

# 強化降脂治療的 FOURIER 研究： 令人振奮的結果但須理性抉擇

陳朝欽 雷孟桓 陳文鍾

羅東博愛醫院 心臟內科

## 摘要

使用 statin 類藥物來減少低密度脂蛋白 - 膽固醇 (LDL-C) 是預防和治療動脈粥狀硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的最關鍵措施之一。然而在給予 statin 甚至強化劑量治療的患者，我們觀察到可觀的殘餘風險存在，而且也有不少病人未達建議的 LDL-C 標的，或者因藥物副作用而停藥。因此需要其他異於 statin 的藥理策略來治療高血脂症。有人提出 LDL-C 低於目前建議水準可能獲得額外的臨床效益，而不會影響病人安全的看法。延伸此一概念，前蛋白轉化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制劑 alirocumab 在三期臨床試驗能使患者達到非常低的 LDL-C 水準，但尚無長期結局和安全性的資料。FOURIER 研究是針對在 ASCVD 病人在已給予 statin 的基礎上，測試 evolocumab 的臨床療效和安全性。FOURIER 研究的結果是令人振奮的，有可能影響未來降脂治療範式，然而由於成本效益分析並不如預期，此結果是否能應用於臨床實踐引人高度關注。

**關鍵詞：**FOURIER 研究 (FOURIER study)

前蛋白轉化酶枯草桿菌蛋白酶 9 抑制劑 (PCSK9 inhibitors)

Statin

Evolocumab

## 前言

以 statin 類藥物為主降低 LDL-C 水準的治療，已經成為當前 ASCVD 初級預防和次級預防最重要的臨床策略。之前關於降膽固醇而獲益的臨床研究大多是應用 statin 完成的，因此在新藥的臨床研究中已經不能採用安慰劑對照試驗。對於心血管疾病及高風險人群的降膽固醇試驗，只能在 statin 治療的基礎上進行。雖然準則沒有規定具體的目標值，多項指標性大型試驗都顯示 LDL-C 降更低的患者，的確得到

了更好的預後而且具安全性，但由於 statin 降脂幅度有侷限性，更低的 LDL-C 往往需要聯合其他非 statin 降脂藥物才能達成。PCSK9 前蛋白轉化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) 抑制劑是被看好的新型降膽固醇藥物，先後完成的二期和三期試驗都已證實其藥效與安全性，但仍然缺乏改善長期結局 (outcome) 的大型隨機試驗。眾所矚目的 Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk (FOURIER) 研究歷經短短 2.2 年就發表了<sup>1</sup>，該

研究是一項具有里程碑意義的臨床試驗，旨在回答一個簡單但很重要的問題：PCSK9 的單株抗體 evolocumab 可降低 LDL-C 60%，是否也能減少心血管事件？如果是，其效益會有多好？

### 一、不侷限於 statins 的思維 (Looking beyond statins)

從 1994 年北歐 simvastatin 存活研究 (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 開創了 statin 類藥物治療的新紀元<sup>2</sup>，相繼完成的多項針對已有 ASCVD 病患次級預防的大型臨床研究均證實 statin 類藥物可降低心肌梗塞 (MI)、中風，甚至全因或血管性死亡。其後兩項成功的指標性研究 PROVE-IT TIMI 22<sup>3</sup> 和 TNT (Treating to New Targets)<sup>4</sup> 試驗支持高劑量 statin 強化治療，成為 2013 年美國心臟學院和美國心臟學會準則的主要依據<sup>5</sup>。但其捨棄 LDL-C 目標值和否定非 statin 降脂藥物的主張至今仍爭論不休，使得當前的降膽固醇治療策略面臨不少的挑戰。從以下議題可突顯出 statin 需要聯合其他降脂藥物治療的合理性：

#### (一) statin 治療後仍有可觀的殘餘風險

PROVE-IT TIMI 22<sup>3</sup> 研究在急性冠心症 (acute coronary syndrome; ACS) 患者即使用到最大劑量 statin，心血管事件再發率仍有 20%。根據 CTTC (Cholesterol Treatment Trialists Collaboration 膽固醇治療試驗協作小組) 所提示的結果強化 statin 治療降低 LDL-C 1 mmol/L (=38.7mg/dL)，雖可降低大血管事件 22%，在已有 CAD 的病人即使降至 70mg/dL 以下，每年心血管事件仍高達 9%，如此巨大的 ASCVD 剩餘風險仍懸而未決<sup>6</sup>，似乎不能單用 statin 或只是降低 LDL-C 能夠解決。

#### (二) 部分病患對 statin 的降脂反應不理想是不容忽視的事實

強化 statin 治療是將以往證實獲益的中強度 statin (降低 LDL-C 35-50%) 代之以高效能 statin 或增加劑量 (atorvastatin  $\geq$  40; rosuvastatin  $\geq$  20mg/dL)，期望能達到更大獲

益。雖可降低 LDL-C >50%，但降膽固醇效果仍有侷限，加上部分病患對 statin 的療效反應不理想，使得真實世界的達標率與準則建議存在極大差距。根據 CEPHEUS 研究普查 29 個國家 35121 位病人，77% 已有 ASCVD 的極高風險病患未能達標 (<70mg/dL)<sup>7</sup>。

#### (三) 對極高 LDL-C 值的家族性高膽固醇血症 statin 力有未逮

家族性高膽固醇血症是自體顯性遺傳，成對的調控膽固醇基因的其中之一發生突變，就足以讓膽固醇升高，稱為異合子家族性高膽固醇血症 (HeFH, Heterozygous familial hypercholesterolemia)，發生率約為二百至五百分之一，並非少見。患者的 LDL-C 約 200-400mg/dL，若未檢出治療，40 歲以前就有半數患者出現早發性心血管疾病。研究顯示在 HeFH 病患，即使給予最大耐受劑量 statin，其達標率 (<100mg/dL) 也僅 21%<sup>8</sup>。至於同合子家族性高膽固醇血症 (HoFH, Homozygous familial hypercholesterolemia) 是成對的基因都出現突變，其中大於 95% 基因突變在 LDL 接受器 (LDL-R mutation)，脂蛋白 B-100 基因突變 (Apolipoprotein B-100 mutation) 占 5%，PCSK-9 基因突變小於 0.5%。患者膽固醇飆升得更高，LDL-C 可大於 600mg/dL，甚至可在二十歲前就發生心血管疾病。以往認為它是罕見疾病，近年荷蘭的人口普查患病率有 30 萬分之一<sup>9</sup>。在治療方面因為多數患者的肝細胞表面不具有正常功能的 LDL-C 接受器，如按殘餘 LDL 接受器活性，可分為無活性 (<2% 功能，約占 10%) 和缺陷型 (2% - 25% 功能，約占 70-75%)，使得機轉作用在 LDL 接受器的 statin 降 LDL-C 效果大打折扣，分別只降低 15% 和 26%，即使高劑量 statin 合併 ezetimibe<sup>10</sup>，多數患者最後無法達標。

#### (四) 大劑量 statin 往往伴隨更多的不良作用<sup>11</sup>

尤其肌肉相關症狀是確實存在的議題，在隨機試驗發生率約 2-3%，但在觀察性研究卻有 10-20%，患者因而停藥使其預後堪慮<sup>12</sup>。

## 二、爭議不休的 LDL-C 目標值

### (一) LDL-C 應該降到多低？ How low should LDL-C be lowered？

2010 年 CTTC 納入 26 項 statin 試驗的統合分析<sup>13</sup>，認為無論 LDL-C 基線如何，LDL-C 值每降低 38.7mg/dL，主要血管事件（MI、中風以及血管重建）發生率降低約 22%，即使當 LDL-C 基線低於 77.4mg/dL 時，上述量效關係依然存在。此一結論提供了把 LDL-C 降更低（The lower, the better）的理論依據。然而 CTTC 統合分析比較的 LDL-C 下限僅止於 <77.4mg/dL，更低的 LDL-C 水準是否有同樣療效不得而知。此後多項指標性大型試驗的事後分析都顯示<sup>14,15,16</sup>，研究中越低的 LDL-C 值（小於 60 或 50 mg/dL）的臨床獲益大於比其更高的 LDL-C 值，說明還有下降的空間。終於在 2015 年 IMPROVE-IT 研究中運用 ezetimibe 聯合 statin 治療 ACS 患者，把目前準則建議標的底下的 LDL-C 水準 (<70mg/dL)，再降到 54mg/dL，證實還有降低心血管事件的好處<sup>17</sup>，因此驗證了膽固醇理論更低一些更好（Even lower is even better）的論述。目前幾乎所有臨床準則都推薦 ASCVD 次級預防的 LDL-C 標的應 < 70 mg/dL，IMPROVE-IT 研究發表後，部分準則（美國內分泌學會<sup>18</sup>、美國糖尿病學會<sup>19</sup> 與台灣高風險病患血脂準則<sup>20</sup>）建議將極高風險病患的傳統目標值 70 mg/dL 降至 50 mg/dL（即 IMPROVE-IT 研究中取得的療效）。

### (二) 如何再降低？ How to lower?

其次是降血脂藥物效力能否降到如此低的 LDL-C 水準，IMPROVE-IT 研究已證明 statin 加用 ezetimibe 治療後可使 LDL-C 平均再降低 16mg/dL (23%)<sup>17</sup>。PCSK9 抑制劑在 statin 治療的基礎上還能再降低 60%<sup>21</sup>，因此將 LDL-C 降到 30 以下已經可以實現。

### (三) 安全性如何？ How low is too low？

隨之而來的是對安全性的質疑，尤其在神經認知功能、新生糖尿病和肌肉毒性方面。但從 PROVE IT-IT TIMI 22(LDL-C<40mg /dL<sup>14</sup>) 和

JUPITER 試驗 (LDL-C<50 mg/dL<sup>22</sup> 和 <30mg/dL<sup>23</sup>) 的事後分析以及 IMPROVE-IT 研究的事後分析 (LDL-C <30mg /dL)<sup>24</sup>，都確認其安全性。

### (四) 當 LDL-C 處於較低水準時繼續降低能否進一步獲益？ Do very low LDL -C levels provide additional clinical benefit？

LDL-C 值與心血管事件呈現對數曲線關係，基線 LDL-C 值低下時，絕對風險降低變為平緩是意料中的事<sup>25</sup>。上述的 CTTC 統合分析所呈現的是相對風險降低 (LDL-C 每降低 38.7mg/dL，主要血管事件降低 22%)，如果 LDL-C 已處於很低的水準時，進一步再把 LDL-C 降低，雖仍會獲得相對效益，但其絕對效益可能是遞減的<sup>26</sup>。

## 三、FOURIER 研究簡介

### (一) FOURIER 研究的背景

PCSK9 是 2003 年發現的一個膽固醇代謝調節基因，存在兩種突變多形體，即功能獲得型突變和功能喪失型突變，前者降解 LDL-R 能力增強，可導致高膽固醇血症，而後者降解 LDL-R（接受體 receptor）能力減弱，引起低膽固醇血症<sup>27</sup>。PCSK9 可以增加 LDL-R 在肝細胞中的降解，減少肝細胞表面的 LDL-R 數量，從而使 LDL-C 的生成增加。PCSK9 抑制劑正是通過阻斷這一過程，以全新的方式發揮強效降膽固醇的作用。PCSK9 單株抗體 (monoclonal antibody) 能夠中和 PCSK9，阻止 PCSK9 與 LDL-R 結合，使 LDL-R 能夠再循環運作，已成為 ASCVD 嶄新的治療藥物標的<sup>28</sup>，僅僅十年時間，便已完成了從基因發現、功能研究到臨床藥物研發並進入臨床試驗的轉譯過程，現今 PCSK9 抑制劑以其強大的降膽固醇作用而備受關注，成為降膽固醇藥物的明日之星。evolocumab 或 alirocumab 聯合 statin 使用 LDL-C 還可以再降 60% 以上，且有良好的安全性與耐受性。OSLER 延長期開放研究及 ODYSSEY 長期研究推測可能具有更大的效益，使心血管事件再降低 50%<sup>29,30</sup>。當然，最後仍需要大規模、設計嚴謹的隨機對照試驗來證實 evolocumab 以

及其他 PCSK9 抑制劑的確切療效。

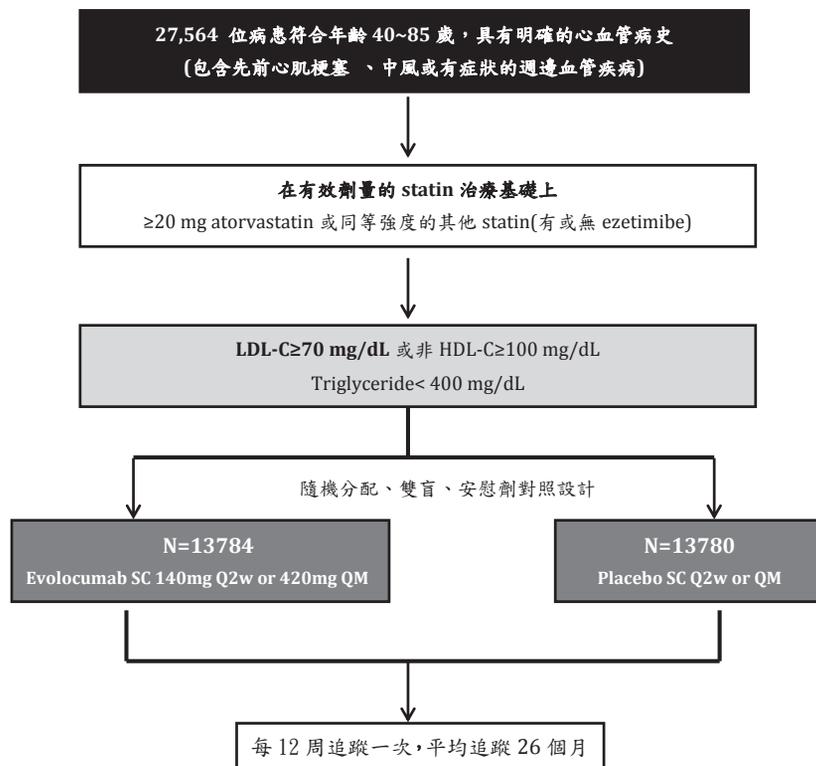
## (二) FOURIER 研究的試驗設計

FOURIER 研究是第一個評估 PCSK9 抑制劑心血管預後終點的大型試驗，採用多中心、隨機分配、雙盲、安慰劑對照設計，在 49 個國家的 1272 個研究中心進行。該研究共納入 27564 例受試者，收錄標準包括：年齡 40~85 歲，具有明確的心血管病史，在「有效劑量」的 statin 治療基礎上 LDL-C  $\geq 70$  mg/dL 或非 HDL-C  $\geq 100$  mg/dL。「有效劑量」statin 治療是指接受  $\geq 20$  mg atorvastatin 或同等強度的其他 statin (有或無合併 ezetimibe)。將患者隨機分配，一組接受 evolocumab 皮下注射，每兩周 140 mg 或每月 420 mg，另一組接受安慰劑皮下注射 (圖一)。主要終點為首次發生心血管死亡、MI、因不穩定性心絞痛住院、中風或冠狀動脈血管重建。研究將持續到至少 1630 例患者發生次要關鍵終點 (心血管死亡、MI 或中風)，作為驅動結束試驗的決定因素，預計隨訪 4 年<sup>31</sup>。

## (三) FOURIER 研究的結果<sup>1</sup>

48 週時 statin 聯合 evolocumab 組患者 LDL-C 由 92mg/dL 降至 30mg/dL，而 statin 治療組患者 LDL-C 沒有變化。平均多降低 56 mg/dL (降幅 59%)，且在研究過程中保持穩定的降膽固醇療效。

追蹤 26 個月後研究結束，結果顯示主要複合終點事件發生率分別為 9.8% 與 11.3% ( $P < 0.001$ )，降幅 15%。在關鍵次要終點不良心血管事件 (心血管死亡、非致死性 MI 和非致死性中風) 發生率分別為 5.9% 與 7.4% ( $P < 0.001$ )，降幅 20%；與此同時，MI 和腦中風分別減少 27% 和 21% (兩者均  $P < 0.05$ )。兩組全因死亡率分別為 3.2% 與 3.1% ( $P = 0.54$ )，心血管死亡率分別為 1.8% 與 1.7% ( $P = 0.62$ ) 沒有增減。(表一) 這些好處在整個次族群分析均維持一致性，包括是否給予高強度 statin 以及不同的基線 LDL-C 水準 (<80 至 >109mg/dL)。同時與 CTT 統合分析的結果進行比對，顯示 evolocumab 降低 LDL-C 幅度與心血管保護作用的關係與 statin 幾近一致。隨著治療追蹤時間延長，evolocumab



圖一：FOURIER 研究的試驗設計。

表一：FOURIER 研究主要及次要終點評估

Outcome no. of patients(%)	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
複合主要終點	1344 (9.8)	1563 (11.3)	0.85 (0.79–0.92)	<0.001
關鍵次要終點	816 (5.9)	1013 (7.4)	0.80 (0.73–0.88)	<0.001
心血管死亡	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88–1.25)	0.62
全因死亡	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91–1.19)	0.54
CTTC 複合主要終點*	1271 (9.2)	1512 (11.0)	0.83 (0.77–0.90)	<0.001
心肌梗塞	468 (3.4)	639 (4.6)	0.73 (0.65–0.82)	<0.001
中風	207 (1.5)	262 (1.9)	0.79 (0.66–0.95)	0.01

主要終點為首次發生心血管死亡、MI、因不穩定性心絞痛住院、中風或冠狀動脈血管重建，次要關鍵終點包括心血管死亡、MI 或中風。

\* Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (CTTC) 複合主要終點包括心血管死亡、非致死 MI、中風或冠狀動脈血管重建。

的心血管保護作用愈發顯著，Kaplan-Meier 曲線愈加分開，在第 3 年絕對風險減少到 2%。

此外，evolocumab 還顯示出優越的安全性和耐受性，除了注射部位反應較多以外，任何不良反應、嚴重不良反應、白內障、新發糖尿病、神經認知功能均與安慰劑組相似。(表二)

#### (四) FOURIER 研究的結論

FOURIER 研究顯示 evolocumab 在已接受有效劑量 statin 治療的患者，可再大幅度降低 LDL-C，使其遠低於目前的目標值，並且顯著降低心血管事件風險，沒有額外的不良反應。

### 四、FOURIER 研究成果所呈現的意義

#### (一) 膽固醇學說的再體現

FOURIER 研究結果繼 IMPROVE-IT 研究後再次明確證明，與單用 statin 類藥物治療相比，PCSK-9 抑制劑 evolocumab 在強效降低 LDL-C 的同時，同樣可以有效減少主要不良血管事件的發生，而且在此結果下 CRP 值並無改變。就此便可揭示如果 IMPROVE-IT 研究是檢驗膽固醇理論的試金石，FOURIER 研究便是穩固膽固醇理論的定海針，多年來的爭論或許將蓋棺論定。今後 LDL-C 值便可堂而皇之作為 statin、ezetimibe 及 evolocumab 的藥效替代指標。

(二) 效益與安全性無下限的新低 LDL-C 標的與事先設定 LDL-C<70mg/dL 對照比較，

表二：FOURIER 研究不良作用與實驗室檢查結果

不良作用 病人數 (%)	Evolocumab (N = 13,769)	Placebo (N = 13,756)
嚴重不良作用	3410 (24.8)	3404 (24.7)
被認定因此而停藥	226 (1.6)	201 (1.5)
注射部位反應	296 (2.1)	219 (1.6)
肌肉相關事件	682 (5.0)	656 (4.8)
白內障	228 (1.7)	242 (1.8)
新生糖尿病	677 (8.1)	644 (7.7)
神經認知事件	217 (1.6)	202 (1.5)
GPT 大於正常範圍 3 倍	240/13,543 (1.8)	242/13,523 (1.8)
CPK 大於正常範圍 5 倍	95/13,543 (0.7)	99/13,523 (0.7)

IMPROVE-IT 研究顯示 LDL-C 降至 53.2 mg/dL 可進一步獲益<sup>17</sup>；FOURIER 研究結果則延續「更低會更好」的觀念，繼續下探更低的標的到 30mg/dL，依然沒有下限，「沒有最低只有更低」。我們不知 LDL-C 還可以再降多低，但從已經完成一系列不同 statin 治療強度、達成不同 LDL 水準的試驗，雖然準則沒有規定具體的目標值，但 LDL-C 降更低的患者的確得到了更好的預後而且具安全性。

#### (三) 對當前降膽固醇治療策略與臨床實踐的影響

基於本研究結果，LDL-C 的目標值會不會進一步下調目前未知？LDL-C 的合適水準目前仍然沒有答案，但理論上不該是「越低越好」

(應該存在閾值)，但在一定範圍內「LDL-C 低一些好」是無庸置疑的。因此依據 FOURIER 研究，醫師在臨床上遇到 LDL-C 很低的患者勿須過於擔心，也不必減量甚至停用 statin。但醫師在尚未達標的 ASCVD 病人 (LDL-C  $\geq 70\text{mg/dL}$ ) 是否會接受再加入 PCSK-9 抑制劑？也許還要更多的數據才具有說服力。同理，病人是否把「更低會更好」當成一回事去看待，需要更長時間的考驗，畢竟當初 LDL-C 目標值一路從 160 到低於 70mg/dL 不是一蹴可成的。試想如果連醫師都無法說服，如何與病人溝通？臨床實踐的決定關鍵還有保險給付單位，雖然 evolocumab 是具備心血管正向結局的研究，偏高的價效比使目前要達到患者、醫生以及保險公司「三贏」局面的時機尚未成熟。

五、FOURIER 研究中存在的疑惑和未知數

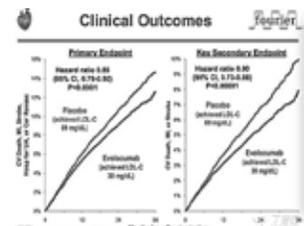
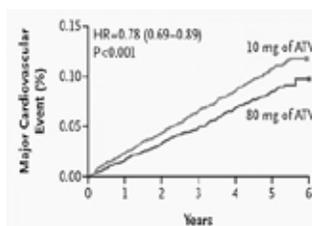
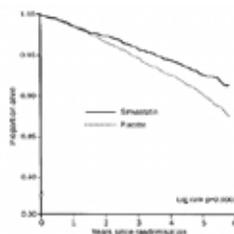
(一)FOURIER 研究的效益是否不符預期

CTTC 統合分析稱 LDL-C 每降低 38.7mg/dL，主要血管事件降低 22%，但研究中 LDL-C 降低了 56mg/dL，主要終點發生率只減少了 15% (按比例應該減少 31%)，是不是太低了？其實並不低，因為 CTTC 統合分析是 5 年追蹤期的降幅，而 FOURIER 研究僅追蹤 26 個月。其次最應關注的是關鍵次要終點事件 (心血管死亡、非致死性 MI 和非致死性中風)，它同時是累積終點數量驅動結束試驗的決定因素，2 年發生率減少 20%，3 年時風險降低 33%。對照研究背景相似的 4S<sup>2</sup> 和 TNT 研究<sup>16</sup> 的結果不遑多讓 (表三)。再對照以 ACS 為研究對象 (效益通常較早、較快出現) 的 IMPROVE-IT 研究，卻

表三：4S、TNT 與 FOURIER 研究的比較

變項	4S (N=4,444) 研究	TNT(N=18,469) 研究	FOURIER(N=27,564) 研究
收錄病人	CAD (prior MI 79%)	Clinically evident CHD (MI 59%)	ASCVD (MI 80%)
治療	Simvastatin 20-40 mg vs placebo	Atorvastatin 80 mg vs Atorvastatin 10 mg	Evolocumab vs placebo
LDL-C 水準變化 (mg/dL) 下降比率 (%)	190 → 124mg/dL ↓ 66mg/dL 35%	101 → 77mg/dL ↓ 24 mg/dL 24%	92 → 30mg/dL ↓ 62mg/dL 59%
追蹤期間 (年)	5.4	4.9	2.2
主要終點	All cause mortality	Death from CHD, nonfatal MI, fatal or nonfatal stroke or resuscitation after cardiac arrest	CV death, MI, stroke, hospitalization for unstable angina, or coronary revascularization
獲益	8.5->5.0% ↓ 30% p = 0.0003	10.9 → 8.7% ↓ 22% p<0.001	11.3 → 9.8% ↓ 15% P<0.001
次要終點	Coronary death +non-fatal MI ↓ 34% 28 → 19.4%	Non-fatal MI 6.2 → 4.9% ↓ 22% p=0.004 Fatal or nonfatal stroke 3.1 → 2.3% ↓ 25% p=0.02	CV death, nonfatal MI or stroke 7.4 → 5.9% ↓ 20% P<0.001 MI: 3.4 vs 4.6% P<0.001 stroke : 1.5 vs 1.9% P=0.01
獲益	p<0.00001		

Kaplan-Meier 曲線



跨越二個十年的這三個指標性研究都是針對 ASCVD (多數有心肌梗塞 MI 病史) 病患，代表著降脂治療觀念和 LDL-C 目標的遞變。

4S: the Scandinavian Simvastatin Survival Study.

TNT: Treating to New Targets Study.

FOURIER: Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk Study.

耗時 7 年，提示 LDL-C 降幅較小 (23%) 需要更長時間才能顯現獲益；LDL-C 明顯降低 (59%) 獲益會更早。研究者強調，在過去十餘年從未有任何強化降脂試驗獲得如此明顯的心血管效益 (2 年硬終點降低 20%)。

再者，反駁者均會提及對死亡率未能降低的失望。其實從 PROVE-IT TIMI 22 研究以降的強化 statin 試驗從未達成降低全因與心血管死亡率的結局，這是近年來戮力遵循實證預防醫學和用藥明顯收效，而使心血管事件遞減的結果。本研究受試者的次級預防措施做得非常完善 (92% 的患者使用抗血小板藥物，75% 患者使用  $\beta$ - 接受體阻斷劑，78% 患者使用腎素-血管張力素抑制劑，全部患者均已使用了 statin)，在這種情況下，雖見 MI 和中風降低，短短兩年期間很難觀察到死亡率的差異。相較於次級預防措施不足的 4S 研究 (37% 的患者使用抗血小板藥物，57% 患者使用  $\beta$ - 接受體阻斷劑)，LDL-C 同等降幅，降低全因死亡率卻花了 5.4 年<sup>2</sup>。

## (二) 後續追蹤 FOURIER 研究能否隨時間累積更多效益

主要複合終點降低幅度從 1 年時的 12% 增加到 1 年以後的 19%；同樣地，關鍵次要終點風險降幅從 16% 增加至 25%。隨著治療追蹤時間延長，Kaplan-Meier 曲線愈加分開。同樣情況在相似的試驗 (研究對象均為 ASCVD) 可以觀察到，4S 和 TNT 研究的 Kaplan-Meier 曲線至少在一年後才分開，並且逐漸放大，研究期間各花了 5.4 年和 4.9 年，而 FOURIER 研究僅僅是 2.2 年的結果 (表三)。因此病人 2 年後及未來的結局正如其曲線一樣是寬闊的，降低死亡率可能只是時間的問題。這說明無論 statin 還是 PCSK-9 抑制劑，其獲益的主要機制都是通過降低 LDL-C 水準而延緩或逆轉動脈粥狀硬化病變的發展，漸漸轉化為臨床獲益。支持證據可參考 GLAGOV 研究，在使用 statin 的基礎上每月注射 1 次 evolocumab 將 LDL-C 水準降至 36.6 mg/dL，相較安慰劑組的 93.0mg/dL 有極顯著的降幅，同時可以進一步縮小動脈硬化斑塊面積 0.95%<sup>32</sup>。FOURIER 研究者承認追蹤期過短是其

試驗限制，因此計畫一項 6,000 人以上的開放性延長追蹤研究，繼續觀察其效益與安全性。其次本研究受試者是穩定的 ASCVD 病患，另一同時發展的 ODYSSEY OUTCOMES 研究<sup>33</sup> 值得期待的原因是，研究對象是不同情況的 ACS 病人，且研究期間會拉長，可望提供排疑解惑的數據。

## (三) PCSK-9 抑制劑強效降低 LDL-C 的安全性仍待確認

人們對降膽固醇藥物 (無論是 statin 還是 PCSK9 抑制劑) 影響大腦認知的擔憂從未消除，FOURIER 研究在神經認知功能的評估還有納入 1974 例受試者，事先採取嚴格神經認知功能審視的 EBBINGHAUS 研究作為佐證<sup>34</sup>，從該研究的結果來看，大腦似乎不會受到極低水準 LDL-C 的影響。然而 FOURIER 研究只是一個訴說 2 年的故事，同樣不足以充分否定多數人對其安全性的隱憂。先前的 ODYSSEY 和 OSLER<sup>29,30</sup> 系列的統合分析均顯示在使用 PCSK-9 抑制劑極低 LDL-C 下的安全性，但也被披露出 LDL-C < 25 或 < 15mg/dL 可能增加白內障、新生糖尿病或影響認知功能的訊息<sup>35,36</sup>，FOURIER 研究有 20% 病患 LDL-C 低於 20 mg / dL，應可提供這方面的次族群分析資料。

## (四) 保險制度與臨床實務或準則建議的角力

PCSK-9 抑制劑目前的藥費每年高達 14,000 美元，根據 Institute for Clinical and Economic Review (美國臨床與經濟評估研究所 ICER) 所評估的保險公司負擔意願的每一 quality-adjusted life-year (生活品質調整生命年數 QALY) 約 100,000 美元。如果能將 PCSK9 抑制劑的治療成本降至 4536 美元 / 年，才可能達到 100,000 美元 / QALY 的經濟有效臨界值，這表示 FOURIER 研究必須帶來 50% 的相對風險降低。ICER 的報告更認為 PCSK-9 抑制劑的合理定價應該為 2,177 美元 / 年，被視為此一藥物的價格紅線<sup>37</sup>。昂貴的藥價將成為限制其廣泛應用的最大掣肘，此類藥物未來將陷入無法透過健保給付全額藥費的窘境。

### (五) 加強家族性高膽固醇血症的診治或許是脫困的契機

推估台灣約有 46,000 多名 HeFH 患者，得到早發性 ASCVD 的風險較一般民眾高出 20 倍以上，然而診出率卻少於 0.1%<sup>38,39</sup>。這類患者即使給予最大耐受劑量 statin，其達標率也僅及 21%<sup>8</sup>。RUTHERFORD-2 III 期試驗針對 331 名 HeFH 病患每 2 周注射 evolocumab 140 mg 或每月 evolocumab 420 mg，經過 12 周後比原已給予 statin 的安慰組（且 LDL-C  $\geq$  100mg/dL）有效減少 61% LDL-C 且使 68% 患者達標（ $<70$ mg/dL）<sup>40</sup>。另外在 TESLA III 期試驗納入 50 名 HoFH 患者，每 4 周注射 evolocumab 420 mg 比原已給予 statin 的安慰組有效減少 30.9% LDL-C<sup>41</sup>。肝臟 LDL 接受器處理 70% 的 LDL 攝取，因此 evolocumab 效果雖打了折扣，但對 LDL-C 難以控制的 HoFH 患者幫助不小，也被列為適應症。所以加強 FH 的篩檢（如高中或大學新生體檢），透過醫師教育提高臨床診斷率，增加使用 PCSK9 抑制劑才能更有效降低 LDL-C，這是當前最佳受益者，也是最能被接受的適應症。

### (六) 亞洲人「有為者亦若是」？

FOURIER 研究中的亞裔受試者僅佔少數，亞洲人或華人 LDL-C 的標的和治療策略是否也需附合西方人的標準？這屬於根本信念問題，支持或反對者都只是根據流行病學研究或事後分析。包括台灣二個研究 8500 參與者的 APCSC (Asia Pacific Cohort Study Collaboration 亞太世代研究小組) 提示亞洲人心血管危險因子以及 LDL-C 水準的關係與西方人並無二致<sup>42,43</sup>，雖然目前缺乏亞洲人的隨機對照試驗。如果否認這一點，將使 FOURIER 研究甚至 LDL-C 愈低愈好的討論益形複雜。

## 六、結論

FOURIER 研究的結果是讓人振奮的，evolocumab 在已接受有效劑量 statin 治療的患者，LDL-C 可再大幅度降低，並且心血管事件風險顯著降低，無疑是近年血脂治療領域最受

矚目的研究。首先，這是第一個關於 PCSK9 抑制劑的臨床終點試驗，對於瞭解此類藥物的臨床價值具有重要意義。其次再驗證了膽固醇理論是其學術上的一大成就，也證實 LDL-C 在臨床上可以降到 30mg/dL，低於新生兒的水平也具有安全性。但因為其成本效益分析不符預期，PCSK9 抑制劑必須繼續積累更多研究證據，或在藥價方面做妥協，才可望符合藥物經濟學評估。醫師面對 ASCVD 病患作次級預防時，儘管各人心中可能存在不同 LDL-C 理想值，需要普遍認知更低 LDL-C 水準潛在的好處，以決定在最大耐受劑量 statin 下是否加入非 statin 降脂藥物。在高風險 ASCVD 或 FH 且 LDL-C 控制不理想或耐受不良的病患，以病人風險和 LDL-C 值高低的「淨效益」作為衡量標準<sup>44</sup>，理性地選擇 PCSK9 抑制劑的個人閾值和最佳受益者，這也是落實「精準醫學」的真諦。

## 參考文獻

1. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017; 376: 1713-22.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes; pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 investigators. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to new targets (TNT) investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation* 2014; 129: S1-S45.
6. Sampson UK, Linton MF. Residual cardiovascular risk despite optimal LDL-cholesterol reduction with statins: the evidence, etiology, and therapeutic challenges. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14: 1-10.
7. Chiang CE, Ferrieres J, Gotcheva NN, et al. Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the Centralized Pan-Regional Surveys on the Undertreatment of Hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Thromb* 2016; 23: 567-87.
8. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, et al. Evaluation of

- cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in The Netherlands. *Atherosclerosis* 2010; 209: 189-94.
9. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36: 560-5.
  10. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262-8.
  11. Yuet WC, Khine H, Ahmad Z. Statin-associated adverse events. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics* 2015; 7: 17-24.
  12. Mampuya WM, Frid D, Rocco M, et al. Treatment strategies in patients with statin intolerance: The Cleveland Clinic experience. *Am Heart J* 2013; 166: 597-603.
  13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
  14. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1411-6.
  15. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dL with rosuvastatin. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1666-75.
  16. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJP, et al. Safety and efficacy of atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol* 2007; 100: 747-52.
  17. Cannon CP, Blazing M, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
  18. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract* 2017; 23: 207-38.
  19. 2017 ADA: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: S64-74.
  20. YH Li, KC Ueng, JS Jeng, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. *JFMA* 2017; S0929-6646(16) 30430-2.
  21. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014; 370:1809-19.
  22. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1666-75.
  23. Everett B, Mora S, Glynn RJ, et al. Safety profile of subjects treated to very low low-density lipoprotein cholesterol levels (<30 mg/dL) with rosuvastatin 20 mg daily (from JUPITER). *Am J Cardiol* 2014; 114: 1682-9.
  24. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol* 2017 doi:10.1001/jamacardio.2017. 0083
  25. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 321-9.
  26. Laufs U, Descamps OS, Catapano AL, Packard CJ. Understanding IMPROVE-IT and the cardinal role of LDL-C lowering in CVD prevention. *Eur Heart J* 2014; 35: 1996-2000.
  27. Abifadel M, Varret M & Rabès JP. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003; 34: 154-6.
  28. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108-18.
  29. 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: 1500-9.
  30. 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.
  31. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk (FOURIER) Trial. *Am Heart J* 2016; 173: 94-101.
  32. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 2373-84.
  33. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682-9.
  34. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Primary results of EBBINGHAUS, a cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. American College of Cardiology 2017 Scientific Sessions; March 18, 2017; Washington, DC. Abstract 17-LB-16161-AC.
  35. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, et al. Increased Risk of Adverse Neurocognitive Outcomes With Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017; 10: e003153
  36. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab-pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 471-82.
  37. Institute for Clinical and Economic Review. PCSK9 Inhibitors for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks Final Report. Published November 24, 2015
  38. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European

- Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478-90.
39. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 133-40.
  40. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 331-40.
  41. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014; 385: 341-50.
  42. Woodward M, Barzi F, Martiniuk A, et al. Cohort profile: the Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 1412-6.
  43. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol*. 2003; 32: 563-72.
  44. Stone NJ, Robinson JG. Potential for net benefit should guide preventive therapy. *Circulation* 2017; 135: 630-2.

## Intensive Lipid Lowering Therapy in FOURIER Study: Inspiring Results, but Needs Rational Choice

Chao-Chin Chen, Meng-Huan Lei, and Wen-Jone Chen

*Division of Cardiology, Department of Medicine, Poh-Ai Hospital, Lo-Tung, I-Lan, Taiwan*

Low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) reduction with statin therapy is one of the most pivotal interventions for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) prevention and treatment. Nevertheless, a substantial “residual cardiovascular risk” is observed in patients on statin treatment, even undergoing intensive statin regimens. Furthermore, a sizable proportion of statin-treated patients do not achieve recommended target LDL-C levels, and some discontinue treatment owing to drug-related side effects. Therefore, additional pharmacological strategies beyond statin to treat dyslipidemia are needed. It has been proposed that lower LDL-C levels than those currently recommended may provide additional clinical benefit without adversely impacting patient safety. In extending this concept, the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors alirocumab allows patients to achieve very low LDL-C levels in phase 3 trials, but without outcomes or long-term safety data. FOURIER was a dedicated cardiovascular outcomes trial that tested the clinical efficacy and safety of evolocumab on a background of statin therapy in patients with clinically evident ASCVD. The inspiring results of FOURIER trial are likely to impact on future treatment paradigms. However, since FOURIER trial fell short of expectations about its cost-effectiveness, whether it comes to implement the trial results into clinical practice is highly concerned. (*J Intern Med Taiwan* 2017; 28: 261-270)