

Diskuze ke kombinační léčbě hyperlipoproteinémií

Co je víc? Jeden nebo dva?



Michaela Šnejdrová a Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Disclosure

- Advisory boards: Amgen, MSD, Sanofi-Regeneron, Bayer, Boehringer, Astra-Zeneca, EGIS, AKCEA
- Honoraria: Amgen, MSD, Sanofi-Regeneron, Bayer, Boehringer, Astra-Zeneca, MYLAN, Servier
- Research grants: Pfizer, TEVA

O čem to dnes bude?

- **Dva jsou víc než jeden**
- **Ateroskleróza a její léčba (prevence?)**
 - Multifaktoriální etiologie
 - LDL princip
- **Kombinační léčba HLP – LDL (*a další*)**
 - Proč kombinace?
 - Dva zdroje – dva cíle – dvě cesty
 - Důkazy
 - Fixní kombinace
 - Jsou nějaké pochyby?
- **„Take home message“**







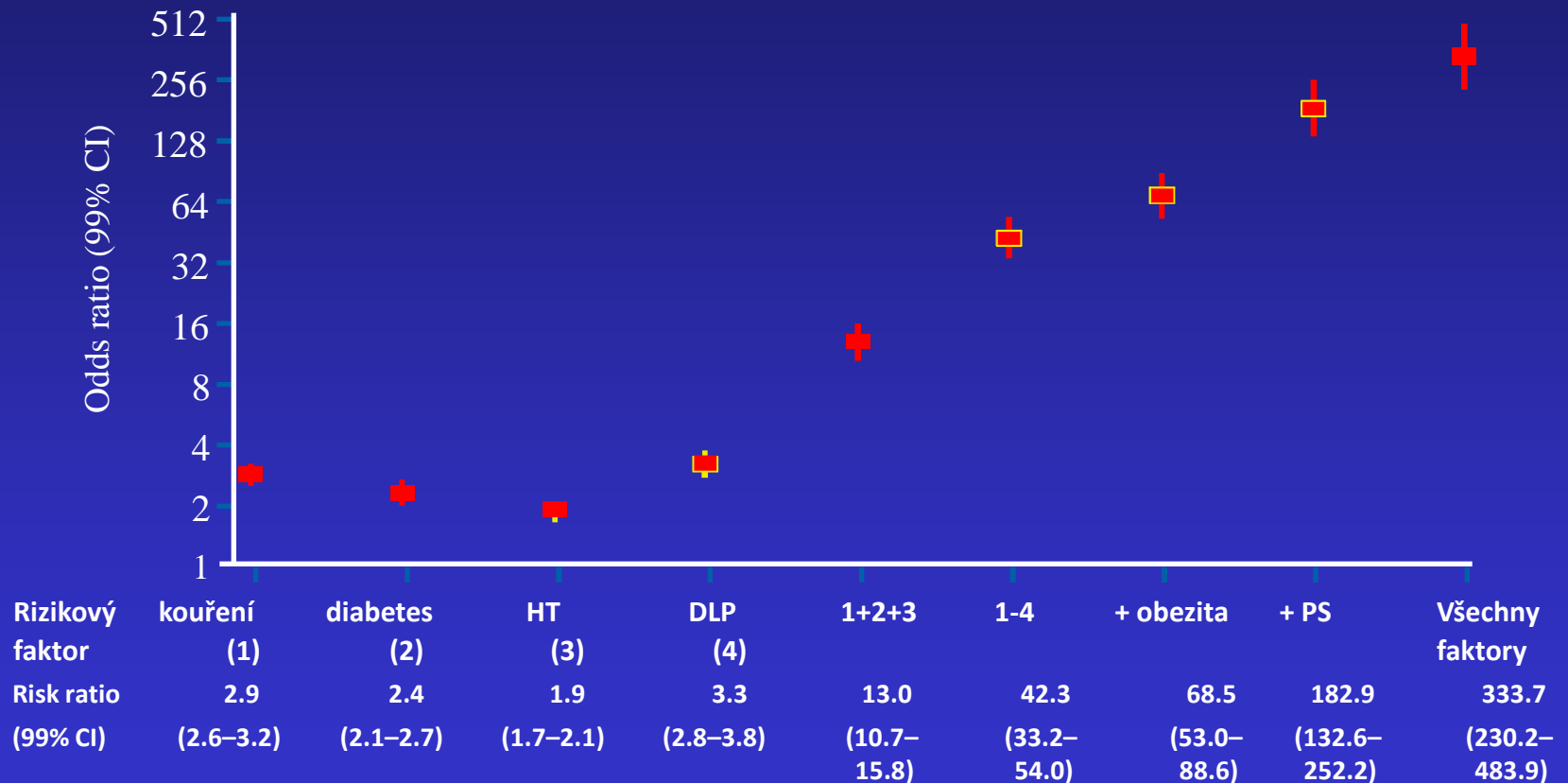
Když mluvíme o lipidech...

...musíme vědět i o dalších RF

**protože prostě dva (a více)...jsou
prostě více ☹**

INTERHEART STUDY

význam počtu RF



HT = arteriální hypertenze

DLP = dyslipidémie

CI = confidence interval

PS = psychosociální faktory

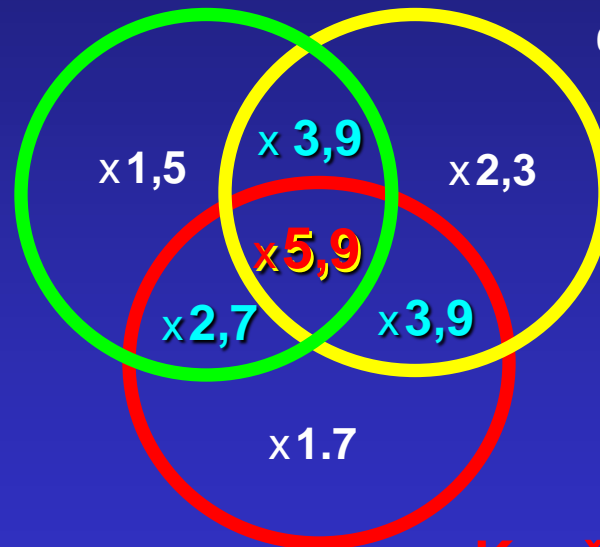
Interakce rizikových faktorů

Hypertenze

STK 150 mm Hg
(proti 120)

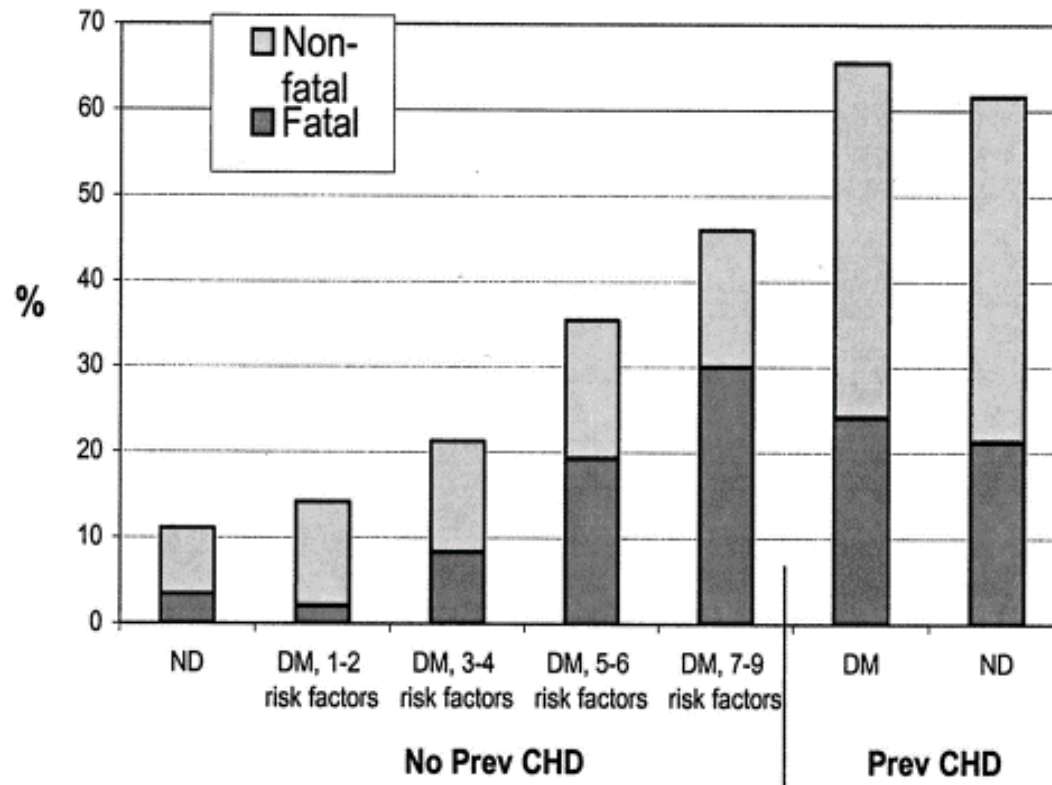
Cholesterol

6,7 mmol/l (proti 4,8)



Kouření

... DM jako ekvivalent ICHS ????



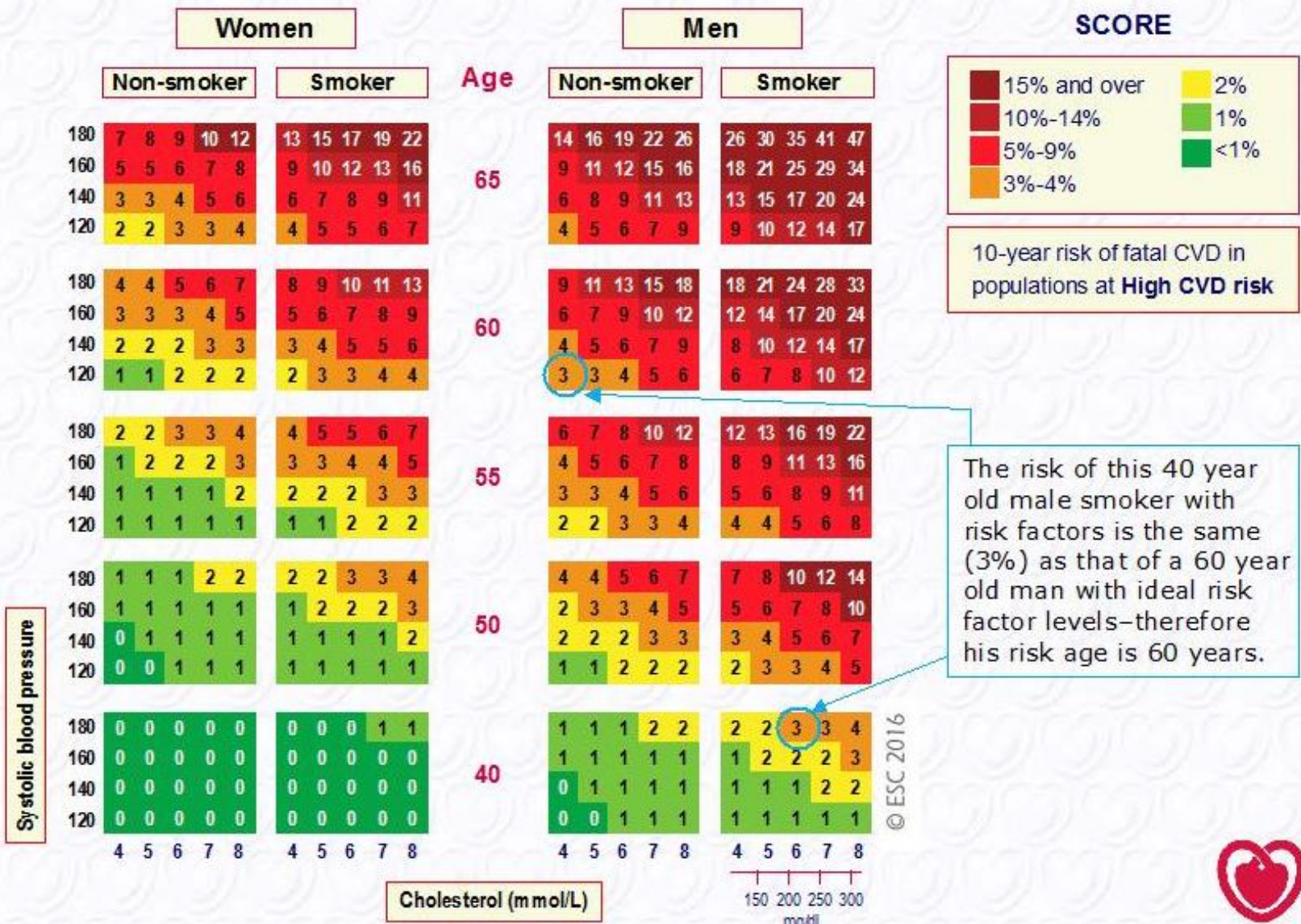
Když mluvíme o lipidech

Musíme vědět že mluvíme o

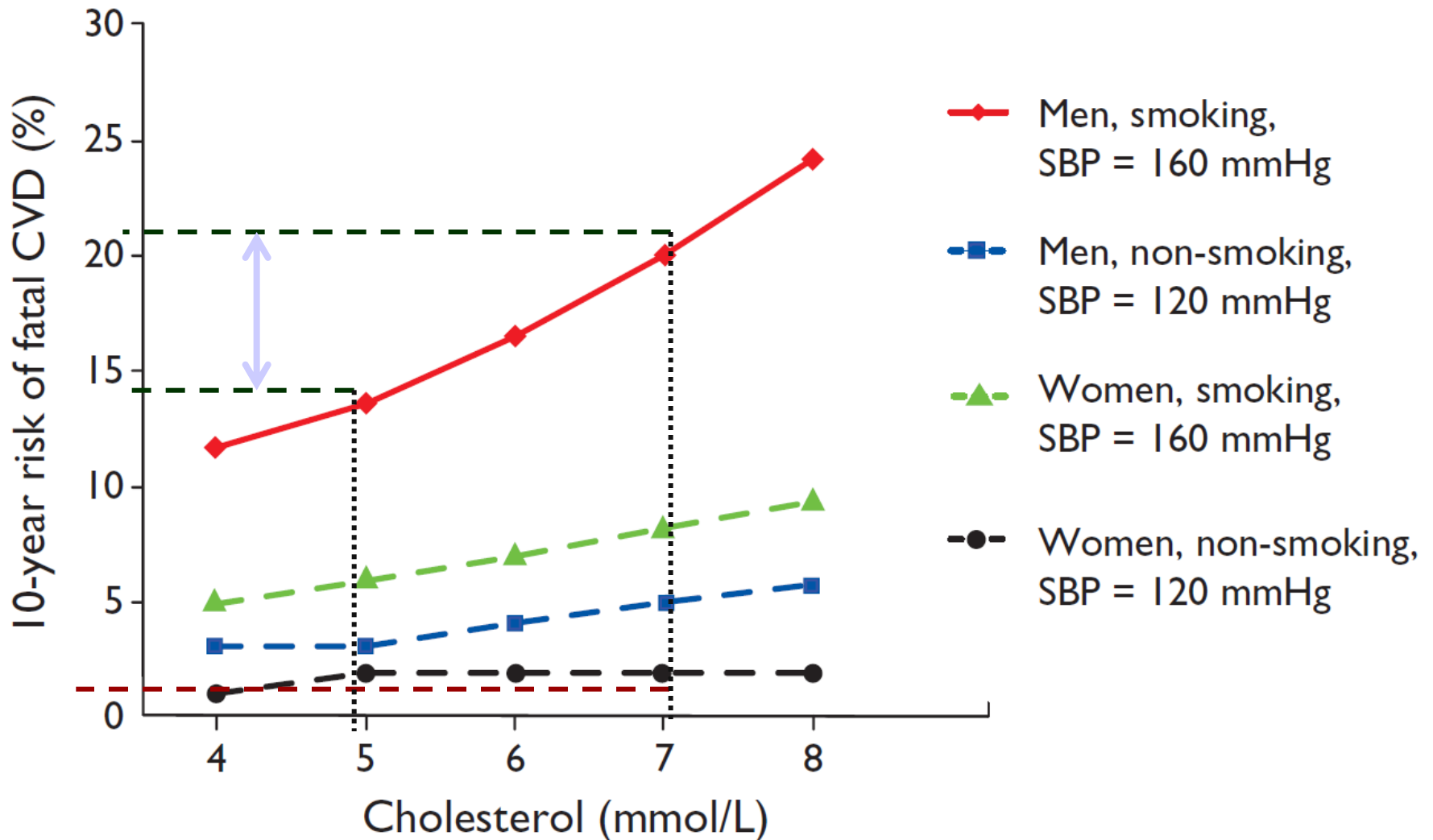
ATEROSKLERÓZE...

...o kardiovaskulárním riziku našich
pacientů





7 mmol/l není vždy stejných 7 mmol/l



Zaměřeno na cholesterol

LDL cholesterol stále primární cíl léčby

Recommendations	Class	Level
LDL-C is recommended as the primary target for treatment.	I	A
TC should be considered as a treatment target if other analyses are not available.	IIa	A
Non-HDL-C should be considered as a secondary treatment target.	IIa	B
ApoB should be considered as a secondary treatment target, when available.	IIa	B
HDL-C is not recommended as a target for treatment.	III	A
The ratios apoB/apoA1 and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment.	III	B

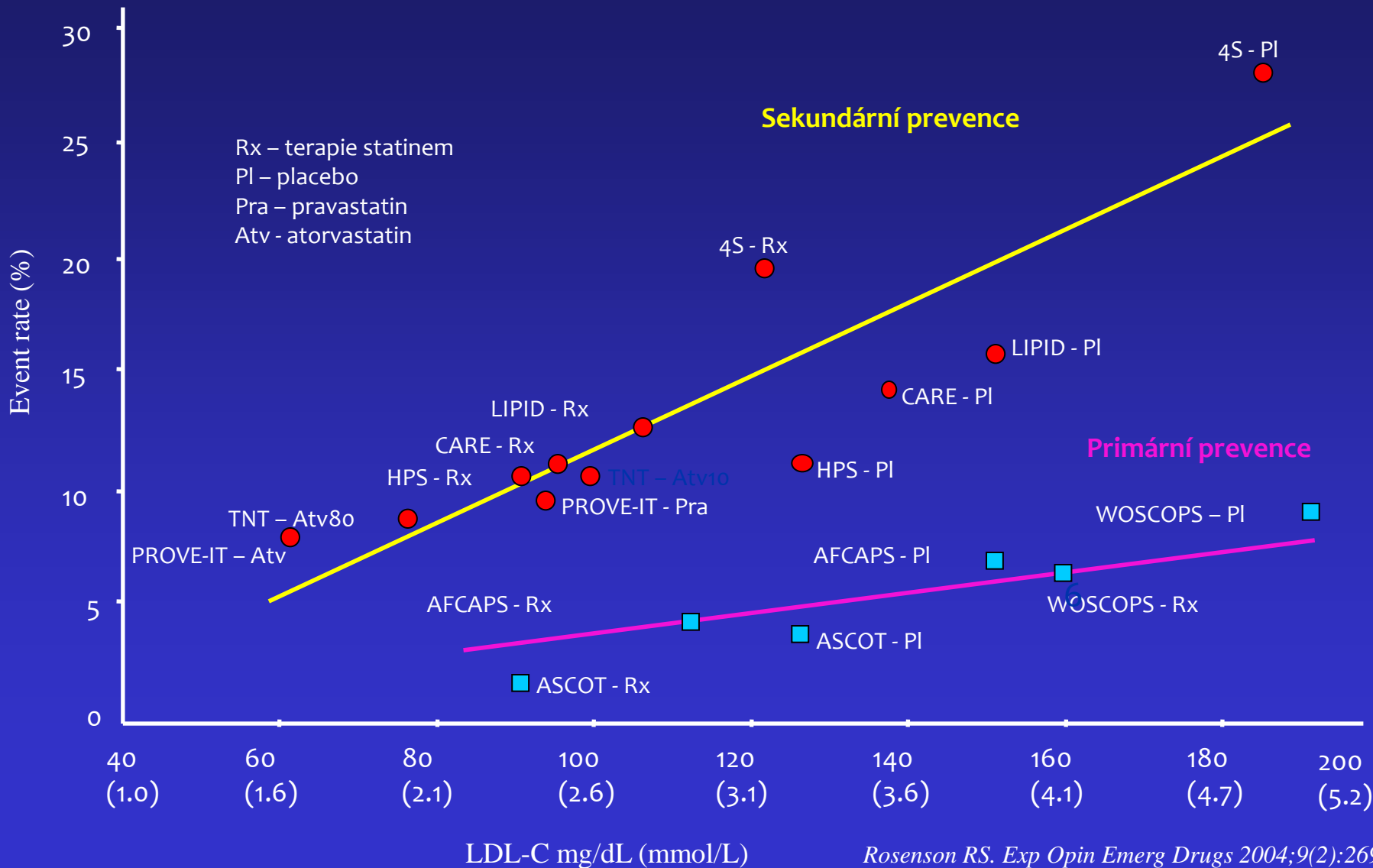
Cílové hodnoty LDL-C

Smoking	No exposure to tobacco in any form.
Diet	Healthy diet low in saturated fat with a focus on whole grain products, vegetables, fruit and fish.
Physical activity	2.5–5 h moderately vigorous physical activity per week or 30–60 min most days.
Body weight	BMI 20–25 kg/m ² , waist circumference <94 cm (men) and <80 cm (women).
Blood pressure	<140/90 mmHg.
Lipid LDL-C is the primary target	Very high-risk: LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL).
	High-risk: LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL).
	Low to moderate risk: LDL-C <3 mmol/L (115 mg/dL)
	Non-HDL-C secondary targets are <2.6, 3.4 and 3.8 mmol/L (100, 130 and 145 mg/dL) for very high-, high- and moderate-risk subjects, respectively.
	HDL-C: no target, but >1.0 mmol/L (40 mg/dL) in men and >1.2 mmol/L (48 mg/dL) in women indicates lower risk.
	TG: no target but <1.7 mmol/L (150 mg/dL) indicates lower risk and higher levels indicate a need to look for other risk factors.
Diabetes	HbA1c: <7% (<8.6 mmol/L).

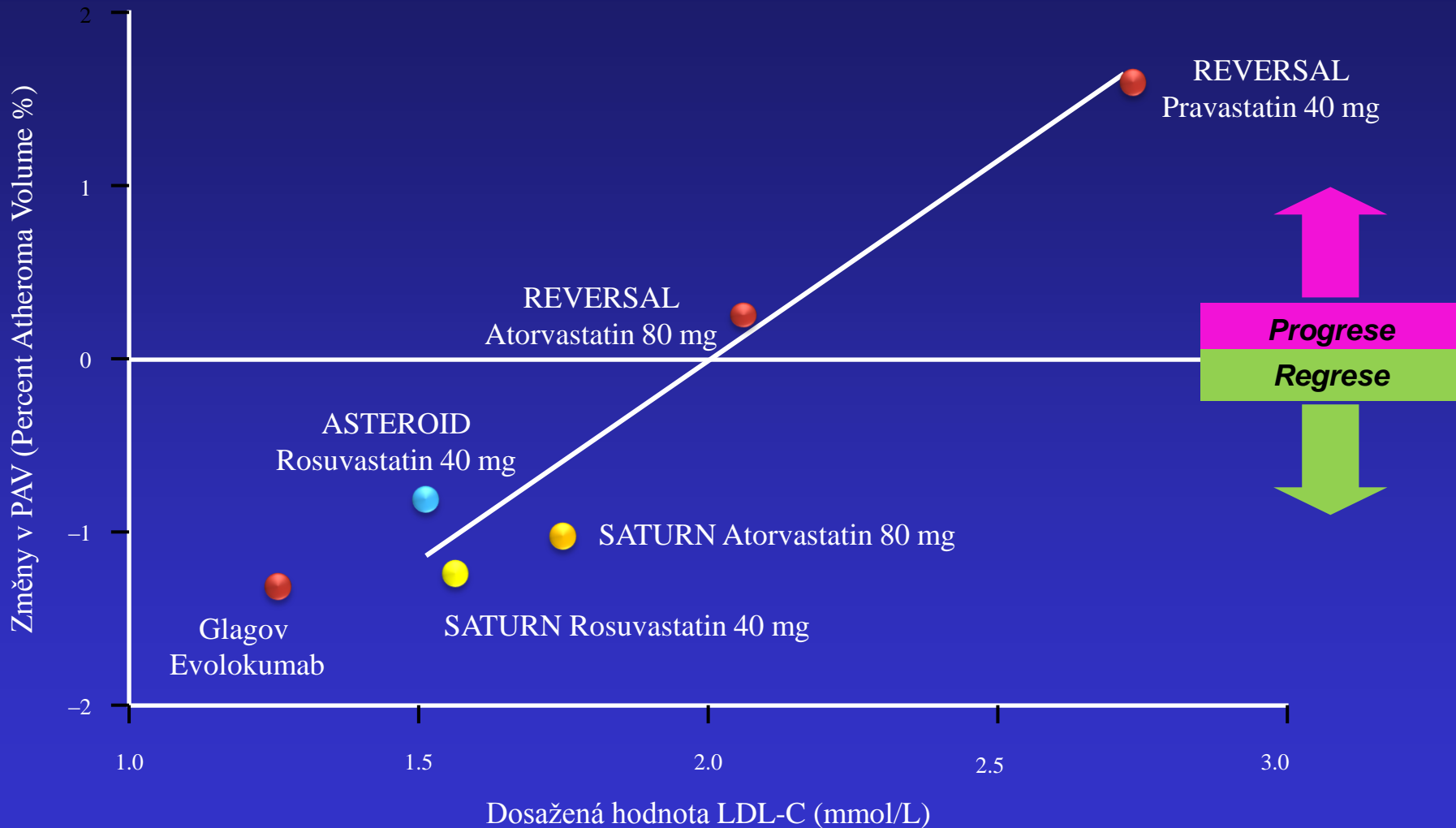
Jak nízko je dost nízko?



Čím níže tím lépe – redukce KVO



Čím níže – tím lépe



primitivní lovci

novorozenec

primáti

domestikovaná zvířata

1.3-1.9 mmol/l

0.8-1.8 mmol/l

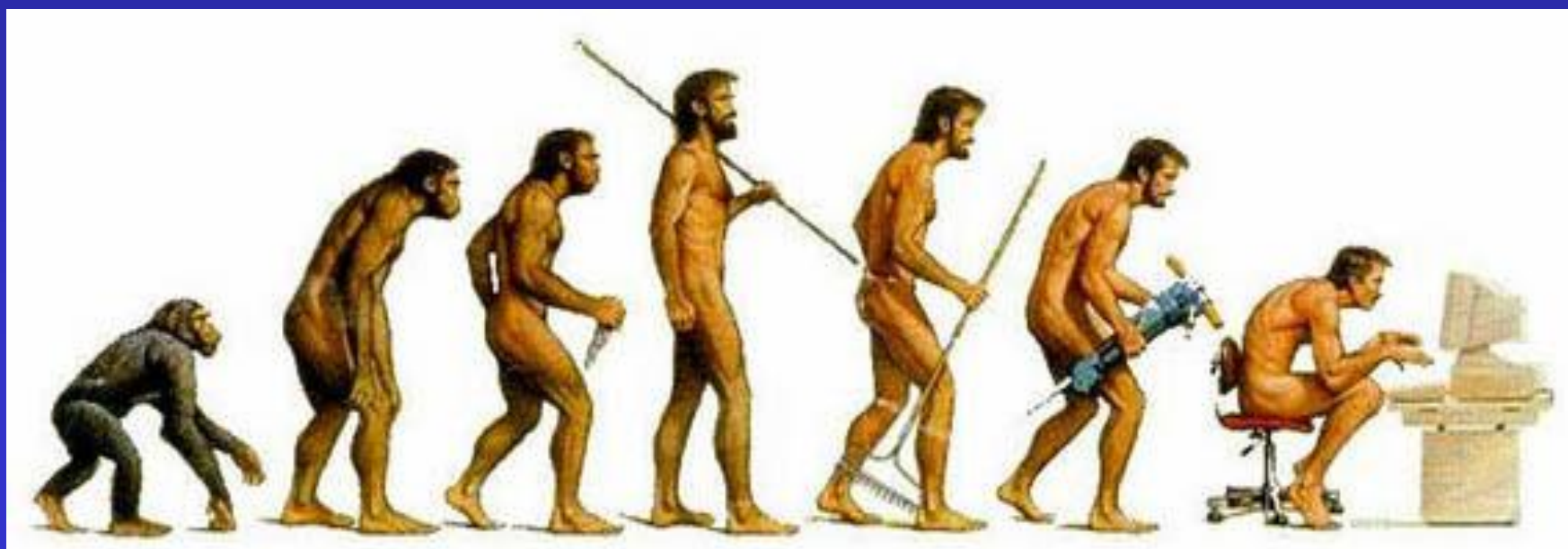
1.0-2.1 mmol/l

> 2.1 mmol/l

dospělý Euro/Američan

**(pravděpodobná
fyziologická hladina)**

1.3-1.8 mmol/l



Jak nízko je dost nízko? A jak se tam dostat?



Farmakologická léčba hypercholesterolémie

Recommendations

Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.

In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.

If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.

If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.

In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.

1. Statin

2. Ezetimib

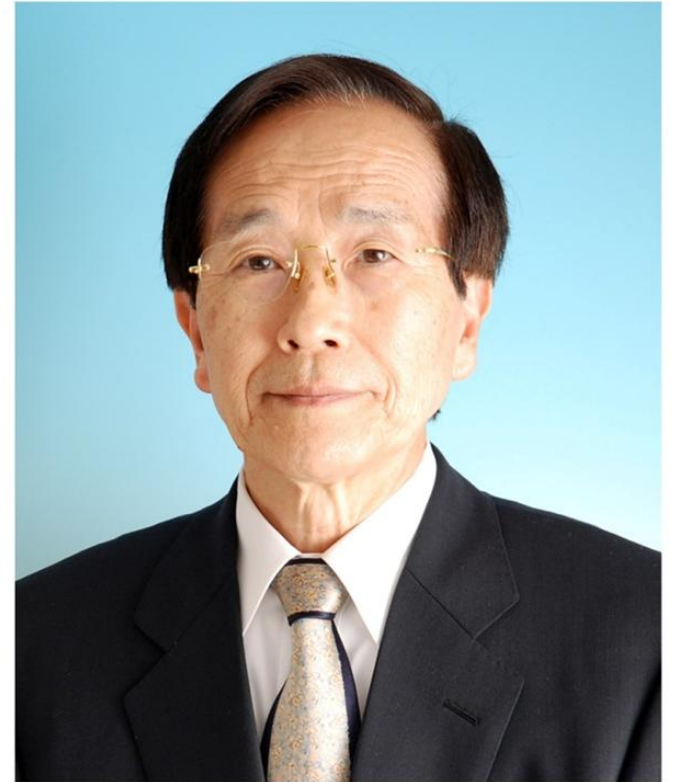
3. Pryskeyřice

4. PCSK9i



Statiny

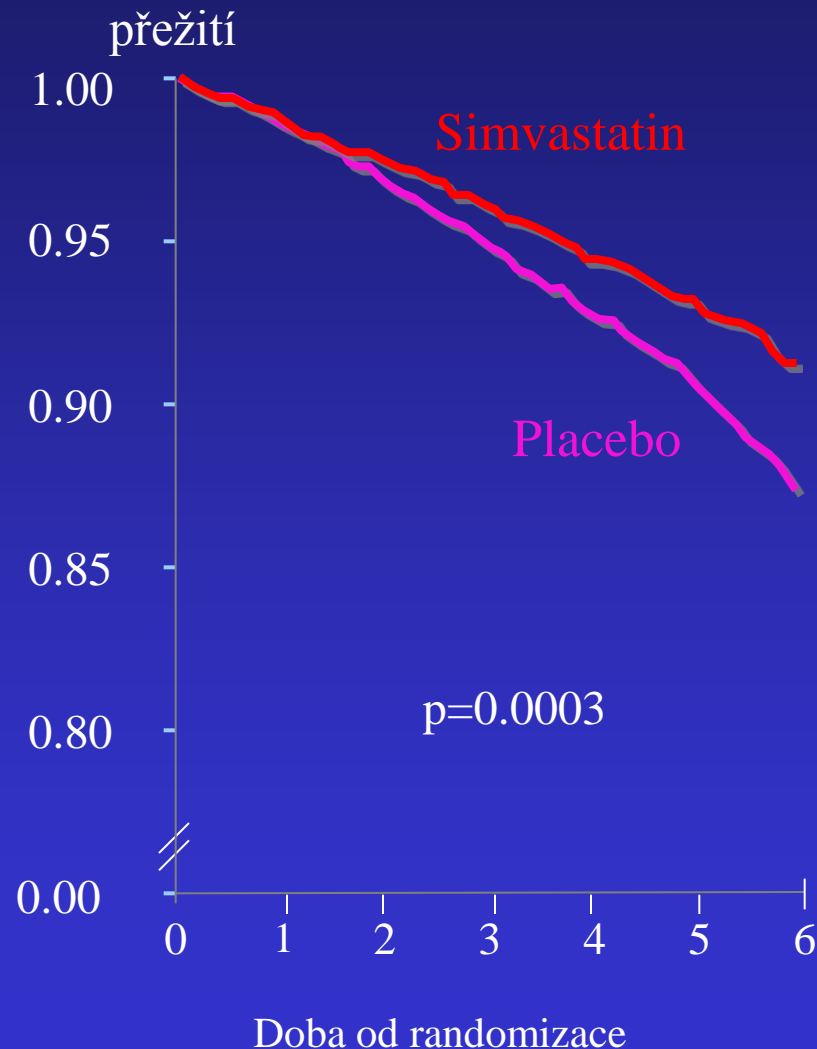
- 1976 mevastatin → lovastatin
- 1994 4S
- nová generace statinů
(atorvastatin, rosuvastatin)
- účinnost a bezpečnost prokázána
obrovským množstvím studií
(2012, metaanalýza 27 studií
170 000 pac)
- bouře okolo nežádoucích účinků (?)



Akira Endo, Ph.D.

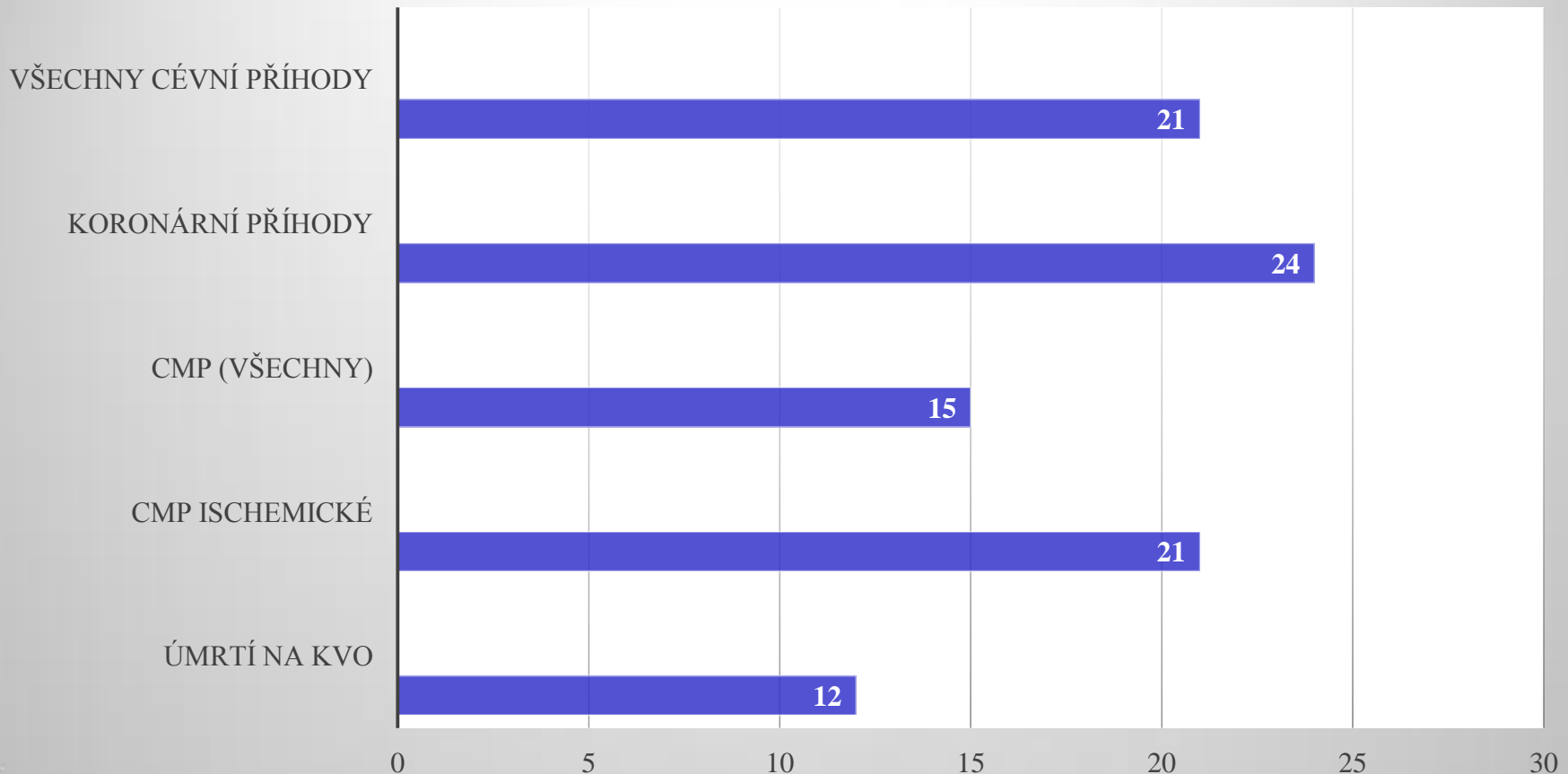
Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)

- 4444 pacientů s ICHS
- TC 5.5-8 mmol/l, na dietě
- cíl terapie TC 3-5.2 mmol/l
- simvastatin 20 mg/den, titrace k dávce 40 mg//den (37%)
- ↓ LDL-C 38%
- ↓ KV příhod o 34%
- ↓ celkové mortality o 30%



Vliv snížení LDL-C na cévní příhody podle CTT meta-analýzy

Každé snížení LDL-c o 1 mmol/l znamená...

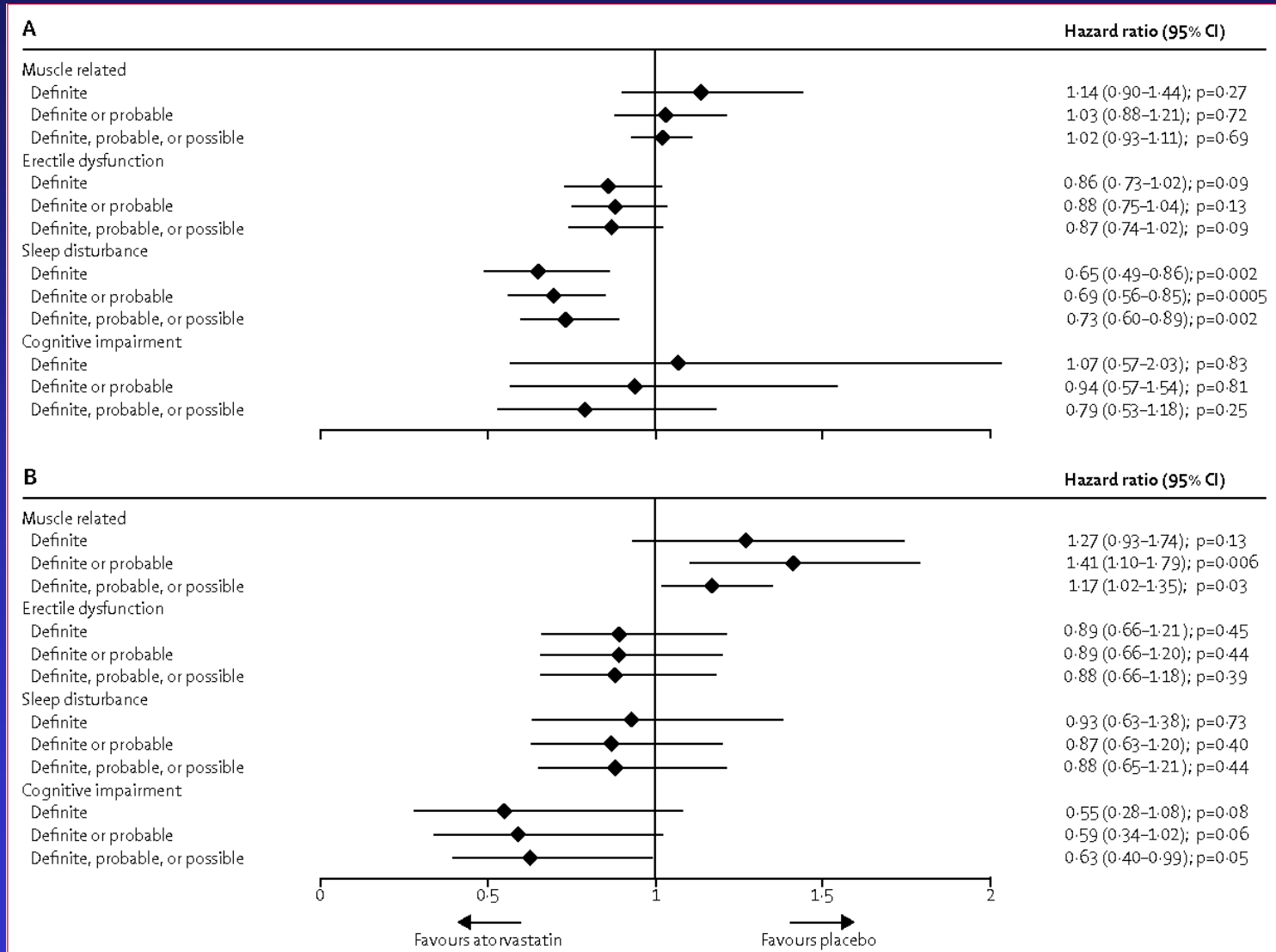


Statiny, léky snižující cholesterol, mohou tlumit fyzickou aktivitu

Statiny neboli léky na snižování cholesterolu začínají být jedny z nejčastěji předepisovaných léků západního světa. V budoucnu by dle některých studií mohly být předepisovány všem lidem starším 40 let, aby se předešlo vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Bohužel i tyto léky mají celou řadu vedlejších účinků (např. snižování fyzické aktivity), někteří vědci před jejich pravidelným užíváním dokonce varují.

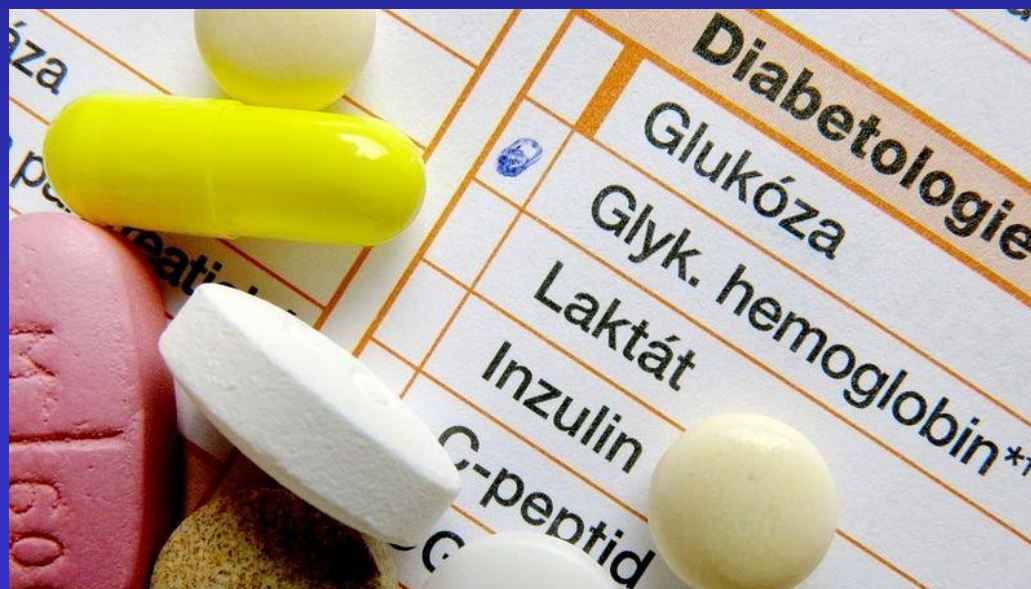


ASCOT – výskyt NÚ po odslepení



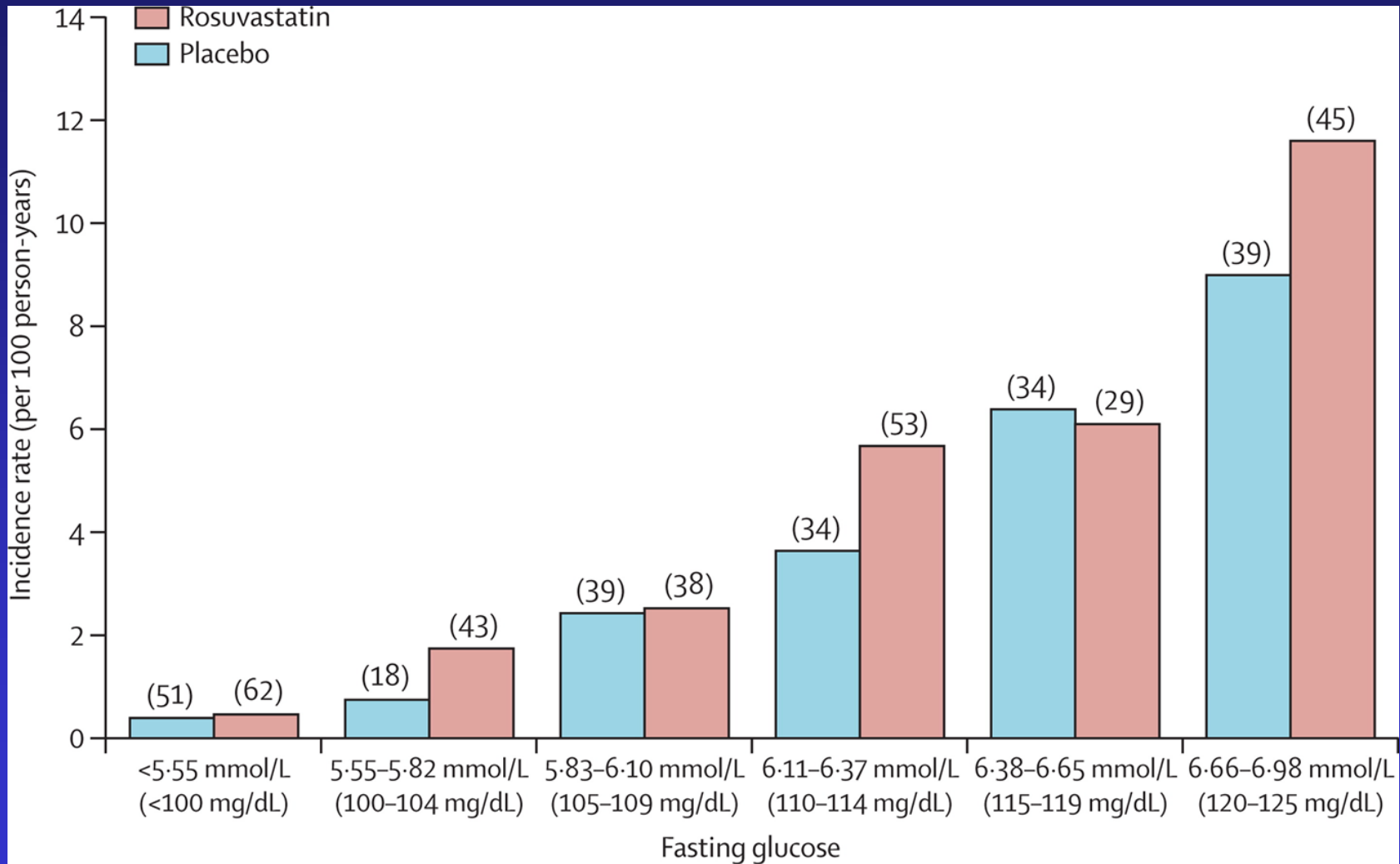
Lék na cholesterol spouští cukrovku

Statiny, léky, které mají snížit riziko srdečních nemocí, mají nežádoucí a značně rizikový vedlejší účinek – zvyšují nebezpečí propuknutí cukrovky. Ti, kdo užívají statiny na snížení hladiny cholesterolu, čelí téměř o polovinu vyššímu riziku vzniku cukrovky 2. typu, jak podle listu The Daily Telegraph ukázala finská studie.

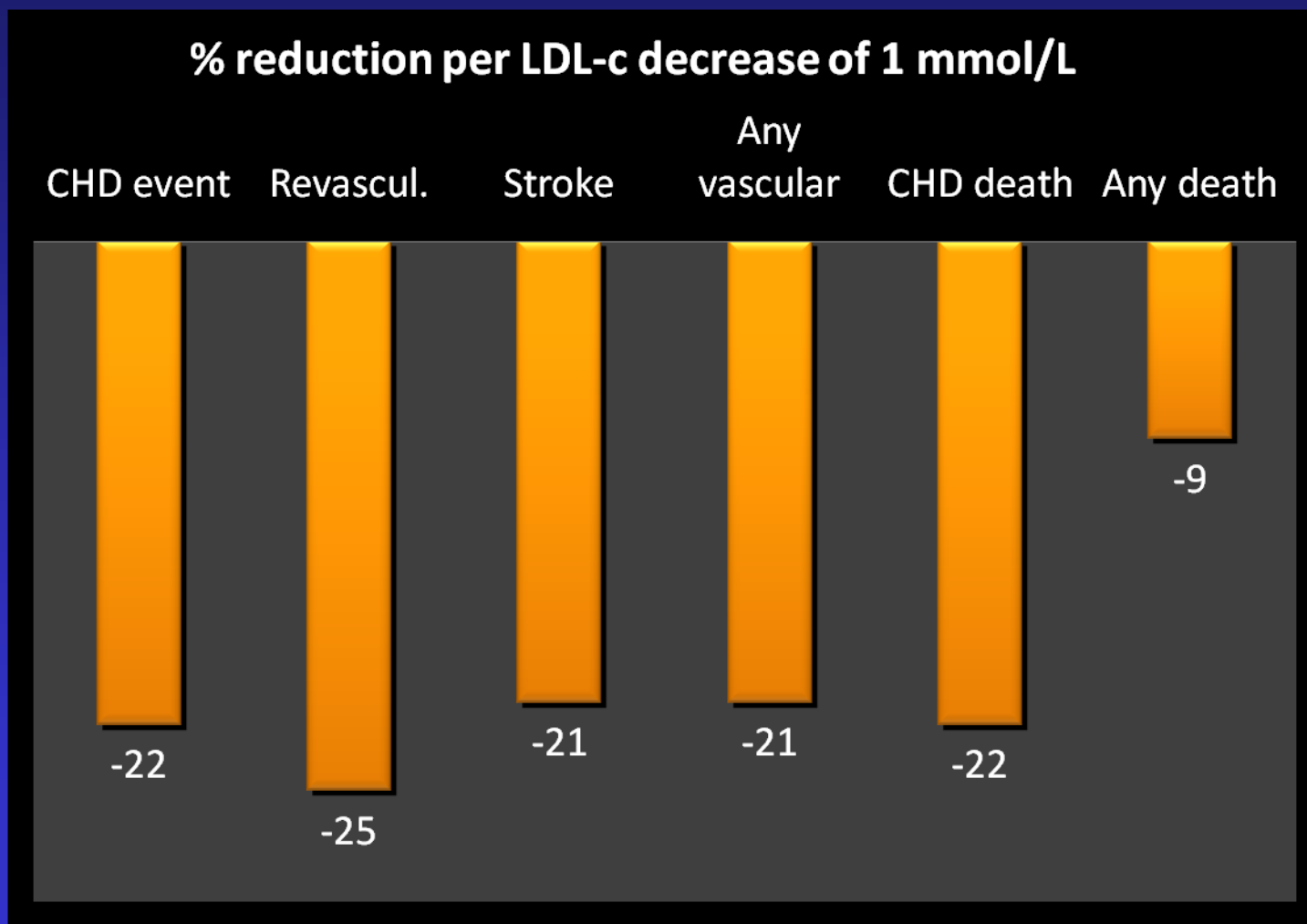


Diabetogenní účinky statinů

NNtH 250

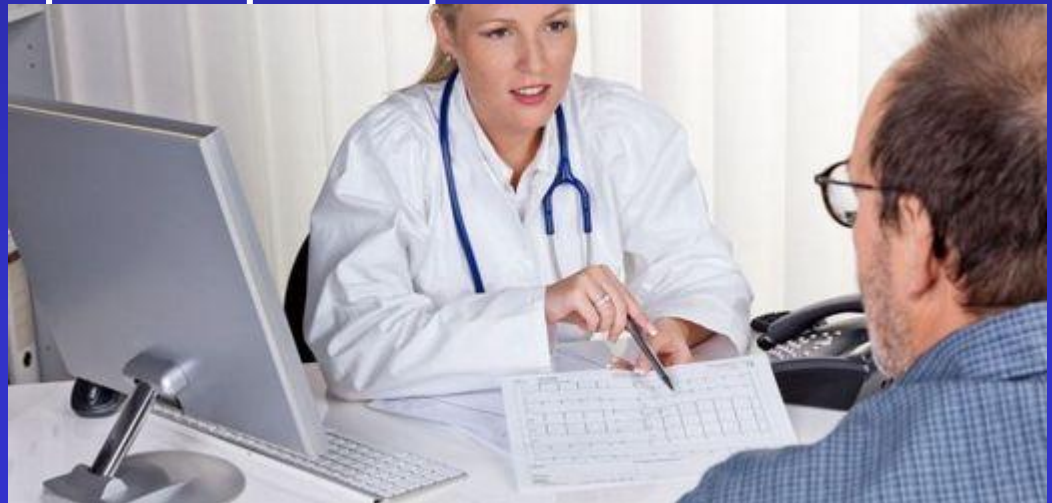


Metaanalýza 18 686 diabetiků léčených statiny

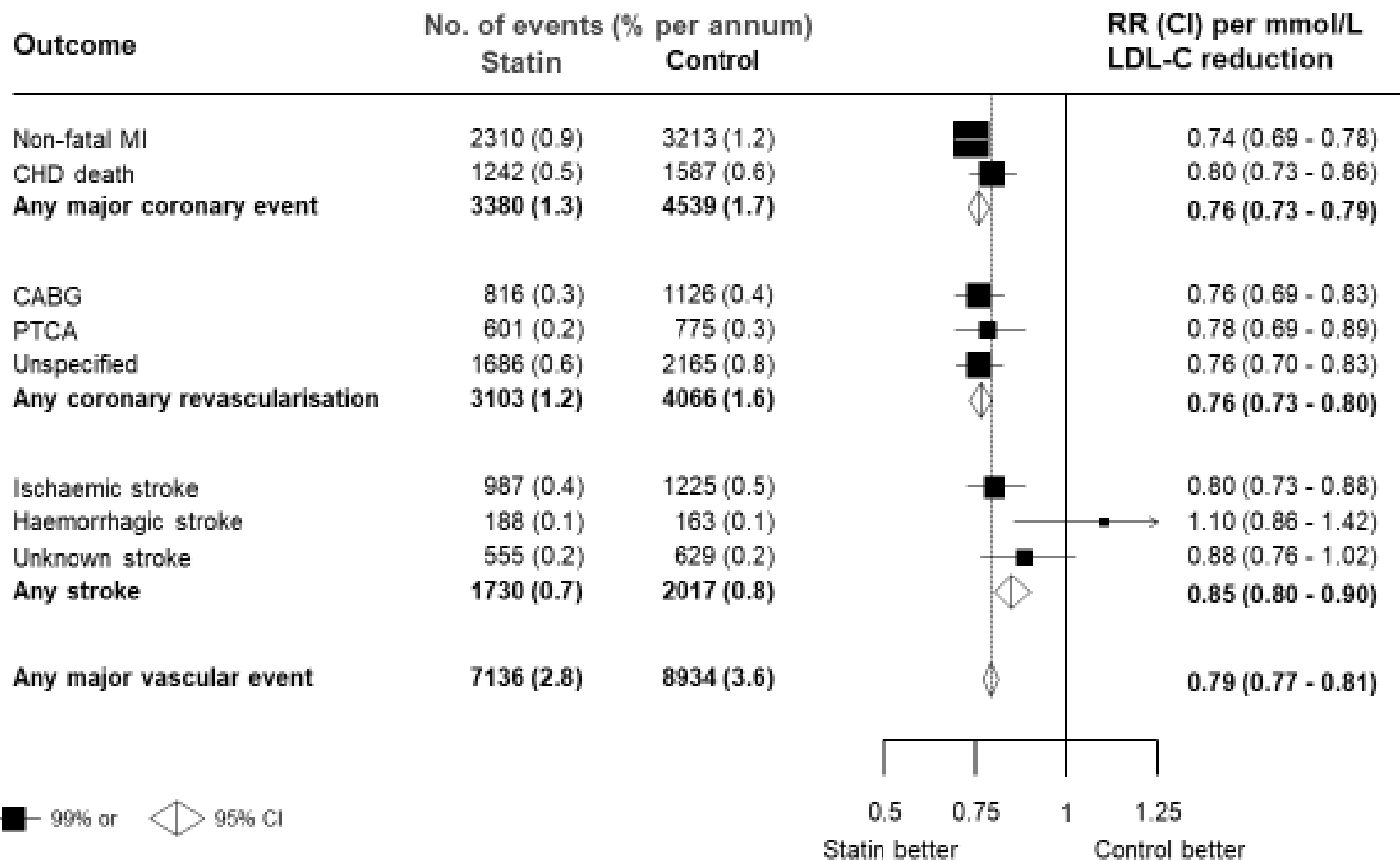


Co s tím ?

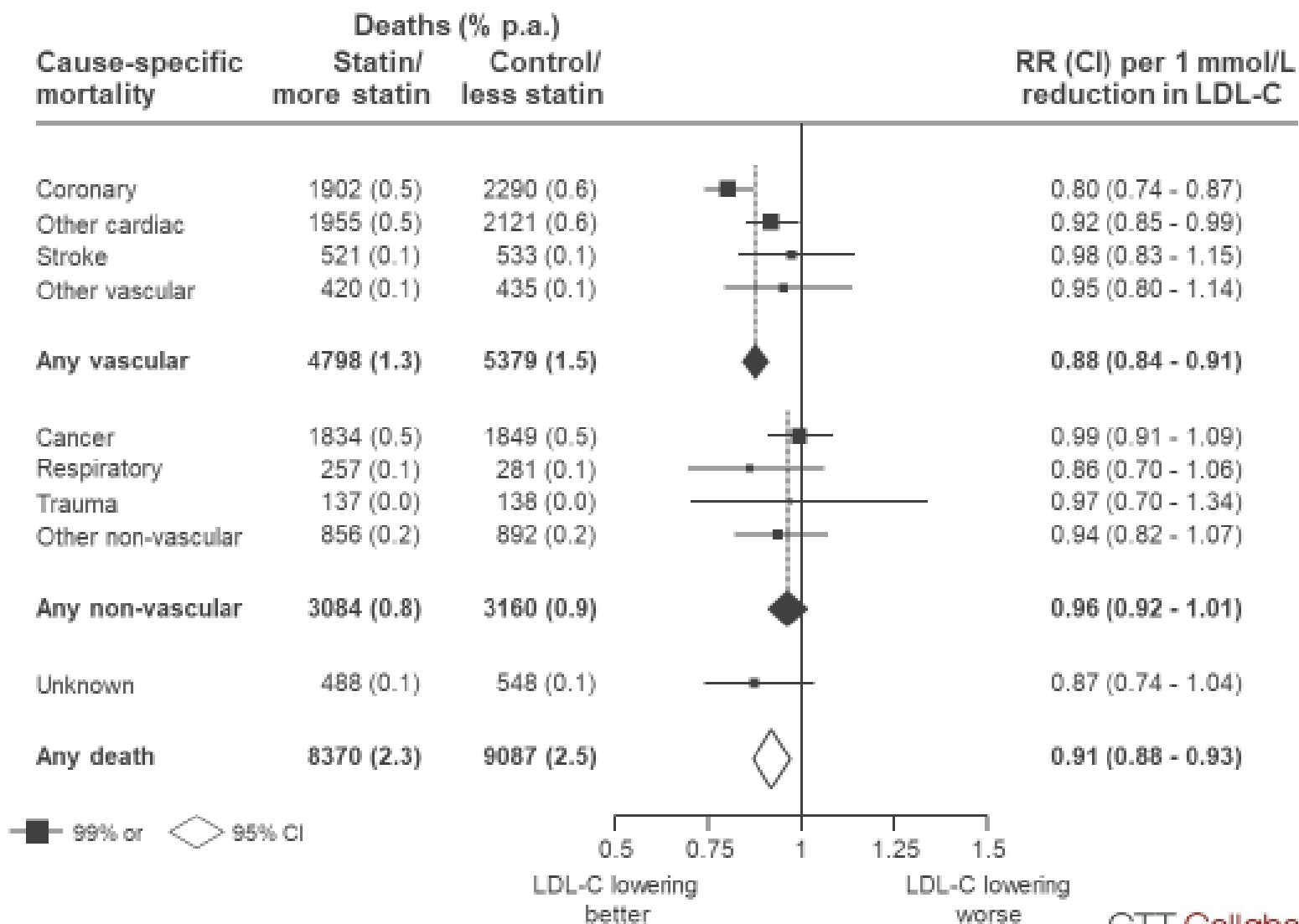
- čas mluvit s pacientem (nikdo ho nemá, všichni ho potřebujeme)
- trpělivost („patient“ nemá být je „pacient“)
- názorné pomůcky k lepšímu pochopení
SCORE tabulky
rozdíl stabilní vs.
nestabilní
aterosklerotický plát



Statin vs control trials: Proportional effects on MAJOR VASCULAR EVENTS per mmol/L LDL-C reduction



Effect of statin therapy on MORTALITY



CTT Collaboration



Když monoterapie nestačí

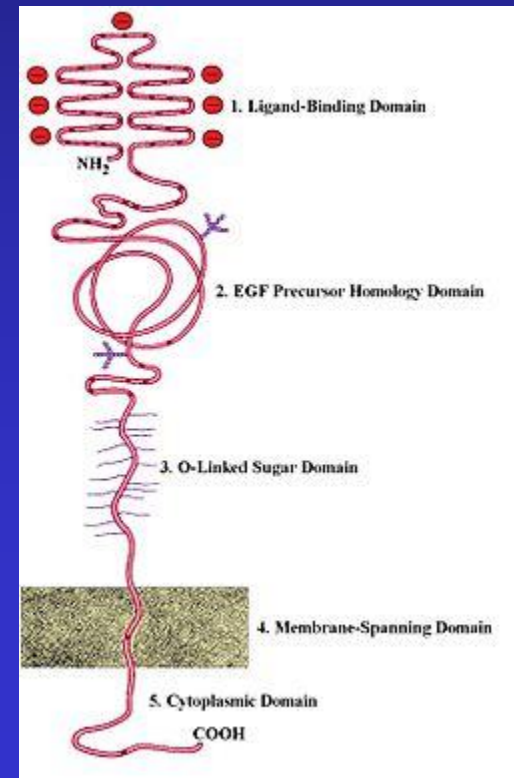


Metabolický syndrom,
diabetes mellitus

Sekundární prevence KVO



Familiární
hypercholesterolemie



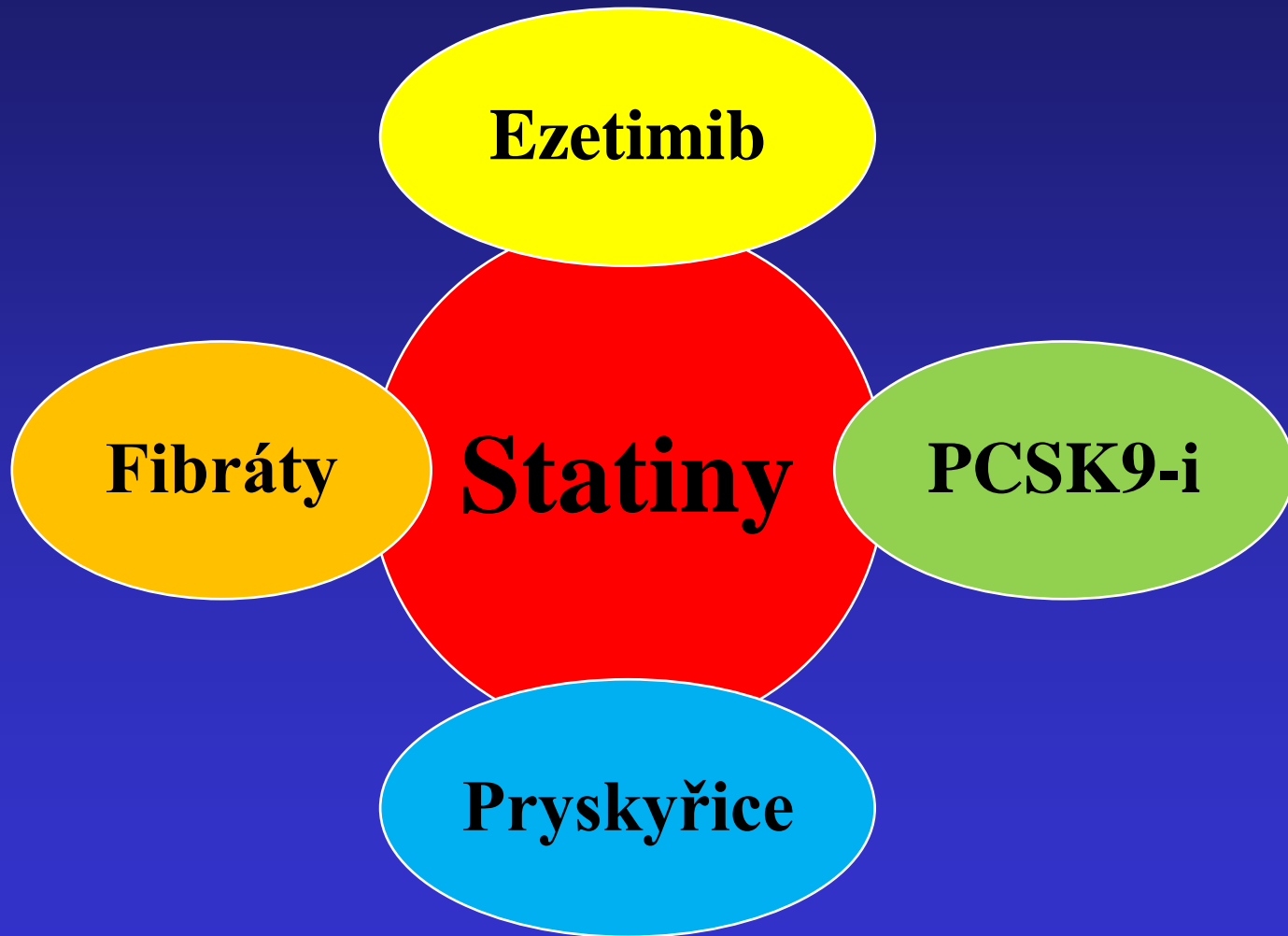
Když monoterapie nestačí

Renální insuficience



Intolerance statinů kompletní /parciální

Kombinace hypolipidemik



Když monoterapie nestačí



- abdominální obezita
- hypertriglyceridémie
- nízký HDL-cholesterol
- porucha metabolismus glycidů (inzulínová rezistence)

Aterogenní dyslipidémie

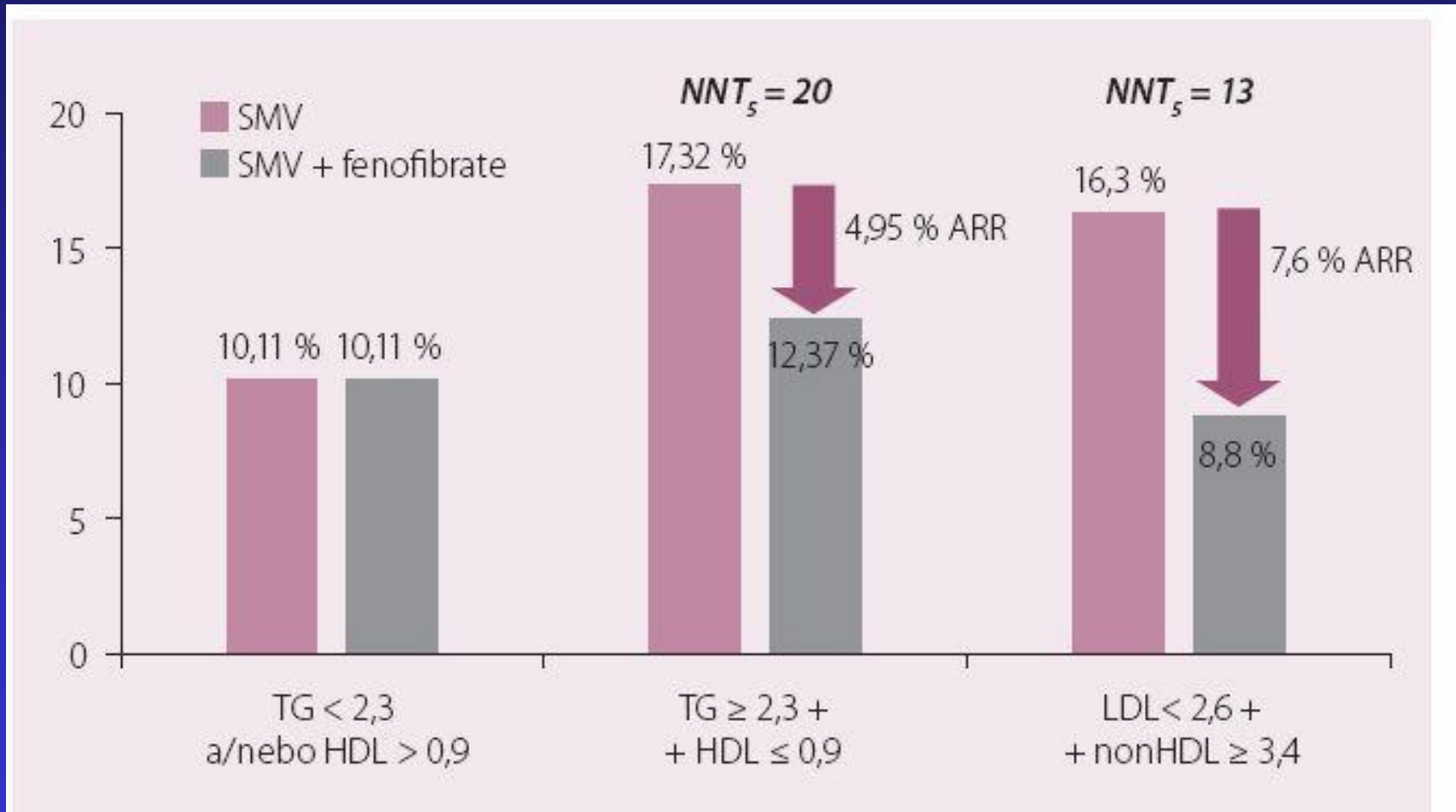


Mají fibráty v novodobé terapii dyslipidemií ještě místo??

Recommendations	Class	Level
Drug treatment should be considered in high-risk patients with TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL).	IIa	B
Statin treatment may be considered as the first drug of choice for reducing CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia.	IIb	B
In high-risk patients with TG >2.3 mmol/L (200 mg/dL) despite statin treatment, fenofibrate may be considered in combination with statins.	IIb	C



Studie ACCORD



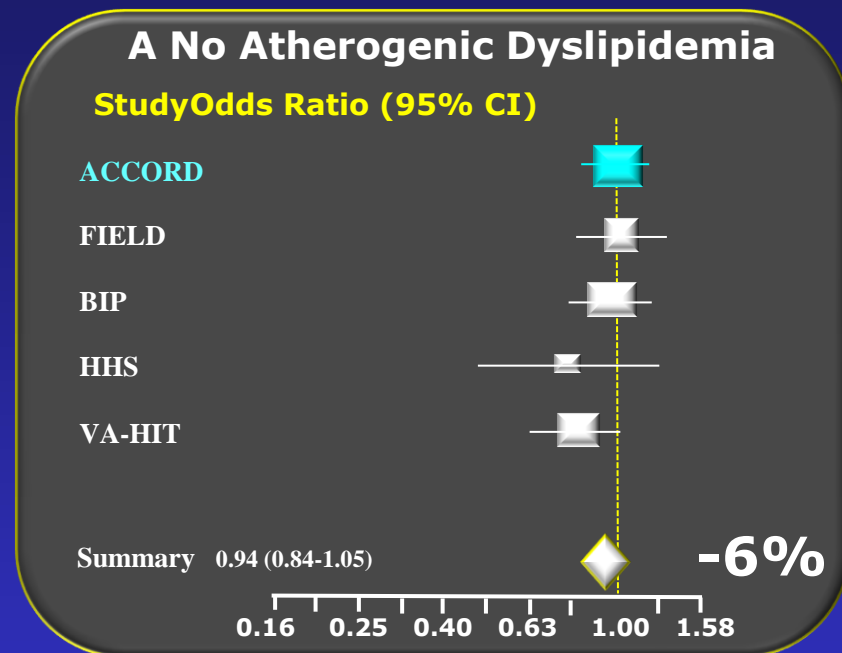
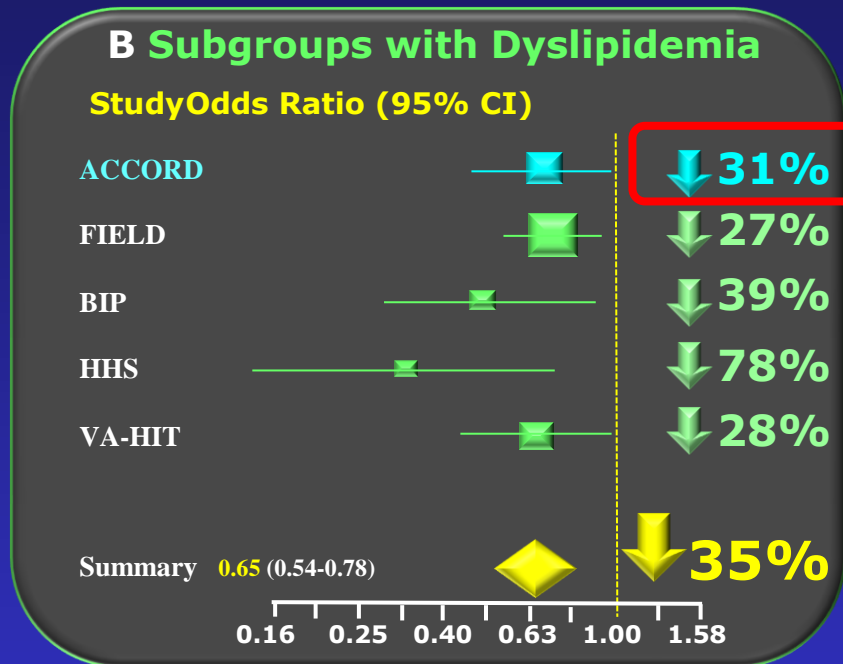
ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2010

Vrablík M. Evropský konsenzus k otázkám aterogenní dyslipidemie a kombinační léčbě statinem a fibrátem.

Kardiol Rev Int Med 2016; 18(1): 61–66



2428 pacientů léčených fenofibrátem v.s. 2298 pacientů na placebo



Kritéria aterogenní dyslipidémie TG \geq 2.30 mmol/l, HDL-C \leq 0.88 mmol/l

Léčba fibráty redukuje KV riziko u nemocných s aterogenní DLP



Aterogenní dyslipidémie

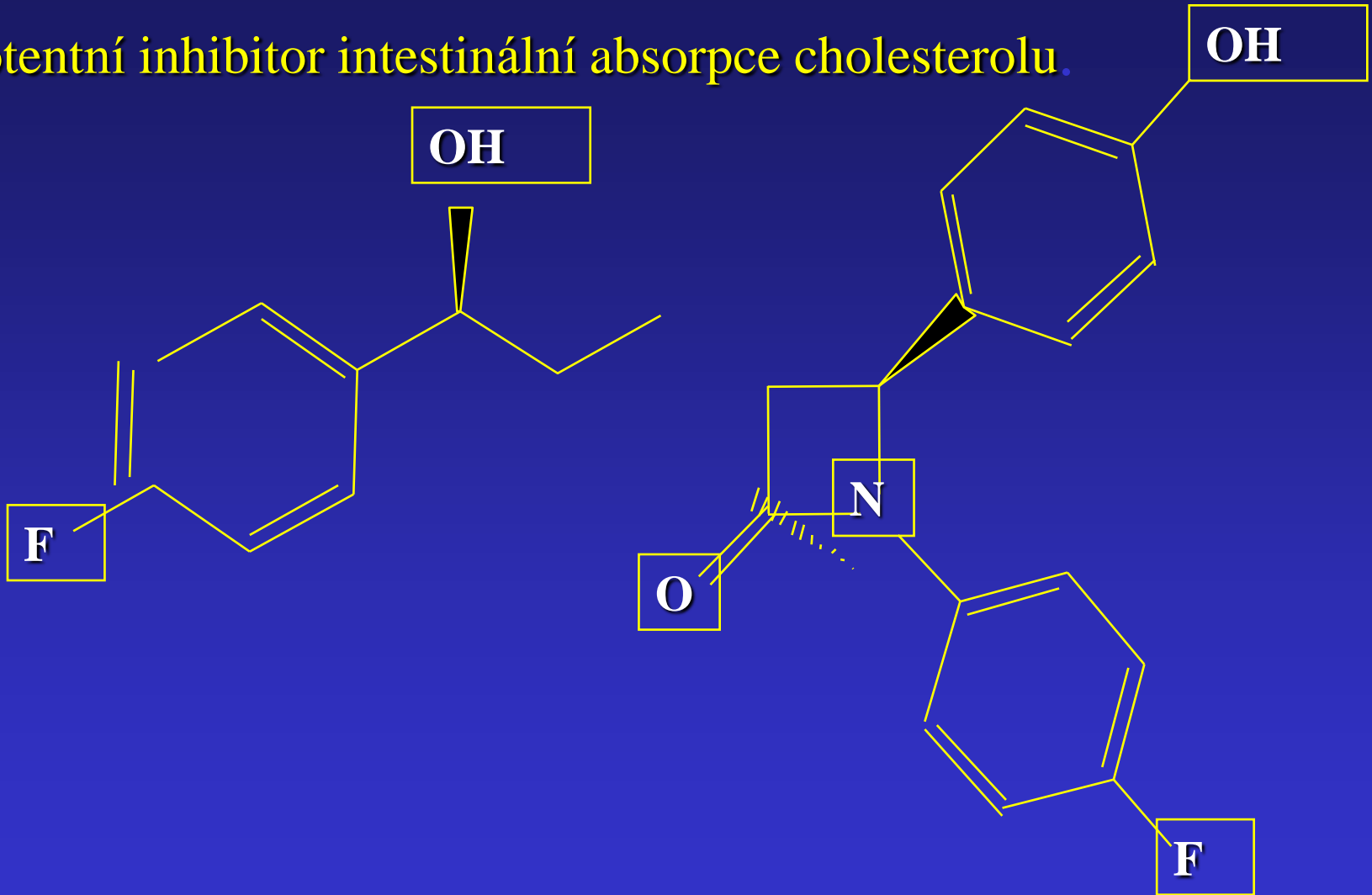
- primárním cílem léčby aterogenní dyslipidémie je **LDL cholesterol** ($< 2,6$ mmol/l nebo $< 1,8$ mmol/l podle míry rizika)
- Hodnoty TG ($< 1,7$ mmol/l) a HDL-c ($> 1,0$ u mužů a $> 1,2$ u žen jsou je **doporučenými hodnotami**)
- **Sekundární cíl léčby u diabetiků**

	Mírné a střední riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
Non HDL -C	$< 3,8$ mmol/l	$< 3,3$ mmol/l	$< 2,6$ mmol/l



Kombinační léčba - ezetimib

Potentní inhibitor intestinální absorpce cholesterolu.

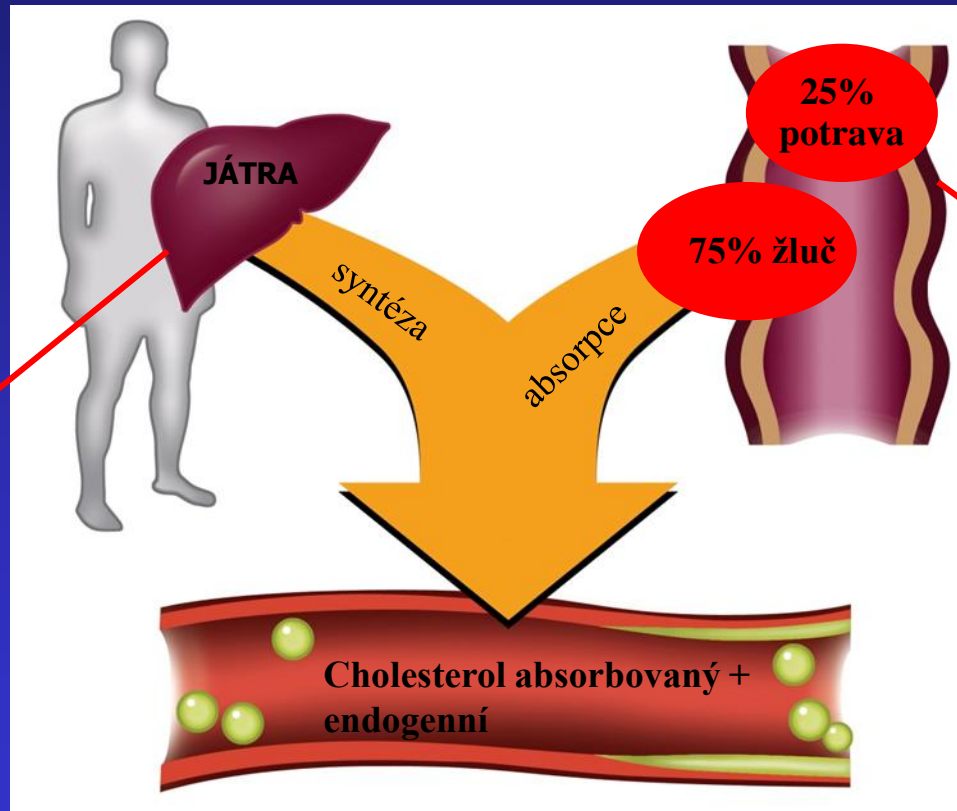




Duální inhibice

Endogenní cholesterol

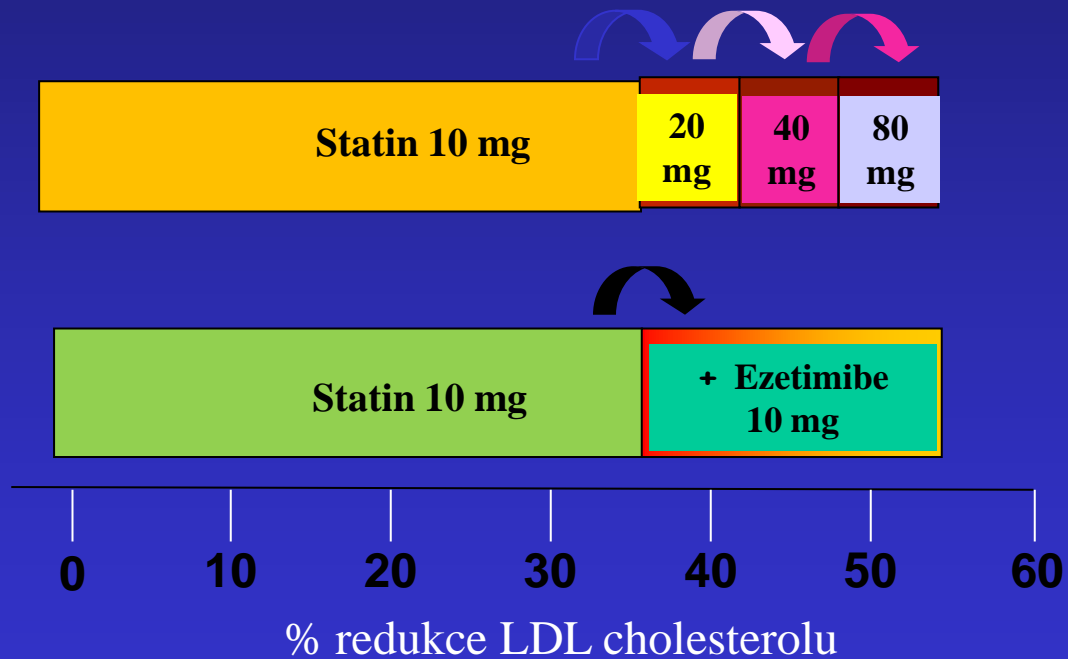
Exogenní cholesterol



STATINY

EZETIMIB

Kombinační léčba statin + ezetimib



Zdvojnásobení dávky statinu vede k poklesu LDL o 6%

Kombinační léčba vede k poklesu LDL o 20%

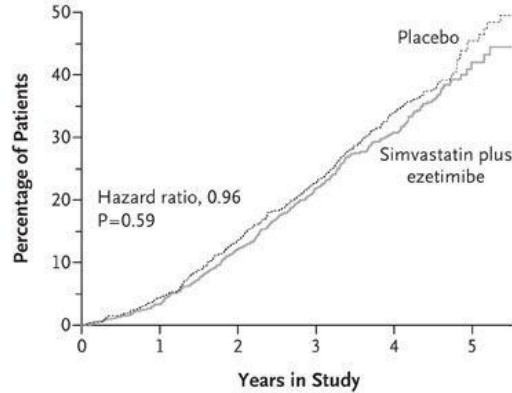
Ezetimib

- ve světle evidence based medicine
- aneb dat ze studí není tak málo, jak se zdá



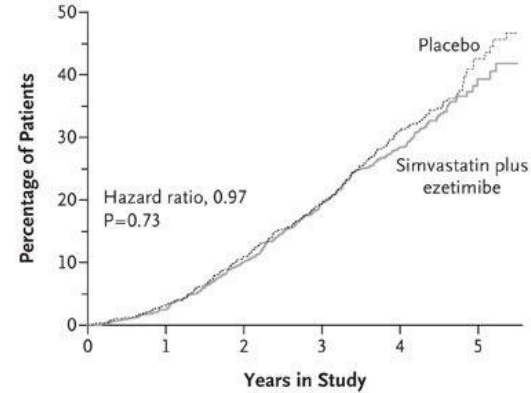
Studie SEAS

A Major Cardiovascular Events



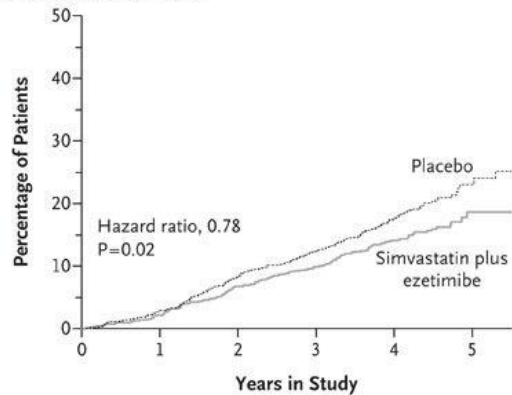
No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Simvastatin plus ezetimibe	906	817	713	618	53	
Placebo	884	791	696	586	56	

B Aortic-Valve Events



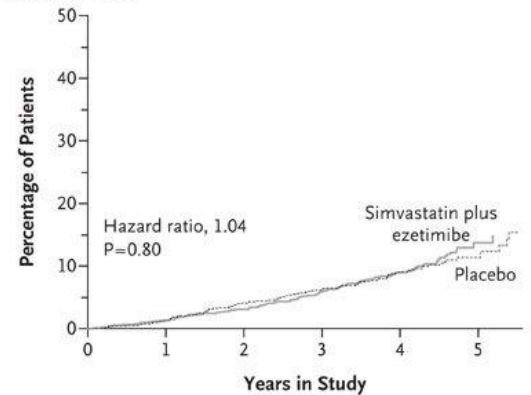
No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Simvastatin plus ezetimibe	914	836	732	635	55	
Placebo	895	814	725	611	58	

C Ischemic Cardiovascular Events



No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Simvastatin plus ezetimibe	917	867	823	769	76	
Placebo	898	838	788	729	76	

D Death from Any Cause

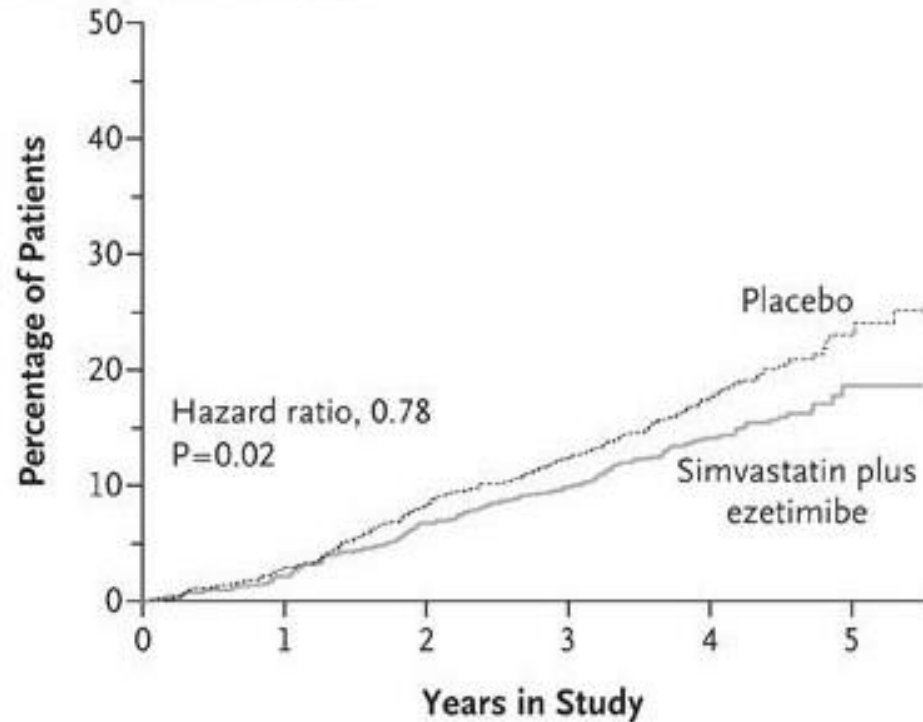


No. at Risk	0	1	2	3	4	5
Simvastatin plus ezetimibe	930	912	884	855	89	
Placebo	916	890	865	835	94	



Studie SEAS

C Ischemic Cardiovascular Events



No. at Risk

Simvastatin plus ezetimibe	917	867	823	769	76
Placebo	898	838	788	729	76

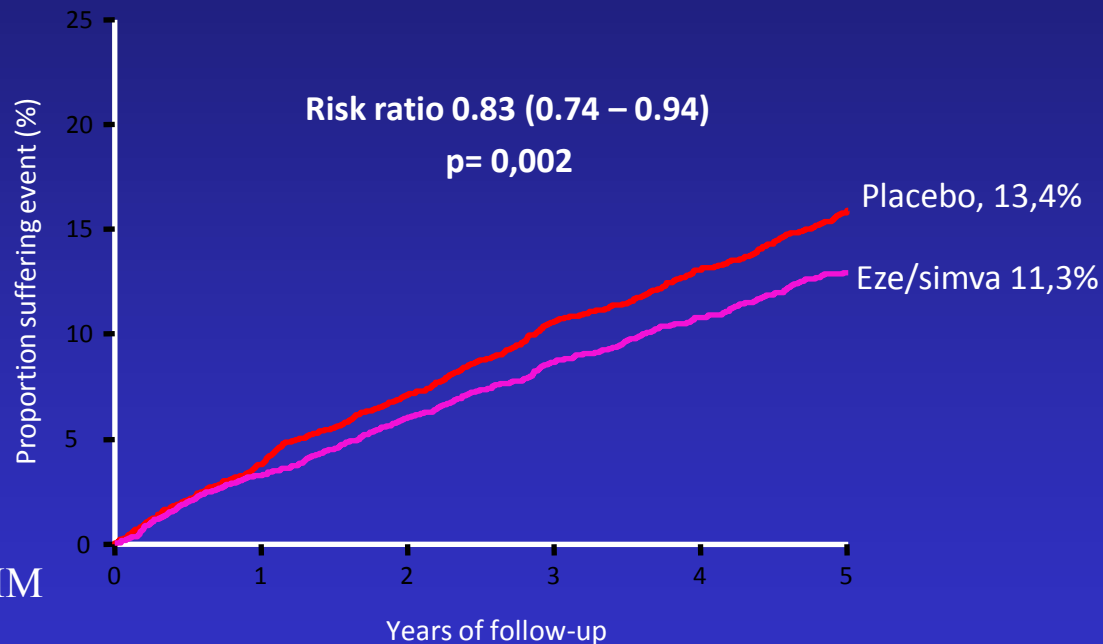
KV příhoda u 20,1% pacientů v placebové větvi

KV příhoda u 15,7% pacientů v aktivně léčené větvi



SHARP

velké kardiovaskulární příhody



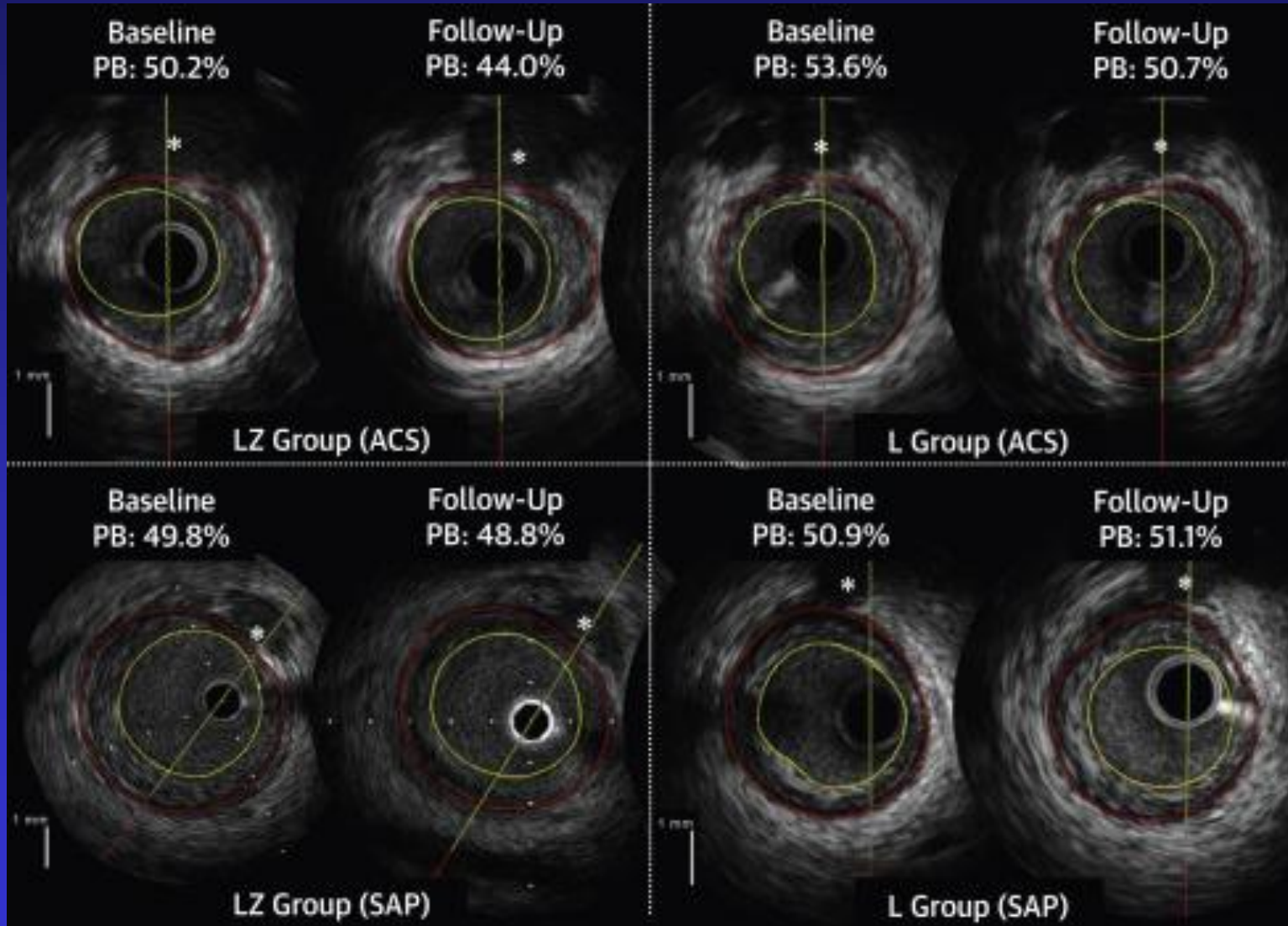
Eze/simva

- st. nevýznamně méně IM
- st. nevýznamně méně koronárních úmrtí
- st. významně méně CMP
- st. významně méně revaskularizací

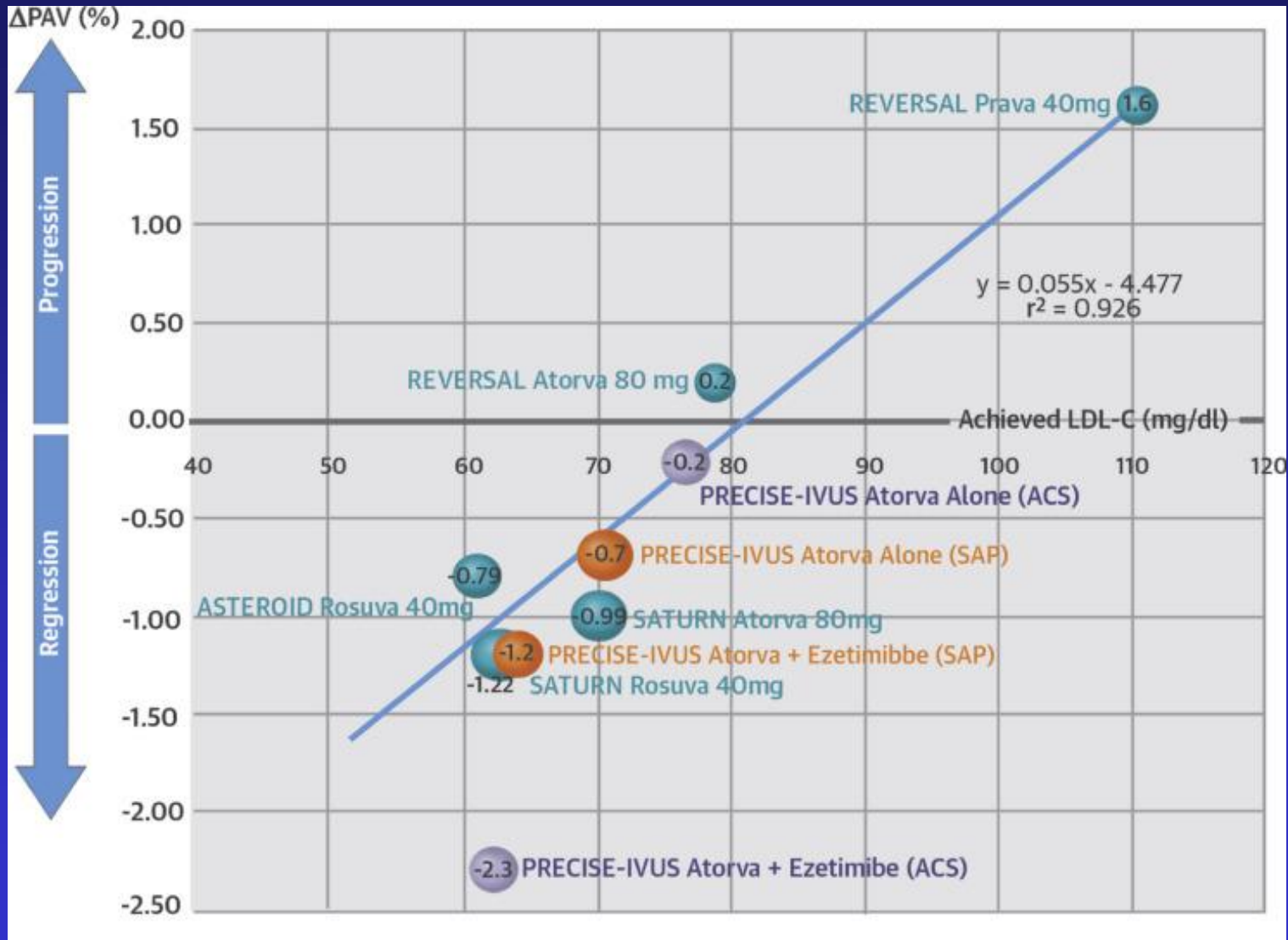


PRECISE-IVUS

atorvastatin vs. atorvastatin/ezetimib v regresi koronární aterosklerózy



PRECISE-IVUS



Tsuta K et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients with Percutaneous Coronary Intervention J A Coll Cardiol 2015; 66:495-507.

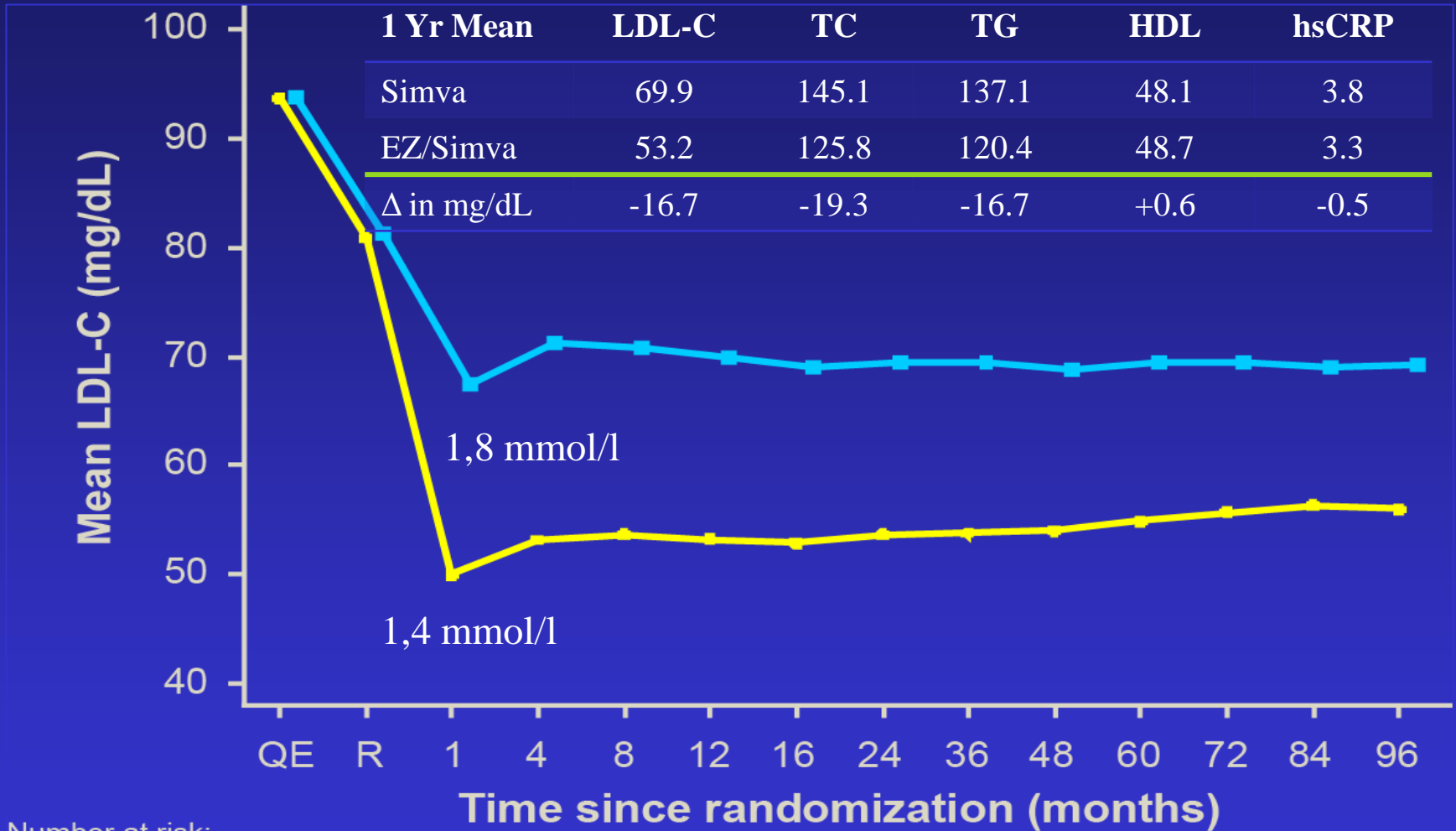


AHA: IMPROVE-IT Proves Ezetimibe Benefit

— Statins are good at reducing cholesterol, but a statin plus ezetimibe is even better.



Změny LDL-C

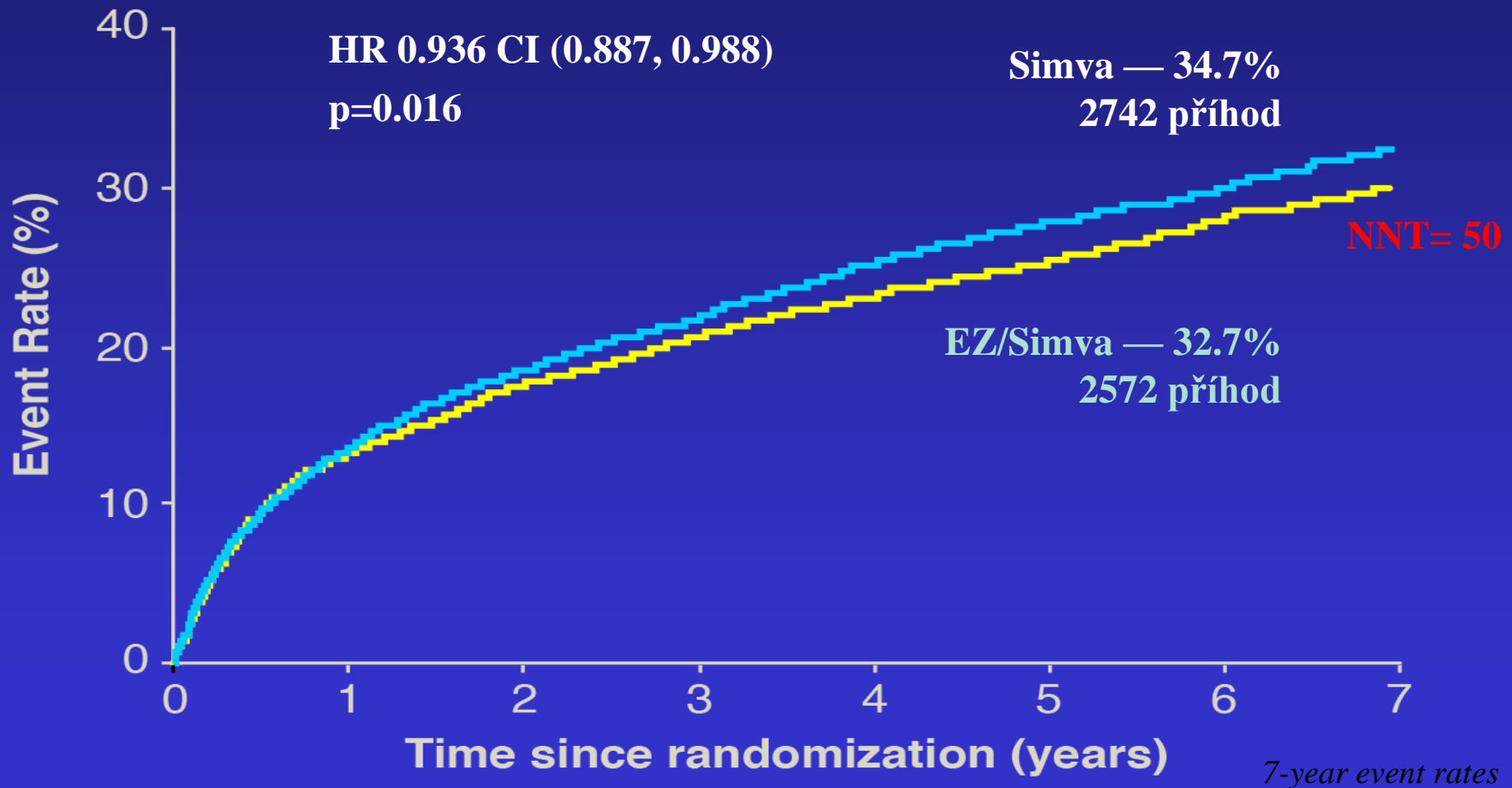


Number at risk:

EZ/Simva	8990	8889	8230	7701	7264	6864	6583	6256	5734	5354	4508	3484	2608	1078
Simva	9009	8921	8306	7843	7289	6939	6607	6192	5684	5267	4395	3387	2569	1068

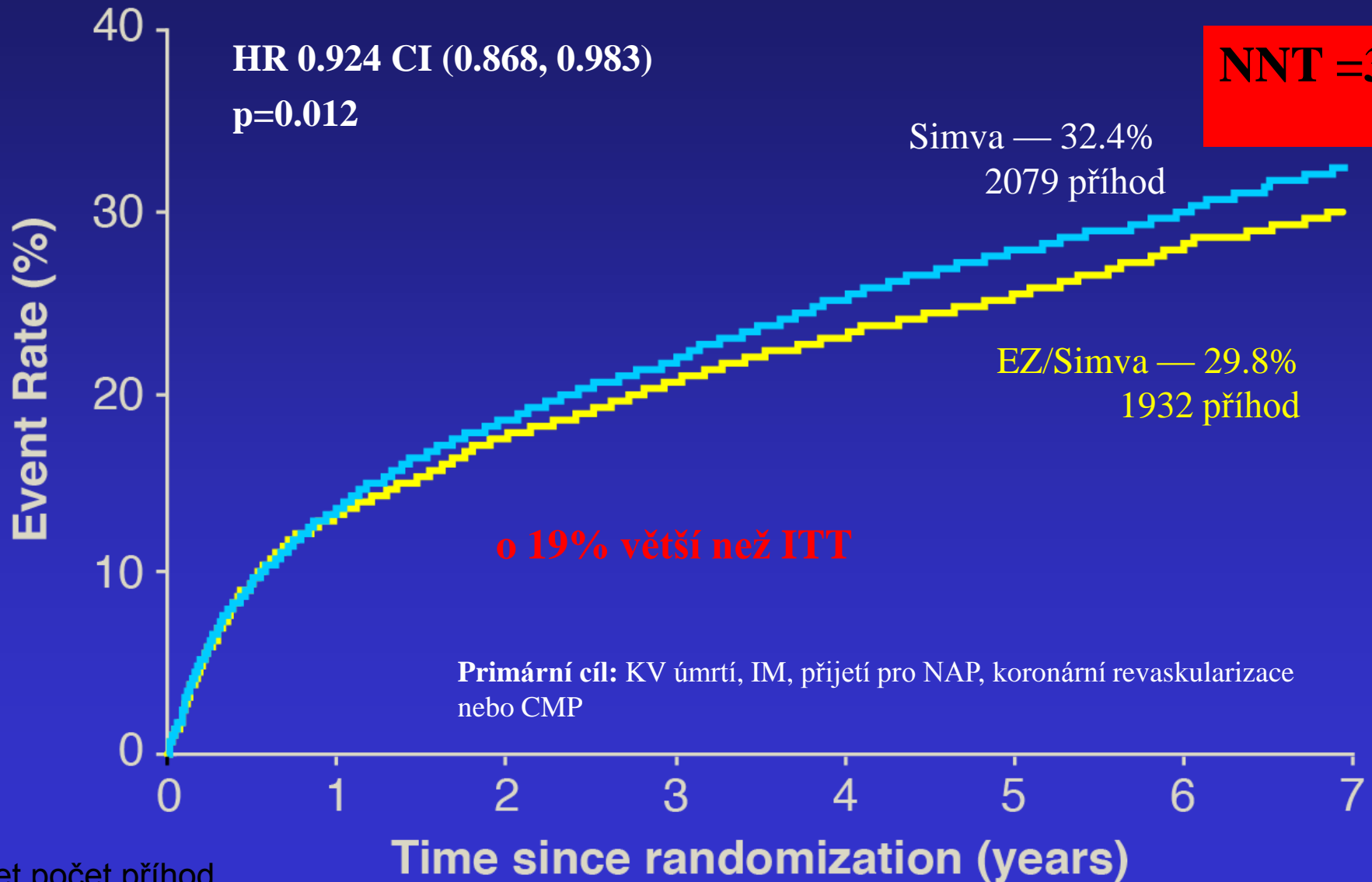
Primární cíl - ITT

*KV úmrtí, IM, nestabilní AP vyžadující hospitalizaci, koronární revaskularizace
CMP*

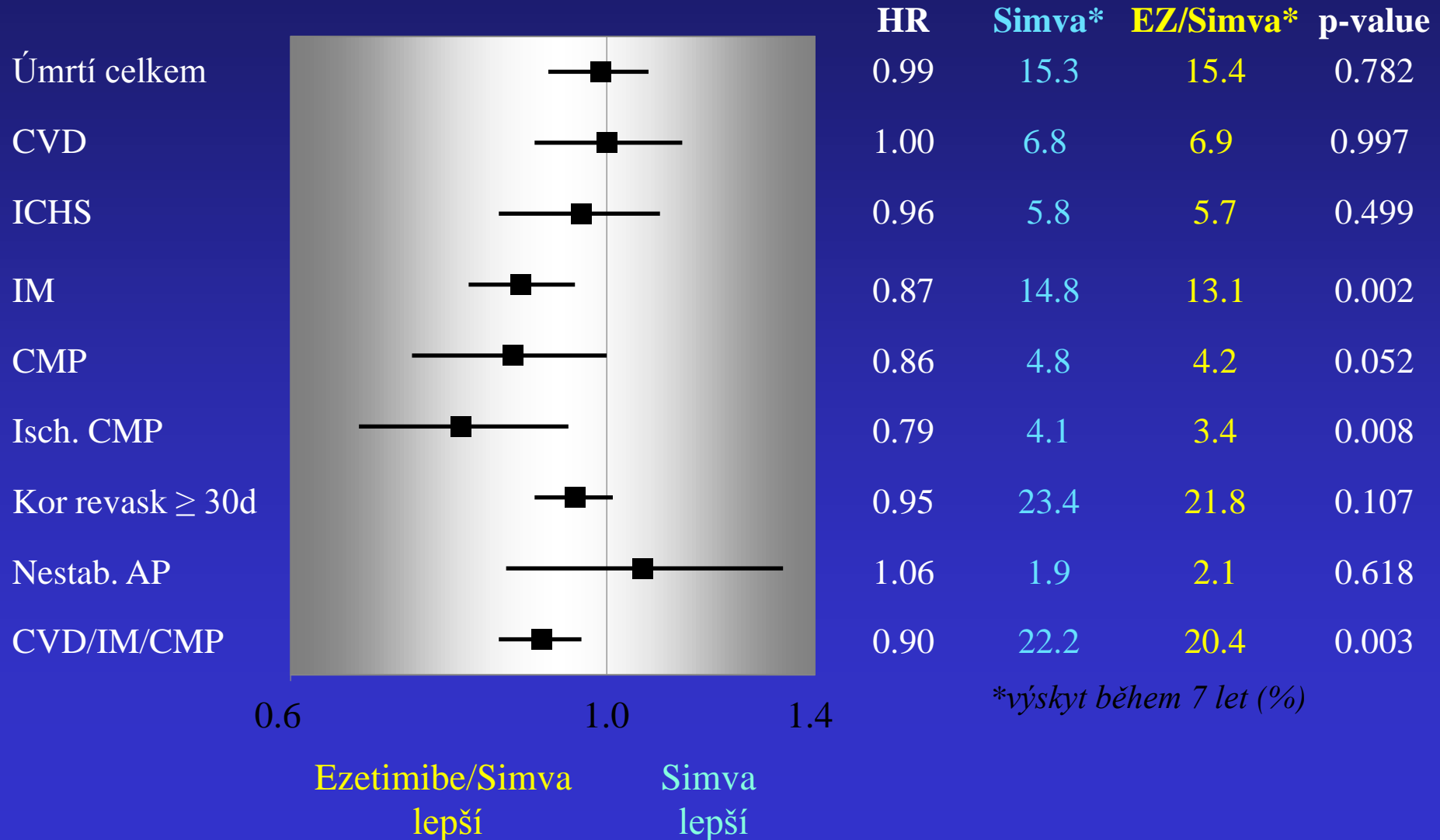


Primární cíl : redukce KV příhod

On Treatment



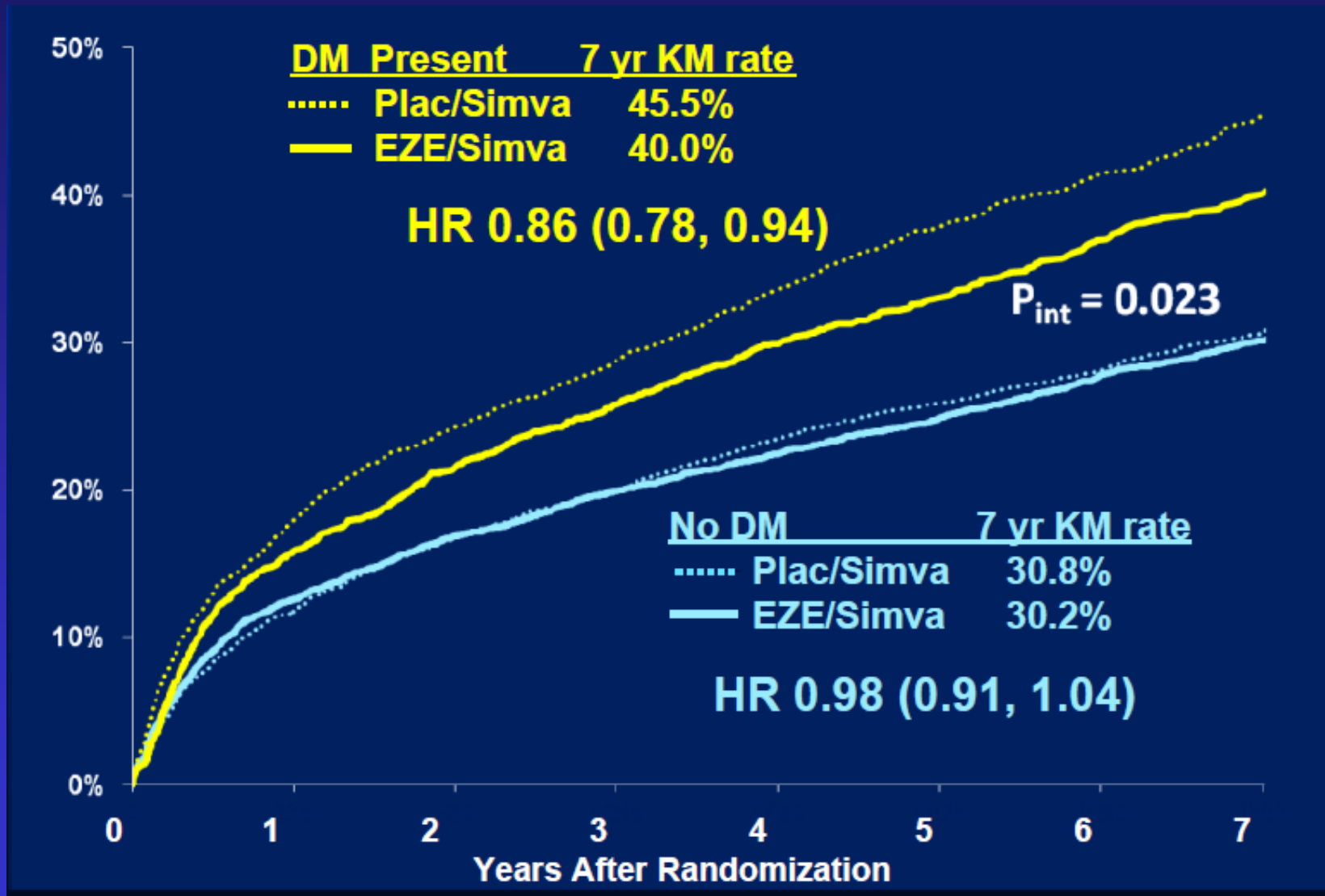
Individuální KV cíle



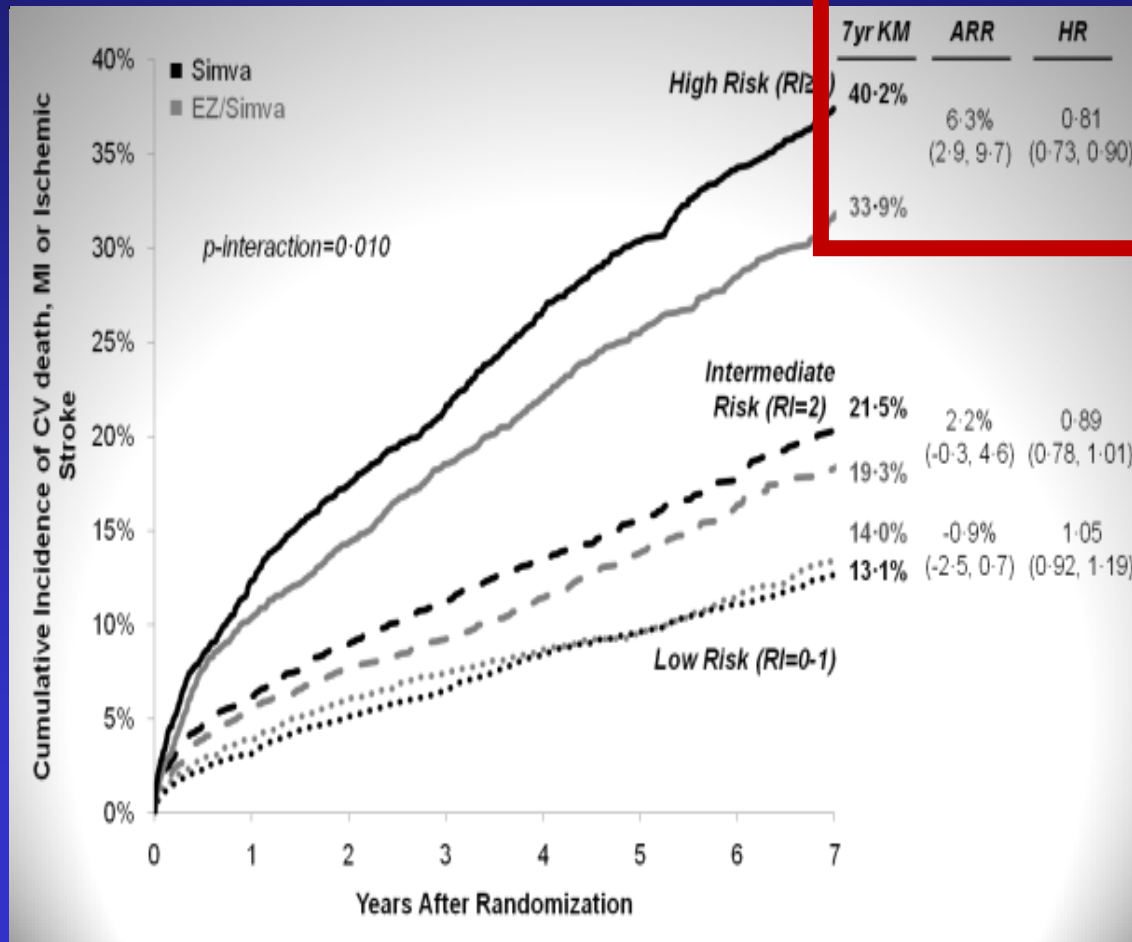
IMPROVE-IT: První klinická studie, která prokázala významný klinický benefit přidání nestatinového hypolipidemika (ezetimib) k terapii statinem

- ✔ **ANO:** snížení LDL-C pomocí ezetimibu snižuje riziko KV příhod
- ✔ **ANO:** čím níže, tím lépe
(LDL-C 1,4 vs 1,8 mmol/l po 1 roce)
- ✔ **ANO:** potvrzen bezpečnostní profil ezetimibu

Primární cíl - ITT



Efekt ezetimibu podle TIMI CHD risk score



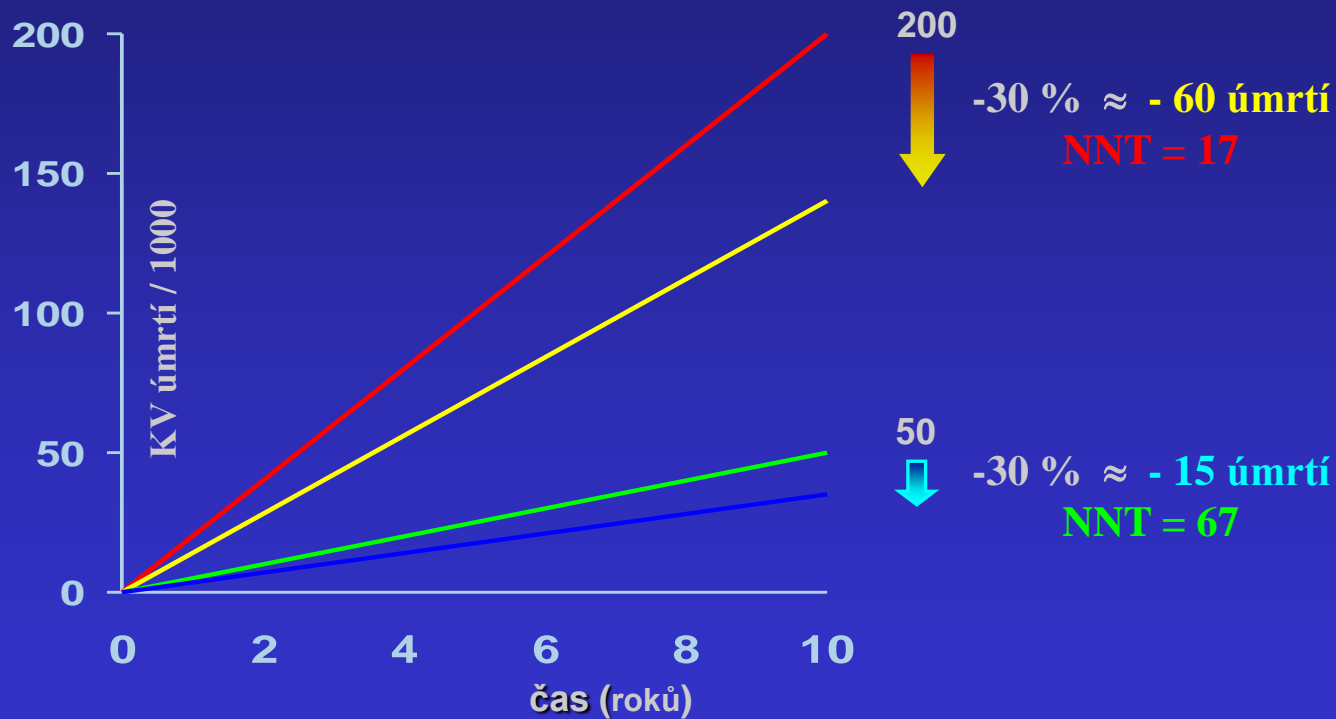
IMPROVE IT

NNT =
16

NNT =
45

Koho je účelné léčit ?

Léčba nejrizikovějších skupin je neúčinnější



Kde použít ezetimib – kombinaci statin/ezetimib

Aterogenní/diabetická dyslipidémie? → ANO

- ✓ primární léčebný cíl je LDL cholesterol
- ✓ viz výsledky u diabetické populace

Sekundární prevence KVO ? → ANO

- ✓ nutnost dosažení velmi nízkých hladin LDL cholesterolu, možná intol. vysokých dávek statinů



Kde použít ezetimib – kombinaci statin/ezetimib

Familiární hypercholesterolémie ? → ANO

- ✓ statiny často nejsme schopni dosáhnout cílových hodnot

Renální insuficience ? → ANO

- ✓ dobrá tolerance, možnost využít i při GF < 30ml/min/1,73 m²

Statinová intolerance ? → ANO

- ✓ v monoterapii ale nelze očekávat tak výrazný hypolipidemický efekt



Ezetimib + statin (kterýkoliv?)

	Inegy® 10 mg/10, 20 mg (MSD)³	Zoletorv® 10 mg/20, 40 mg (MSD)⁴
Složení	Ezetimib 10 mg + simvastatin 10, 20 mg	Ezetimib 10 mg + atorvastatin 20, 40 mg
Indikace	<ul style="list-style-type: none">• Prevence KV příhod• Hypercholesterolemie• Homozygotní familiární hypercholesterolemie^a	<ul style="list-style-type: none">• Prevence KV příhod• Hypercholesterolemie• Homozygotní familiární hypercholesterolemie^a



Souhrn

Výhody kombinační léčby

- zvýšení účinnosti
 - součet účinku
 - komplementární účinky
- nižší dávky
 - méně nežádoucích účinků

Nevýhody kombinační léčby

- méně důkazů
- nejsou ověřeny všechny dávky, možné kombinace

Souhrn

Výhody fixních kombinací

- všechny výhody kombinace jako takové
- snížení počtu tablet
 - lepší compliance

Nevýhody fixních kombinací

- nemožnost přesné titrace
- jaká látka způsobuje n.ú. ???
- nevstřícné limitace
 - nutno začít volnou kombinací ???

Děkujeme za pozornost

