednalo se o prospektivní studii s opakovaným vyšetřením intrakoronárním ultrazvukem (IVUS) na neinfarktové tepně u 95 pacientů po akutní koronární příhodě. 50 nemocných bylo randomizováno na kombinaci atorvastatin 20 mg/den a ezetimib 10 mg/den. 45 nemocných, kteří představovali kontrolní skupinu, bylo léčeno atorvastatinem 20 mg/den. Na začátku a po 24 týdnech byl kvantitativní objem plátu hodnocen pomocí IVUS. Primárním cílem byla změna objemu plátu na neinfarktové tepně vyjádřená v procentech. LDL-cholesterol byl snížen o 49,8 % kombinací ezetimibu/atorvastatinu a o 34,6 % u nemocných léčených atorvastatinem v monoterapii. Signifikantní zmenšení objemu plátu bylo pozorováno v obou léčebných skupinách. Změna objemu plátu byla větší u kombinace ezetimibu/atorvastatinu než u samotného atorvastatinu (12,5 % vs 7,6 %; $p = 0,06$), což ale nedosáhlo statistické významnosti. U 34 diabetiků byla regrese plátu signifikantně vyšší u kombinace ezetimibu/atorvastatinu než u monoterapie statinem (13,9 % vs 5,1 %, $p = 0,04$) a změna objemu

plátu korelovala se snížením LDL-cholesterolu. Studie ZEUS tedy naznačila jasný trend u všech nemocných a statistickou významnost u podskupiny diabetiků, což bylo velmi povzbudivé pro studii IMPROVE-IT.

Studie IMPROVE-IT byla prezentována v sekci HOT lines v pondělí 17. 11. 2014 a přinesla vysoce pozitivní výsledky a byla současně publikována v American Heart Journal [2–5]. Protože veškeré výsledky hladin cholesterolu jsou uváděny v mg/dl, přinášíme na úvod převodní tabulku pro LDL-cholesterol (tab. 1). Převod jednotek se provádí cholesterol v mg/dl násobený 0,026 = mmol/l, z mmol/l násobit 38,66 výsledkem na mg/dl. TG mg/dl násobit 0,0114 na výsledek v mmol/l a na zpět mmol/l násobit 87,5 na výsledek v mg/dl.

Metodika

Studie sledovala 18 144 pacientů, kteří měli vysoké riziko koronárního syndromu v 1 158 centrech v 39 zemích. Tito pacienti jsou v současné době léčeni statiny a je třeba snížit jejich hladinu LDL-cholesterolu, protože stále trvá riziko kardiovaskulárních příhod. Studie IMPROVE-IT byla designována tak, aby odpověděla na otázku, zda další snížení hladiny LDL-cholesterolu z 70 mg/dl pomocí přidání ezetimibu k léčbě statinem dále sníží kardiovaskulární riziko.

Základní předpoklady studie IMPROVE IT byly:

- snižování LDL-cholesterolu je jeden ze základních prvků kardiovaskulární prevence
- podávání statinů splňuje požadavky medicíny založené na důkazech pro snížení kardiovaskulární mortality
- žádná jiná hypolipidemická léčba přidaná ke statinům podobné důkazy nemá (fibráty, niacin, CETP inhibitory)
- současné guidelines jednoznačně doporučují statiny v kardiovaskulární prevenci
- přes veškerou léčbu je mortalita po akutní koronární příhodě je vysoká

Ezetimib selektivně inhibuje intestinální absorpci cholesterolu a příbuzných rostlinných sterolů v enterocyty (inhibicí specifického transportního systému – Ni-

Tab. 1. Převod mg/ml na mmol/l pro LDL-cholesterol

mg/dl									
50	70	90	110	130	150	170	190	210	230
mmol/l									
1,3	1,8	2,3	2,9	3,4	3,9	4,4	4,9	5,5	6,0

emann-Pick C1-like 1 proteinu – NPC1L1), a snižuje tak přísun cholesterolu ze střev do jater. Vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku dochází při současném podávání se statiny k potenciaci hypolipidemického účinku. V kontrolovaných klinických studiích u pacientů s hypercholesterolemií ezetimib v monoterapii nebo v kombinaci se statinem významně snižoval hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu (LDL-C), apolipoproteinu B a triglyceridů a zvyšoval hladinu HDL-cholesterolu.

Po perorálním podání se ezetimib rychle vstřebává a dochází k rozsáhlé konjugaci za vzniku farmakologicky aktivního fenolového glukuronidu (ezetimib-glukuronid). Průměrných maximálních plazmatických koncentrací (C_{max}) je dosaženo během 1–2 hod u ezetimib-glukuronidu a 4–12 hod u ezetimibu. Současná konzumace jídla (s vysokým obsahem tuku i bez tuku)

nemá žádný vliv na biologickou dostupnost ezetimibu. Ezetimib a ezetimib-glukuronid se váží z 99,7 % a 88–92 % na plazmatické proteiny. Ezetimib je metabolizován převážně v tenkém střevě a v játrech cestou konjugace s glukuronidem s následným vyloučením žlučí. Ezetimib i ezetimib-glukuronid se pozvolna vylučují z plazmy s prokazatelnou významnou enterohepatickou cirkulací. Poločas pro obě látky je přibližně 22 hod.

Ve studii IMPROVE-IT se předpokládalo asi 20% snížení cholesterolu po přidání ezetimibu k simvastatinu

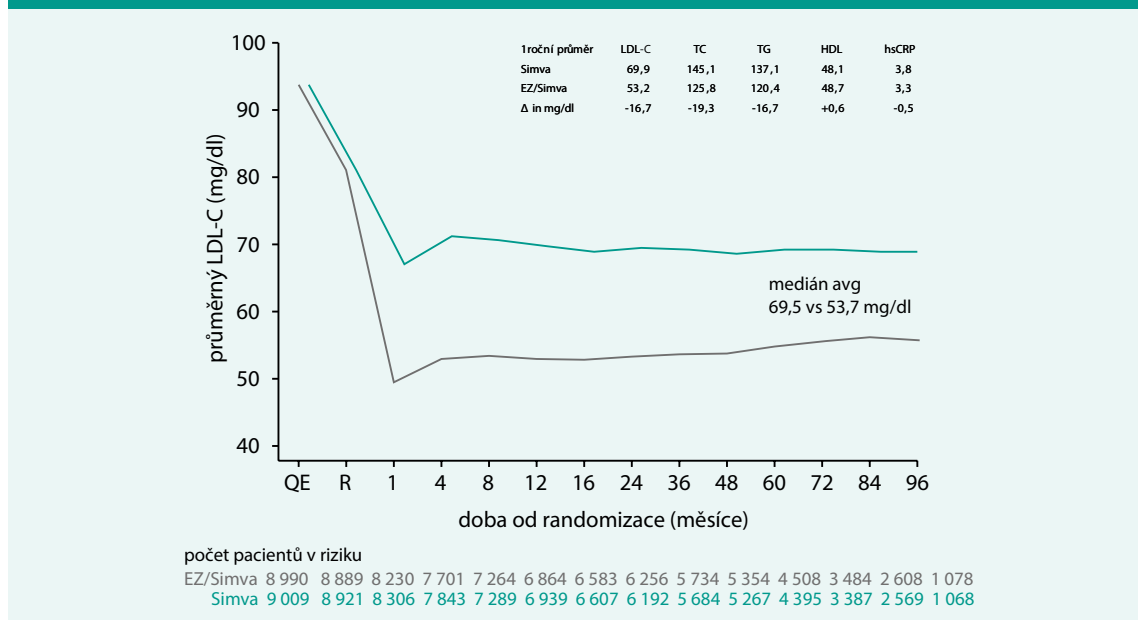
Tab. 2. Základní charakteristika

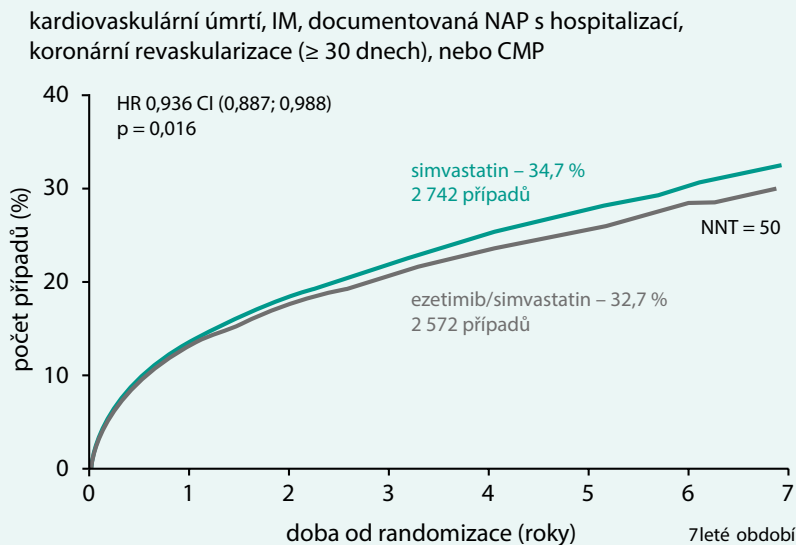
	simvastatin (n = 9 077) %	ezetimib/simvastatin (n = 9 067) %
věk (roky)	64	64
ženy	24	25
diabetes mellitus	27	27
IM před vstupní příhodou	21	21
počet dní po AKS	5	5
koronarografie/PCI	88/70	88/70
LDL-C při vstupu (mg/dl)	95 (79/110)	95 (79/110)

Tab. 3. Základní charakteristiky sledování

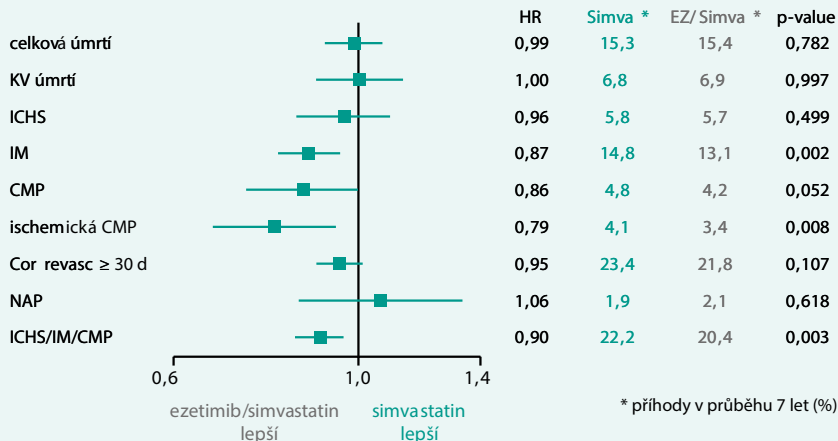
	simvastatin (n = 9 077)	ezetimib/simvastatin (n = 9 067)
upřesnění simvastatinu na 80 mg (%)	27	6
předčasné ukončení léčby (%)	42	42
medián sledování (roky)	6,0	5,9
odvolání souhlasu (%/rok)	0,6	0,6
ztráta sledování (%/rok)	0,10	0,09
sledování pro primární cíl (%)	91	91
sledování pro přežití (%)	97	97
celkový počet primárních cílů 5 314		
celkový počet pacientských let pro primární cíl 97 822		
celkový počet pacientských let pro přežití 104 135		

Graf 1. Pokles LDL-cholesterolu a dalších lipidových parametrů v průběhu studie IMPROVE-IT



Graf 2. Pokles primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po více než 3 dnech**Graf 3. Rozdělení primárního cíle na jednotlivé příhody**

individuální kardiovaskulární cíle



a cílem bylo prokázat, že toto snížení povede k dalšímu snížení kardiovaskulárních příhod.

Vstupní kritéria:

- hospitalizace pro STEMI/non-STEMI < 10 dní
- věk > 50 let + alespoň jedno z následujících: nové ST změny, pozitivní troponin, diabetes mellitus, předchozí IM, cerebrovaskulární onemocnění, předchozí CABG, vícečetné postižení koronárních arterií
- LDL-C 50–125 mg/dl (50–100 mg/dl, pokud předchozí hypolipidemická léčba)

Vylučovací kritéria:

- CABG pro kvalifikující příhodu

- užívání > 40 mg simvastatinu
- kreatinová clearance < 30 ml/l
- aktivní onemocnění jater

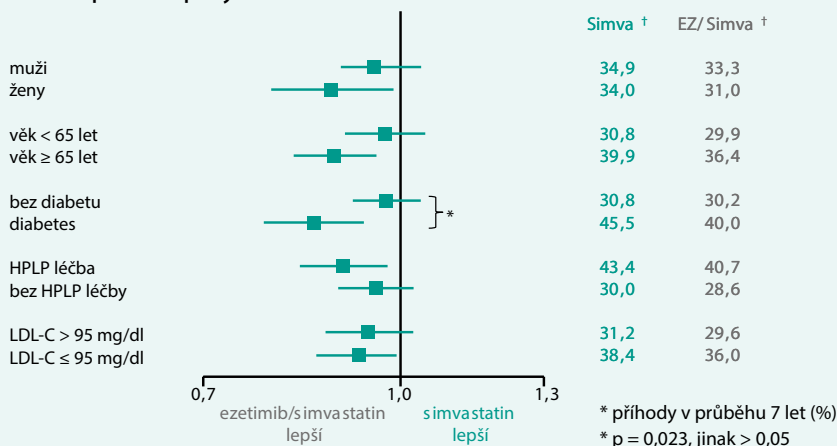
Nemocní byli randomizováni na léčbu 40 mg simvastatinu nebo na kombinaci 40 mg simvastatinu + 10 mg ezetimibu. Primárním cílem byla kardiovaskulární úmrtnost, nefatální IM, hospitalizace pro AP, koronární revaskularizace po více než 30 dnech nebo CMP.

Výsledky

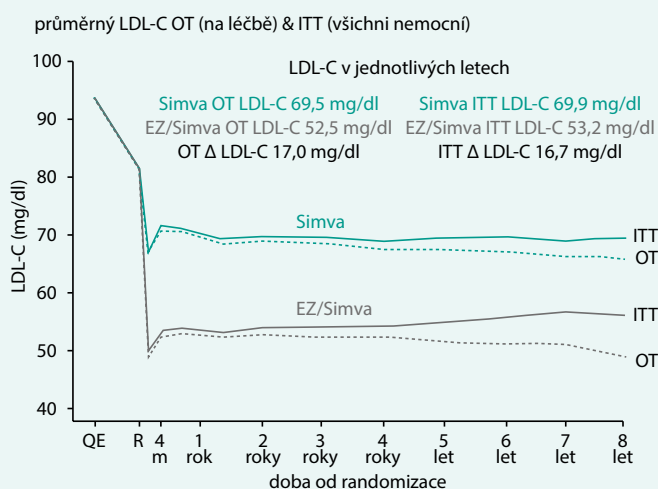
Základní charakteristiku souboru ukazuje [tab. 2](#). Základní charakteristiky sledování ukazuje [tab. 3](#).

Graf 4. Nejvýznamnější podskupiny

hlavní podskupiny



Graf 5. Pokles LDL-cholesterolu v léčené skupině



ITT – intention to Treat OT – on treatment

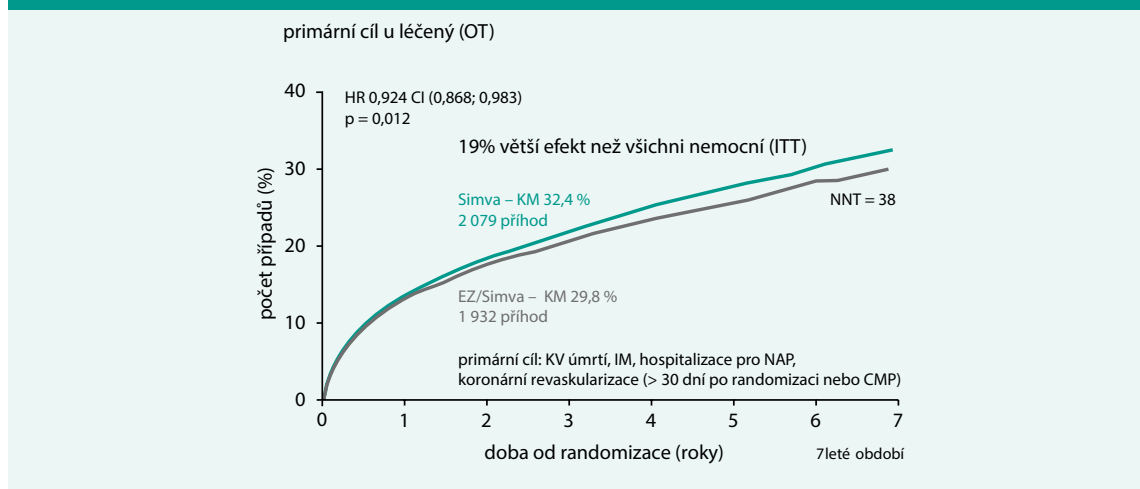
Graf 1 ukazuje pokles LDL-cholesterolu a dalších lipidových parametrů v průběhu studie IMPROVE-IT, graf 2 ukazuje pokles primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a revaskularizace po více než 3 dnech. Graf 3 ukazuje rozdělení primárního cíle na jednotlivé příhody a graf 4 nejvýznamnější podskupiny.

Co se týká bezpečnosti a nežádoucích účinků, žádný specifický nežádoucí účinek po přidání ezetimibu k simvastatinu nebyl pozorován. Jaterní testy se nezměnily, cholecystektomie byla provedena u 1,5 % v obou větvích, obtíže se žlučníkem byly ve 3,5 % po simvastatinu a ve 3,1 % po kombinaci, rabdomyolýza v 0,2 % po simvastatinu a v 0,1 % po kombinaci, myopatie v 0,1 % po

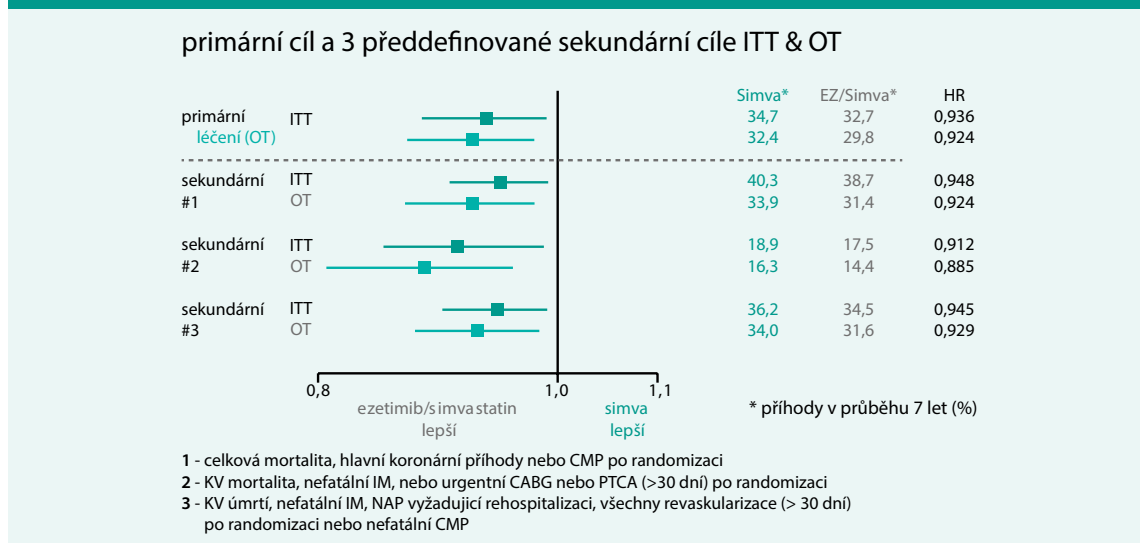
simvastatinu a 0,2 % po kombinaci a jakákoliv forma malignity v 10,2 % v obou skupinách.

Během studie byly získány další informace o výhodnosti vyšších dávek simvastatinu, proto v roce 2011 na doporučení FDA (Food and Drug Administration) speciálním dodatkem (ammendment 4) bylo povoleno zvýšit dávku simvastatinu na 80 mg, pokud nebylo dosaženo cílových hodnot LDL-cholesterolu, což bylo provedeno u 27 % nemocných léčených monoterapií simvastatinem a pouze u 6 nemocných léčených kombinací simvastatin + ezetimib.

Studii na studijní medikaci dokončilo 58 % nemocných, což je vzhledem k délce studie přiměřené. Důvody přerušení léčby nebyly doposud prezentovány. Byla provedena analýza nemocných, kteří studii dokončili na léčbě, což ukazují grafy 5, 6 a 7.

Graf 6. Primární cíl v léčené skupině

OT – on treatment

Graf 7. Primární cíl a 3 předdefinované cíle v celé studii a u nemocných na léčbě

ITT – intention to Treat OT – on treatment

Diskuse

Ezetimib v kombinaci se simvastatinem ve srovnání se simvastatinem samotným snížil kardiovaskulární riziko primárního cíle – kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris a kardiovaskulární revaskularizace po 30 dne o 6,4 % u nemocných po akutním koronárním syndromu. Samotné srdeční příhody byly sníženy o 13 % a cévní mozkové příhody o 20 %. Úmrtí z kardiovaskulární příčiny se nelišilo v obou skupinách. Průměrná doba sledování byla 6 let, nejdelší doba sledování 8,5 let. Průměrně 2 pacienti ze 100 byli kombinovanou léčbou ochráněni před kardiovaskulární příhodou za 7 let (Number Needed to Treat – NNT = 50).

Pokud srovnáme hladiny LDL-cholesterolu v obou léčených ramenech (střední hladina LDL-C 53 mg/dl při kombinaci léčby vs 70 mg/dl u monoterapie), snížila kombináční léčba o 6,4 % relativní riziko, a tím IMPROVE-IT potvrdila léčebný efekt, který již dříve ukázaly studie se statiny. Pro LDL-cholesterol platí „čím nižší, tím lepší“.

Ve výskytu nežádoucích účinků nebyl výrazný rozdíl mezi léčebnými skupinami, a to včetně myopatie, rabdomyolýzy, nežádoucích účinků týkajících se žlučníku, zvýšení jaterních transamináz na více než trojnásobek a karcinomů. Bezpečnostní údaje ze studie IMPROVE-IT potvrzují bezpečnostní data získaná z předregistračních sledování.

Závěr

Studie IMPROVE IT prokázala, že přidání ezetimibu ke statinu:

- snižuje nadále LDL-cholesterol, což vede ke snížení kardiovaskulárních příhod
- čím nižší cholesterol, tím méně kardiovaskulárních příhod
- podávání ezetimibu není provázeno nežádoucími účinky

Studie plně potvrdila hypotézu o významu snižování LDL-cholesterolu co nejnižší, a tím o snížení výskytu kardiovaskulárních příhod. Výsledky této studie by měly být co nejdříve zaneseny do budoucích guidelineů léčby a prevence kardiovaskulárních onemocnění.

Práce byla podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705 (FN Brno) a European Regional Development Fund Project FNUSA – ICRC (No. CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

1. Naohisa Nakajima, Katsumi Miyauchi, Takayuki Yokoyama et al. Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque

regression in patients with acute coronary syndrome ZEUS trial (eZetimibe Ultrasound Study). *IJC Metabolic & Endocrine* 2014; 3: 8–13.

2. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008; 156(5): 826–832.

3. Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP et al. An update on the IMProved reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J* 2010; 159(5): 705–709.

4. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL et al. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *European Heart Journal* 2014; in press. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu228>>.

5. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP et al. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. *Am Heart J* 2014; 168(2): 205–212.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

✉ jspinar@fnbrno.cz

Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 1. 12. 2014

Přijato po recenzi 8. 12. 2014