

s tvorbou protilátky proti alirokumabu lze vyzkoušet switch na jinou molekulu (evolokumab).

Absolutní kontraindikací je přecitlivělost na účinnou látku, léčba se nedoporučuje v těhotenství, omezená data jsou u pacientů s pokročilou jaterní nebo renální insuficiencí. Zde je dle SPC třeba podávat lék s opatrností, důsledně zvážit indikaci a možný benefit pro pacienta. Data pro používání u této populace pacientů jsou velmi omezená.

Problematikou, která se do budoucna bude objevovat stále častěji, je situace, kdy pacient již nějaké „biologikum“ užívá, a nyní se dostane do situace, že je u něj indikováno další – tentokrát biologická léčba hypercholesterolemie. Zkušenosti s kombinací více biologik najednou jsem velmi omezené, nicméně to nepředstavuje kontraindikaci léčby. Pacienta je nutné důsledně monitorovat a cíleně pátrat po možných nežádoucích účincích léčby, samozřejmě je informovat specialistu, který je zodpovědný za management léčby dalšího biologika, a tedy úzká mezioborová spolupráce.

V našem centru je průměrný pokles LDL cholesterolu ve 24. týdnu léčby na dávce 150 mg alirokumabu s.c. co 2 týdny 56,6% a na dávce 75 mg s.c. co 2 týdny 56,3%. U 83leté pacientky s anamnézou revmatoidní artritidy jsme léčbu ukončovali na žádost pacientky pro udávanou progresi bolestí kloubů po nasazení alirokumabu, u 65letého pacienta s anamnézou polyvalentní lékové alergie a intolerance jsme léčbu ukončovali na žádost pacienta pro udávanou bolest dolních končetin (myalgie) po nasazení alirokumabu. U 77leté pacientky jsme zaznamenali nulový efekt léčby alirokumabem i následně po provedení switch na evolokumab, jako příčinu nulového efektu léčby předpokládáme nejspíše mutaci v genu pro PCSK9.

Lékové interakce

Eliminace alirokumabu je dvojího typu – rychlejší je závislá na vazbě alirokumabu s PCSK9, kdy je komplex eliminován v retikuloendotelovém systému. Vyšší hodnoty izoenzymu PCSK9, s nimiž se setkáváme při léčbě jinými hypolipidemiky (statiny, ezetimibem či fibráty), tak urychlují plazmatickou eliminaci a snižují expozici alirokumabu o 20–40 %. Klinický význam však toto snížení nemá, hypolipidemický účinek se významně nemění. Vzhledem k tomu, že monoklonální protilátky neovlivňují aktivitu metabolických a transportních systémů, nehrozí riziko lékových interakcí s klasickými léčivy (1).

Dávkování

Alirokumab je aplikován v podkožních injekcích v základní dávce 75 mg vždy po dvou týdnech či v dávce dvojnásobné, tj. 150 mg, opět jedenkrát za dva týdny. Vyšší dávkování je indikováno při nedostatečném účinku základní dávky (určeném po 12 týdnech léčby) či v případě nutnosti dosažení maximálního účinku při velmi vysokých hodnotách LDL cholesterolu a při vysokém kardiovaskulárním riziku. Dávkování je jednotné u různých populací, tj. senioři, nemocní s renálním či s hepatálním selháním nevyžadují snížení dávky.

Alirokumab je dodáván v předplněných injekcích určených k autoaplikaci. Injekční stříkačky skladujeme při teplotě 2–8 °C. Před vlastním podáním je nutné ohřát stříkačku na pokojovou teplotu, poté alirokumab neprodleně podáme. Vhodnými místy pro injekční aplikaci jsou stehna,

břicho, paže. Místa vpichu postupně měníme. Po zacvičení nečiní autoaplikace nemocným potíže, je však nutno pacienty instruovat (6).

Výsledky klinických studií, design studie ODYSSEY OUTCOMES

Jednalo se o multicentrickou, randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii sponzorovanou společností Sanofi a Regeneron Pharmaceuticals.

Do studie mohli být zařazeni nemocní starší 40 let, kteří byli hospitalizováni pro akutní koronární syndrom 1–12 měsíců před randomizací a měli hodnotu LDL-C alespoň 1,8 mmol/l navzdory nejméně 2týdenní intenzivní nebo maximální tolerované léčbě statinem. Intenzivní statinová léčba byla definována jako atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg denně (2).

Nemocní byli randomizováni 1 : 1 k léčbě alirokumabem nebo dostávali placebo. Alirokumab byl iniciálně podáván v dávce 75 mg s.c. každé 2 týdny. V rámci studie byl vytvořen speciální protokol úpravy léčby s cílem dosáhnout ve skupině s alirokumabem hladiny LDL-C 0,6–1,3 mmol/l a současně zabránit trvalému snížení hladiny LDL-C pod 0,4 mmol/l. U jedinců, u nichž nebylo dosaženo cílového rozmezí a hladina LDL-C zůstávala vyšší, byla proto dávka alirokumabu zaslepeně zvýšena na 150 mg jednou za 2 týdny. Naproti tomu u nemocných, u nichž hladina LDL-C zůstávala pod 0,4 mmol/l, byla dávka alirokumabu buď zaslepeně snížena (ze 150 na 75 mg s.c. každé 2 týdny), nebo bylo podávání alirokumabu zaslepeně nahrazeno placebem. Hodnota LDL-C 0,4 mmol/l byla nastavena jako bezpečnostní hranice, protože v době plánování ODYSSEY OUTCOMES nebyly k dispozici téměř žádné údaje o snižování LDL-C k těmto extrémně nízkým hodnotám (2).

Hlavním výsledkem studie ODYSSEY OUTCOMES bylo ovlivnění výskytu primárního kompozitního cílového ukazatele hodnocením nezohledňujícím další příhody u jedince, který již prodělal KV-příhodu zahrnutou v primárním ukazateli. Bylo tedy použito hodnocení, které je dnes zlatým standardem pro primární cílový ukazatel ve velkých studiích. Nedávno však byla publikována další analýza této studie, která se zaměřila na ovlivnění všech KV-příhod, tedy i druhých, třetích a dalších následných. Do hodnocení byly zahrnuty IM, cévní mozková příhoda, NAP, koronární revaskularizace z důvodu ischemie a hospitalizace pro srdeční selhání (Obr. 1). Zatímco prvních příhod bylo zaznamenáno 3064, všech příhod bylo celkem 5425, tedy o 77 % více. Jestliže alirokumab zabránil 190 prvním příhodám, tak v případě hodnocení všech příhod jich bylo méně dokonce o 385. Pozitivní účinek alirokumabu na výskyt KV-příhod se tedy při hodnocení všech příhod ještě zvýraznil. Z analýzy všech příhod také vyplývá, že stačí léčit 18 pacientů po dobu 4 let, abychom zabránili jedné příhodě (2).

Léčba alirokumabem byla spojena s nižší celkovou mortalitou (3,5 % vs. 4,1 %; HR 0,85; 95% CI 0,93–0,98; P = 0,03). Nicméně vzhledem k předem stanovenému hierarchickému hodnocení cílových ukazatelů je třeba P pro mortalitu považovat za „nominální“, protože nebyly významně ovlivněny ukazatele, které jsou v hierarchii hodnocení nad celkovou mortalitou, tedy KV-mortalita (P = 0,15) a mortalita z koronární příčiny (P = 0,38). Nicméně pokud se podíváme i na další složku celkové mortality, a to mortalitu z jiných než KV-příčin (non-KV), zjistíme, že byl