

# Otvorené otázky z kardiovaskulárnych štúdií FOURIER a ODYSSEY Outcomes

## Open questions from cardiovascular studies FOURIER and ODYSSEY Outcomes

Ľubomíra Fábryová

Metabol KLINIK s.r.o., Bratislava

✉ MUDr. Fábryová Ľubomíra, PhD. | lfabryova@metabolklinik.sk | www.metabolklinik.sk

### Kľúčové slová

ezetimib  
FOURIER  
ODYSSEY Outcomes  
PCSK9 inhibitory

### Key words

ezetimibe  
FOURIER  
ODYSSEY Outcomes  
PCSK9 inhibitors

### Abstrakt

V rokoch 2017 a 2018 boli publikované výsledky dvoch veľkých kardiovaskulárnych štúdií s inhibítormi pro-proteín konvertázy subtilizín-kexín typu 9 (PCSK9i), ktoré potvrdili klinické výhody ich použitia u pacientov s vysokým rizikom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení podmienených aterosklerózou (Atherosclerosis-related Cardiovascular Disease – ASCVD). Súhrnná analýza výsledkov štúdie FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) s evolokumabom bola publikovaná v NEJM [1]. V marci 2018 po čas kongresu ACC (American College of Cardiology) v Orlande boli prezentované výsledky štúdie ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome during Treatment with Alirocumab) s alirocumabom [2,3]. Aj keď existuje množstvo otvorených otázok, výsledky obidvoch štúdií potvrdzujú, že ďalšie znižovanie LDL-cholesterolu (LDL-C) vedie k zníženiu reziduálneho rizika ASCVD u vysokorizikových pacientov a doslova menia hypotézu týkajúcu sa LDL-C „čím nižšie tým lepšie“ na realitu a potrebu každodenného života. V klinickej praxi však pridanie PCSK9i musíme vždy dôkladne zvážiť. V sekundárnej prevencii v prvej línii ostáva intenzívna statínová liečba s ezetimibom súčasne so zmenou životného štýlu. PCSK9i pridávame pacientom, u ktorých pretrváva LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l.

### Abstract

In the years 2017 and 2018, the results of two large cardiovascular trials with inhibitors of pro-protein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9i) were published and confirmed the clinical benefits of their use in patients at high risk of developing atherosclerosis-related cardiovascular disease (ASCVD). A summary analysis of FOURIER (Evolutionary Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) study was published in NEJM [1]. In March 2018, during the ACC Congress in Orlando, the results of the ODYSSEY Outcomes Study (Assessment of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome during Treatment with Alirocumab) were presented [2,3]. Although there are a number of open questions, the results of the trials confirm that further reduction of LDL-C leads to a reduction in the residual risk of ASCVD in high-risk patients and changes the hypothesis on LDL-C „the lower is better“ to reality and the need for everyday life. In clinical practice, however, we must always carefully consider adding PCSK9i. In secondary prevention in the first line intensive statin treatment with ezetimibe and lifestyle changes remains. PCSK9i is added to patients with LDL-C  $\geq 1.8$  mmol/l.

Doručené do redakcie/  
Doručeno do redakce/Received  
3. 9. 2018  
Prijaté po recenzii/  
Přijato po recenzii/Accepted  
1. 10. 2018

## Úvod

V rokoch 2017 a 2018 boli publikované výsledky dvoch veľkých kardiovaskulárnych štúdií s inhibítormi proproteín konvertázy subtilizín-kexín typu 9 (PCSK9i), ktoré potvrdili klinické výhody ich použitia u pacientov s vysokým rizikom rozvoja kardiovaskulárnych ochorení podmienených aterosklerózou (Atherosclerosis-related Cardiovascular Disease – ASCVD).

V marci 2017 sme sa dočkali výsledkov štúdie FOURIER (Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk) s evolokumabom (súhrnná analýza bola publikovaná v NEJM) [1].

V marci 2018 počas kongresu ACC (American College of Cardiology) v Orlande boli prezentované výsledky druhej veľkej kardiovaskulárnej štúdie štúdie ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes after an Acute Coronary Syndrome during Treatment with Alirocumab) s alirokumabom. Výsledky štúdie zatiaľ neboli publikované,

momentálne sú k dispozícii údaje odprezentované počas kongresu [2,3]. Avšak podrobnú informáciu nám podáva publikácia Murín et al 2018 [4].

Štúdie FOURIER a ODYSSEY Outcomes spolu so štúdiou IMPROVE-IT (Examining Outcomes in Subjects with Acute Coronary Syndrome: Vytorin vs Simvastatin) doplnili údaje, ktoré nám doposiaľ chýbali pre používanie nestatínovej liečby v ďalšej redukcii LDL-cholesterolu (LDL-C), a tým aj ďalšej redukcii kardiovaskulárnych (KV) príhod [1–3,5,6].

Alirokumab a evolokumab sú plne monoklonálne humánne protilátky, ktoré inaktivujú PCSK9 proteín, čo vedie k zvýšenej recyklácii LDL-receptorov na povrch hepatocytov a k zvýšeniu vychytávania LDL-častíc z cirkulácie s následným poklesom LDL-C [7,8]. Obidva PCSK9 inhibítory boli schválené FDA a EMA v roku 2015 na základe výsledkov dostupných klinických štúdií, ktoré potvrdili bezpečnú redukciiu LDL-C o > 60 % u pacientov na sta-

**Tab | Porovnanie demografických údajov a primárnych endpointov v klinických štúdiách ODYSSEY Outcomes a FOURIER. Upravené podľa [1-4]**

|                                    | ODYSSEY Outcomes<br>n = 18 924  | FOURIER<br>n = 27 564  |
|------------------------------------|---|--|
| vek (priemer)                      | 58,6  | 62,5   |
| muži (%)                           | 74,8  | 75,4   |
| AHT (%)                            | 63,3  | 80,0   |
| DM (%)                             | 28,9  | 33,9   |
| fajčiari (%)                       | 23,9  | 28,2   |
| anamnéza IM (%)                    | 100 % AKS<br>(priemerný čas od príhody 3,6 mesiaca, 75 % < 4 mesiace)<br>35 % predchádzajúce KV-ochorenie + 20 % rekurentná príhoda | (31 % IM < 1 rok)  |
| anamnéza CMP (%)                   | 2,9   | 19,3   |
| anamnéza PAO (%)                   | 3,7   | 13,2   |
| <b>hypolipidemická liečba</b>      |   |  |
| intenzívna statínová liečba (%)    | 89,5  | 69,2   |
| mierna/nízka statínová liečba (%)  | 7,8   | 30,7   |
| ezetimib (%)                       | 2,9   | 5,1  |
| <b>lipidové parametre (medián)</b> |   |  |
| LDL-C (mmol/l)                     | 2,25  | 2,37   |
| HDL-C (mmol/l)                     | 1,10  | 1,14   |
| TAG (mmol/l)                       | 1,46  | 1,50   |
| <b>primárne endpointy</b>          |   |  |
| koronárne ochorenie srdca -úmrtie  | X (akékoľvek úmrtie v súvislosti s koronárnym ochorením srdca: úmrtie po akútnom IM, náhla smrť, srdcové zlyhanie, atď)             |  |
| úmrtie z KV-príčin                 |   | X (úmrtie po akútnom IM, pre srdcové zlyhanie, CMP, náhla srdcová smrť, úmrtie pre KV-procedúru, KV-hemorágiu, úmrtie z iných KV-príčin) |
| IM                                 | X (nefatálny)   | X  |
| CMP                                | X (fatálna/nefatálna)   | X (ischemická alebo hemoragická)   |
| NAP vyžadujúca hospitalizáciu      | X   | X  |
| koronárna revascularizácia         |   | X  |

AHT – arteriálna hypertenzia DM – diabetes mellitus IM – infarkt myokardu AKS – akútny koronárny syndróm CMP – cievná mozgová príhoda PAO – periférne arteriálne ochorenie TAG – triacylglyceroly NAP – nestabilná angína pectoris

tinovej liečbe. Na Slovensku používame PCSK9i od roku 2016, v Čechách sa táto liečba recentne dostala do klinickej praxe.

### Kardiovaskulárne štúdie FOURIER a ODYSSEY Outcomes

V štúdiu FOURIER boli pacienti so stabilným KV-ochorením a LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l na maximálne tolerovanej dávke statínov randomizovaní na liečbu evolokumabom alebo placebo (tab).

Liečba evolokumabom viedla k významnej redukcii zloženého endpointu: KV-úmrtie, infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda alebo hospitalizácia pre nestabilnú angínu pectoris alebo koronárna revaskularizácia (9,8 % vs 11,3 % pre placebo) s 15% redukciami relatívneho rizika (RRR) počas 2,2 roka a 1,5% redukciami absolútneho rizika (NNT – number needed to treat – 67). Nebol zistený významný rozdiel v mortalite zo všetkých príčin, ani v nežiaducich udalostiach, s výnimkou malého nárastu reakcií v mieste vpichu [1].

V poradí druhá štúdia ODYSSEY Outcomes (alirokumab) poskytla veľmi dôležité potvrdzujúce údaje pre triedu PCSK9i [2,3]. Zároveň však vyvolala diskusie porovnávajúce výsledky ODYSSEY Outcomes a štúdie FOURIER. Z týchto diskusií vzišli niektoré zaujímavé otázky. Jednoznačnú odpoveď na tieto otázky dá zrejme primárna publikácia výsledkov ODYSSEY Outcomes, ktorú stále netrpezlivo očakávame.

ODYSSEY Outcomes prebiehala v 57 krajinách sveta, sledovala 18 924 jedincov s mediánom sledovania 2,8 roka (tab), pacienti 4 týždne až rok po akútnom koronárnom syndróme (AKS) – výrazne rizikovejšia skupina pacientov v porovnaní s pacientami v štúdiu FOURIER. Išlo taktiež o pacientov užívajúcich maximálne tolerovanú dávku statínov s „neadekvátnou kontrolou lipidov“ (LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l, non-HDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l a apoB  $\geq 80$  mg/dl), ktorí boli randomizovaní na podávanie 75 mg alirokumabu alebo placebo raz za 2 týždne. Dávka alirokumabu sa zvyšovala zaslepeným spôsobom na 150 mg každé 2 týždne u pacientov, ktorí nedosiahli LDL-C medzi 0,65 a 1,3 mmol/l. 7,7 % pacientov prešlo na placebo, pretože pri dvoch meraniach dosiahli LDL-C  $< 0,38$  mmol/l [2–4].

Primárnym zloženým endpointom bol čas do výskytu prvej veľkej kardiovaskulárnej príhody (MACE) – nefatálny infarkt myokardu, ischemická cievná mozgová príhoda, nestabilná angína pectoris a špecifická úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia (9,5 % pacientov na alirokumabe a 11,1 % na placebe) po 34-mesačnom mediáne sledovania, čo sa prejavilo štatisticky významnou 15% redukciami relatívneho rizika (RRR) s NNT – 63.

Metaanalýza CTT (The Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) modelovala očakávanú priemernú redukciu kardiovaskulárneho rizika na 1,0 mmol/l redukciami LDL-C [9]. V štúdiu ODYSSEY Outcomes, došlo k redukcii LDL-C o 1,23 mmol/l po 1-ročnej liečbe, čo by sa mohlo na základe CTT modelu pretaviť do 24% RRR veľkých kardio-

vaskulárnych príhod. Avšak v štúdiu bol vyhodnotený 15% pokles RRR, čo je nižšie, ako sa očakávalo. Môže to byť vysvetlené skrátením trvania štúdie približne na 2,5 roka.

Špecifická úmrtnosť na kardiovaskulárne ochorenia bola veľmi podobná v oboch ramenách, ostatné tri zložky primárneho endpointu sa vyskytovali štatisticky významne menej často v skupine liečenej alirokumabom. Sekundárny endpoint – mortalita zo všetkých príčin bola štatisticky významne nižšia v alirokumabovej skupine (3,5 % vs 4,1 %). Čo sa týka bezpečnosti, nevyskytli sa žiadne významné nežiaduce udalosti, okrem miernej lokálnej reakcie v mieste vpichu.

Zatiaľ čo redukciami relatívneho rizika bola vo všetkých podskupinách LDL-C podobná, najväčší absolútny benefit bol zaznamenaný v podskupine s LDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l (3,4% redukciami primárneho zloženého endpointu a 1,7% redukciami mortality zo všetkých príčin). Interpretácia tohto výsledku je veľmi náročná vzhľadom na protokolom povolenú titráciu dávky alirokumabu pri nízkych hodnotách LDL-C, čo sa mohlo vyskytnúť najmä u pacientov s bazálnou hodnotou LDL-C  $< 2,6$  mmol/l.

Hlavným rozdielom medzi obojmi štúdiami je, že ODYSSEY Outcomes ukázala štatisticky významnú redukciami mortality zo všetkých príčin. V oboch štúdiách bola relatívna redukciami rizika 15%. Rozdiel v redukciami mortality zo všetkých príčin by mohol byť daný faktom, že populácia po AKS v ODYSSEY Outcomes bola viac riziková s dlhším sledovaním. Výskyt príhod bol rovnaký v placebových skupinách oboch štúdií, a tak isto nebol medzi nimi rozdiel v KV-mortalite. Príčina redukciami mortality zo všetkých príčin ostáva nejasná.

V štúdiu ODYSSEY Outcomes bolo takmer 90 % pacientov na vysokointenzívnej statínovej liečbe (atorvastatín alebo rosuvastatín) v porovnaní s približne 70 % v štúdiu FOURIER, avšak iba 3 % pacientov bolo liečených ezetimibom. Vzhľadom na to, že vstupná hodnota LDL-C bola 2,25 mmol/l, môžeme predpokladať, že ak by viacej pacientov užívalo ezetimib, mnohí z nich by nespĺnili vstupné kritériá štúdie (92,5 % pacientov bolo zaradených do štúdie na základe LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l).

Významným zistením a aj ďalšou diskutovanou otázkou bol pokles redukciami LDL-C zo 63 % (začiatok štúdie) na 55 % po 48 mesiacoch liečby (v štúdiu FOURIER sa podobné oslabenie účinkov liečby nevyskytlo). Podľa doposiaľ publikovaných informácií tento pokles nie je spôsobený neutralizujúcimi protilátkami, ako to bolo pri bokocizumabe (humanizovanými protilátkami proti PCSK9 – klinické skúšanie bolo ukončené) [10,11]. Alirokumab je plne humánna monoklonálna protilátka a doposiaľ publikované štúdie (hoci nie dlhšie ako 78 týždňov) potvrdzujú nízke hladiny neutralizačných protilátok [12].

Existuje niekoľko ďalších možných vysvetlení pre oslabenie redukciami LDL-C počas štúdie. Podľa protokolu sa u pacientov, ktorí dosiahli LDL-C  $< 0,38$  mmol/l pri dvoch po sebe idúcich meraniach, znižovala dávka alirokumabu, prípadne prechádzali na placebo. Tento fakt mohol viesť pravdepodobne v priebehu času k zvýšeniu priemernej koncentrácie

LDL-C v liečebnom ramene. Keďže išlo o vysokorizikóvu populáciu po AKS, bolo možné, že časom proporcia statín-natívnych pacientov bola vyššia ako v štúdií FOURIER, pretože u pacientov s rizikom rozvoja statínovej intolerancie bola možnosť redukcie dávky statínu skôr, ako klesol LDL-C. A napokon výsledky štúdie FOURIER, ako aj schválenie PCSK9i Food and Drug Administration (FDA) a European Medicines Agency (EMA) mohli ovplyvniť liečbu v placebovom ramene, hoci hladina LDL-C v tomto ramene postupne narastala.

Čoskoro po zverejnení výsledkov ODYSSEY Outcomes vykonal ICER (the Institute for Clinical and Economic Review) analýzu nákladov a efektívnosti s cieľom stanoviť cenové referenčné hodnoty pre aliokumab. ICER prišiel s dvomi cenovými odhadmi. Jeden výpočet odhadol, že náklady vo výške 2 300 až 3 400 USD/rok by boli nákladovo efektívne, ak by sa použili na liečbu všetkých pacientov, ktorí spĺňali kritériá pre zaradenie pacientov do štúdie. Druhý výpočet odhadol, že aliokumab za cenu 4 500 až 8 000 USD/rok bude stále nákladovo efektívny, ak sa použije u pacientov s LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l s mierne lepším RRR [13]. Samozrejme toto vyvolalo ďalšie diskusie v odborných kruhoch, pretože relatívne riziko by sa nemalo meniť v závislosti od vstupných hodnôt LDL-C, situáciu naďalej komplikuje protokol štúdie, ktorý umožňoval zmenu dávky aliokumabu na základe dosiahnutých hladín LDL-C.

V roku 2017 ECDP (Expert Consensus Decision Panel) odporučil, aby prvé nestatínové hypolipidemikum, ktoré použijeme u pacientov s AKS a LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l, bol ezetimib (nízke náklady a dlhodobý bezpečnostný profil). ECDP dodáva, že ďalšie faktory ovplyvňujúce použitie ezetimibu pred PCSK9i sú: nutnosť redukcie LDL-C  $< 25$  % alebo pacienti s AKS  $< 3$  mesiace, zlyhanie srdca, hypertenzia, vek  $> 75$  rokov, diabetes mellitus, mozgová príhoda, bypass koronárnych artérií, ochorenie periférnych artérií, fajčenie a chronická choroba obličiek  $\geq 3$ . stupeň. ECDP však dospel k záveru, že ak pacienti s klinickou ASCVD a komorbidity vyžadujú  $> 25$  % redukciu LDL-C, môže byť uprednostnený PCSK9i. Tento súbor odporúčaní bol publikovaný v roku 2017 po publikovaní výsledkov štúdie FOURIER, ale ešte pred zverejnením výsledkov štúdie ODYSSEY Outcomes [14].

ESC (European Cardiology Society) a EAS (European Atherosclerosis Society) taktiež publikovali koncom roka 2017 update pre používanie PCSK9i u pacientov s ASCVD a u pacientov s familiárnou hypercholesterolemou [15].

## Záver

Aj keď existuje množstvo otvorených otázok, výsledky štúdie ODYSSEY Outcomes v kombinácii s výsledkami štúdie FOURIER potvrdzujú, že ďalšie znižovanie LDL-C vedie k zníženiu reziduálneho rizika ASCVD u vysokorizikóvych pacientov a doslova menia hypotézu na týkajúcu sa LDL-C „čím nižšie tým lepšie“ na realitu a potrebu každodenného života.

V klinickej praxi však pridanie PCSK9i musíme vždy dôkladne zvážiť. V sekundárnej prevencii v prvej línii ostáva intenzívna statínová liečba s ezetimibom súčasne so zmenou životného štýlu, PCSK9i pridávame pacientom, u ktorých pretrváva LDL-C  $\geq 1,8$  mmol/l.

## Literatúra

1. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
2. 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(5): 682–689. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.028>>.
3. Steg PG, Schwartz GG, Szarek M et al. The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline results. Alirocumab in patients after acute coronary syndrome. American College of Cardiology – 67th Scientific Sessions. March 10, 2018, Orlando, USA. *ClinicalTrials.gov*: NCT01663402.
4. Murín J, Čaprnda M, Kasperová V. ODYSSEY OUTCOMES. Čo priniesla táto klinická štúdia. *Cardiology Lett* 2018; 27(2): 76–86.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
6. Catapano A, Graham J, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
7. Fábryová Ľ. Inhibitory PCSK9 v manažmente pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – efektívna liečba na dosah. *AtheroRev* 2016;1(1): 48–54.
8. Do RQ, Vogel RA, Schwartz GG. PCSK9 inhibitors: potential in cardiovascular therapeutics. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15(3): 345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11886-012-0345-z>>.
9. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data for 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](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
10. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017; 376(16): 1527–1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>>.
11. Ridker PM, Tardif JC, Amarenco P et al. Lipid-reduction variability and antidrug-antibody formation with bococizumab. *N Engl J Med* 2017; 376(16): 1517–1526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1614062>>.
12. Roth EM, Goldberg AC, Catapano AL et al. Antidrug antibodies in patients treated with alirocumab. *N Engl J Med* 2017; 376(16): 1589–1590. <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1616623>>.
13. Institute for Clinical and Economic Review. Alirocumab for Treatment of High Cholesterol: Effectiveness and Value. Preliminary New Evidence Update. March 10, 2018. (Accessed June 24, 2018). Dostupné z WWW: <[https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/03/Alirocumab-Preliminary-New-Evidence-Update\\_03102018.pdf](https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/03/Alirocumab-Preliminary-New-Evidence-Update_03102018.pdf)>.
14. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM et al. 2017 focused update of the 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(14): 1785–1822. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.745>>.
15. Landmesser U, Chapman J, Stock JK et al. 2017 Update ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2018; 39(14): 1131–1143. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx549>>.