

NOVINKY V LÉČBĚ DYSLIPIDEMIÍ

Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie
3. interní klinika 1. LF UK a VFN

Praha

České kardiologické dny, 21. listopadu 2017

Co od léčby DLP opravdu očekáváme ?

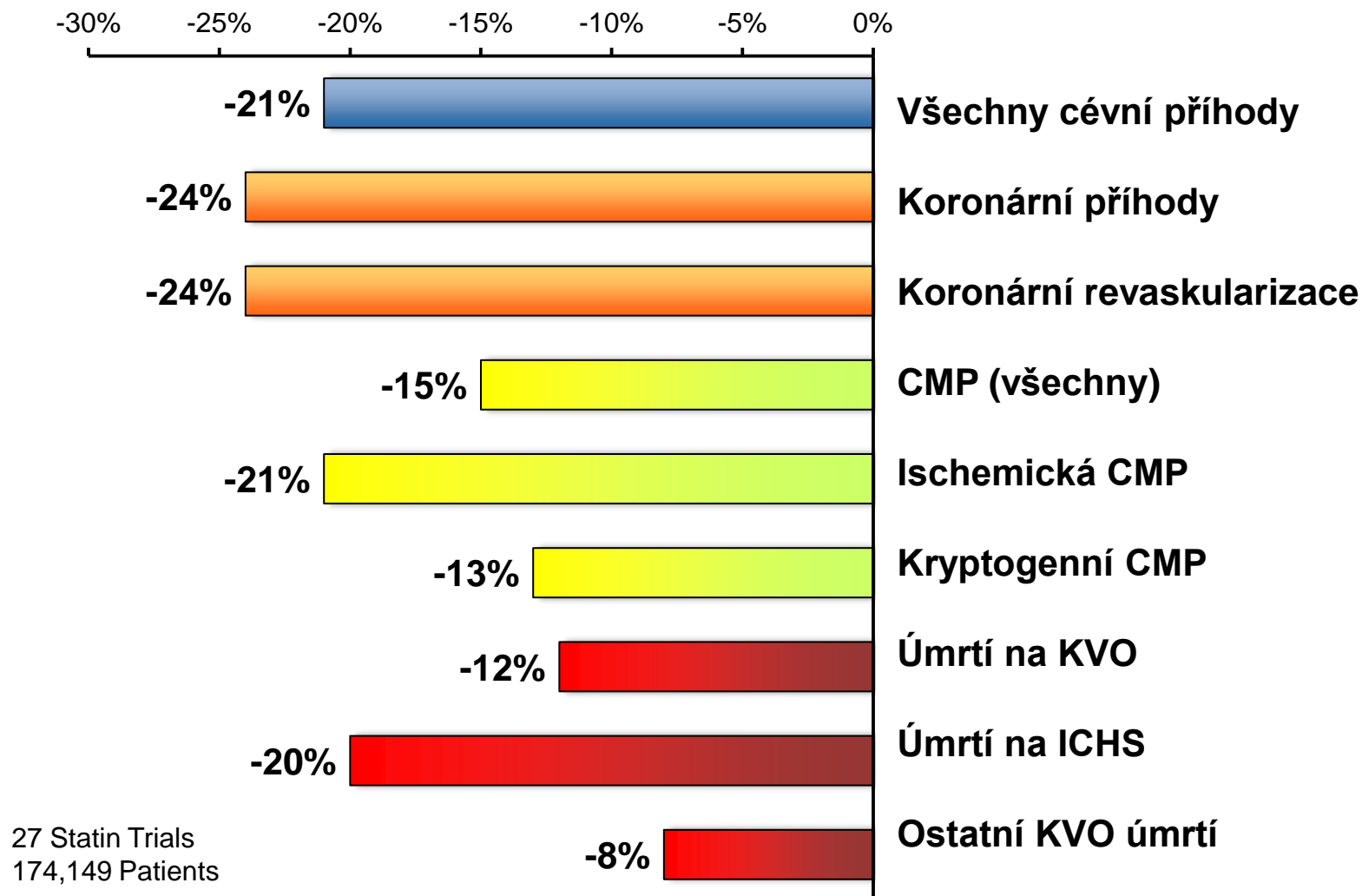
- Snížení hladiny LDL-C
- Zvýšení hladiny HDL-C
- Pokles koncentrace T-C
- Snížení koncentrace TG
- Dosažení cílové hodnoty LDL-C
- Dosažení cílové hodnoty apoB
- Dosažení cílové hodnoty non-HDL-C
- Dosažení všech cílových hodnot

Co od léčby DLP opravdu očekáváme ?

Snížení rizika KV příhod a úmrtí

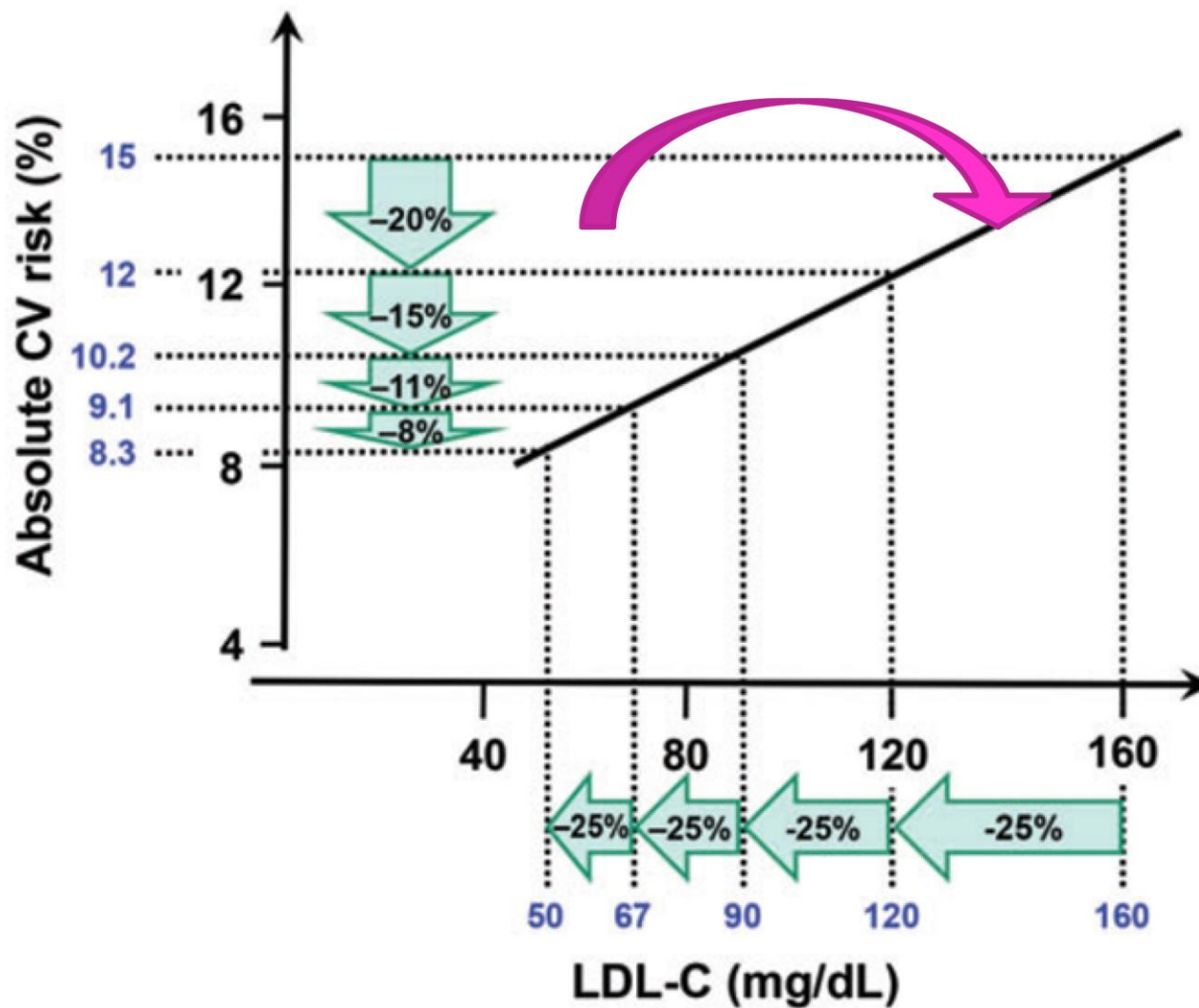
Každé snížení LDL-c o 1 mmol/l znamená...

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

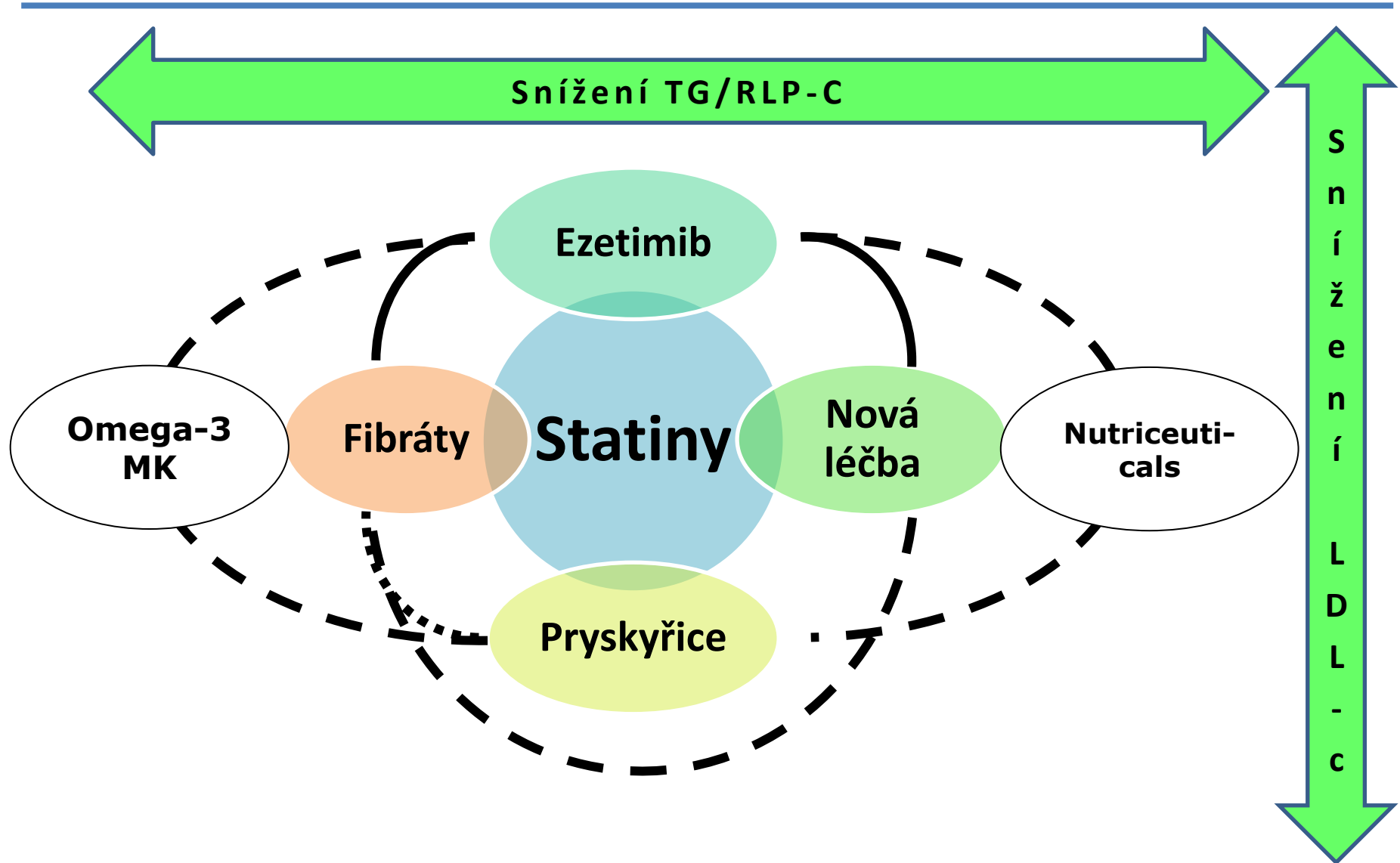


Každé snížení LDL-c o 1 mmol/l znamená...

Ale pokles absolutního rizika KV příhody se zmenšuje s klesající hladinou LDL-c



Co je hypolipidemická léčba v roce 2017?



Důraz na dosahování cílových hodnot a titraci dávky statinu (post-hoc data studie EMPATHY)

Titrace terapie k LDL-c < 1,8mmol/l, Japonsko, 5144 pacientů s DM2 a retinopatií, sledování 37 +/-13 měsíců

0.10 ↓ Patients who reached LDL-C target range (average)

0.10 ↓ Patients who reached LDL-C target range (at last visit)

Statiny v novém kabátě: fixní kombinace

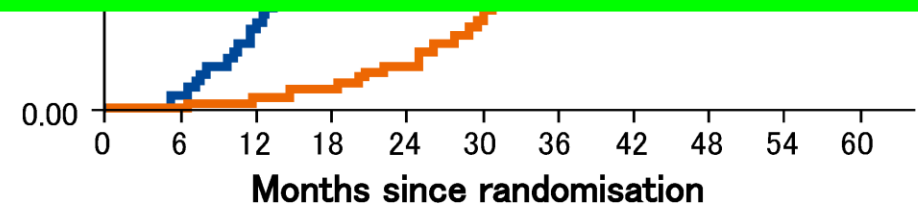
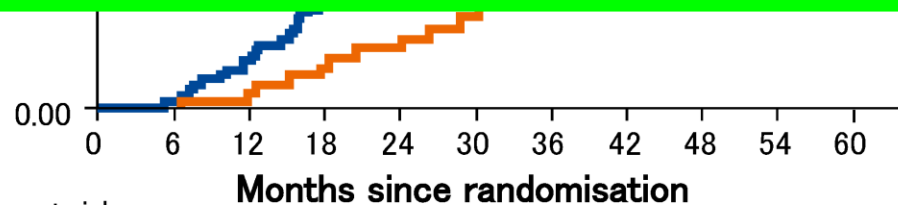
Simvastatin + ezetimib

Simvastatin + fenofibrát

Atorvastatin + ezetimib

Atorvastatin + amlodipin

Atorvastatin + amlodipin + perindopril (ASCOT kombo)



Number at risk

Standard	1206	1201	1180	1152	1057	795	677	492	269	122	23
Intensive	703	699	689	680	641	466	378	270	154	75	8

Standard	852	847	826	797	732	549	442	306	165	64	11
Intensive	988	984	974	966	916	678	558	384	223	106	15

Jak na hypercholesterolemii podle doporučení? Změna postavení ezetimibu a nově i PCSK9i

Prehledy a stanoviska

Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016

M. Vrablík¹, J. Piňha², V. Bláha³, R. Cífková⁴, T. Freiberger⁵, P. Kraml⁶, H. Rosolová⁷, V. Soška⁸, T. Štulc¹, Z. Urbanová⁹, H. Vaverková¹⁰

¹III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA; ²Interní klinika, FN Motol, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM v Praze, vedoucí MUDr. Jan Piňha, CSc.; ³III. interní gerontometabolická klinika LF UK a Fakultní nemocnice, Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.; ⁴Centrum kardiiovaskulární prevence 1. LF UK a FTNSP v Praze, vedoucí centra prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.; ⁵Centrum kardiiovaskulární a transplantální chirurgie Brno, ředitel doc. MUDr. Petr Němec, CSc., MBA, FETCS; ⁶II. Interní klinika 3. LF a FNKV v Praze, přednosta prof. MUDr. Michal Kršek CSc.; ⁷II. interní klinika Fakultní nemocnice v Plzni a Karlovy Univerzity – Lékařské fakulty v Plzni, přednosta prof. MUDr. Jan Filipovský, CSc.; ⁸Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, přednosta prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., II. interní klinika lékařské fakulty MU Brno, přednosta prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.; ⁹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN v Praze, přednosta doc. MUDr. Tomáš Honzák, PhD.; ¹⁰III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická lékařské fakulty UP a FN Olomouc, přednosta prof. MUDr. Josef Zadražil, CSc.

Úvod

V srpnu 2016 byla publikována nová verze doporučených postupů k diagnostice a léčbě dyslipidemií autorů zastupujících Evropskou kardiologickou společnost (ESC) a Evropskou společnost pro aterosklerózu (EAS) (1). Jedná se o komplexní a rozsáhlý materiál, pozměněný pouze v některých bodech oproti předchozí verzi a to na základě nových poznatků v této oblasti.

Výbor České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) zpracoval následující stanovisko jako souhrn nejdůležitějších a významných změn, které uvedeny dokument odlišují od předcházejících EAS/ESC guidelineů z roku 2011 a od Stanoviska ČSAT k těmto doporučeným postupům publikovaného v roce 2013 (2). Výbor ČSAT považuje doporučení ESC/EAS 2016 pro management dyslipidemií za vhodná i pro zdravotní péči v České republice.

Stanovisko ČSAT komentuje vybraná doporučení, která jsou dle našeho názoru nejdůležitější pro klinickou praxi, případně doporučení kontroverznější povahy. Stanovisko jistě nenahrazuje komentovaná doporučení a zájemcům o detailní znění doporučujeme k prostudování původní a kompletní text. Při srovnání současného a předchozího

stanoviska ČSAT z roku 2013 zůstávají obecná pravidla hodnocení důkazů pro doporučení jednotlivých intervencí i použité formulace, které z nich vyplývají (je doporučeno, má být zváženo, může být za určitých okolností zváženo, není doporučeno); současné Stanovisko však komentuje důležité změny, zahrnující i tabulkové shrnutí novinek.

Stanovení kardiiovaskulárního rizika

Nová doporučení zpřesňují hodnocení stavů spojených s velmi vysokým cévním rizikem na základě zobrazovacích metod. Doporučení explicitně uvádějí, že za ekvivalent velmi vysokého rizika považujeme jednoznačný nálezk aterosklerotického plátu v koronárních či karotických tepnách a nikoli prosté rozšíření tloušťky intimomediálního komplexu. Nemocní s diabetem bez dalších rizikových faktorů jsou klasifikováni jako vysoce rizikovi, zatímco mladí diabetici 1. typu bez známek orgánového postižení mohou mít riziko středně zvýšené nebo dokonce nízké. Diabetici s orgánovým poškozením nebo s dalším hlavním rizikovým faktorem (kouření, významná hypercholesterolemie nebo arteriální hypertenze) zůstávají nadále v kategorii

velmi vysokého rizika. Doporučení jednoznačně uvádějí, že osoby s celkovým cholesterolem nad 8 mmol/l nebo zvýšením krevního tlaku nad 180/110 mm Hg patří do kategorie vysokého kardiiovaskulárního (KV) rizika i v případě, že nemají žádný další rizikový faktor.

Mezi faktory zvyšující vypočtené KV riziko se nově dostává zejména fibrilace síní, hypertrofie levé komory srdeční, infekce virem HIV a její léčba a závažné psychiatrické komorbidity (rámeček 5 originálního dokumentu).

Kontroverzí částí nových doporučení je role HDL-cholesterolu (HDL-c) při určování KV rizika, která přes současně poznamky nebyla v poslední verzi přehodnocena. Zatímco lze souhlasit s faktem, že nízká hladina HDL-c významně zvyšuje KV riziko, protektivní roli vysokých hladin HDL-c (> 1,8 mmol/l) nepodporují nálezy z posledních epidemiologických, genetikých ani intervenčních studií. Proto autoři tohoto Stanoviska doporučují nadále používat verzi tabulky SCORE s celkovým cholesterolem konstruované pro českou populaci a nikoli tabulky z evropských doporučení (tabulka 7 originálního dokumentu).

Recommendation

Prescribe the highest tolerated dose

In the case of intolerance or these

If the goal is not achieved

If the goal is not achieved

In patients with high LDL-C despite treatment with a statin, ezetimibe, or a PCSK9 inhibitor may be considered

at the highest tolerated dose or highest

with a bile acid sequestrant,

with a cholesterol

with a bile acid

high LDL-C despite treatment with a statin, ezetimibe, or a PCSK9 inhibitor may

1. Statin

2. Ezetimib

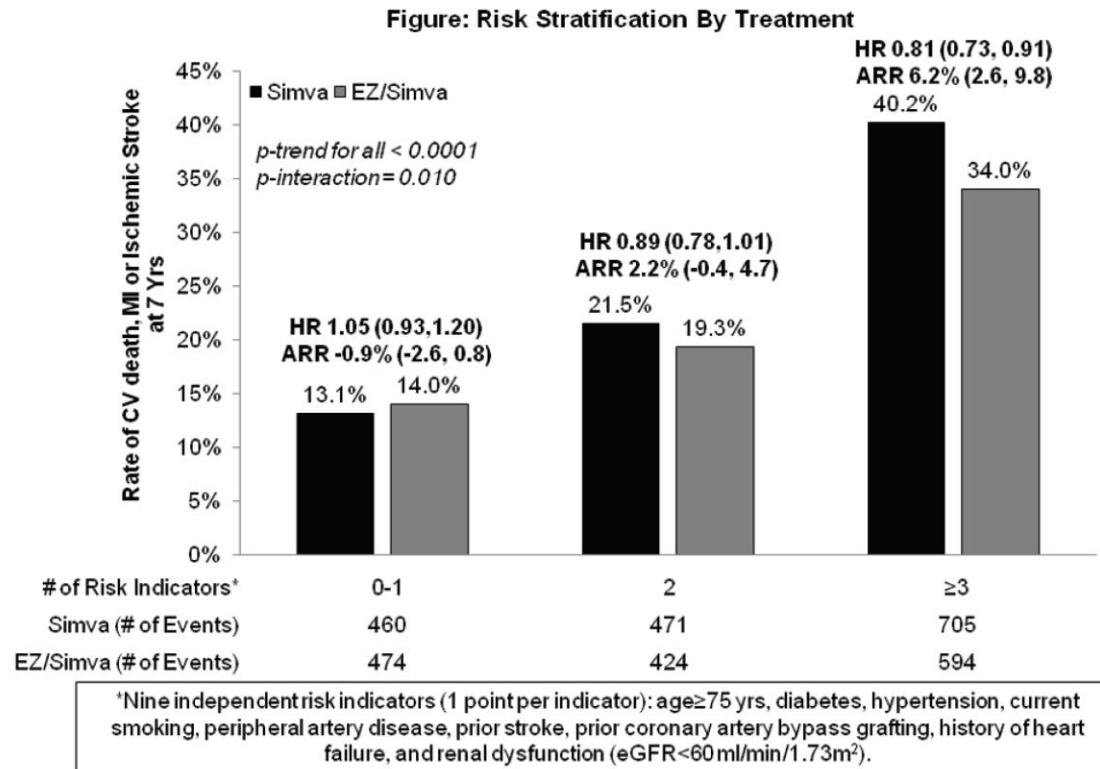
3. Pryskyřice

4. PCSK9i

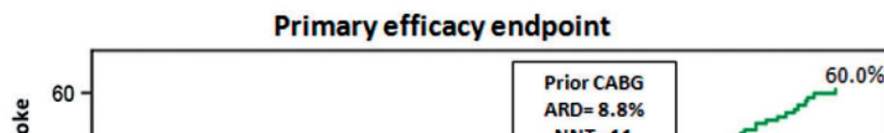
IMPROVE-IT: statin + ezetimib = nižší LDL-c = nižší KV riziko

Největší profit u nejrizikovějších = > 3 indikátory rizika

Věk > 75, diabetes, hypertenze, kouření, PAD, anamnéza CMP, anamnéza CABG, srdeční selhání, aGFR < 60ml/min/1,73m²



Vliv terapie statin + ezetimib na výskyt KV příhod ve studii IMPROVE-IT u pacientů po CABG



Pro koho ezetimib? Pro (velmi) vysoce rizikové, kteří...

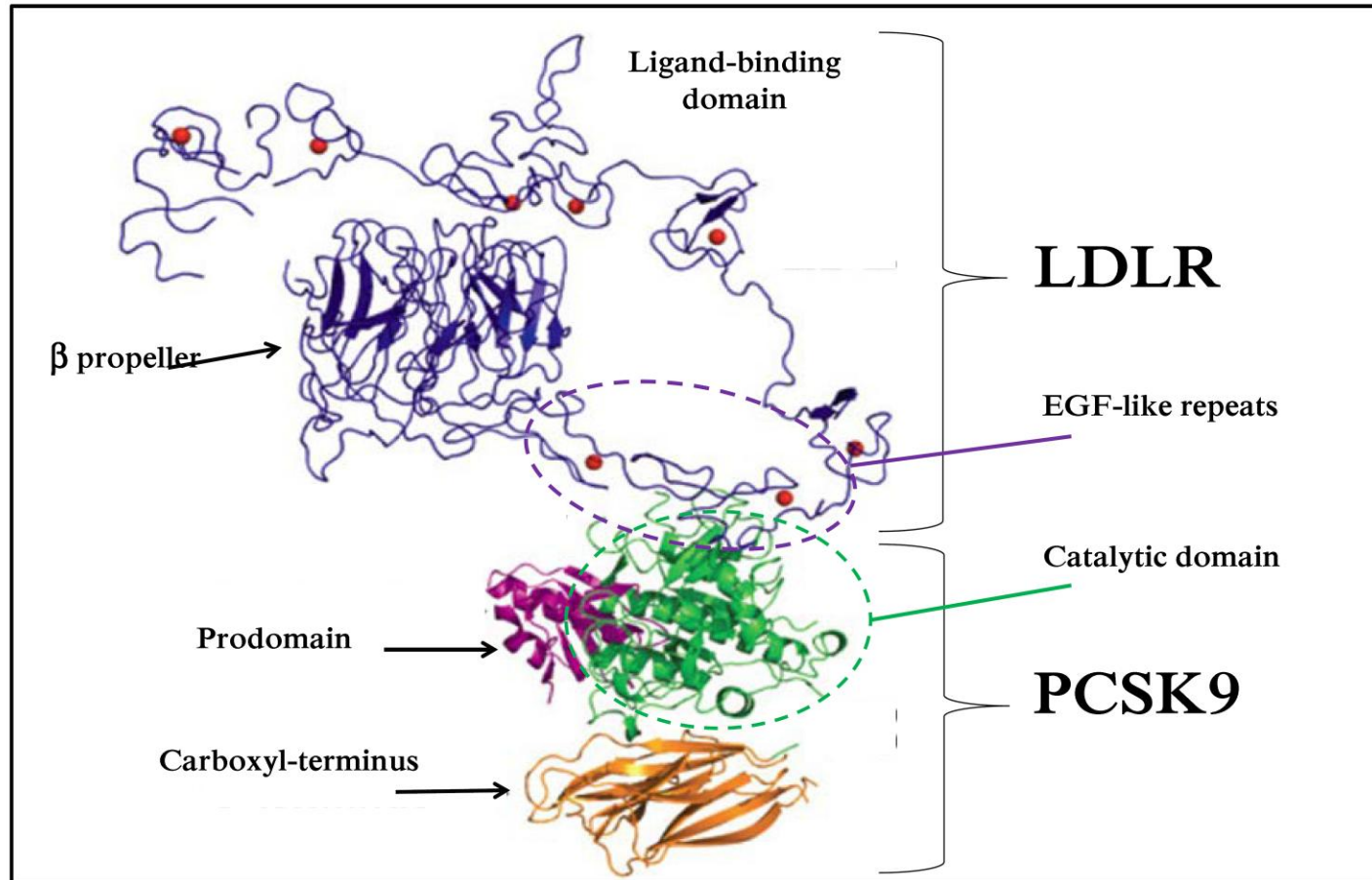
- nejsou v cíli s maximální dávkou statinu
- nemohou/nechtějí (?) užívat maximální/potřebnou dávku statinu
- mají sitosterolemii
- potřebují kombinaci s mimostatinovými hypolipidemiky (fenofibrát, pryskyřice, nutraceuticals...)
- mají dostat novou léčbu PCSK9 inhibitory

Prior CABG, simvastain/ezetimibe	842	636	587	515	457	287	203	108
No prior CABG, simvastain/placebo	8229	6837	6284	5875	5357	3948	3108	1765
No prior CABG, simvastain/ezetimibe	8221	6735	6214	5860	5382	3997	3098	1798
	0	1	2	3	4	5	6	7
	Time (year) post-randomization							



**Co je ale v terapii DLP
opravdu nového?**

A takhle proprotein-konvertáza subtilisin kexin 9 vypadá ...



Mohou to všechno vyřešit PCSK9 inhibitory?

- **Evolocumab**

- FOURIER

- 27654 pacientů/5let
- 40-85 let
- Sekundární prevence
- LDL 1,8
- Ukončení: 10/2017

- **Alirocumab**

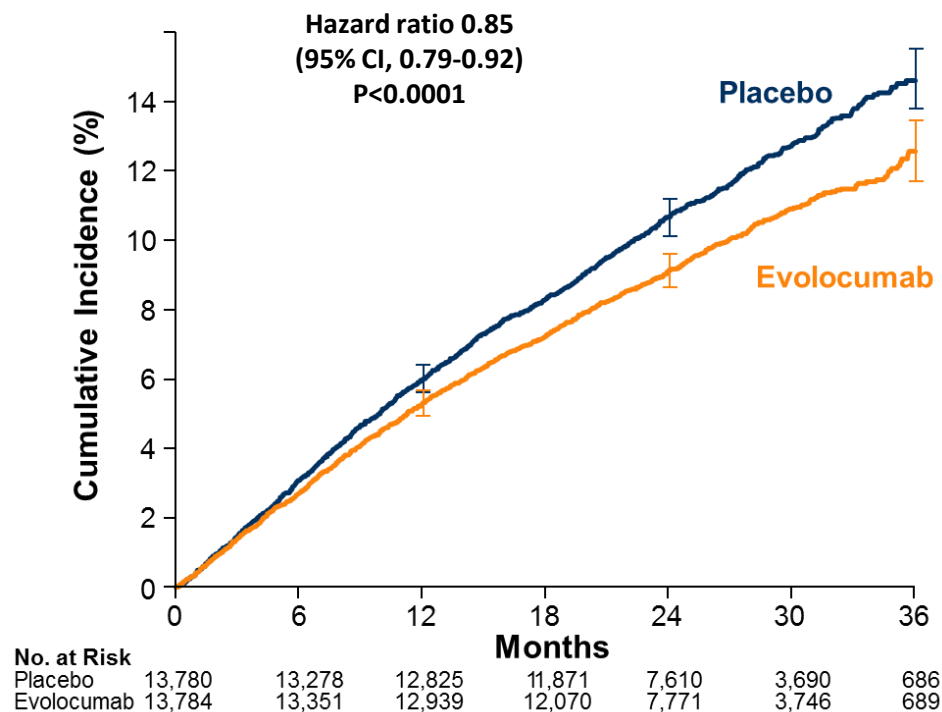
- ODYSSEY Outcomes

- 18000 pacientů/5 let (+2roky FU)
- Nad 40 let
- Po AKS
- LDL > 1,8 mmol/l
- Ukončení: 12/2017

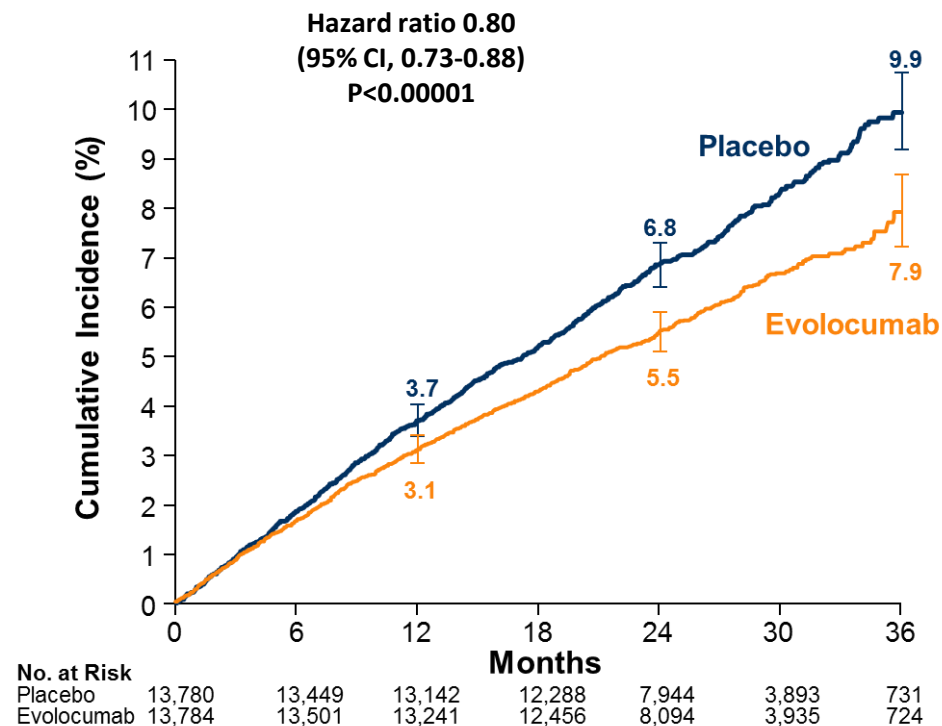
1. listopadu 2016 výzkumný program s bococizumabem s více než 28 000 nemocnými zastaven z rozhodnutí sponzora

Studie FOURIER: dosažení cíle na dosah, resp. cíl máme v hrsti

Primární cíl



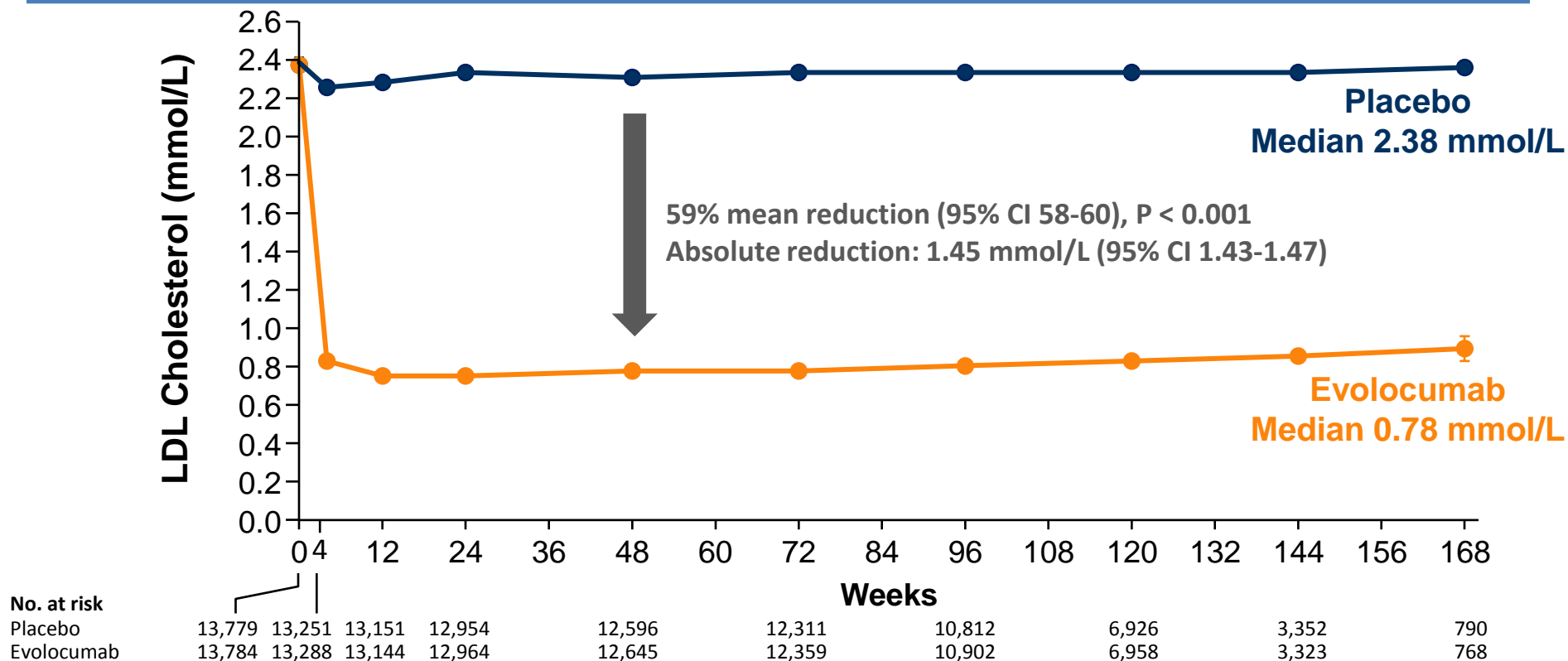
Sekundární cíl



CV = Cardiovascular; MI = Myocardial infarction; HR = Hazard ratio

Sabatine MS, et al. *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

(Zřejmě) Všichni pacienti léčení evolocumabem byli v cílové hodnotě LDL-c < 1,8 mmol/l

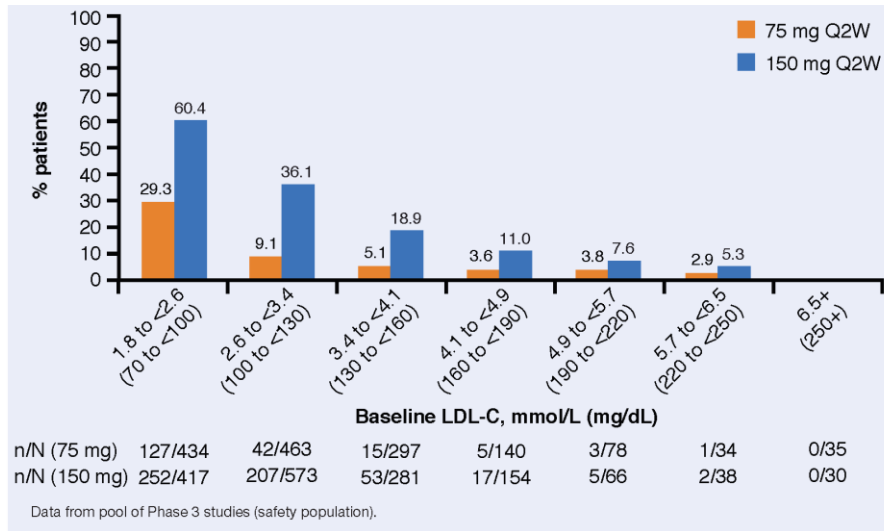


LDL-C was significantly reduced in the evolocumab group (median: 0.78 mmol/L) including 42% who achieved levels ≤ 0.65 mmol/L vs < 0.1% in the placebo group

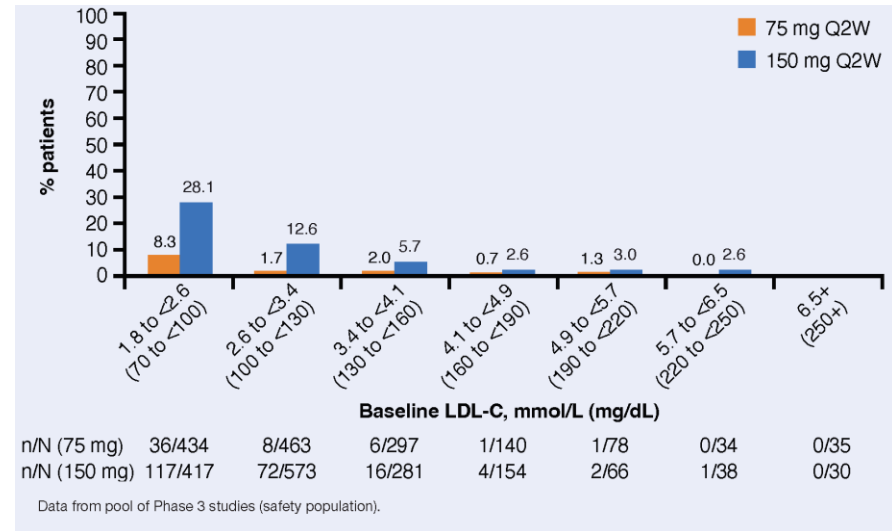


Alirocumab: dosažení hladin LDL-C < 0.65 a < 0.39 mmol/l

% pacientů s LDL-C < 0.65 mmol/L podle vstupní koncentrace LDL-C a dávky alicumabu



% pacientů s LDL-C < 0.39 mmol/L podle vstupní koncentrace LDL-C a dávky alicumabu



Robinson J at al. Poster presented at the European Society of Cardiology Congress, 27–31 August 2016, Rome, Italy

Alirocumab: dosažení hladin LDL-C < 0.65 a < 0.39 mmol/l

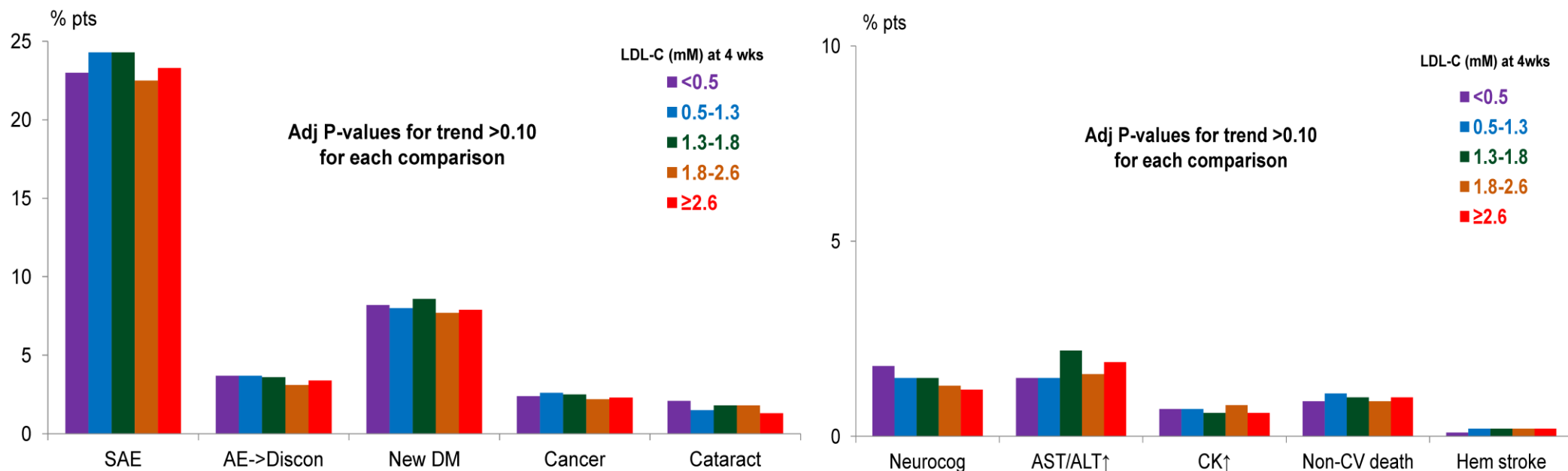
	Pooled control (n=1894)	Overall alirocumab (n=3340)	LDL-C ≥0.65 mmol/L [†] (n=2501)	LDL-C <0.65 mmol/L [‡] (n=839)	LDL-C <0.39 mmol/L [‡] (n=314)
Any TEAE, % (n)	77.1 (1461)	77.8 (2599)	76.6 (1917)	72.7 (610)	71.7 (225)
SAE, % (n)	15.4 (291)	16.0 (534)	15.4 (386)	15.4 (129)	13.1 (41)
Death, % (n)	1.2 (22)	0.7 (22)	0.7 (18)	0.5 (4)	0.3 (1)
TEAE leading to treatment discontinuation, % (n)	7.2 (137)	6.9 (232)	7.9 (197)	4.2 (35)	5.4 (17)
Values below are events per 100 patient-years[§] (n)					
Neurological events (SMQ)	3.1 (71)	3.1 (134)	3.4 (105)	1.9 (20)	2.3 (9)
Neurocognitive disorders (CMQ)	0.7 (17)	0.7 (32)	0.8 (26)	0.5 (5)	0.3 (1)
Musculoskeletal (CMQ)	15.6 (328)	14.1 (559)	14.6 (413)	12.1 (116)	12.9 (45)
Ophthalmological TEAEs (SMQ)	1.1 (25)	1.4 (64)	1.5 (47)	1.2 (13)	1.3 (5)
Hepatic disorders (SMQ)	1.9 (45)	2.2 (95)	2.4 (75)	1.6 (17)	1.8 (7)
Cataracts (CMQ)	0.9 (21)	1.0 (43)	0.6 (19)	2.0 (21)	2.3 (9)
Patients with diabetes at baseline	n=559	n=998	n=688	n=310	n=129
Diabetes mellitus or diabetic complications (CMQ)	8.7 (58)	8.5 (106)	7.7 (62)	10.1 (37)	9.9 (15)
Patients without diabetes at baseline	n=1335	n=2342	n=1813	n=529	n=185
Diabetes mellitus or diabetic complications (CMQ)	2.0 (33)	1.5 (46)	1.4 (32)	1.8 (12)	1.8 (4)

Celkem byl výskyt NÚ u pacientů s LDL-C <0.65 vs s LDL-C ≥0.65 mmol/L SROVNATELÝ, včetně neurologických a neurokognitivních příhod.

Větší výskyt katarakty mezi těmi co (v aliro i pbo větvi) měli LDL-C <0.65 vs ≥0.65 mmol/L neumíme vysvětlit, ale nesouvisí s podáváním PCSK9i.

(Nejen) v roce 2017 můžeme čekat, že pacienti budou mít velmi nízké hladiny LDL-C

Výsledky analýzy studie FOURIER (2669 pac s LDL < 0,5mmol/l při evolocumabu)

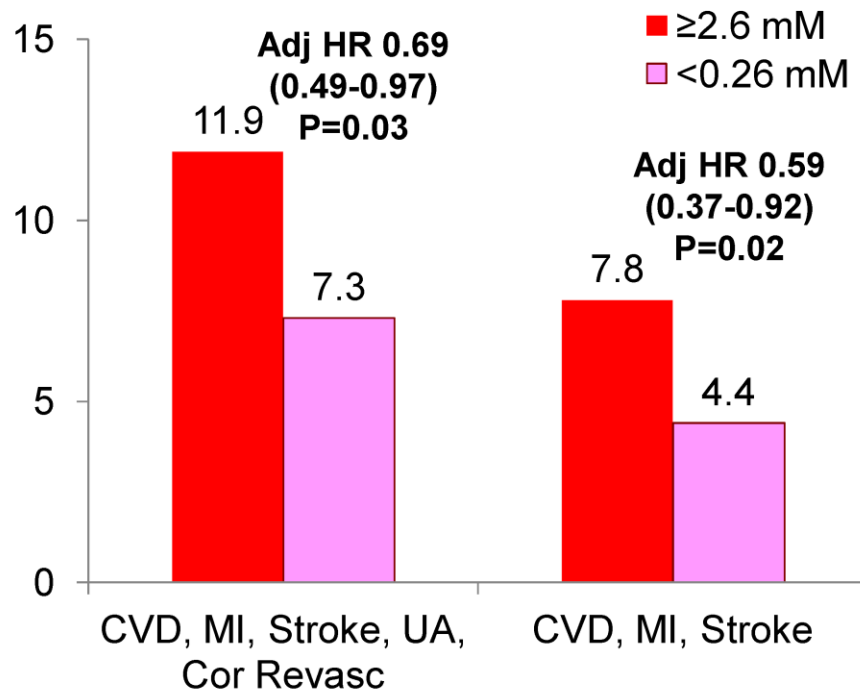


(Nejen) v roce 2017 můžeme čekat, že pacienti budou mít velmi nízké hladiny LDL-C

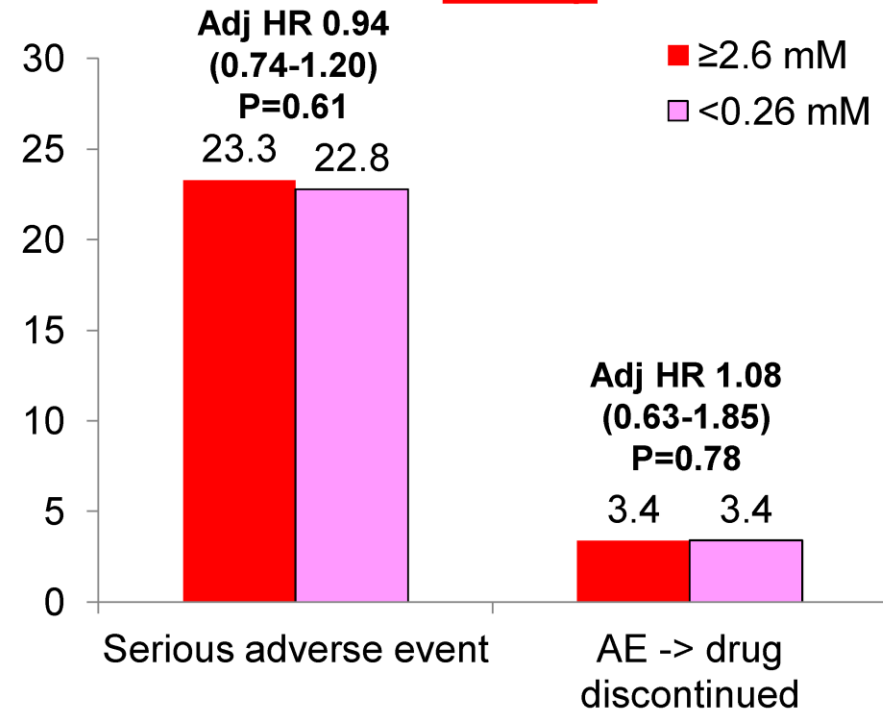
Výsledky analýzy studie FOURIER (501 pac s LDL < 0,25 mmol/l při evolocumabu)

N=504: Median [IQR] LDL-C 0.18 [0.13-0.23] mM = 7 [5-9] mg/dL

Cardiovascular Efficacy



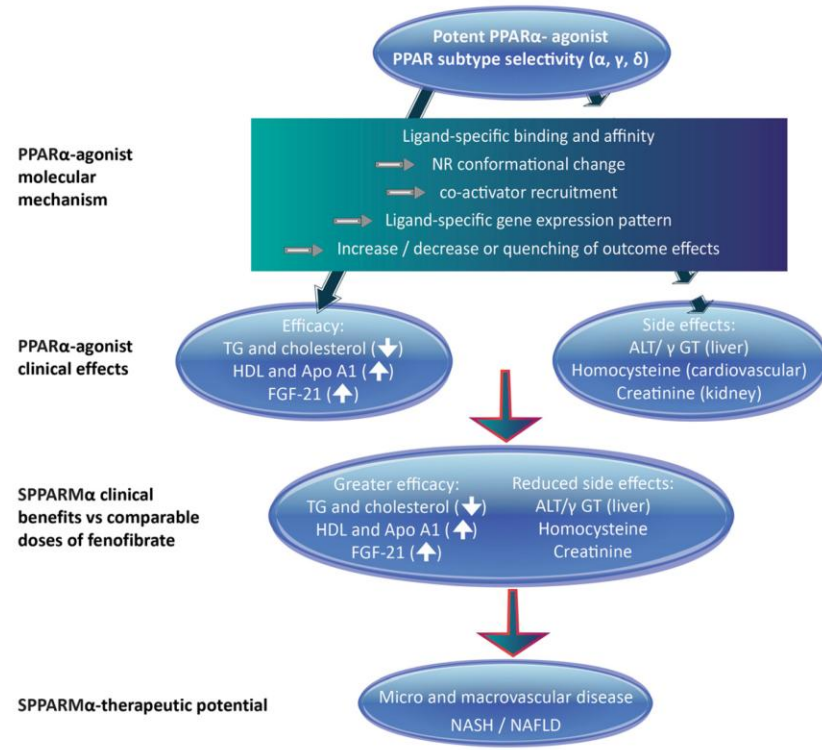
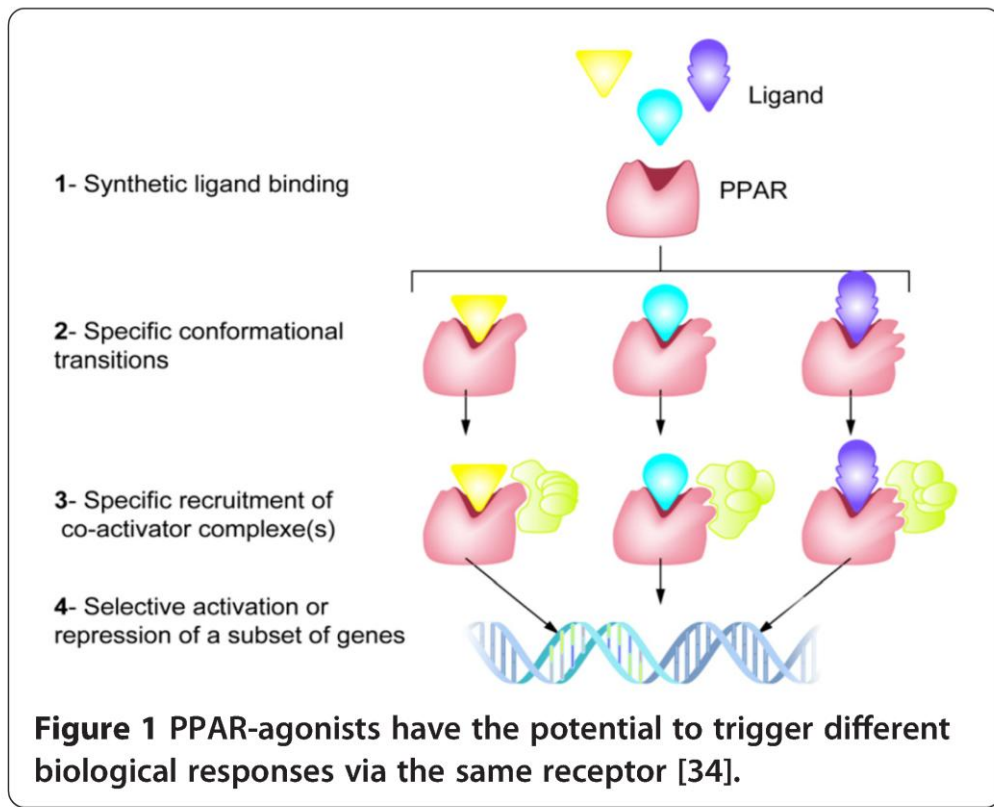
Safety



© An Academic Research Organization of

Agonizace PPAR

Selective PPAR modulators (SPPARMs)



Pemafibrát (K-877) 0,2mg 2x denně v pilotní studii

54 pacientů léčených statinem, TG 3, 0mmol, LDL- c 2,2 mmol/l



PR Newswire
A UBM plc company

News Solutions Resources

Search

News in Focus Business & Money Science & Tech Health & Living Policy & Public Interest People & Culture

Landmark Trial Entitled "PROMINENT" To Explore The Prevention Of Heart Disease In Diabetic Patients With High Triglycerides And Low HDL-C

Trial will evaluate if lowering triglycerides and increasing functional HDL with Kowa's potent selective peroxisome proliferator activator receptor-alpha (PPAR-alpha) modulator, K-877 (pemafibrate) can reduce the elevated risk of cardiovascular disease in high-risk diabetic patients who are already taking statins

Jan 12, 2016, 09:00 ET from [Kowa Research Institute, Inc.](#)

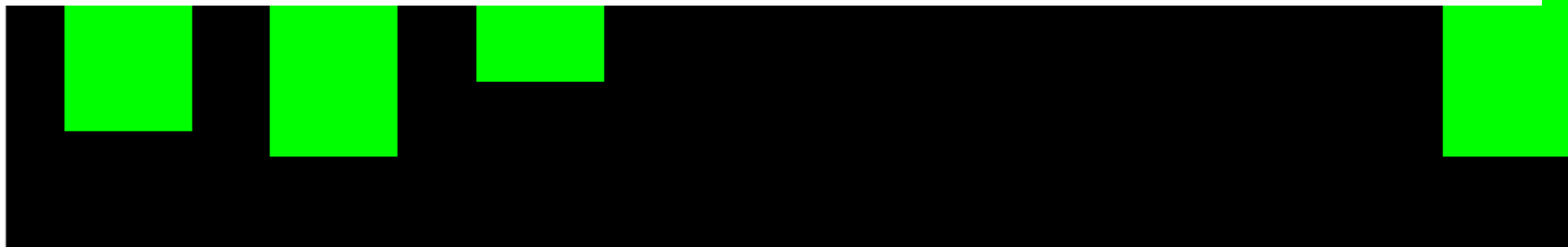
+40%

+20%

0%

-20%

-40%



Inhibitory CETP

Cetrapib	Dalcetrapib	Anacetrapib	Evacetrapib
Název studie	Dal- OUTCOMES	REVEAL	ACCELERATE
Výrobce	ROCHE	MSD	Elli-Lilly
Dávka (mg/d)	600	100	130
Populace	ICHS + recentní AKS	ICHS/ ekvivalent	ICHS + AKS/↑ riziko
Počet	15 600	30 000	11 000
Plán ukončení	5/2013	1/2017	9/12-6/2016

Inhibitory CETP

Cetrapib	Anacetrapib
Název studie	REVEAL
Výrobce	MSD
Dávka (mg/d)	100
Populace	ICHS/ ekvivalent
Počet	30 000
Plán ukončení	1/2017

Inhibitory CETP

Anacetrapib ve studii REVEAL

vstupní lipidy při atorva : LDL-c 1,58, non-HDL-c 2,38, HDL-c 1,03 mmol/l

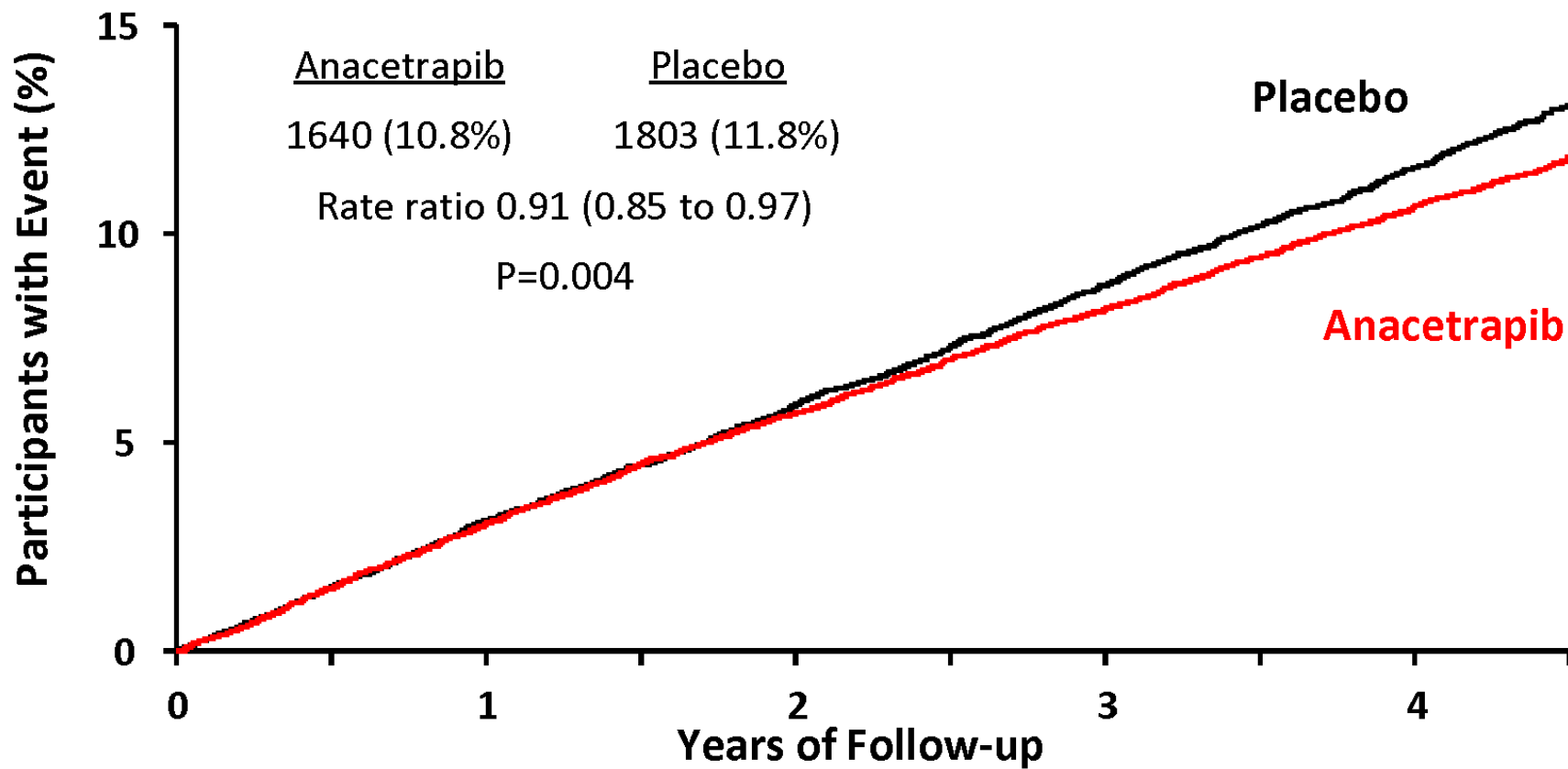
Measurement	Absolute difference		Proportional difference
	mg/dL	SI units	
HDL cholesterol	+43	+1.1 mmol/L	104%
Apolipoprotein AI	+42	+0.4 g/L	36%
LDL cholesterol			
- Direct (Genzyme)	-26	-0.7 mmol/L	-41%
- Beta-quantification*	-11	-0.3 mmol/L	-17%
Apolipoprotein B	-12	-0.1 g/L	-18%
Non-HDL cholesterol	-17	-0.4 mmol/L	-18%

* measured in a random subset of 2000 participants

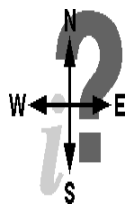
Inhibitory CETP

Anacetrapib ve studii REVEAL

vstupní lipidy při atorva : LDL-c 1,58, non-HDL-c 2,38, HDL-c 1,03 mmol/l



A stále jsme zvědaví...



terapie DLP?

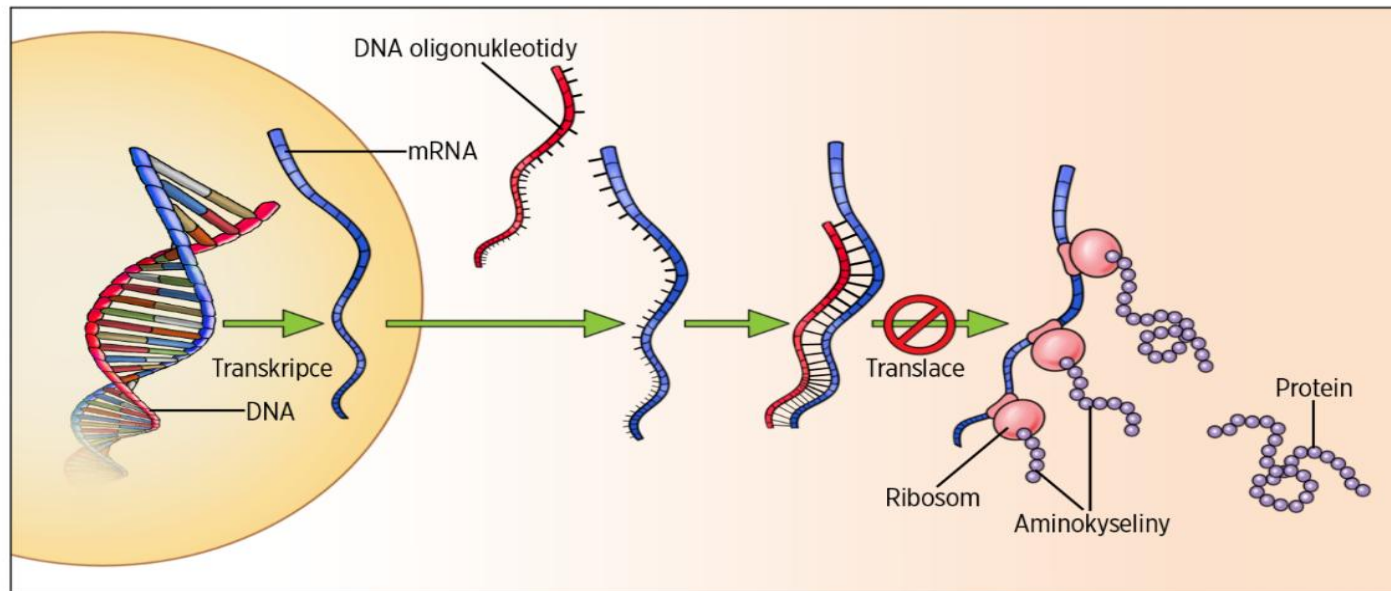


Lipoproteinová aferéza:
pro všechny...



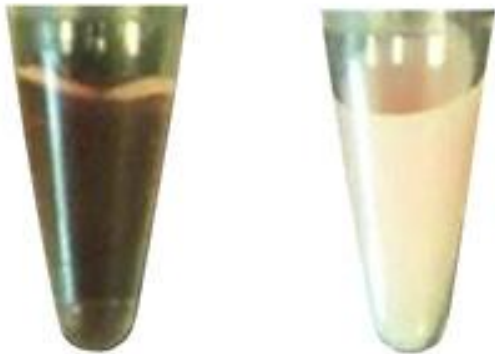
...kdo ji potřebují

Antisense molekuly: společnost ISIS...IONIS



CARDIOVASCULAR						
KYNAMRO®	ApoB-100	Genzyme				
ISIS-APOCIII _{Rx}	ApoC-III	-				
ISIS-FXII _{Rx}	Factor XI	-				
ISIS-CRP _{Rx}	CRP	-				
ISIS-APO(a) _{Rx}	Apo(a)	-				
ISIS-ANGPTL3 _{Rx}	ANGPTL3	-				
ISIS-FVII _{Rx}	Factor VII	-				

Těžké hypertriglycerdemie: familiární chylomikronemie



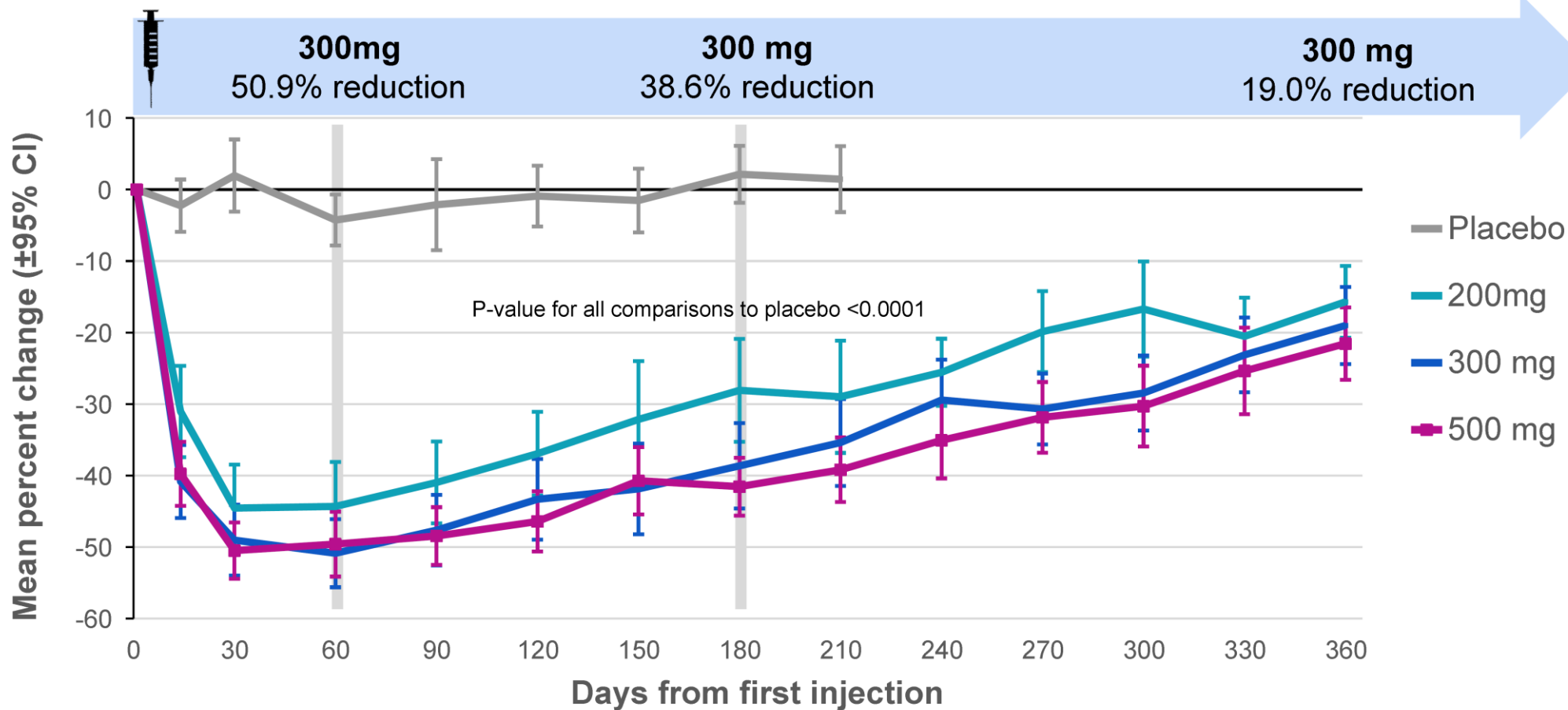
At left is a normal plasma sample, and at right is a plasma sample with a milky appearance (lipemia) due to chylomicronemia

- První genová terapie u člověka
 - GLYBERA
- MTP inhibice
 - Lomitapid
- Anti-sense terapie
 - Anti ApoB
 - Anti ANGPTL3
 - Anti apoCIII
- Inhibice DGAT

Některé ale také pro hoFH

...a možná budeme hladinu cholesterolu snižovat 1-2 injekcemi ročně

ORION 1, 497 pacientů, 1 nebo 2 aplikace inclisiranu s.c., sledování 360 dnů



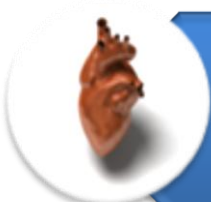
Co očekávat od léčby DLP v roce 2017 a dále?



Důraz na dosahování cílů: Statiny
časněji a vyšší dávky



Kombinace hypolipidemik včetně
fixních



Biologická hypolipidemická léčba



(Doufejme) mnohem více
pacientů s lepší prognózou

Chcete se dozvědět více?



Porádky
ČSAT
Česká společnost pro aterosklerózu

**21. kongres
o ateroskleróze**

NH Hotel
Olomouc, 7.-9. prosince 2017

REGISTRACE
www.gsymposion.cz
www.athero.cz

The cover features a vibrant, abstract background with swirling orange, red, and blue brushstrokes. In the center, a large white circle contains the text '21. kongres o ateroskleróze'. Below the circle, a detailed illustration of a Baroque church facade is visible.



2016 | 1

**Athero
Review**

ISSN (print) 2464-6555
ISSN (on-line) 2464-8343

ČSAT
Česká společnost pro aterosklerózu

SAT
Slovak Association of Atherosclerosis

WWW.ATHEROREVIEW.EU

The cover is a solid teal color. At the top left, a dark teal vertical bar contains the text '2016 | 1' and a large white number '1'. The title 'Athero Review' is written in large white letters. A circular graphic of white dots on a teal background is positioned in the lower right. Logos for ČSAT and SAT are at the bottom, along with the journal's ISSN and website.

www.athero.cz