proLékaře.cz | 23.4.2024

Malá změna úhrad znamená velkou šanci pro mnoho nemocných

A little change in payment means a big chance for a lot of ills

Lucie Ondřichová

Medical Tribune, Praha

✉ **Mgr. Lucie Ondřichová** | ondrichova@tribune.cz | www.tribune.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 6. 10. 2020

Inhibitory PCSK9: posun v léčbě kardiovaskulárního onemocnění

Nástup inhibitorů PCSK9 je asi největším posunem, ke kterému v poslední dekádě ve farmakoterapii kardiovaskulárních (KV) onemocnění došlo. Tato léčba je však v České republice stále pod svým potenciálem, dostává se k ní jen malá část nemocných, kteří by z ní mohli profitovat. Hovořilo se tom na různých místech programu letošního virtuálního sjezdu České kardiologické společnosti. Příležitost k debatě o rozšíření dostupnosti léčby inhibitory PCSK9 nabídl i interaktivní workshop založený na třech komentovaných kazuistikách z reálné praxe. Tato diskuse byla podpořena společností Sanofi.

Workshop s názvem „Jak zahájit léčbu inhibitory PCSK9“ zahájil prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., přednosta I. interní kliniky – kardiologické LF UP a FN Olomouc: „Nyní nastává to, co nazývám třetí revolucí v hypolipidemické léčbě. Od 1. října platí změny indikačních kritérií pro úhradu inhibitorů PCSK9. U populace s nefamiliární hypercholesterolemií v sekundární prevenci může nyní být k podávání alirokumabu indikován pacient, který nedosahuje cíle koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) 2,5 mmol/l, u familiární hypercholesterolemie v primární prevenci je tento cut off pro úhradu stanoven na 3,1 mmol/l. Od dosud platných hodnot je to výrazný posun ve smyslu dostupnosti léčby,“ řekl prof. M. Táborský na úvod.

Změny úhradových podmínek přípravku Praluent 75 mg platné od 1. 10. 2020

	pacient	předchozí léčba	do 30. 9. 2020	od 1. 10. 2020
1	ve velmi vysokém KV-riziku (např. AKS) sekundární prevence	maximálně tolerovaná dávka statinu (ATOR nebo ROSU) + ezetimib	LDL-C > 3,0 mmol/l	**LDL-C > 2,5 mmol/l**
2	s heterozygotní familiární hypercholesterolemií primární prevence	maximálně tolerovaná dávka statinu (ATOR nebo ROSU) + ezetimib	LDL-C > 4,0 mmol/l	**LDL-C > 3,1 mmol/l**

SUKL: Rozhodnutí o změně podmínek úhrady léčivého přípravku Praluent 75mg, F-CAU-003-02R/31.8.2018, Sp. zn.: SUKLS85942/2019, C. jedn. sukl209748/2020, ze dne 20.8.2020.

Poté už se pozornost diskutujících i virtuálního auditoria přenesla k první kazuistice. Ta se týkala nemocného s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie (FH) v primární prevenci. K tomuto tématu se nejprve vyjádřil předseda České společnosti pro aterosklerózu prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. Ten připomněl, že FH představuje vůbec nejčastější dědičné metabolické onemocnění s předpokládanou prevalencí jeden postižený na 200 obyvatel. V České republice by tak mělo být přibližně 40 000 takových nemocných. Tato primární monogenní porucha je charakteristická zvýšenou koncentrací celkového i LDL-C, v důsledku čehož dochází k předčasným manifestacím aterosklerózy. „Jde o autosomálně dominantně dědičné onemocnění, měli bychom tedy být schopni vysledovat vertikální přenos v rodině. Na klinické symptomy, o kterých se v učebnicích hovoří, tedy například přítomnost šlachových xantomů, příliš spoléhat nelze,“ upozornil prof. M. Vrablík.

Není-li včas rozpoznána a léčena, FH zásadně zkracuje dobu života. Příležitostí, byť už opožděnou, ke stanovení této diagnózy je i manifestace KV-postižení. „U každého nemocného s akutním koronárním syndromem (AKS) do 50. roku věku by mělo být zváženo, zda příčinou není FH. I ve studii EUROASPIRE byla mezi nemocnými s AKS do 40 let prevalence FH přibližně 20 %. Čím je nemocný s infarktem myokardu mladší, tím větší je pravděpodobnost, že před sebou máme pacienta s FH. Přítomnost mutace přitom znamená vždy několikanásobně vyšší riziko aterosklerotických cévních komplikací ve srovnání s ostatními pacienty s podobnou hodnotou LDL-C. Je to dáno faktorem času – pacienti s FH jsou vysoké koncentraci LDL-C exponováni od dětství, jejich kumulativní expozice je tedy vyšší,“ vysvětlil prof. M. Vrablík.

V České republice již po řadu let funguje systém screeningu, dispenzarizace a léčby nemocných s FH. Této problematice se věnuje síť tzv. MedPed center, která jsou rozmístěna po celé republice.

„Máme doporučené postupy, které stanovují i cílové hodnoty LDL-C. U rizikových nemocných s již manifestovanou ICHS nebo s diabetes mellitus je tento cíl 1,8 mmol/l, u vysoce rizikových nemocných pak 1,4 mmol/l,“ uvedl prof. M. Vrablík.

proLékaře.cz | 23.4.2024

Když se poměr zcela obrátí...

Právě díky lékové skupině inhibitorů PCSK9 jsou takové ambiciózní cíle reálně dosažitelné. „Podle projektu PLANET tam, kde jsme se snažili o dosažení hodnoty < 1,8 mmol/l, jsme byli úspěšní pouze v 10 % případů. Šlo o průřezový vzorek nemocných sledovaných v rámci MedPed center. Inhibitory PCSK9 umožnují tento poměr zvrátit. Takto léčení pacienti dosahují cílové koncentrace LDL-C až v 80 % případů. Jsme velice šťastní, že těmto geneticky postiženým nemocným můžeme nabídnout moderní terapeutickou modalitu. Díky nejnovější změně úhradových mechanizmů dochází ke zmenšení odstupu reálné praxe od odborných doporučení. Doufáme, že z takové léčby nyní bude profitovat výrazně více nemocných."

Co tedy dělat, když má lékař podezření, že se u jeho pacienta jedná o FH? „To je jednoduché, odešlete pacienta k další diagnostice a léčbě do MedPed centra."

Poté už prof. M. Vrablík předal slovo MUDr. Robinu Urbánkovi ze zlínského MedPed centra. „MUDr. Urbánek má jednu z největších skupin nemocných s FH mimo velká univerzitní pracoviště a svou prací dokumentuje, že o tyto pacienty se lze velmi dobře postarat i mimo akademické struktury," uvedl toto sdělení prof. M. Vrablík.

MUDr. R. Urbánek představil kazuistiku mladého muže (ročník 1987) se závažnou rodinnou anamnézou. U jeho matky byla potvrzena homozygotní forma FH v roce 2015. U ní již došlo k rozvoji KV-onemocnění, pacientka podstoupila PCI. Dostalo se jí maximální hypolipidemické léčby včetně LDL-aferézy a inhibitoru PCSK9. „Samozřejmě jsme se zajímali o její rodinu. Přišel k nám 28letý syn, aktivní sportovec, povoláním fyzioterapeut. Jeho vstupní koncentrace LDL-C byla 8 mmol/l, vysoká rovněž byla koncentrace lipoproteinu(a) – 190 mg/dl. U tohoto pacienta se jednalo o první lipidový panel v životě. USG vyšetření karotid bylo negativní. S využitím kombinace rosuvastatinu a ezetimibu došlo ke snížení LDL-C na 3,4 mmol/l. Zkraje roku 2016 byl již k dispozici závěr genetického vyšetření, který potvrdil heterozygotní formu FH. V té době byla cílová hodnota LDL-C pro tyto nemocné < 2,5 mmol/l, dnes je to 1,8 mmol/l. U tohoto pacienta je ale cíl ještě níže – 1,4 mmol/l, právě pro přítomnost rizikového faktoru v podobě zvýšené koncentrace lipoproteinu(a). V roce 2018 se začaly projevovat myalgie, což jsme hodnotili jako myopatii spojenou s užíváním statinů. Dokumentovali jsme tedy parciální statinovou intoleranci a redukovali dávku. Přestože šlo o nemocného s velmi dobrou adherencí, jeho hodnoty LDL-C byly neuspokojivé, daleko od cílové hodnoty," popsal MUDr. Urbánek.

Protože nemocný splňoval kritéria pro úhradu léčby inhibitorem PCSK9, začal v roce 2019 docházet do centra, které tuto léčbu podává. „Pacient je léčen alirokumabem v dávce 75 mg jednou za 2 týdny, poslední hodnota jeho LDL-C je 1,9 mmol/l. Po 5 letech léčby jsme dosáhli snížení koncentrace LDL-C o 74 %, jsme si ale vědomi toho, že cílové hodnoty jsme ještě nedosáhli, a je to pro nás výzva. Ze změny úhradových mechanizmů mám skutečně radost, protože máme celou řadu nemocných, kteří se díky této úpravě dostanou k moderní a účinné léčbě," zakončil MUDr. Urbánek.

Hypolipidemická léčba po AKS

Další dvojici přednášejících tvořili prof. MUDr. Petr Oštádal, Ph.D., z Kardiologického oddělení Nemocnice Na Homolce a MUDr. Peter Telekes z Kardiologické a interní ambulance Liberec. Ti se zaměřili na význam intenzivní hypolipidemické léčby u pacientů s akutním koronárním syndromem, tedy na pacienty v sekundární prevenci.

„AKS je velmi závažný stav. Přes veškeré pokroky hospitalizační mortalita na infarkt myokardu je 5 %, a co je ještě důležitější, tito nemocní jsou ve velmi vysokém riziku další závažné KV-příhody. Přibližně 10 % z nich prodělá do 3 let další infarkt, 2 % CMP a zhruba 5 % umírá z KV-příčiny. Je tedy potřeba udělat vše pro to, abychom toto riziko snížili," řekl prof. P. Ošťádal. Toto východisko pak doplnil popisem léčby 58letého muže s AKS. Před příhodou se pacient léčil pro hypertenzi (ramipril) a hyperlipoproteinemii (atorvastatin 20 mg). Do nemocnice byl přijat s akutním infarktem přední stěny. Třetí den po PCI je jeho ejekční frakce 50 %. Vstupní koncentrace LDL-C je 3,6 mmol/l.

Jakou strategii hypolipidemické léčby tedy u takového nemocného zvolit? „Guidelines ESC/EAS z loňského roku říkají, že u nemocného po AKS musíme usilovat o snížení LDL-C pod hodnotu 1,4 mmol/l a současně usilovat o snížení koncentrace LDL-C alespoň o 50 % oproti vstupní hodnotě. Zároveň se zde uvádí, že intenzivní statinová léčba má začít co nejdříve u všech nemocných s AKS bez kontraindikací a bez prokázané intolerance. Obě tato doporučení jsou ve třídě jedna," připomněl prof. P. Ošťádal. „V souladu s doporučením jsme tedy u tohoto nemocného zahájili terapii atorvastatinem v dávce 80 mg již první den hospitalizace."

Pacient byl z nemocnice propuštěn ve stabilizovaném stavu. „Propouštěcí zpráva musí obsahovat doporučení, která v žádném případě nelze pominout. V tomto případě by mělo jít o nutnost sledování kardiologem, intenzivní statinovou terapii, kontrolu lipidogramu za 4–6 týdnů a kontaktování PCSK9 centra, pokud koncentrace cholesterolu neklesne na cílové hodnoty. Je vhodné již zde zmínit podmínky pro úhradu terapie inhibitorem PCSK9. Na stránkách ČKS je možné stáhnout takovou vzorovou zprávu, která všechna uvedená doporučení obsahuje."

V tuto chvíli si na workshopu nemocného virtuálně převzal MUDr. P. Telekes: „Pacient přichází do ambulance na kontrolu v 6. týdnu po propuštění z nemocnice. Hodnota LDL-C je 2,4 mmol/l, tedy nedosahuje cíle 1,4 mmol/l. Zároveň udává výrazné a limitující bolesti svalů stehen, které nejsou vázány na námahu. Z důvodu myalgie tedy statin vysazujeme. Za další měsíc je hodnota LDL-C 3,8 mmol/l, bolesti svalů zcela odezněly. Nasadili jsme 20 mg rosuvastatinu. Na další kontrole v 16. týdnu je LDL-C 2,6 mmol/l, ale opět se objevily bolesti stehen. Situace se opakovala, při vysazeném statinu myalgie odezněly, avšak koncentrace LDL-C během měsíce stoupla na 3,9 mmol/l. Vrátili jsme se tedy k atorvastatinu v dávce 20 mg, tedy k léčbě, o které jsme věděli, že ji pacient toleroval před koronární příhodou, ovšem cholesterol byl 3,3 mmol/l, přidání ezetimibu vedlo

proLékaře.cz | 23.4.2024

pouze k mírnému dalšímu poklesu na 3,1 mmol/l. Nalezli jsme tak maximální dávku statinu, kterou nemocný toleruje, ta však ani v kombinaci s ezetimibem nestačí k dosažení cílových hodnot. Nemocného jsme tedy referovali do PCSK9 centra s tím, že pacient splňuje úhradové podmínky pro úhradu této léčby." V centru byla zahájena léčba alirokumabem. Po 3 měsících je hodnota LDL-C 1,3 mmol/l, podařilo se tedy dosáhnout cílové hodnoty pro nemocného po AKS.

Kdy myslet na familiární hypercholesterolemii

Tomu, jak tenká někdy je hranice mezi primární a sekundární prevencí, se věnoval předseda České internistické společnosti ČLS JEP prof. MUDr. Richard Češka, CSc., v tandemu s MUDr. Jiřím Veselým, ambulantním kardiologem z Broumova. Komentovali průběh léčby u pacienta (ročník 1975) s familiární hypercholesterolemií. „I když pravidelně sportuje, má tento nemocný od mládí vyšší koncentraci cholesterolu, v dokumentaci jsme nalezli hodnoty LDL-C 5–6 mmol/l a celkového cholesterolu 7–8 mmol/l. Jeho otec zemřel jako 60letý, první ze čtyř infarktů myokardu prodělal již v 41 letech," řekl MUDr. Veselý. Už tyto informace by podle prof. Češky měly vzbudit pozornost jakéhokoli lékaře: „Jestliže máme LDL-C v hodnotě ≥ 6 mmol/l a celkový cholesterol v hodnotě ≥8 mmol/l a máme normální koncentraci triglyceridů, měli bychom na možnost FH pomyslet, zvláště u nemocných s pozitivní rodinnou anamnézou."

MUDr. J. Veselý a prof. R. Češka se shodli na tom, že skórovací systémy, které praktičtí lékaři běžně používají, v odhalení nemocného s FH příliš nepomohou, možná naopak. „Praktici dnes často pracují s programy, které automaticky vyhodnocují KV-riziko pacienta. Tyto algoritmy jsou ale založeny na tabulkách SCORE a ty mohou být z hlediska FH zavádějící," řekl MUDr. J. Veselý a dodal, že ani u tohoto nemocného jeho praktický lékař problém neidentifikoval. „Měl před sebou sportovce s normálním BMI a varovné koncentraci cholesterolu se příliš nevěnoval. Pacient ale lékaře shodou okolností na začátku letošního roku změnil a nový lékař byl v tomto směru aktivnější, a to i pokud jde o fyzikální vyšetření. Mimo jiné si všiml, že pacient má arcus lipoides corneae a ihned konzultoval s námi," popsal MUDr. J. Veselý a pokračoval: „Diagnóza FH byla v té chvíli téměř jistá, cílová hodnota LDL-C byla u tohoto pacienta tedy 1,8 mmol/l. Proto jsme jako první krok navrhli léčbu statinem v nejvyšší možné dávce. Praktický lékař byl možná až příliš opatrný, z obav před myalgií titroval od 40 mg atorvastatinu." Toto dávkování komentoval prof. R. Češka: „To je ještě pořád dobré, protože stále je atorvastatin nejčastěji předepisován v dávce 20 mg."

V dubnu 2020 již nemocný přichází do kardiologické ambulance. „Pacienta jsme převedli na atorvastatin v dávce 80 mg, po měsíci byl jeho LDL-C 3,4 mmol/l, přidali jsme tedy ezetimib. Kombinační perorální léčba vyústila po 2 měsících v hodnotu LDL-C 3,2 mmol/l. Pokud není cíle dosaženo, je z klinického pohledu možné přidat inhibitor PCSK9. Náš pacient ale v danou chvíli nesplňoval podmínky pro úhradu této léčby, protože šlo o nemocného v primární prevenci bez dalšího rizikového faktoru. Pacienta jsme tedy převedli na rosuvastatin v dávce 40 mg, i když od tohoto kroku jsme si nějaký zásadní efekt neslibovali."

Hranici mezi primární a sekundární prevencí ale může tvořit i pár hodin – a tak tomu bylo i u tohoto nemocného. V červnu letošního roku prodělal infarkt přední stěny, který byl řešen PCI. „Díky tomu, že jsme o jeho riziku diskutovali, věděl, co mu hrozí. Zareagoval správně a okamžitě volal záchrannou službu, na katetrizační sál se dostal velmi rychle a na funkci levé komory infarkt zatím neměl vliv."

Při poslední kontrole v kardiologické ambulanci má pacient LDL-C 2,8 mmol/l při plné perorální hypolipidemické léčbě. „Jsem velice rád, že nemocný splňuje nová indikační kritéria pro úhradu léčby inhibitorem PCSK9, tato terapie se u něj již plánuje. Víme, že bychom se v jeho případě měli dostat s hodnotou LDL-C < 1,4 mmol/l. Doufáme, že znovu už mu vlak neujede, tak jak se mu to stalo s prvním infarktem. Díky změně úhrady inhibitorů PCSK9 se velké populaci nemocných nabízí šance, že se jejich příhoda nebude opakovat," zakončil MUDr. J. Veselý.

V závěru setkání předsedající prof. MUDr. Miloš Táborský, Ph.D., FESC, MBA, zdůraznil, že společným úkolem kardiologů i lékařů dalších specializací je najít a správně nasměrovat co nejvíce nemocných, kteří by z léčby inhibitorem PCSK9 mohli profitovat. Také přítomné požádal o odhad, o kolik se díky novým úhradovým mechanizmům může navýšit počet pacientů léčených inhibitorem PCSK9.

„Já bych tento nárůst odhadoval mezi 20–30 %. Nezapomínejme ale ani na velkou část nemocných, kteří splňují i ta dosavadní přísnější kritéria a k této léčbě se z různých důvodů nedostali," řekl prof. Češka.

„Já mám v současné době 20 nemocných na inhibitoru PCSK9, z toho 3 v sekundární prevenci. Když jsem viděl nová indikační kritéria, okamžitě se mi vybavilo 5–10 dalších," uvedl MUDr. R. Urbánek.

I podle prof. P. Ošťádala změna přináší potenciál k dramatickému navýšení: „Já jsem se již pokoušel o hrubý odhad u nemocných po AKS. Dosavadním kritériím vyhovovalo zhruba 5 % pacientů s AKS. S touto změnou se můžeme dostat někam ke 20–25 %."

Padla též otázka z auditoria, zda je pravděpodobné, že inhibitory PSCK9 bude možné předepisovat i v kardiologických ambulancích, tedy mimo dedikovaná centra. „Domnívám se, že vývoj tímto směrem půjde, tak jako je tomu s ostatními moderními léčivy. Je to žádoucí, chceme, aby tato léčba byla dostupná pro všechny pacienty, a k tomu by takové rozšíření určitě přispělo," odpověděl prof. M. Táborský.