

Inclisiran – první zkušenosti

(Inclisiran – the first experiences)

Michaela Štroffeková, Jana Obrová, Miloš Táborský

I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 14. 8. 2023

Přijat: 20. 8. 2023

Dostupný online: 4. 12. 2023

Klíčová slova:

Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění

Familiární hypercholesterolemie

Inclisiran

Hypolipidemická terapie

Kardiovaskulární riziko

Keywords:

Atherosclerotic cardiovascular disease

Cardiovascular risk

Familial hypercholesterolemia

Inclisiran

Hypolipidemic therapy

SOUHRN

Cílem naší práce je prezentace prvních zkušeností s použitím nové parenterální hypolipidemické terapie v klinické praxi. Prezentujeme soubor pacientů, u kterých byla zahájena terapie inclisiranem a u kterých bylo provedeno sledování vývoje parametrů lipidového spektra od prosince 2021 do března 2023. Hypolipidemická terapie inclisiranem se v průběhu tohoto sledování ukázala jako efektivní a bezpečná s dobrou adherencí u sledovaných pacientů.

© 2023, ČKS.

ABSTRACT

We present our first experience with the use of new parenteral hypolipidemic therapy in clinical practice. Our set of patients was started on hypolipidemic therapy with inclisiran and was followed by measuring the lipid spectrum parameters from December 2021 to March 2023. During this follow-up, hypolipidemic therapy with inclisiran proved to be effective and safe with good adherence to therapy.

Úvod

Inclisiran je nové dlouhodobě působící parenterální hypolipidikum. Tato malá interferující RNA (siRNA) inhibuje jaterní tvorbu proproteinových konvertáz subtilisin/kexinového typu 9 (PCSK9). PCSK9 je proteáza, která po vazbě na LDL receptor navozuje degradaci LDL receptoru v lysosomech. Inhibicí tvorby PCSK9 dochází ke snížení degradace LDL receptorů, stoupá jejich recyklace, což má za následek snížení cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL cholesterolu, LDL-C).¹

Účinnost a bezpečnost léčby inclisiranem hodnotí program klinických studií ORION. Studie fáze II a III prokázaly, že inclisiran snižuje LDL-C přibližně o 50 % při dávkování jednou za šest měsíců a že je efektivní jak u pacientů s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (ASKVO), tak u pacientů s vysokým kar-

diovaskulárním rizikem včetně pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (FH).^{2,3} V současné době probíhají další klinické studie fáze III, které přinesou důkazy o dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti léčby inclisiranem, a studie ORION-4, zaměřená na zhodnocení ovlivnění kardiovaskulární morbidita a mortality.⁴ Výsledky očekáváme v roce 2026. Přes absenci těchto dat byl inclisiran koncem roku 2020 schválen Evropskou lékovou agenturou a zaregistrován pod obchodním názvem LEQVIO®. Přípravek je indikován jako doplněk k dietním opatřením u osob s heterozygotní FH nebo u osob 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. Prezentujeme zde první zkušenosti s tímto léčivým přípravkem na naší klinice.

Adresa pro korespondenci: MUDr. Michaela Štroffeková, I. interní klinika – kardiologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc, Zdravotníků 248/7, 779 00 Olomouc, e-mail: m.stroffek@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2023.066

Soubor

Léčba inclisiranem byla nabídnuta pacientům s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (KVO), u kterých byla přes vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu hodnota LDL-C > 2,5 mmol/l, nebo osobám s heterozygotní FH, u kterých byla přes vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu hodnota LDL-C > 3,1 mmol/l. Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie byla definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou statinu (atorvastatinu nebo rosuvastatinu) v kombinaci s ezetimibem. V případě úplné statinové intolerance ezetimibem v monoterapii. Za statinovou intoleranci byla považována intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vedla k jejich vysazení.

U každého pacienta byl zaznamenán vstupní lipidogram – celkový cholesterol (CHOL), LDL-C, cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL cholesterol, HDL-C), triacylglyceroly (TAG), lipoprotein (a) – stejně jako přítomnost dalších ovlivnitelných kardiovaskulárních rizikových faktorů (kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, nadváha až obezita).

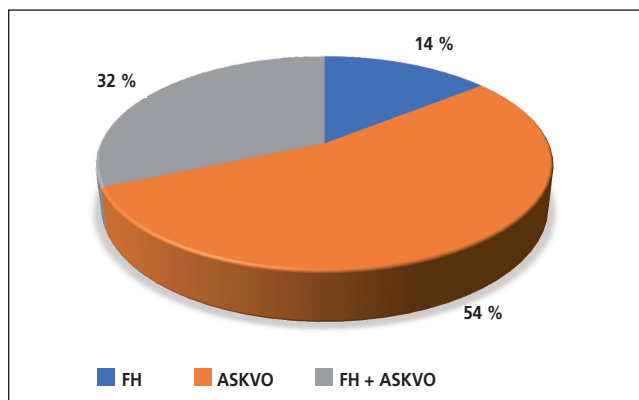
Inclisiran byl podán v dávce 284 mg jako jednorázová subkutánní injekce vstupně, další po třech měsících a poté každých šest měsíců. Před každou aplikací byl proveden odběr na kontrolní lipidogram.

Terapie inclisiranem byla ukončena při prokazatelné nespokojenosti pacienta či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL-C o alespoň 40 % v šestém až devátém měsíci terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C.

Od prosince 2021 do března 2023 byl na naší klinice inclisiran nasazen celkem 35 osobám, z toho 25 mužům, 10 ženám průměrného věku 61 let.

Jednalo se o osoby ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku. Čtrnáct procent splňovalo kritéria pro pravděpodobnou FH dle nizozemského systému skórování (Dutch Lipid Network Criteria). Zvýšených 86 % prodělalo manifestní ASKVO, přičemž 32 % z nich mělo současně možnou FH dle nizozemského systému skórování (obr. 1). Zastoupení sledovaných rizikových faktorů uvádí tabulka 1.

Při zahájení terapie bylo 19 pacientů na kombinované medikaci statin a ezetimib. Sedm pacientů mělo monote-

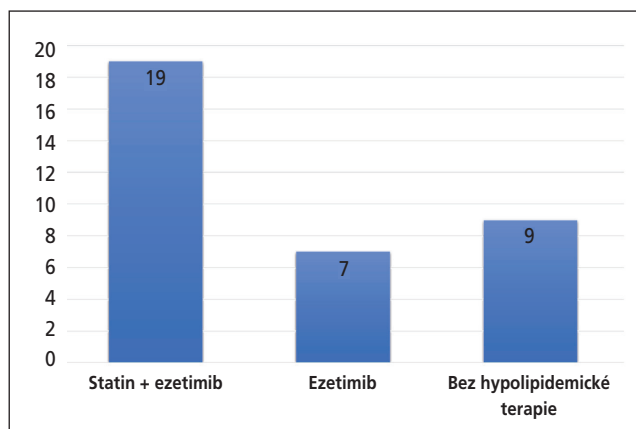


Obr. 1 – Zastoupení diagnóz pacientů, u nichž je indikována terapie inclisiranem. ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; FH – familiární hypercholesterolemie.

Tabulka 1 – Vstupní charakteristika osob

Věk (průměr)	60,6 roku
BMI (průměr)	27,9 kg/m ²
Nadváha: N (%)	16 (50 %)
Obezita: N (%)	10 (31 %)
Lipoprotein (a) (průměr)	131 nmol/l
Arteriální hypertenze: N (%)	27 (77 %)
Diabetes mellitus: N (%)	16 (46 %)
Kouření	
Kuřáci: N (%)	9 (26 %)
Stopkuřáci: N (%)	10 (28 %)

BMI – index tělesné hmotnosti.



Obr. 2 – Hypolipidemická léčba při zahájení terapie inclisiranem

rapii ezetimibem z důvodu statinové intolerance a devět osob bylo bez hypolipidemické terapie z důvodu intolerance obou přípravků (obr. 2). Ve třech případech předcházela inclisiranu léčba inhibitory PCSK9. Důvodem ukončení terapie inhibitory PCSK9 byl nedostatečný efekt či nesnášenlivost.

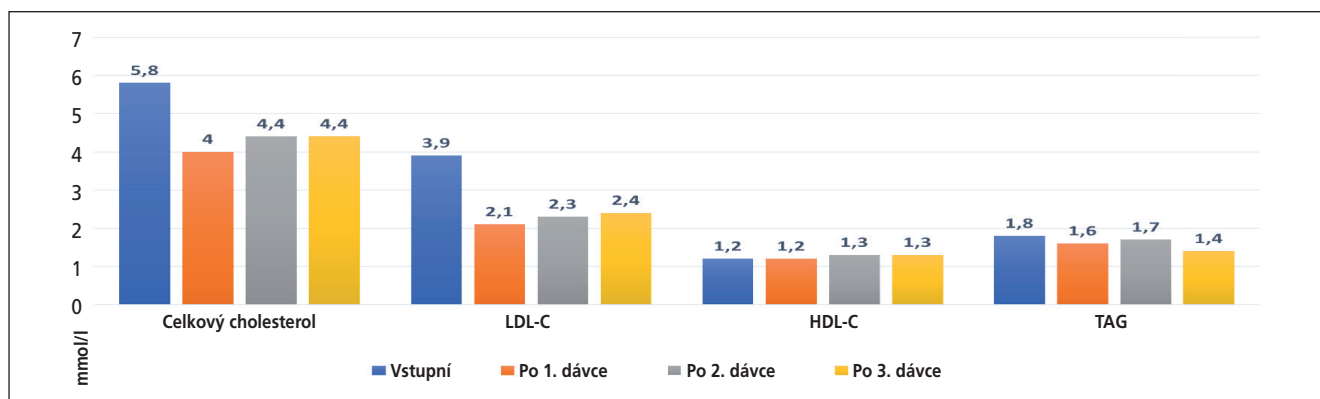
Výsledky

Průměrný pokles LDL cholesterolu byl o 39–47 %, poklesu koncentrace LDL cholesterolu o více než 50 % dosáhlo 17 osob (48 %), cílových hodnot LDL cholesterolu pak dalších 10 osob (obr. 3).

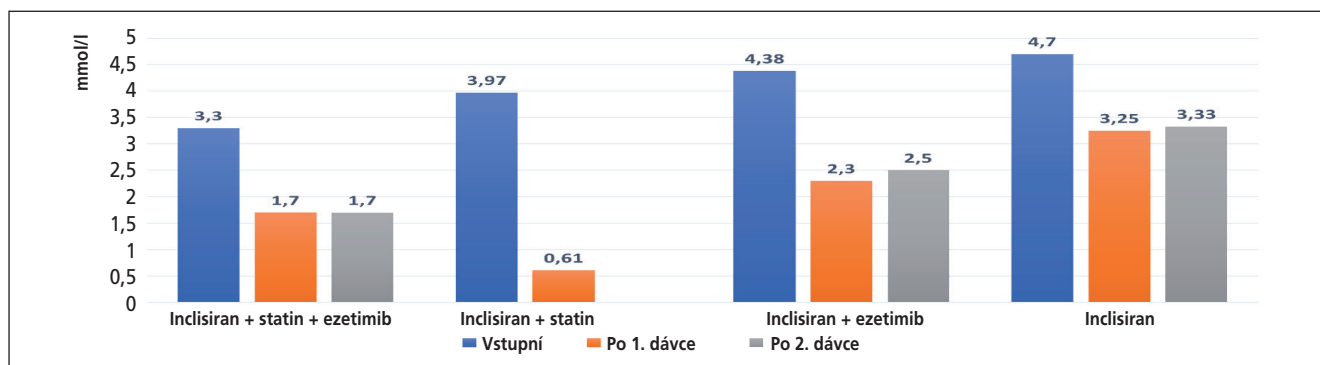
Při kombinované hypolipidemické terapii byl pak efekt terapie výraznější (obr. 4). Závažné nežádoucí účinky aplikovaného léčiva nebyly zaznamenány. U žádného z pacientů jsme nezaznamenali non-adherenci ve formě vynechání plánované návštěvy k aplikaci další dávky léčiva.

Diskuse

Cílem naší práce bylo sledování pacientů na nové parenterální hypolipidemické terapii v reálné klinické praxi. U našich pacientů jsme zjistili uspokojivý efekt léčby a po-



Obr. 3 – Vývoj hodnot lipidových parametrů. HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; TAG – triacylglyceroly.



Obr. 4 – Vývoj LDL-C dle předchozí hypolipidemické terapie

zitivní vývoj sledovaných parametrů lipidového spektra a současně absenci nežádoucích účinků a minimální non-adherenci k terapii. Výsledky z našeho ročního sledování jsou konzistentní s výsledky klinických studií. Z hlediska zavádění parenterální hypolipidemické medikace do klinické praxe se jedná o důležité údaje. Forma aplikace subkutánní injekcí je již několik let běžnou praxí v centrech pro léčbu inhibitory PCSK9, ale jedná se o novou formu běžné kardiologické, interní a angiologické ambulance. Dalším specifickým je úhrada zdravotních pojišťoven. Inclisiran je zdravotní pojišťovnou hrazený ve formě zvlášť účtovaného léčivého přípravku (ZULP). Jedná se o léčivo, které je aplikováno pacientovi přímo v ordinaci lékaře. Podání léčiva je vykázáno spolu s výkonem příslušné parenterální aplikace dle metodiky pro pořizování a předávání dokladů.

Praktické aspekty preskripce inclisiranu

Inclisiran pod firemním názvem LEQVIO® je hrazen od 1. 4. 2023 v odbornostech vnitřní lékařství, kardiologie, dětská kardiologie a angiologie. Léčivý přípravek LEQVIO® je indikován u dospělých s familiární hypercholesterolemií v primární prevenci při LDL-C 3,1 mmol/l a více, v sekundární prevenci u pacientů s FH a KVO při LDL 2,5 mmol/l a více a u pacientů s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním ASKVO při LDL 2,0 mmol/l a více. Úhrada LP je aktuálně sjednávána ve výši 21 623 Kč za jednu aplikaci. Postup k žádosti o zvýšení měsíční úhrady po-

skytuje Všeobecná zdravotní pojišťovna ve svém Dopise k úhradě LEQVIO.⁵ Dávkování dle souhrnu údajů o léčivém přípravku probíhá jako jednorázová subkutánní injekce v podobě jedné počáteční dávky, další je podána po třech měsících a poté každých šest měsíců. Úhrada LEQVIO® je ukončena při neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL-C o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C nebo při prokazatelné nespokojenosti pacienta. Kontrolu lipidogramu ve 24. týdnu terapie je nutno provést navíc, mimo dávkovací schéma. Kontraindikací k aplikaci LEQVIO® je přecitlivělost na složky přípravku. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje, doporučuje se opatrnost.

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s terminálním selháním ledvin není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou zkušenosti omezené, doporučuje se opatrnost.⁶

Závěr

Konzistentní lineární souvislost mezi intenzitou a délkou expozice cévního řečiště koncentrací LDL-C a rizikem ASKVO byla prokázána ve více než 200 studiích s více než 2 miliony účastníků a se sledováním přes 20 milionů paciento-roků.⁷ Aktuální cíle pro snížení kardiovaskulárního rizika jsou stanoveny v doporučených postupech ESC/EAS z roku 2019. Doporučení nově vy-

Tabulka 2 – Cílové hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apoB⁹

Riziko	Nízké SCORE < 1 %	Mírné SCORE > 1 % až < 5 % Diabetes mellitus < 10 let u mladých pacientů (typ 1 < 35 let, typ 2 < 50 let)	Vysoké SCORE > 5 % až < 10 % 1 hlavní rizikový faktor (LDL-C > 4,9 mmol/l, TK > 180/110 mm Hg) FH bez dalšího rizikového faktoru Diabetes mellitus 1. nebo 2. typu bez poškození koncových orgánů od > 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²	Velmi vysoké SCORE > 10 % Zdokumentované kardiovaskulární onemocnění Diabetes mellitus s poškozením orgánů > 3 rizikové faktory nebo diabetes mellitus 2. typu > 20 let FH s alespoň 1 hlavním rizikovým faktorem	Extrémní Kardiovaskulární příhoda do 2 let po první příhodě i přes léčbu statiny v maximální tolerované dávce
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,8 a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,4 a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou	< 1,0
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
ApoB (g/l)	–	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55

FH – familiární hypercholesterolemie; GFR – glomerulární filtrace; LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; SCORE – Systematic Coronary Risk Evaluation; TK – krevní tlak.

zdvihují i roli apolipoproteinu B (apoB) při hodnocení rizika ASKVO. Stanovení koncentrace apoB je doporučeno preferovat zejména u osob s velmi nízkou koncentrací LDL-C, hypertriglyceridemií, diabetem či metabolickým syndromem. Koncentrace apoB může být použita pro diagnostiku a screening i v rámci managementu pacientů s dyslipoproteinemií (DLP) jako alternativa LDL-C.⁸ Cílové hodnoty pro všechny sledované parametry lipidového spektra shrnuje tabulka 2.

Metaanalýza 26 randomizovaných studií, které porovnávaly menší a větší redukci LDL-C i při velmi nízkých výchozích hodnotách LDL-C, neprokázala nepříznivé účinky dalšího snižování LDL-C, například zvýšení ne-kardiovaskulární mortality nebo incidence malignity.¹⁰ Metaanalýza dlouhodobých studií rovněž neprokázala souvislost mezi léčbou statiny a zvýšeným rizikem rozvoje demence. Naopak pacienti léčení statiny vykazovali celkem o 29 % nižší riziko incidentní demence.¹¹ Samotnými vysokými dávkami statinů lze koncentraci LDL-C snížit v průměru o 50 %, kombinací statinu a ezetimibu o 65 %, samotnými inhibitory PCSK9 o 60 %, v kombinaci s vysokými dávkami statinů o 75 % a v kombinaci se statinem a ezetimibem o 85 %.¹² I přes dostupné široké možnosti hypolipidemické terapie výsledky observačních studií ukazují, že cílových hodnot LDL-C dosahují pořád nedostatečné počty pacientů.¹³ Současná snaha je zavést do praxe léčbu co nejvíce posilující adherenci pacienta k terapii. První rok zkušeností s užíváním inclisiranu v klinické praxi přináší optimistické výsledky. Využití inclisiranu v klinické praxi přináší neoddiskutovatelný benefit pro pacienty zejména díky níže nastaveným hodnotám LDL-C v indikačních kritériích a možnosti posílení hypolipidemické terapie ambulantními specialisty. Integrace ambulantních kardiologů do dialogu o úhradových mech-

anismech nově zaváděné farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění a o jejich dopadech na každodenní klinickou praxi je klíčová.¹⁴ Na druhou stranu preskripce ve formě ZULP může na první pohled vzbuzovat neopodstatněné obavy z iniciální administrativní zátěže. I přes počáteční opatrnost ale není pochyb, že využití inclisiranu se brzy rozšíří do běžné ambulantní praxe.

Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři nemají konflikt zájmů.

Financování

Žádné financování.

Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Autoři prohlašují, že jejich práce byla realizována podle etických standardů.

Informovaný souhlas

Pacienti souhlasili se zpracováním a zveřejněním dat.

Literatura

1. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N Engl J Med* 2017;376:4–7.
2. Blaha V. Atherosclerotic cardiovascular diseases and clinical significance of treatment with inclisiran. *Klin Farmakol Farm* 2021;35:69–73.
3. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2020;382:1520–1530.
4. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4). Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/Nct03705234>. Navštíveno: 3. 12. 2023

5. Informace VZP o úhradách LEQVIO ze dne 2. 5. 2023 – Sdružení Ambulantních Specialistů (sasp.cz). Dostupné na <https://www.sasp.cz/informace-vzp-o-uhradach-leqvio-ze-dne-2-5-2023>. Navštíveno: 3. 12. 2023
6. SPC Leqvio. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_cs.pdf. Navštíveno: 3. 12. 2023
7. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459–2472.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
9. Vrablík M, Pířha J, Bláha V, et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019;4:126–137.
10. CCT Collaboration, Baigent T, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
11. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and Cognition: A Systematic Review and Meta-analysis of Short- and Long-term Cognitive Effects. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1213–1221.
12. Katzmán JL, Tünnemann-Tarr A, Laufs U. Europäische Leitlinien zu Lipiden 2019. *Herz* 2019;44:688–695.
13. Vrablík M. Jak se nám (ne) daří léčit dyslipidemii a proč. *AtheroRev* 2021;6:46–49.
14. Skalická H, Táborský M. Ambulantní kardiologie v praxi: snadno a s přehledem. Praha: Grada Publishing, 2022.