



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

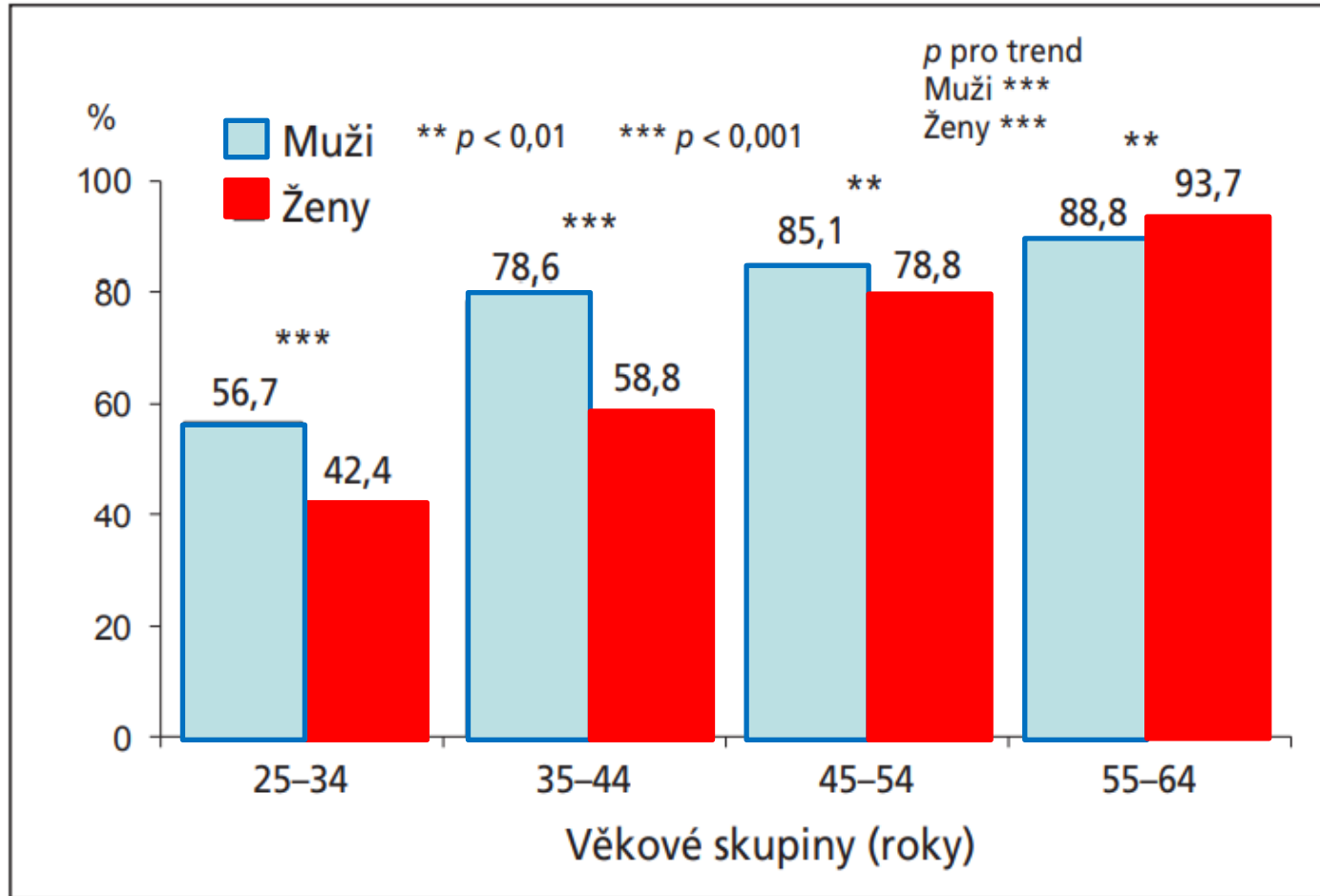
CO JE PŘÍČINOU TOHO, ŽE INHIBITORY PCSK9 NEVYUŽÍVÁME DOSTATEČNĚ V KLINICKÉ PRAXI - JAK ZLEPŠIT SITUACI ?

Aleš Linhart



**MOŽNÁ TO S TÍM LDL NEBUDE TAK
STRAŠNÉ**

Prevalence dyslipidemie v české populaci podle věkových skupin, 2015–2018



Dyslipidemie:

celkový cholesterol $\geq 5,0$ mmol/l

nebo

HDL-cholesterol $< 1,0$ mmol/l u mužů
nebo $< 1,2$ mmol/l u žen,

nebo

LDL-cholesterol $\geq 3,0$ mmol/l

nebo

triglyceridy $\geq 1,7$ mmol/l

nebo

užívání hypolipidemik.

Cífková R, Bruthans J, Wohlfahrt P, et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci v letech 2015–2018. Studie Czech post-MONICA. Cor Vasa 2020;62:6–15

Trendy v kontrole rizikových faktorů 1995–2017 – EUROASPIRE I - V

		EA I	EA II	EA III	EA IV	EA V	p pro trend
hypercholesterolemie	T-C $\geq$ 4,5 mmol/l	85,2	86,6	47,1	40,2	27,6	< 0,0001
	T-C $\geq$ 5 mmol/l	66,0	72,9	26,2	22,7	15,4	< 0,0001
	T-C $\geq$ 5,5 mmol/l	44,0	53,2	17,0	12,4	8,9	< 0,0001
	LDL-C $\geq$ 1,8 mmol/l	98,2	97,2	80,7	77,3	52,0	< 0,0001
	LDL-C $\geq$ 2,5 mmol/l	87,3	88,5	46,7	39,1	23,2	< 0,0001
	LDL-C $\geq$ 3 mmol/l	67,2	75,9	24,3	20,0	12,8	< 0,0001
nízký HDL-C	HDL-C < 1 ^{muži} nebo 1,2 ^{ženy} mmol/l	35,7	29,4	29,7	32,3	20,0	0,022
	HDL-C < 1 mmol/l	30,2	24,7	26,4	28,4	17,5	0,031
	HDL-C < 1 ^{muži} nebo 1,1 ^{ženy} mmol/l	32,3	27,2	26,8	31,3	18,2	0,031
hypertriglyceridemie	triglyceridy $\geq$ 1,7 mmol/l	49,8	38,8	43,0	41,0	35,3	0,19
	triglyceridy $\geq$ 2,0 mmol/l	36,1	29,4	27,7	27,8	23,9	0,14
	triglyceridy $\geq$ 2,3 mmol/l	27,5	20,1	22,3	19,4	15,7	0,13

Trendy v kontrole rizikových faktorů 1995–2017 – EUROASPIRE V

- **52% nemocných po IM nebo revaskularizaci nemá LDL v cílových hodnotách ani podle starých guidelines**
- **V EUROASPIRE V přitom 93% nemocných užívalo hypolipidemika (92,1% statiny)**

Mayer O. et al. Vnitř Lék 2018; 64(12): 1190–1199
Bruthans J et al. Cor Vasa 2019;61: e277–e283.

MOŽNÁ NEVÍME, JAKÝ LDL CHOLESTEROL NÁŠ NEMOCNÝ MÁ



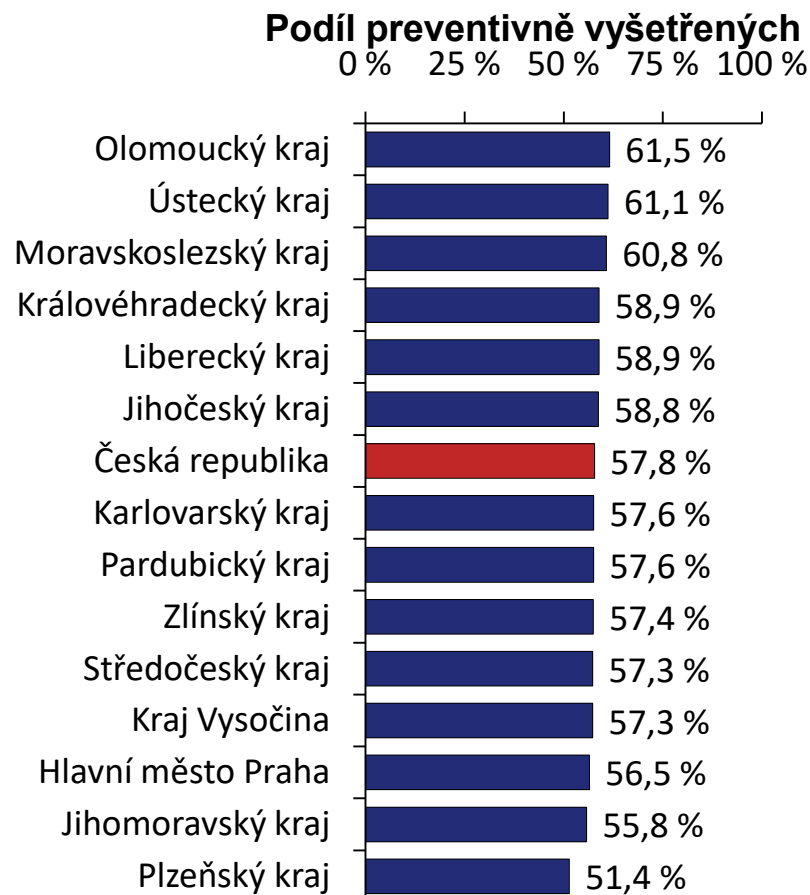
Preventivní prohlídky u praktického lékaře

Zdroj: NRHZS 2010–2022

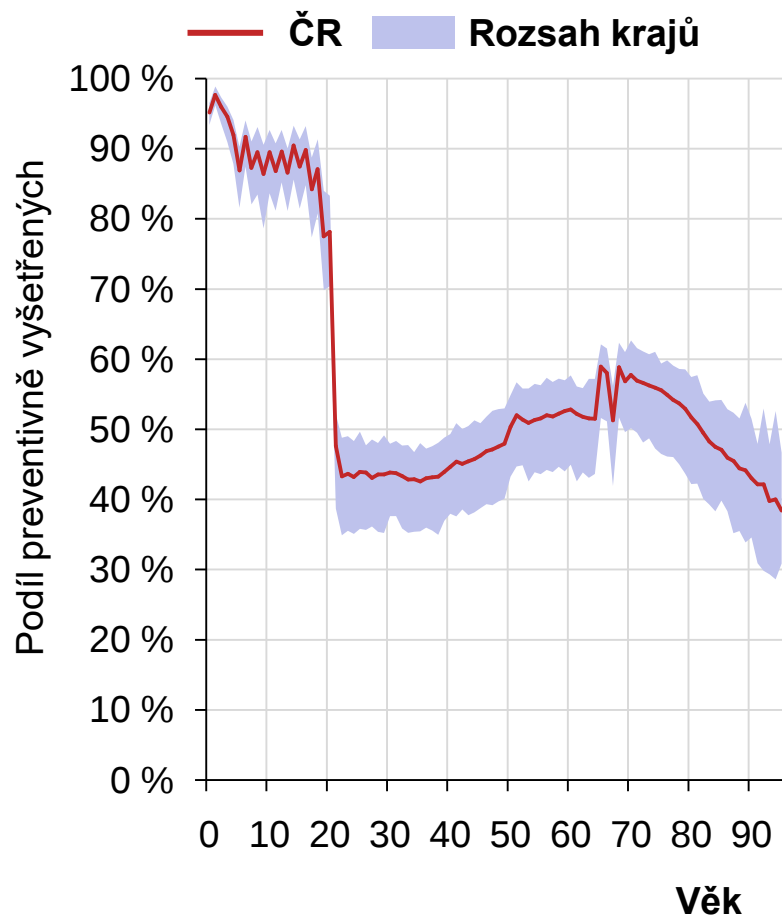
Definice: Osoby s vykázaným výkonem 01021, 01022, 02021, 02022, 02031 nebo 02032 u odbornosti 001 (všeobecné PL) a 002 (PL pro děti a dorost).

Preventivní prohlídky jsou hodnoceny v rámci dvouletého intervalu, jelikož osoba má nárok na všeobecnou preventivní prohlídku u praktického lékaře 1x za dva roky.

Podíl obyvatel jednotlivých krajů (2022), kteří v průběhu předchozích dvou let (2021/2022) absolvovali preventivní prohlídku u praktického lékaře:



Podíl obyvatel ČR daného věku (2022), kteří v průběhu předchozích dvou let (2021/2022) absolvovali preventivní prohlídku u praktického lékaře:



Preventivní prohlídku u praktického lékaře absolvovalo v letech 2021/2022 57,8 % populace ČR (51 % až 62 % v jednotlivých krajích). Velmi dobré pokrytí populace preventivními prohlídkami je dosahováno u dětské populace, kde byla v letech 2021/2022 preventivní prohlídka zaznamenána v 85–95 % případů. Avšak po dosažení dospělosti dochází k prudkému poklesu a u dospělé populace ČR je zaznamenána preventivní prohlídka pouze v 40–55 % případů v závislosti na věkové kategorii.

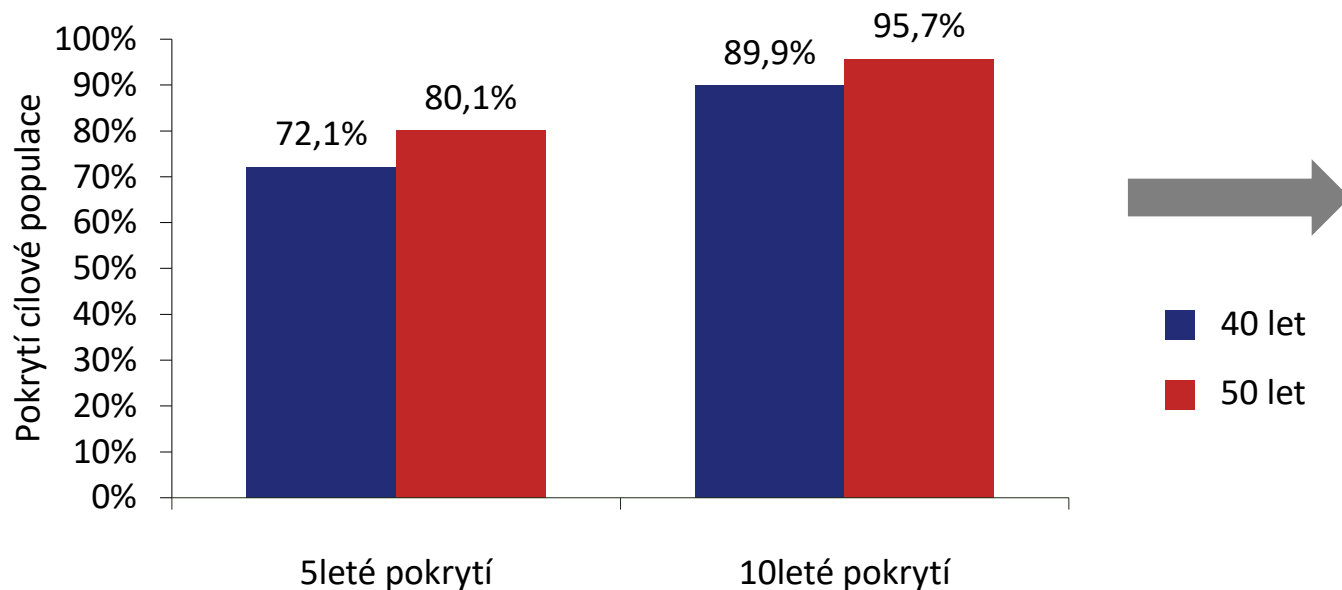
Pokrytí vyšetřením u PL a vyšetřením celkového cholesterolu v roce 2022

Zdroj: NRHZS 2013–2022, hodnoceno pouze pro osoby ve věku **40 a 50 let** v 10letém intervalu (2013–2022) a 5letém intervalu (2018–2022)

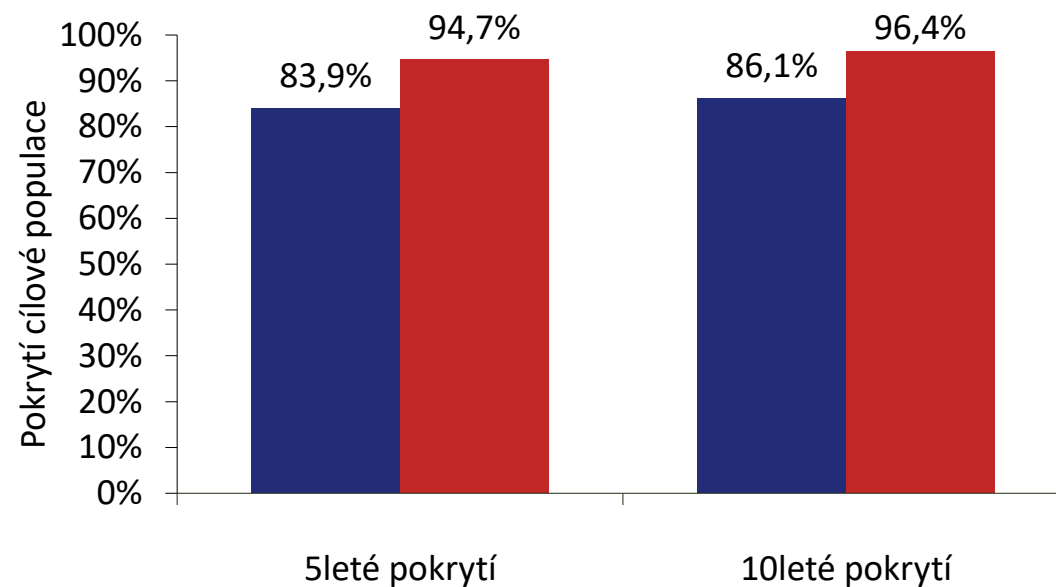
Definice:

- Preventivní prohlídky u obyvatel ČR: Osoby s vykázaným výkonem preventivní prohlídky 01021, 01022 u odbornosti 001 (všeobecné PL) v posledních 5/10 letech
- Vyšetření celkového cholesterolu u osob s preventivní prohlídkou u PL: Osoby s vykázaným výkonem vyšetření celkového cholesterolu 81471 a odborností žadatele o vyšetření 001 (všeobecné PL) v posledních 5/10 letech

Podíl obyvatel ČR ve věku 40 a 50 let, kteří absolvovali v posledních 5/10 letech preventivní prohlídku u praktického lékaře



Podíl osob s preventivní prohlídkou u praktického lékaře ve věku 40 a 50 let, které absolvovaly vyšetření celkového cholesterolu v posledních 5/10 letech



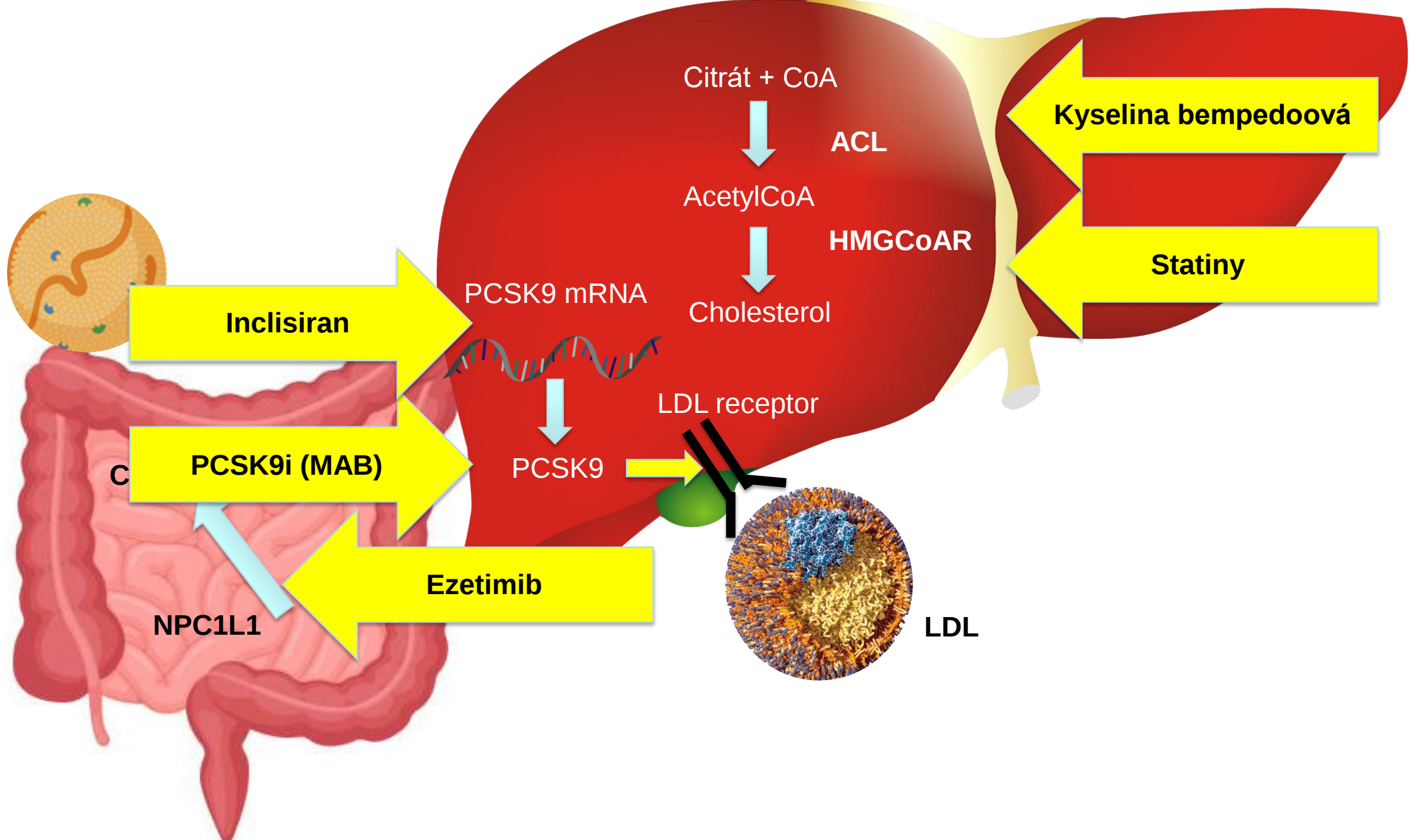
10leté pokrytí cílové populace osob ve věku 40 let preventivní prohlídkou u praktického lékaře dosahovalo 90 %, u osob ve věku 50 let 96 %.

5leté pokrytí cílové populace osob ve věku 40 let preventivní prohlídkou u praktického lékaře dosahovalo 72 %, u osob ve věku 50 let 80 %.

Většina osob vyšetřených u praktického lékaře měla provedeno vyšetření celkového cholesterolu.

MOŽNÁ MÁME TĚCH LÉKŮ UŽ MOC?



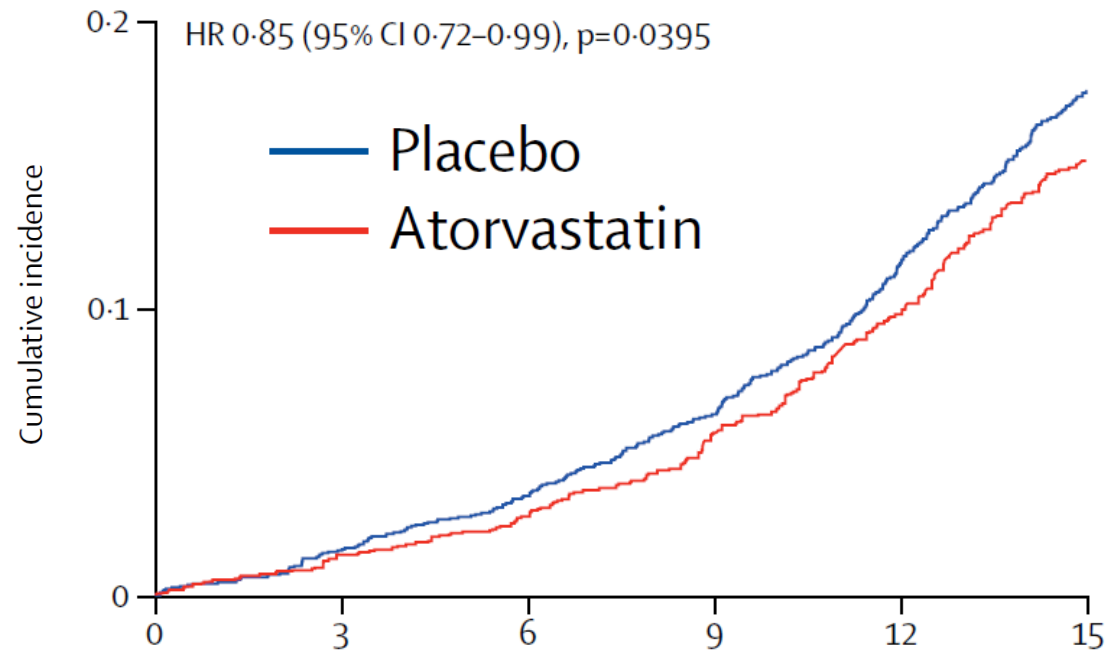


**MOŽNÁ MŮŽEME S TĚMI „TUKY“
POČKAT**

ASCOT LEGACY – 16 let sledování

Hypolipidemická léčba

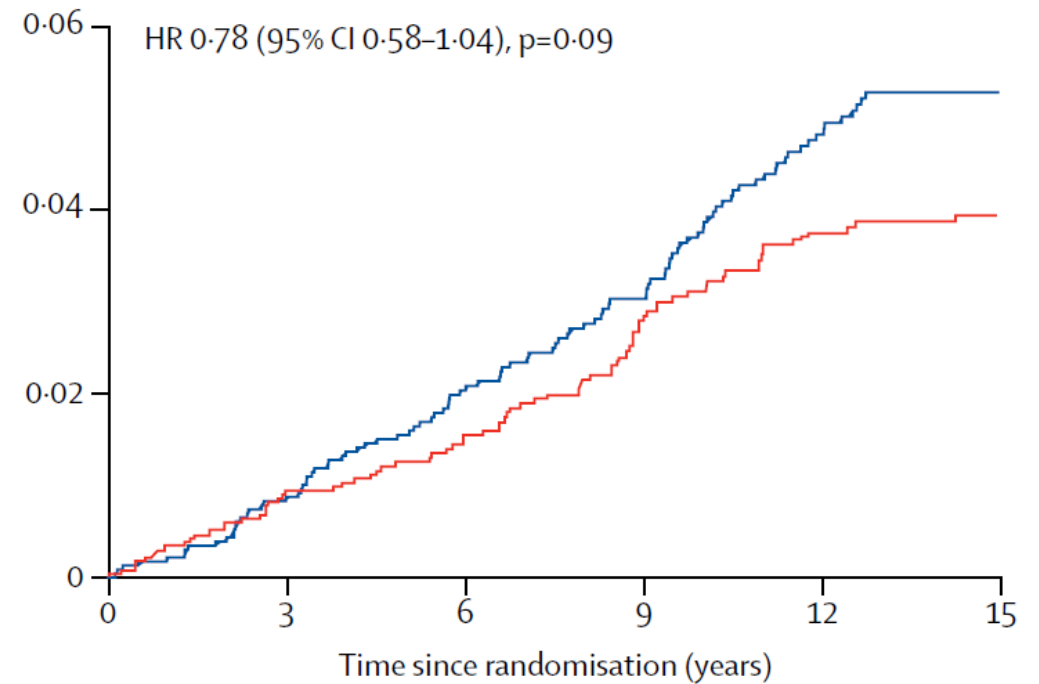
Kardiovaskulární úmrtí



Number at risk

Placebo	2288	2206	1949	1746	1472	1251
Atorvastatin	2317	2236	1975	1793	1529	1306

Koronární úmrtí



2288	2206	1949	1746	1472	1251
2317	2236	1975	1793	1529	1306

Heart protection study – dlouhodobé sledování

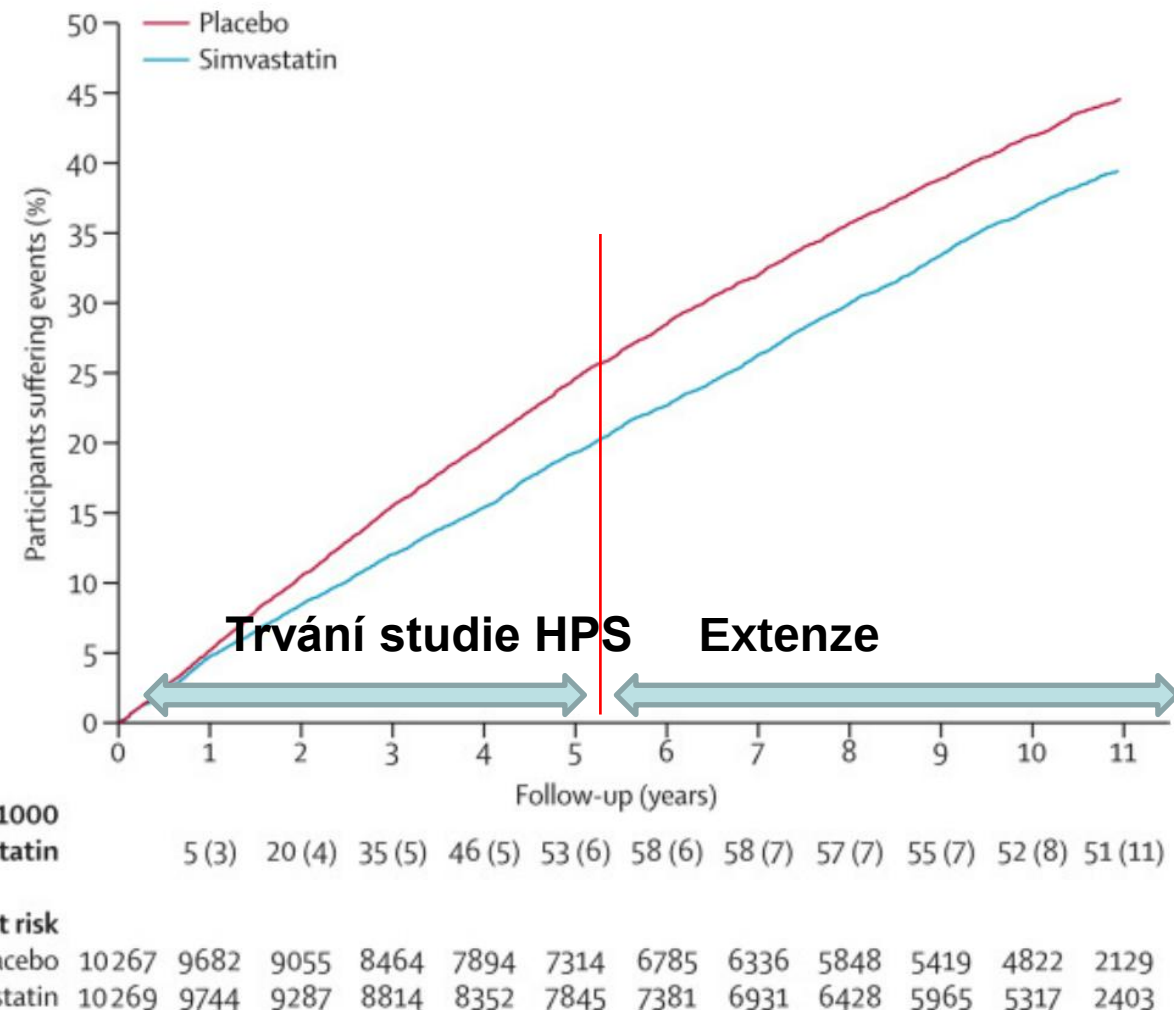
N= 20 536

Ve studii 5,3 let

Dlouhodobé sledování 11 let

Během studie pokles LDL o 1 mmol/l

Po skončení studie LDL shodný
(2,6 mmol/l)



Mortalita v 8 extenzích studií hypolipidemické léčby

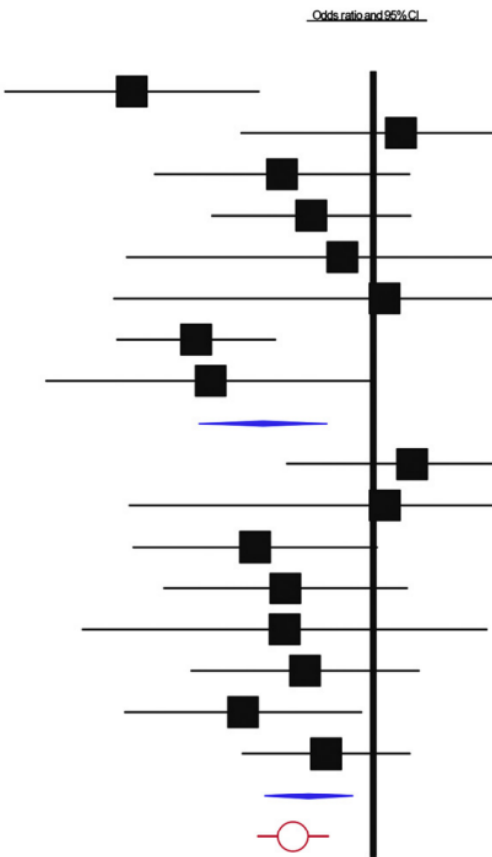
Celková mortalita

Mortalita na koronární příhody

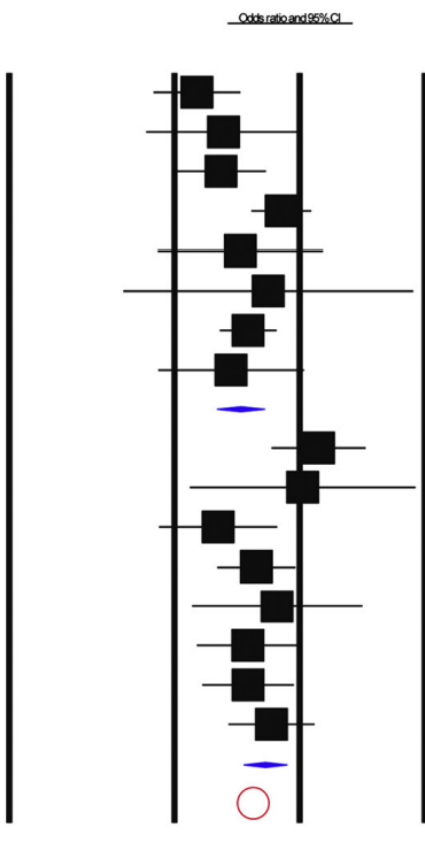
OR 0,84 (0,76-0,93)
OR 0,88 (0,83-0,93)

OR 0,72 (0,65-0,80)
OR 0,77 (0,71-0,85)

Study name	Subgroup within study	Statistics for each study		Dead/Total	
		Odds ratio	p-Value	Lower limit	Upper limit
4S	FIRST	0.69	0.0002	0.56	0.84
ALERT	FIRST	1.04	0.7357	0.81	1.34
ASCOT	FIRST	0.87	0.1647	0.71	1.06
CDP-NACIN	FIRST	0.91	0.2271	0.78	1.06
CPPT	FIRST	0.95	0.7809	0.68	1.34
HELSINKI	FIRST	1.02	0.9339	0.67	1.56
LIPID	FIRST	0.76	0.0000	0.67	0.86
WOSCOPS	FIRST	0.78	0.0548	0.60	1.01
	FIRST	0.84	0.0006	0.76	0.93
4S	SECOND	1.06	0.5452	0.87	1.29
ALERT	SECOND	1.02	0.9296	0.68	1.52
ASCOT	SECOND	0.83	0.0601	0.69	1.01
CDP-NACIN	SECOND	0.87	0.1610	0.72	1.06
CPPT	SECOND	0.87	0.3928	0.63	1.20
HELSINKI	SECOND	0.90	0.2453	0.75	1.08
LIPID	SECOND	0.82	0.0326	0.68	0.98
WOSCOPS	SECOND	0.93	0.2758	0.81	1.06
	SECOND	0.90	0.0035	0.84	0.97
Overall		0.88	0.0000	0.83	0.93



Study name	Subgroup within study	Statistics for each study		Dead/Total	
		Odds ratio	p-Value	Lower limit	Upper limit
4S	FIRST	0.57	0.0000	0.44	0.72
ALERT	FIRST	0.66	0.0562	0.43	1.01
ASCOT	FIRST	0.65	0.0007	0.50	0.83
CDP-NACIN	FIRST	0.90	0.2365	0.76	1.07
CPPT	FIRST	0.72	0.1620	0.45	1.14
HELSINKI	FIRST	0.84	0.6729	0.38	1.88
LIPID	FIRST	0.75	0.0005	0.64	0.88
WOSCOPS	FIRST	0.68	0.0665	0.46	1.03
	FIRST	0.72	0.0000	0.63	0.82
4S	SECOND	1.11	0.4334	0.85	1.44
ALERT	SECOND	1.02	0.9567	0.54	1.91
ASCOT	SECOND	0.64	0.0073	0.46	0.89
CDP-NACIN	SECOND	0.79	0.0322	0.63	0.98
CPPT	SECOND	0.88	0.6080	0.55	1.42
HELSINKI	SECOND	0.75	0.0482	0.56	1.00
LIPID	SECOND	0.75	0.0290	0.58	0.97
WOSCOPS	SECOND	0.86	0.2061	0.67	1.09
	SECOND	0.82	0.0014	0.73	0.93
Overall		0.77	0.0000	0.71	0.85



0.1 0.2 0.5 1 2 5 10

Aktivní léčba lepší

Placebo lepší Aktivní léčba lepší

Placebo lepší

MOŽNÁ TO TA GUIDELINES PŘEHÁNĚJÍ



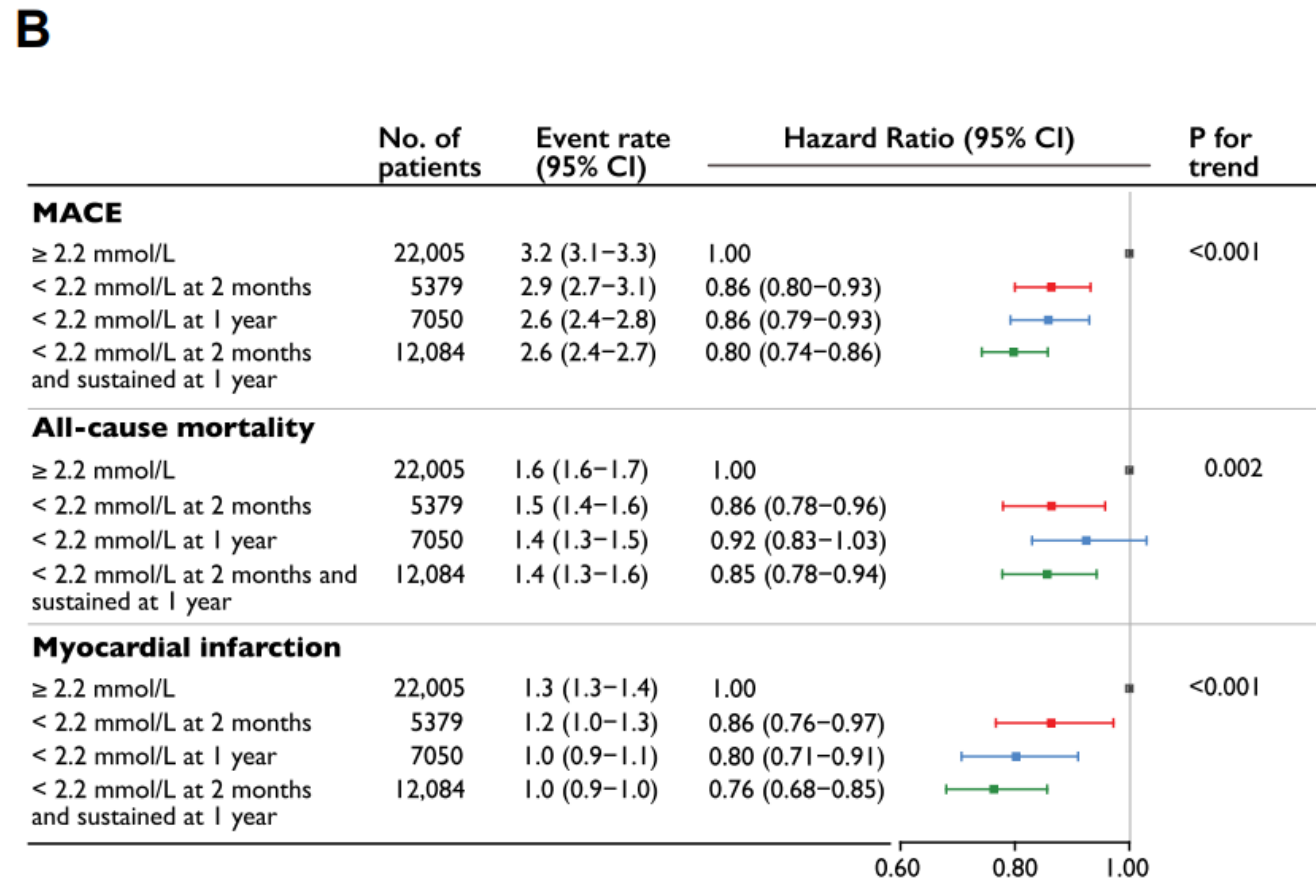
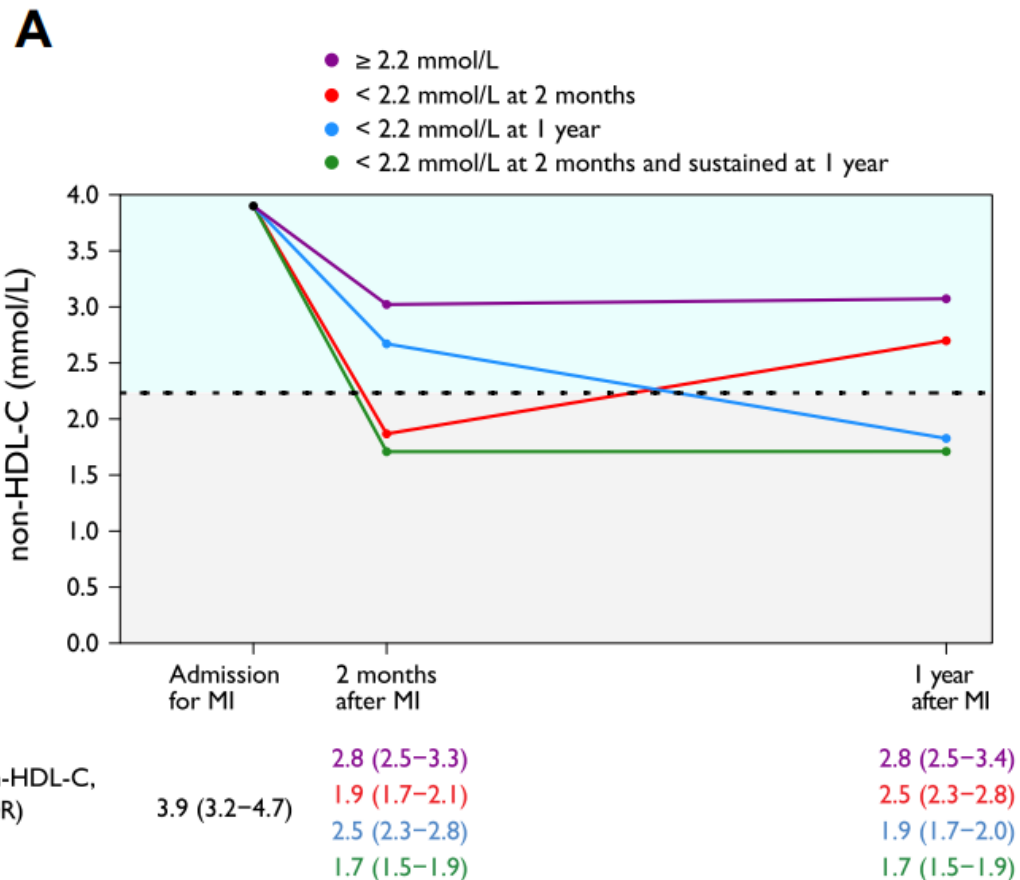
Srovnání cílových hodnot ESC/EAS doporučení verze 2016 a 2019

Kategorie rizika	Cílová hodnota LDL	
	2016	2019
Velmi vysoké riziko	<1,8 mmol/l nebo >50 % ↓ když je LDL-C 1,8–3,5 mmol/l	<1,4 mmol/l a >50% ↓
Vysoké riziko	<2,6 mmol/l nebo >50 % ↓ když je LDL-C 2,6–5,2 mmol/l	<1,8 mmol/l a >50% ↓
Střední riziko	<3,0 mmol/l	<2,6 mmol/l
Nízké riziko	<3,0 mmol/l	<3,0 mmol/l

Pro pacienty s ASKVO a s druhou příhodou v průběhu dvou let při současném užívání max. tolerované dávky statinu a ezetimibu, je doporučená cílová hladina LDL-C <1,0 mmol/l

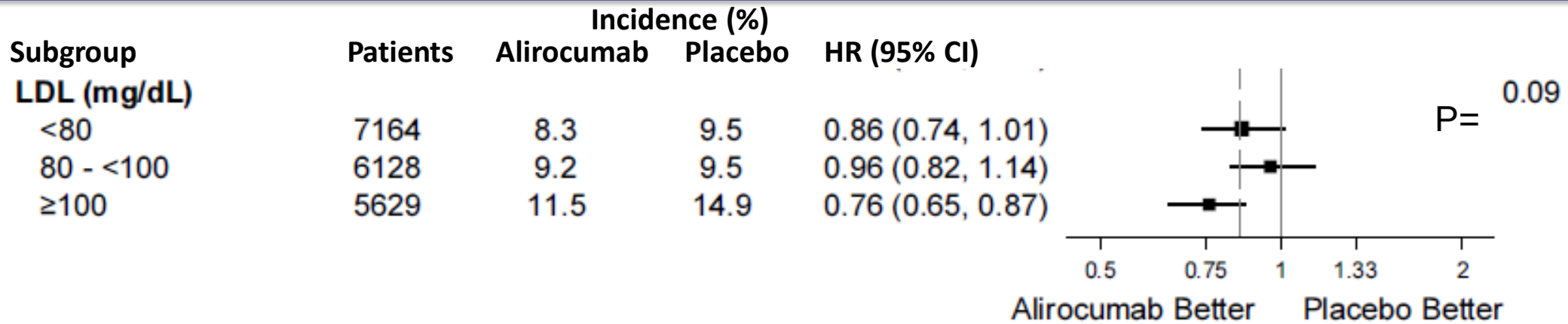
Dosažení a udržení cílových hodnot je spojeno s lepší prognózou

56 262 patients with MI were included - SWEDEHEART
LDL-C goals of <1.4 mmol/L (equivalent to a non-HDL-C of <2.2 mmol/L)

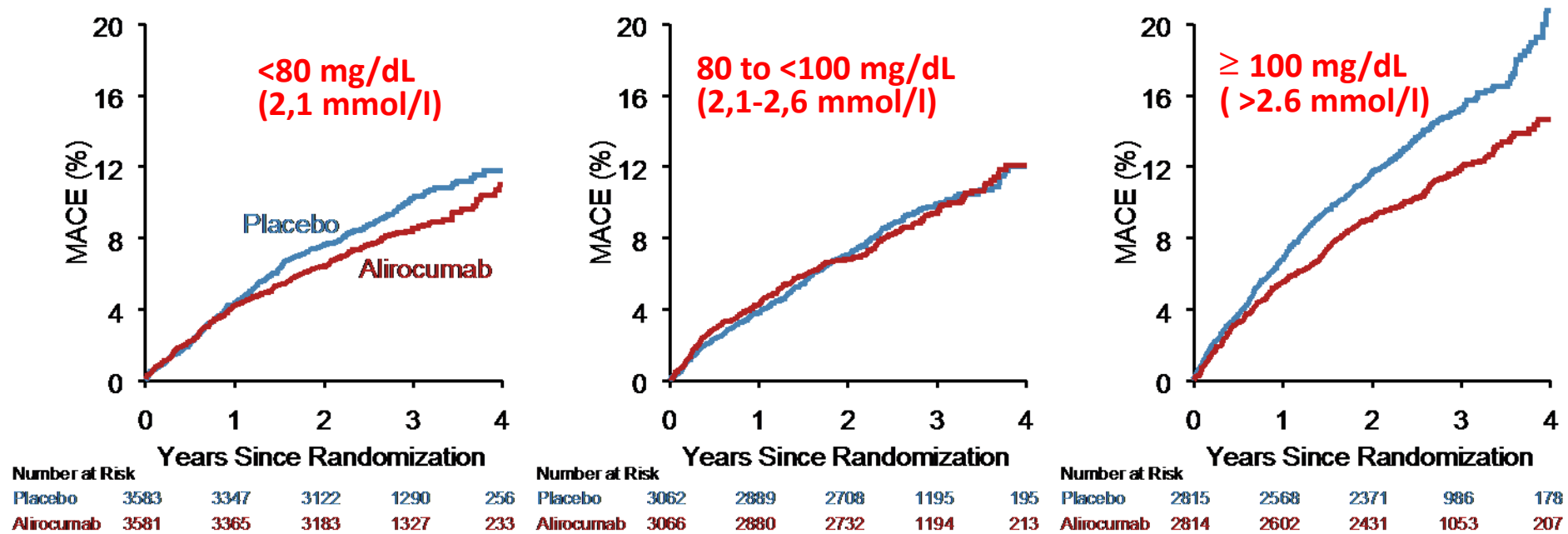


MOŽNÁ TO NEMÁ DATA

Efekt alirocumabu ve studii Odyssey Outcomes



*P-values for interaction



ODYSSEY
OUTCOMES

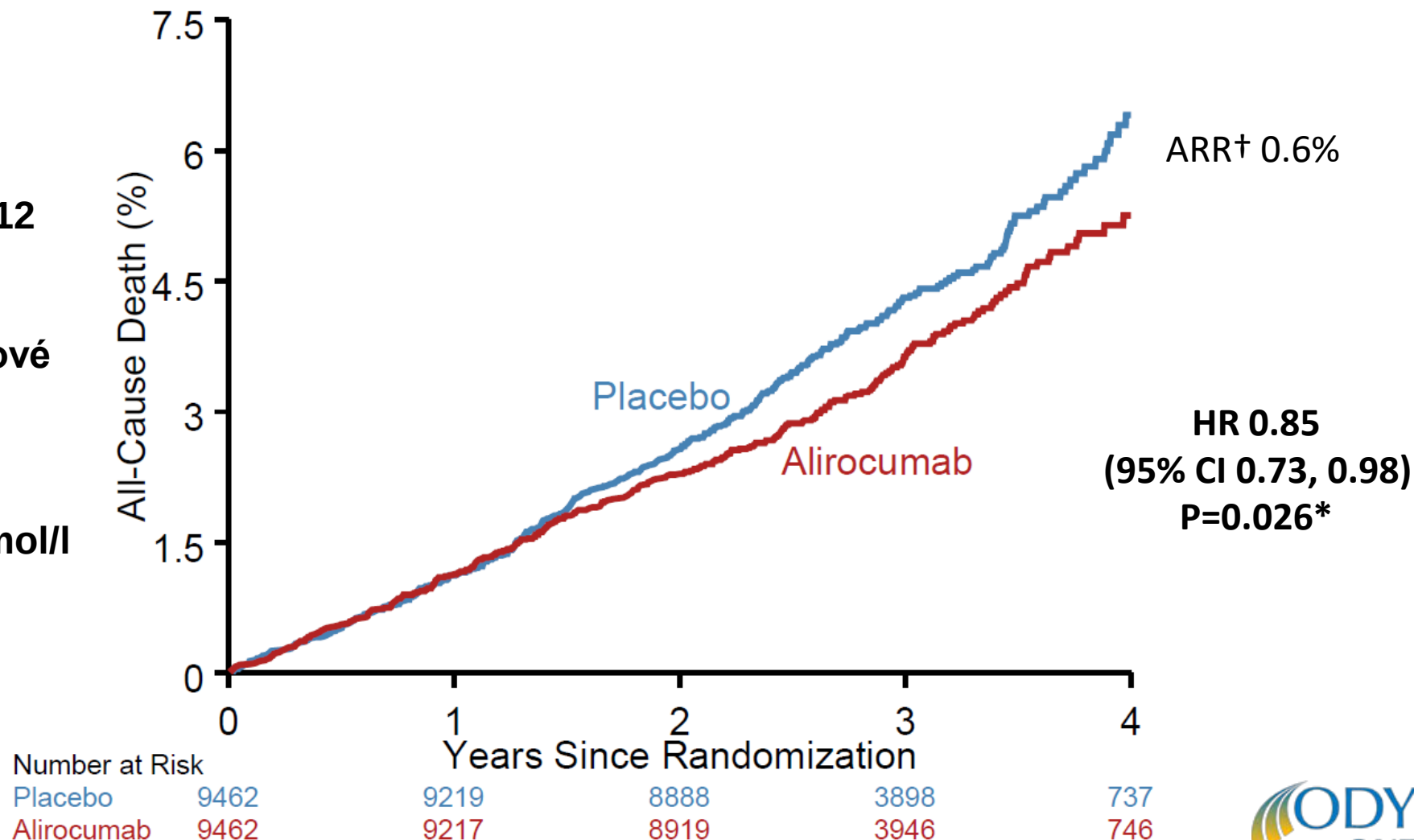
Schwartz GG et al. N Engl J Med 2018; 379:2097-2107

Celková mortalita – Odyssey Outcomes

Nemocní po AKS (1-12 měsíců)

Na maximální statinové léčbě

- LDL >1,8 mmol/l
- Non-HDL > 2,6 mmol/l
- ApoB > 80 mg/dl



*Nominal P-value

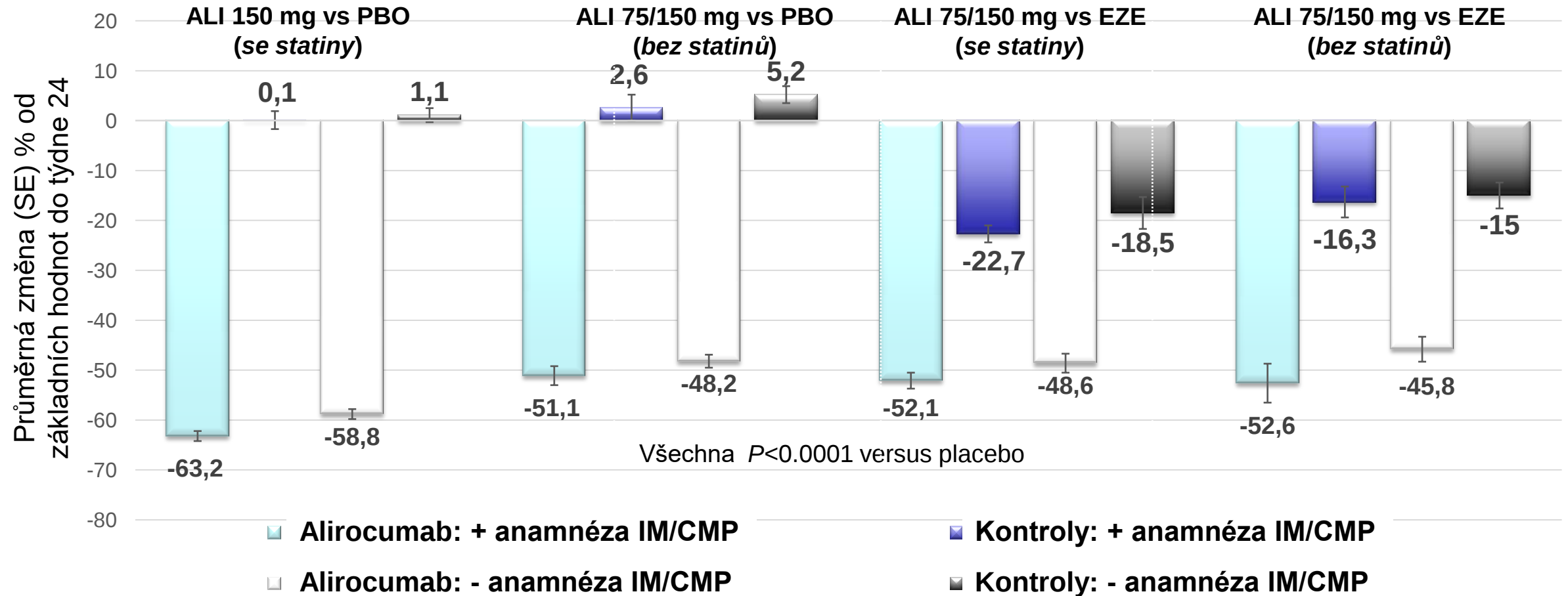
†Based on cumulative incidence

MOŽNÁ NEJSOU PCSK9I ZAS TAK MOC POTŘEBA



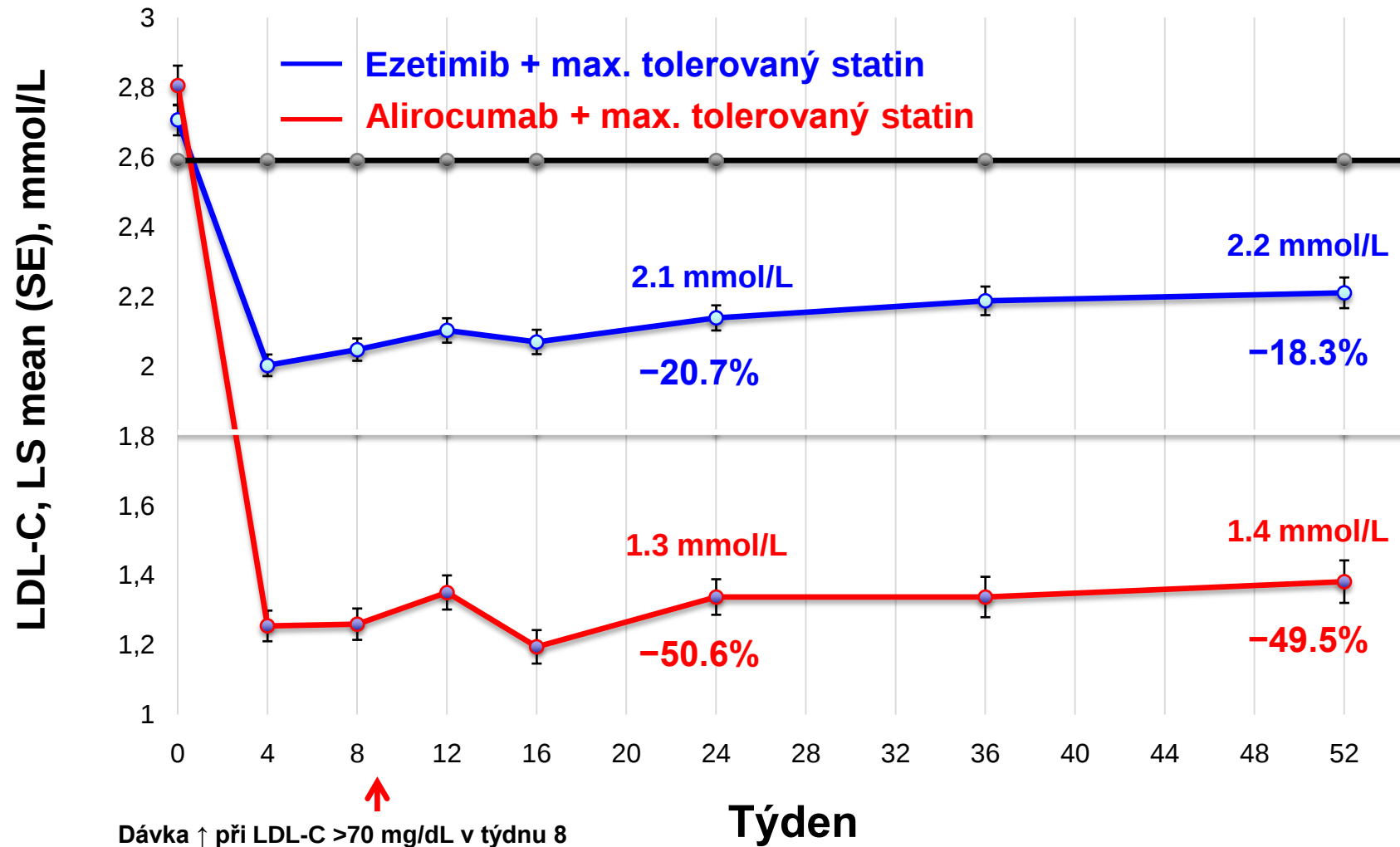
Změny LDL-C podle anamnézy prodělané IM/CMP

Analýza dat z 9 studií, n = 3010 alirocumab, 1619 kontrol



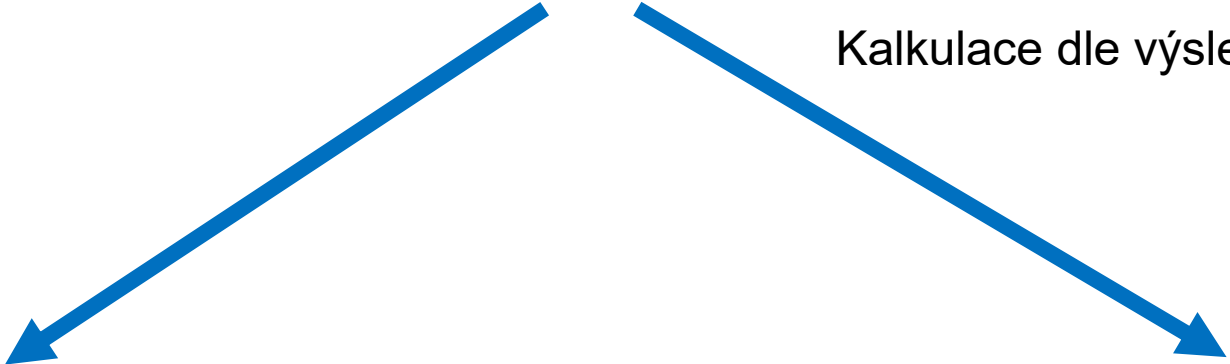
1. Furie et al. *Stroke*. 2010;42(1):227–276; 2. Kotseva K et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 3. Bruckert E et al. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403–414; 4. Banegas JR et al. *Eur Heart J*. 2011;32:2143–2152; 5. Roth EM et al. *Int J Cardiol*. 2014;176:55–61; 6. Koren MJ et al. *Postgrad Med*. 2015;127:125–132; 7. Cannon CP et al. *Eur Heart J*. 2015; 36:1186–1194; 8. Robinson JG et al. *N Eng J Med*. 2015;372:1489–1499.

Alirocumab vs. ezetimib u nemocných ve vysokém riziku s neadekvátně kontrolovanou hypercholesterolémií (ODYSSEY COMBO II)



LDL 2,6 mmol/l

Kalkulace dle výsledků Odyssey Combo



Ezetimib

– 18,3%

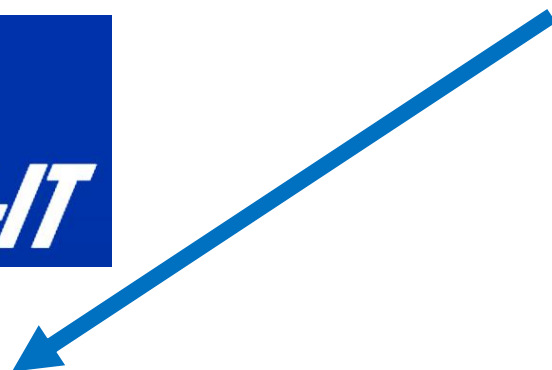
LDL 2,1 mmol/l

Alirocumab

– 49,5%

LDL 1,3 mmol/l

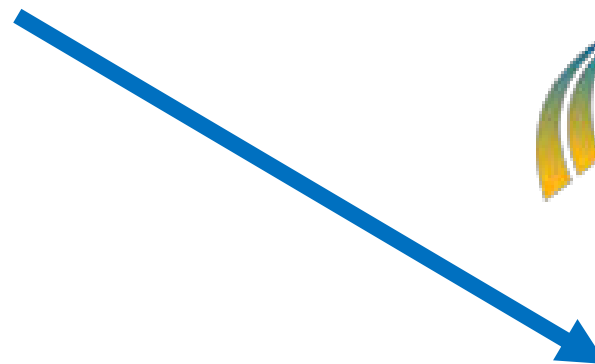
LDL 2,6 mmol/l



Ezetimib

– 6,4% / 7 let

(-5% u mužů)



Alirocumab

– 15% / 4 roky

(-24% u LDL > 2,5 mmol/l)

Canon et al. N Engl J Med 2015;372:2387-2397

Schwartz GG et al. N Engl J Med 2018; 379:2097-2107

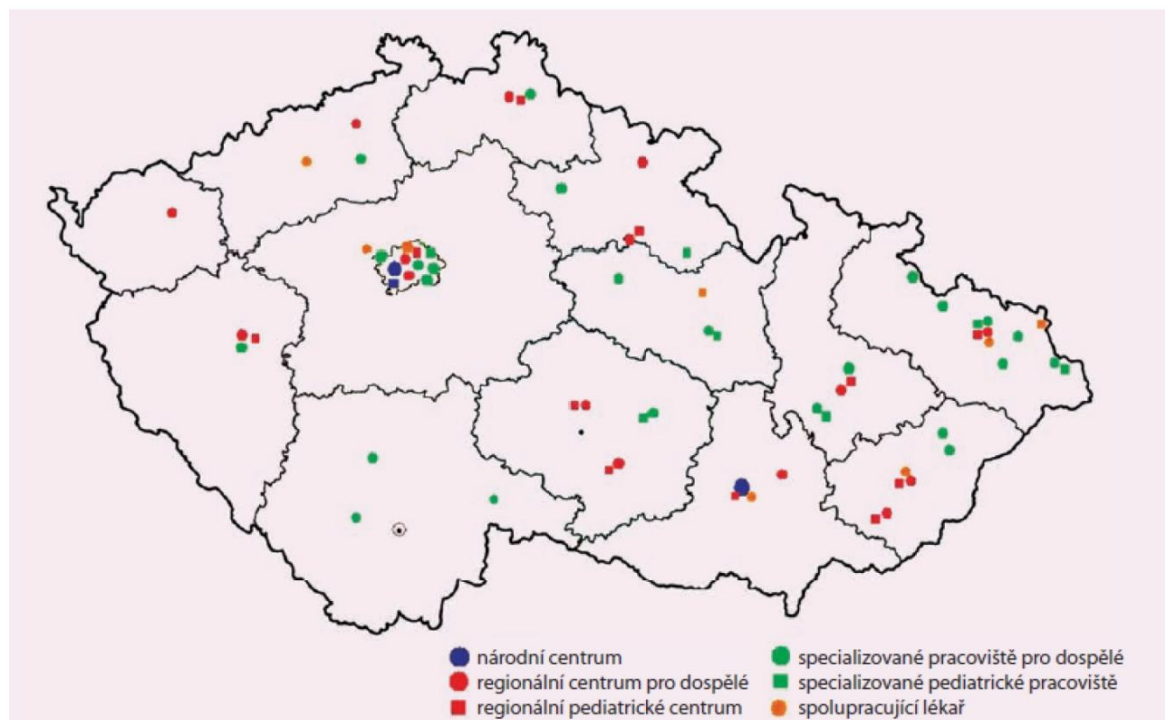
MOŽNÁ JE TO MOC SLOŽITÉ

Alirocumab Indikační omezení úhrady – 3.5.2025

- Alirocumab 75 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:
- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo
- 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním, u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot **LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci.**
- Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.
- Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jakéhokoliv statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno.
- **Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.**
- **Statinová intolerance** je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4 násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.
- Efekt terapie alirocumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.
- Úhrada alirocumabu 75 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedosažení cílových hodnot LDL-C ve 24. týdnu terapie.
- Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 75 mg 1x za 14 dní.

Alirocumab vykazovací limit – 3.5.2025

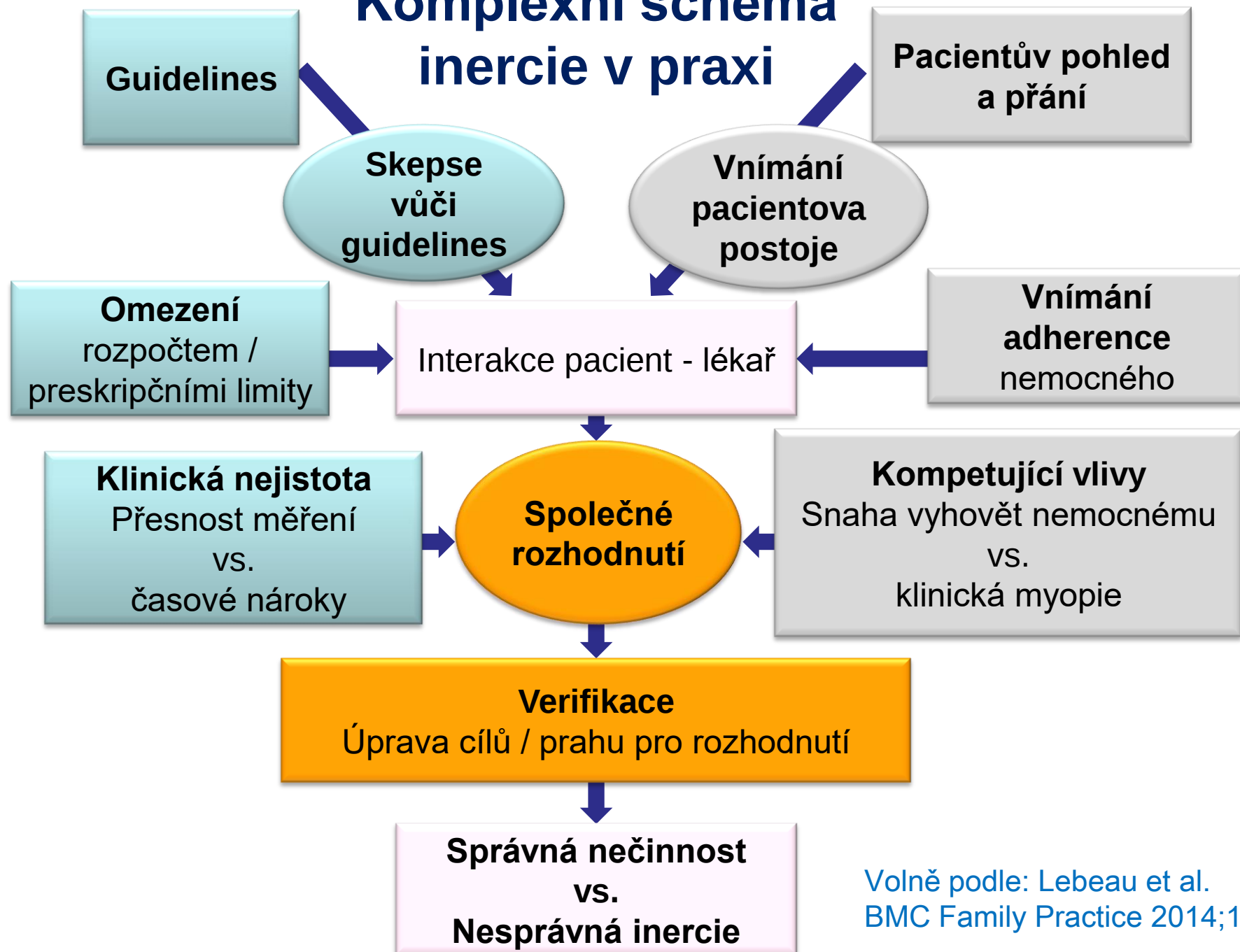
- S: Jde-li o přípravek, jehož použití je s ohledem na veřejný zájem účelné koncentrovat do specializovaných pracovišť dle § 15 odst. 10 zákona, označí se v rozhodnutí symbolem "S". Takový přípravek účtuje jako zvlášť účtovaný přípravek zdravotní pojišťovně pouze specializované pracoviště, a to na základě smlouvy uzavřené mezi ním a zdravotní pojišťovnou.



https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/leciva/0186946

Vaclová a Vrablík Kardiol Rev Int Med 2019, 21(2): 60-64

Komplexní schéma inercie v praxi



Volně podle: Lebeau et al.
BMC Family Practice 2014;15:130

Jak z toho ven?

- Zrušit vazbu preskripce na centra
- Zjednodušit úhrady a sjednotit s inclisiranem
- Motivovat preskriptory k dosahování cílů (programy VZP+ již existují a mohly by fungovat lépe při uvolnění PCSK9i)
- Edukace obou stran – lékař – pacient