

Benefity léčby PCSK9i – pro koho a kdy?

Na kongresu uspořádala sympozium také společnost Sanofi. Bylo zaměřeno na praktické aspekty využití inhibitorů PCSK9 (proprotein konvertázy subtilisinu/kexinu typu 9) v léčbě dyslipidemií. Prof. Češka poukázal na význam snižování hladiny LDL cholesterolu jako kauzálního rizikového faktoru rozvoje aterosklerózy a rizika kardiovaskulárních příhod a na prokázaný přínos alirocumabu a evolocumabu z hlediska těchto parametrů. MUDr. Altschmiedová připomněla podmínky úhrady léčby PCSK9i, která je možná pouze ve specializovaných centrech za splnění specifických podmínek. Prezentovala také výsledky dosažené u souboru prvních 314 pacientů léčených PCSK9i v Centru preventivní kardiologie ve VFN v Praze. Doplňují, že i v podmínkách reálné praxe jde o účinnou, bezpečnou a dostupnou léčbu, díky které je možné u řady pacientů dosáhnout cílových hladin LDL cholesterolu. V současné době nedostávají PCSK9i všichni nemocní, u nichž by byla tato léčba přínosem. Pro maximální využití této lékové skupiny je zapotřebí v nejbližší době zodpovědět řadu nejasností, které vyvstaly z jednání s plátcí zdravotní péče. Jedná se zejména o ujasnění definice termínů statinové intolerance, familiární hypercholesterolemie a sekundární prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO).

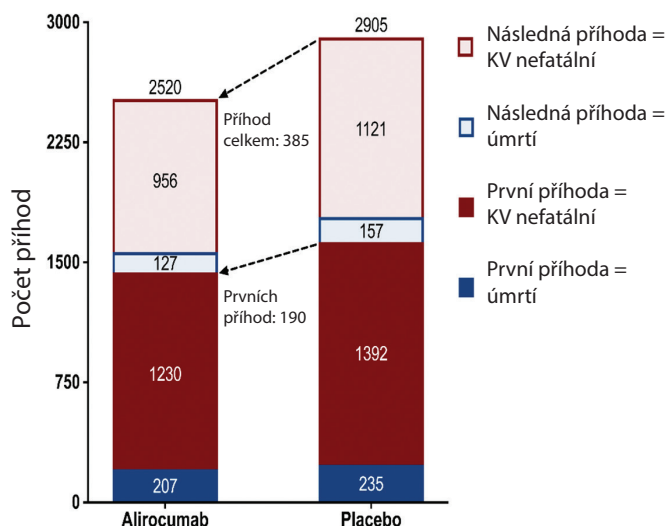
Přínos léčby PCSK9 inhibitory

prof. MUDr. Richard Češka, CSc.

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Rizikovým faktorem vzniku kardiovaskulární (KV) příhody je LDL cholesterol. Představuje jediný kauzální rizikový faktor pro aterosklerózu podmíněné KV onemocnění. LDL cholesterol je substrát, bez kterého se aterosklerotická léze nevytvoří. Hypertenze, kouření, diabetes a další rizikové faktory jsou pouze akcelerátory rozvoje aterosklerotické léze. Základní ochranu před rozvojem aterosklerózy nabízejí statiny. Je-li potřeba větší ochrana, lze dnes využít ezetimib či fibráty a u nejvíce rizikových jedinců PCSK9i. Dr. Braunwald dokonce považuje PCSK9i, vedle zobrazovacích metod v kardiologii a stanovení rizika podle genové analýzy, za jeden ze tří největších pokroků v kardiologii v posledních letech. Nabízejí skutečně šanci eradikovat ischemickou chorobu srdeční (IChS).

Obr. 1. Pokles výskytu primárních a následných nefatálních KV příhod a počtu úmrtí při léčbě alirocumabem ve studii ODYSSEY OUTCOMES²



Ze 3 doposud vyvinutých PCSK9i – alirocumab, bococizumab a evolocumab – byl pro nejnižší účinnost stažen z dalšího vývoje bococizumab. Přestože měl tento PCSK9i nejnižší účinnost a nedostal se na farmaceutický trh, vedl ve studiích SPIRE 1 a SPIRE 2¹ ke snížení rizika KV onemocnění. U pacientů, u nichž se podařilo snížit hladinu LDL cholesterolu více, než činil medián jejího poklesu u celé hodnocené populace, bylo během 104 týdnů s bococizumabem dosaženo významného poklesu relativního rizika příhod zahrnujících nefatální infarkt myokardu (IM), nefatální cévní mozkové příhody (CMP), hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris (AP) vyžadující okamžitou revascularizaci a úmrtí z KV příčin o 25 % v porovnání placebem ($p = 0,006$). Tento fakt ukazuje, že PCSK9i představují správnou cestu v prevenci aterosklerotických KV onemocnění. Ve studii ODYSSEY OUTCOMES², kde činil celkový počet nefatálních KV příhod a počet úmrtí během 4 let 5425, snížil alirocumab v porovnání s placebem výskyt těchto primárních příhod o 190 a následných příhod o 385 (Obr. 1). Analýza studie FOURIER³ s evolocumabem ukázala, že i při velmi nízké hladině LDL cholesterolu vede její další snižování k poklesu rizika KV příhod. Výskyt složeného sledovaného parametru zahrnujícího úmrtí z KV příhod, IM, CMP, koronární revascularizaci a hospitalizaci pro nestabilní AP, byl během mediánu sledování 2,2 roku významně nižší, pokud bylo po 4 týdnech léčby evolocumabem dosaženo hladiny LDL cholesterolu $< 0,3$ mmol/ml (7,3 % pacientů), resp. $< 0,4$ mmol/l (7,9 %) v porovnání s hladinou $\geq 2,6$ mmol/l (11,9 %, $p = 0,0354$, resp. 0,0031). Podobný přínos velmi nízké hladiny LDL cholesterolu byl zjištěn i z hlediska výskytu sekundárního sledovaného parametru, který zahrnoval IM, CMP a úmrtí z KV příčin.

PCSK9 inhibitory – pro koho a kdy?

MUDr. Tereza Altschmiedová

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Za ideálních podmínek bychom se v preskripci PCSK9i řídili doporučeními evropských odborných společností (ESC/EAS)⁴, která doporučují

nasazení alirocumabu či evolocumabu zejména pacientům ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci a vysoce rizikovým pacientům s familiární hypercholesterolemií, kteří při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem nedosahují cílových hodnot LDL cholesterolu. Zvláštní důraz je kladen na časně dosažení cílových hladin LDL-C po proděláním akutního koronárního syndromu. V České republice se preskripce PCSK9i řídí úhradovými podmínkami plátců zdravotní péče, které v současné době umožňují nasazení léčby ve 2 indikacích:

- pacienti v sekundární prevenci aterosklerózou podmíněných KV onemocnění, tj. s ICHS, ischemickou CMP (vč. tranzitorní ischemické ataky, TIA), ischemickou chorobou dolních končetin (ICHDK) nebo po koronární či jiné arteriální revaskularizaci, kteří užívají vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, vykazují adhezenci k dietním opatřením a mají hladinu LDL cholesterolu $\geq 2,5$ mmol/l,
- pacienti v primární prevenci aterosklerotických KV onemocnění s familiární hypercholesterolemií, kteří užívají vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, vykazují adhezenci k dietním opatřením a mají hladinu LDL cholesterolu $\geq 3,1$ mmol/l.

Vysoce intenzivní hypolipidemická léčba je v úhradových podmínkách definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu a v případě prokázané intolerance obou těchto statinů pak maximální tolerovanou dávkou jakéhokoliv statinu v kombinaci s dalším hypolipidemikem, jako je ezetimib. Léčba PCSK9i může být nasazena pouze ve specializovaných centrech, kam lze pacienta s nedostatečnou kompenzací hladiny LDL cholesterolu, který užívá maximální dávku statinu s ezetimibem, odeslat. Pokud pacient tuto léčbu neužívá, musí být tato skutečnost v dokumentaci jasně zaznamenána. Nejčastějším důvodem je statinová intolerance (intolerance alespoň 2 po sobě jdoucích statinů, která vedla k jejich vysazení). Zaznamenány musí rovněž být medicínské důvody nenasazení ezetimibu (tj. hladina

LDL cholesterolu o ≥ 20 % vyšší než cílová hladina u pacienta statinem léčeného, resp. ≥ 50 % u pacienta statinem neléčeného).

Pro maximální využití PCSK9i je zapotřebí v nejbližší době zodpovědět řadu nejasností, které vyvstaly z jednání s plátcem zdravotní péče. Jedná se zejména o ujasnění definice termínů statinové intolerance, familiární hypercholesterolemie a sekundární prevence ASKVO.

PCSK9 inhibitory v reálné české praxi

MUDr. Tereza Altschmiedová

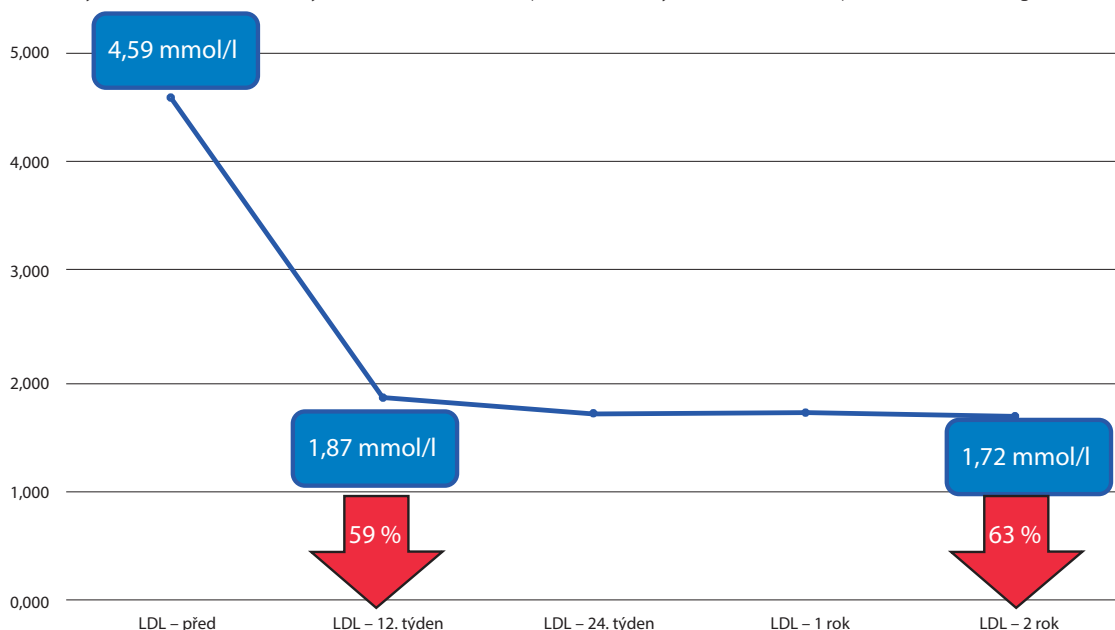
III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

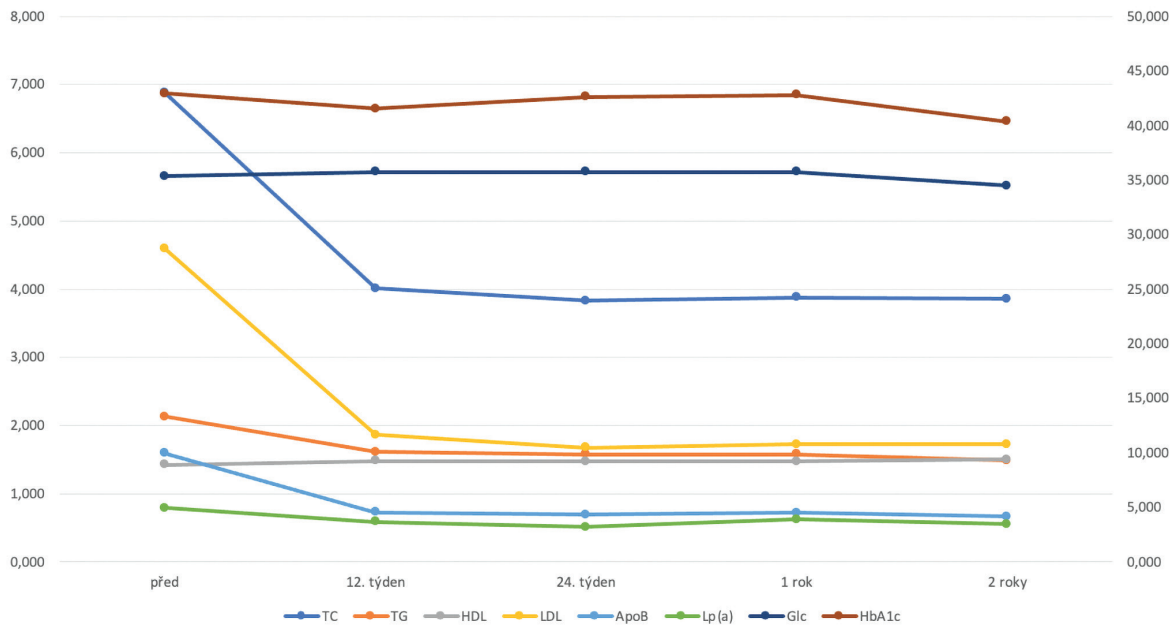
Pacienti zařazovaní do kontrolovaných klinických studií jsou vybíráni podle předem definovaných zařazovacích kritérií. Představují tedy selektovanou populaci. Pro hodnocení léčivých přípravků jsou proto důležitá také data z reálné praxe.

PCSK9i je v ČR ve specializovaných centrech možné předepisovat od 1. 6. 2018. V současné době je užívá okolo 1700 pacientů sledovaných ve 26 centrech. V Centru preventivní kardiologie ve VFN v Praze byl prvnímu pacientovi předepsán PCSK9 inhibitor 31. 7. 2018 a k 15. 10. 2021 byly tyto přípravky indikovány u více než 400 pacientů.

Analyzován byl soubor 314 pacientů se zahájením léčby v období od 31. 7. 2018 do 30. 9. 2020. Data byla sbírána do 31. 12. 2020, kdy byly k dispozici u všech léčených alespoň první kontrolní výsledky (po 12 týdnech léčby). Soubor zahrnuje 138 mužů a 176 žen průměrného věku 63 let (rozmezí 24–89 let). Pacienti byli zařazováni na základě výše uvedených platných úhradových kritérií a kontroly probíhaly standardně, tj. při zahájení léčby a po 12 a 24 týdnech a poté po 1 roce a po 2 letech terapie. Většinu zařazených (65 %) představovali pacienti s familiární hypercholesterolemií, a to 142 nemocných v primární prevenci a 65 v sekundární prevenci. Zbývajících 107 analyzovaných jedinců tvořili nemocní v sekundární KV prevenci s jinou formou

Obr. 2. Pokles hladiny LDL cholesterolu u analyzovaného souboru 314 pacientů léčených PCSK9i v centru preventivní kardiologie ve VFN Praha



Obr. 3. Vývoj sekundárních sledovaných parametrů u analyzovaného souboru 314 pacientů léčených PCSK9i v centru preventivní kardiologie ve VFN Praha

TC = celkový cholesterol, TG = triglyceridy, ApoB = apolipoprotein B, Lp(a) = lipoprotein a, Glc = glykemie, HbA1c = glykovaný hemoglobin

dyslipidemie. V sekundární KV prevenci bylo tedy celkem 55 % analyzovaného souboru.

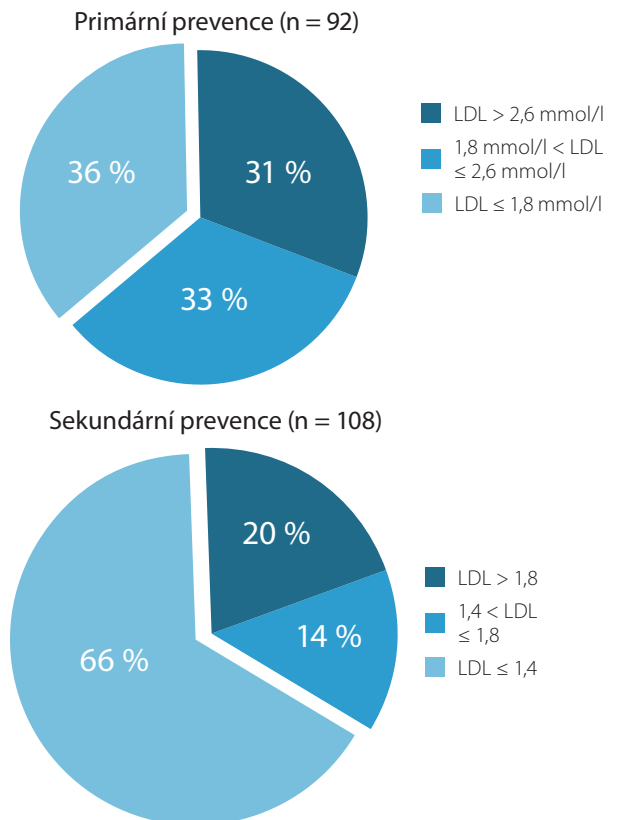
Primárním sledovaným parametrem byl LDL cholesterol, který z průměrné vstupní hladiny 4,59 mmol/l poklesl po 12 týdnech léčby o 59 % na hodnotu 1,87 mmol/l. Po 2 letech se tento efekt dále prohloubil, konečná průměrná hladina byla 1,72 mmol/l, což odpovídá 63% poklesu oproti hodnotě před léčbou (Obr. 2). Významný pokles zaznamenala i hladina celkového cholesterolu, apolipoproteinu B a také triglyceridů. O 25–35 % oproti hodnotě před léčbou poklesla hladina lipoproteinu a (Lp(a)), což je další nezávislý rizikový faktor rozvoje aterosklerózy, který dosud nebyl žádnou léčbou ovlivnitelný (Obr. 3). Podobné výsledky zaznamenaly i velké klinické studie s PCSK9i (Fourier, Odyssey Outcomes). Analýza sekundárních parametrů ukázala, že léčba PCSK9i neovlivnila markery glykemické kompenzace (glykovaný hemoglobin a glykémii), hladina HDL cholesterolu mírně vzrostla, tato změna však nebyla statisticky významná.

V primární prevenci dosáhlo 31 % pacientů cílových hodnot hladiny LDL cholesterolu $\leq 1,8$ mmol/l a 33 % hladiny $> 1,8$ až $\leq 2,6$ mmol/l, v sekundární prevenci bylo u 66 % pacientů dosaženo cílových hodnot LDL cholesterolu $\leq 1,4$ mmol/l a u 14 % $> 1,4$ až $\leq 1,8$ mmol/l.

Z 314 analyzovaných pacientů ukončilo léčbu k 31. 12. 2020:

- 15 pro nežádoucí účinky (nejčastěji flu-like syndrom – bolesti svalů, kloubů, katar horních cest dýchacích trvající 2–3 dny, dále lokální reakce v místě vpichu a gastrointestinální obtíže),
- 8 pro nedostatečný efekt, který je podle úhradových kritérií definován jako nedosažení poklesu hladiny LDL cholesterolu ve 24. týdně léčby alespoň o 40 %,
- 6 pro non-compliance a
- 7 pro jiné důvody, např. jiné onemocnění (nesouvisející s léčbou).

Léčba PCSK9i je účinná a v ČR velmi dobře dostupná. Center, která mohou aplikovat léčbu těmito přípravky, je v současné době v ČR 26 a vznikají další.

Obr. 4. Podíl pacientů s dosažením cílových hodnot LDL cholesterolu při léčbě PCSK9i v analyzovaném souboru 314 pacientů léčených PCSK9i v centru preventivní kardiologie ve VFN Praha

INZERCE

Největším problémem léčby PCSK9i je v současné době nedosta- tečný počet indikovaných pacientů. Zdaleka není vyčerpán rozpočet zdravotních pojišťoven vyčleněný na tuto léčbu. Potřeba je sjednotit definice sekundární KV prevence, definici familiární hypercholesterolemie a definici statinové intolerance.

Příklad pacienta z praxe

V diskuzi hovořili přednášející o případu pacientky, která ve věku 43 let prodělala akutní koronární syndrom. Nasazená léčba atorvastatinem v dávce 80 mg byla provázena úpornými bolestmi svalů, které vymizely po jejím vysazení. Pacientka byla z kardiologické ambulance odeslána do Centra preventivní kardiologie VFN s žádostí o nasazení léčby PCSK9i. Jedná se o pacientku v sekundární prevenci, která má zřejmě familiární hypercholesterolemii. Nesplňuje ale zatím podmínky pro úhradu PCSK9i ze zdravotního pojištění. Pro získání úhrady musí mít

v dokumentaci potvrzeno, že netoleruje ani nižší dávky 40 mg/20 mg atorvastatinu a že netoleruje rosuvastatin.

Závěr

Léčba dyslipidemie PCSK9i představuje nejen v kontrolovaných klinických studiích, ale i v reálné praxi u indikovaných nemocných významný přínos. Jde o bezpečnou a snadnou terapii, která je v ČR díky rozšiřujícímu se počtu specializovaných center, kde může být předepisována, stále dostupnější. Optimálního využití PCSK9i a jejich přínosu pro všechny indikované pacienty je možné dosáhnout prostřednictvím fungující spolupráce mezi kardiologickými ambulancemi či ordinacemi praktických lékařů se specializovanými centry. V současné době probíhá jednání mezi centry a plátcí zdravotní péče, která snad v brzké době zodpoví nejasnosti ohledně indikačních podmínek, které přinesla reálná praxe.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Ridker PM, Amarencu P, Brunell R et al. Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Investigators. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: Rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. *Am Heart J.* 2016 Aug;178:135-144.
2. Szarek M, White HD, Schwartz GG et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Feb 5;73(4):387-396.

3. 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 Oct 28;390(10106):1962-1971.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188.