



**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



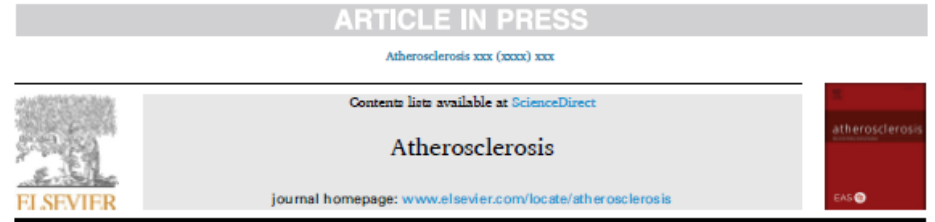
**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

Jak lépe převzít kontrolu na LDL-C ?

Přednáška podpořena společností Novartis

Michal Vrablík

2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias



2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Authors/Task Force Members: François Mach, (ESC Chairperson, Switzerland)^{*†}, Konstantinos C. Koskinas, (ESC Chairperson, Switzerland)^{**†}, Jeanine E. Roeters van Lennep, (EAS Chairperson, Netherlands)^{***†}, Lale Tokgözoğlu, (Task Force Co-ordinator, Türkiye), Lina Badimon, (Spain), Colin Baigent, (United Kingdom), Marianne Benn, (Denmark), Christoph J. Binder, (Austria), Alberico L. Catapano, (Italy), Guy G. De Backer, (Belgium), Victoria Delgado, (Spain), Natalia Fabin, (Italy), Brian A. Ference, (United Kingdom), Ian M. Graham, (Ireland), Ulf Landmesser, (Germany), Ulrich Laufs, (Germany), Borislava Mihaylova, (United Kingdom), Børge Grønne Nordestgaard, (Denmark), Dimitrios J. Richter, (Greece), Marc S. Sabatine, (United States of America), and ESC/EAS Scientific Document Group

ARTICLE INFO

Keywords
Guidelines
Dyslipidaemia
Lipid-lowering drugs
Low-density lipoproteins
Lipoprotein(a)
Hypertriglyceridaemia
Cardiovascular risk
Familial hypercholesterolaemia
Acute coronary syndromes

Developed by the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Author/Task Force Member affiliations are listed in [author information](#).

ESC Clinical Practice Guidelines (CPG) Committee: listed in the [Appendix](#).

ESC subspecialty communities having participated in the development of this document:

Associations: Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), Association for Acute CardioVascular Care (ACVVC), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and Heart Failure Association (HFA).

Councils: Council for Cardiology Practice, Council on Basic Cardiovascular Science.

Working groups: Adult Congenital Heart Disease, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Cellular Biology of the Heart, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Development Anatomy and Pathology, Thrombosis.

* Corresponding author. Department of Cardiology, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland.

** Corresponding author. Department of Cardiology, Bern University Hospital - INSELSPITAL, University of Bern, Bern, Switzerland.

*** Corresponding author. Department of Internal Medicine, Erasmus MC Cardiovascular Institute, Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands.

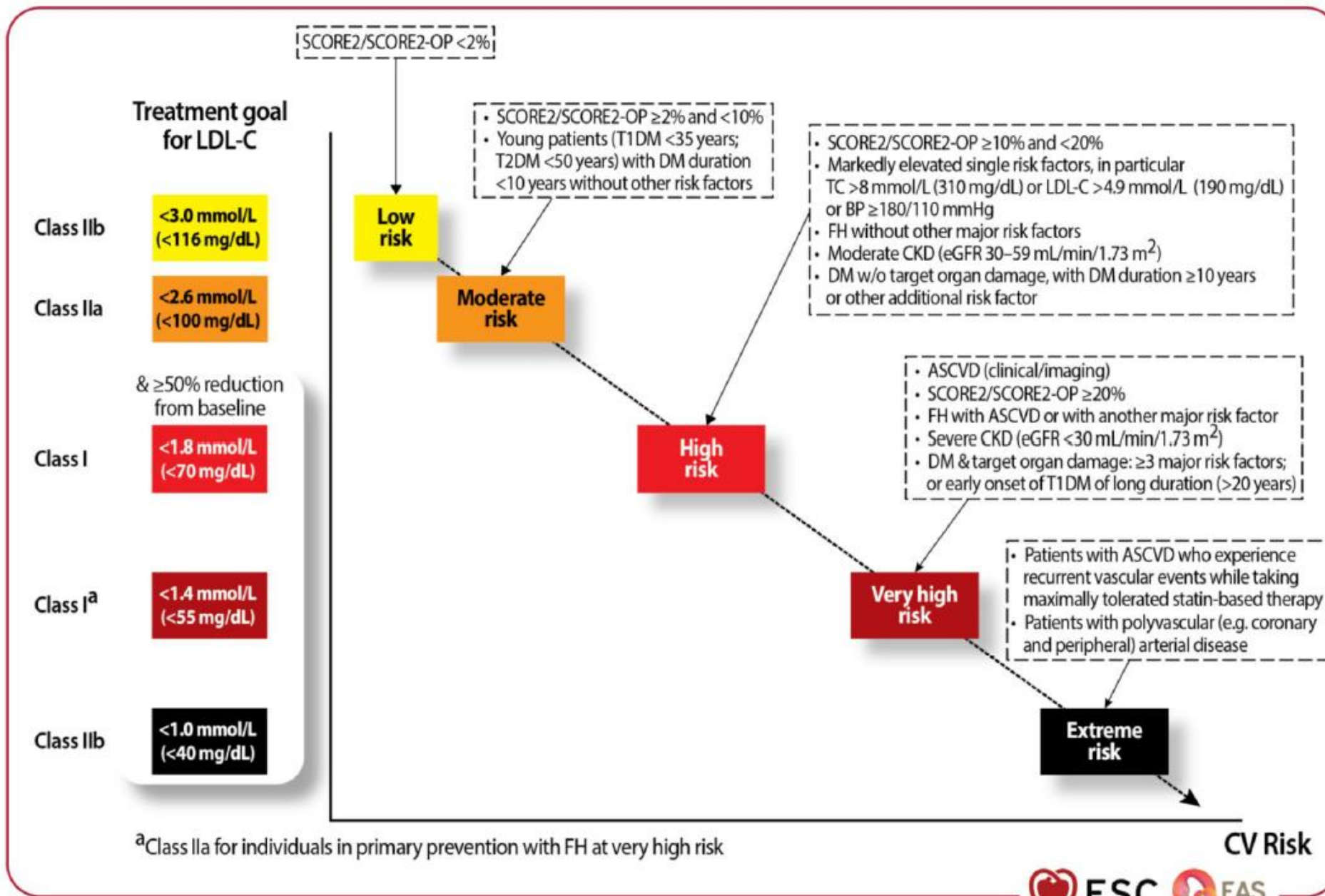
E-mail addresses: francois.mach@bug.ch (F. Mach), konstantinos.koskinas@insel.ch (K.C. Koskinas), j.roetersvanlennep@erasmusmc.nl (J.E. Roeters van Lennep).

[†] The three Chairpersons contributed equally to the document and are joint corresponding authors.

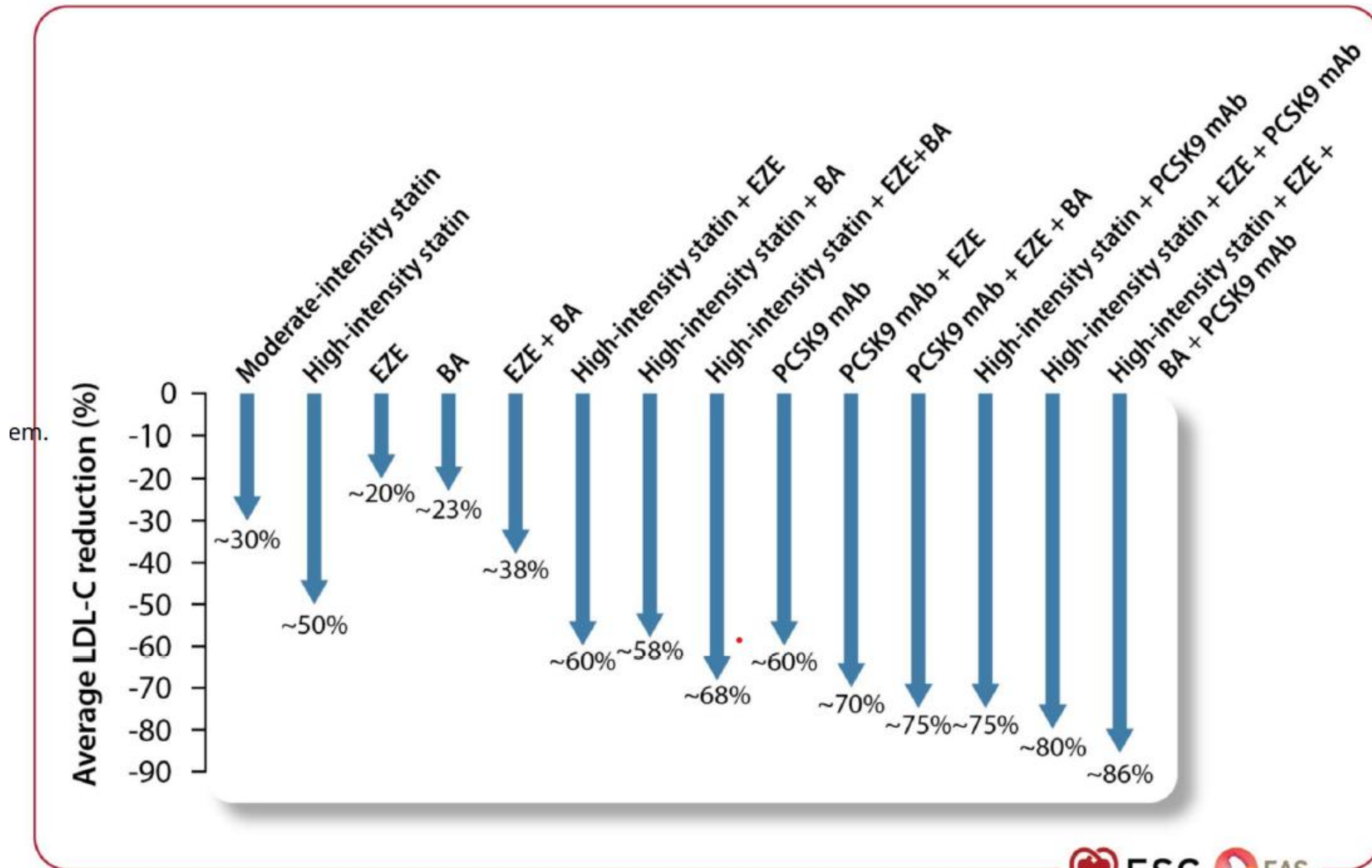
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479>

0021-9150/© 2025 the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society.

Please cite this article as: François Mach et al., *Atherosclerosis*, <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479>

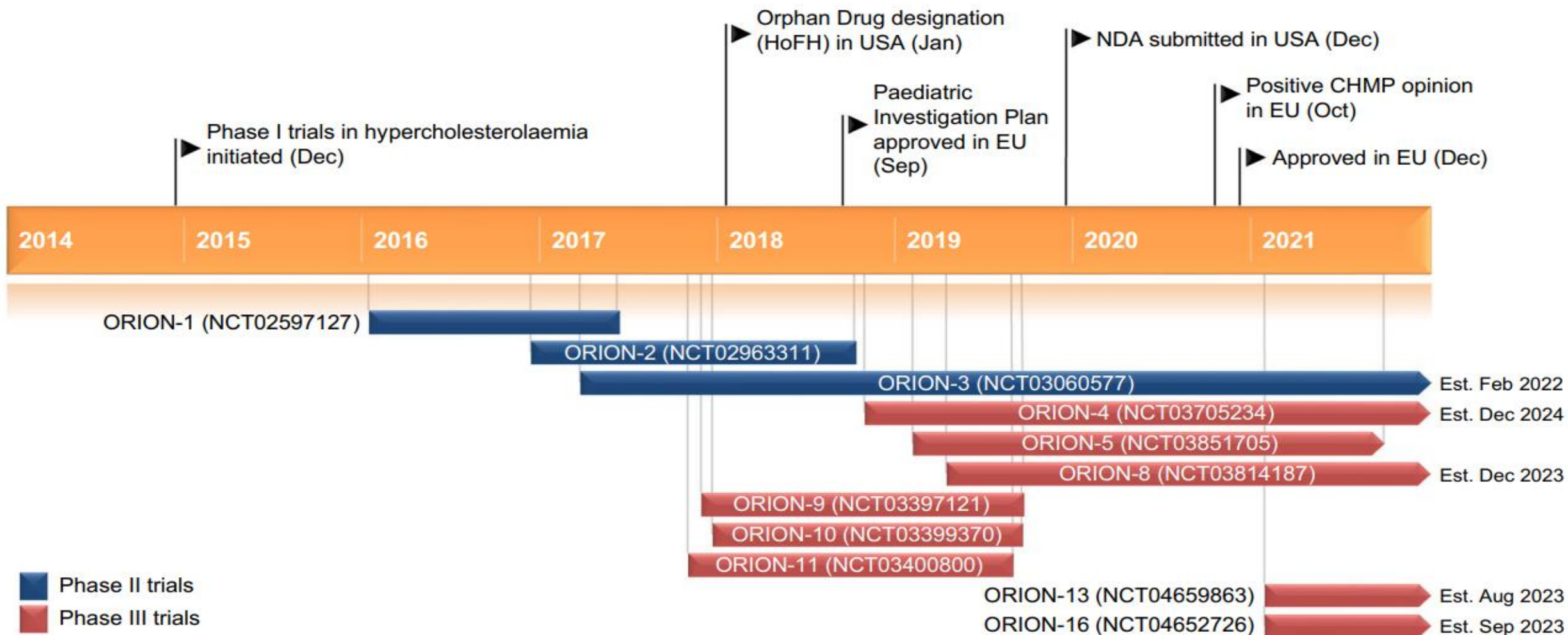


Cílové hodnoty LDL-C podle rizikové kategorie: pacient s PAO a CHKS....

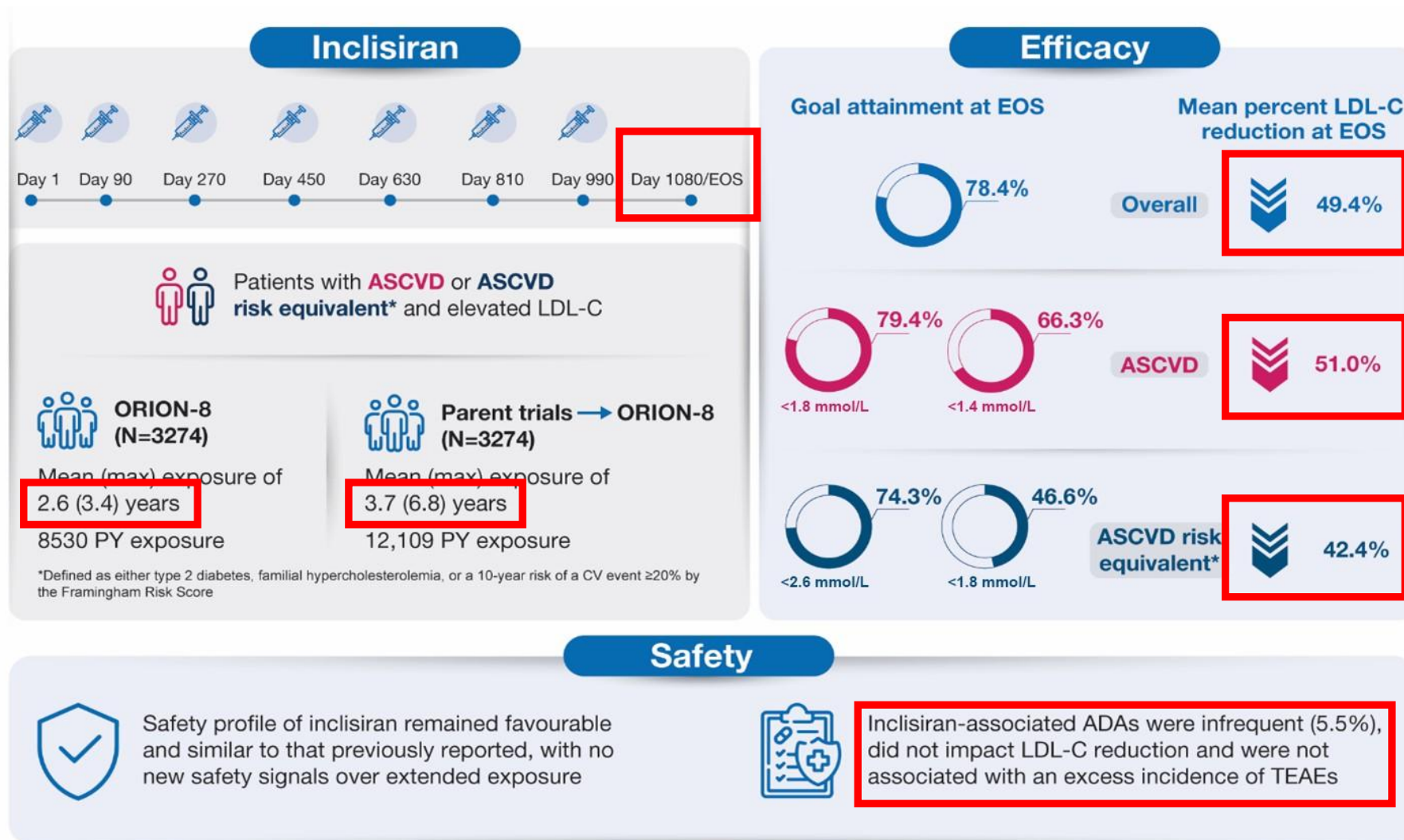


Průměrné snížení LDL-C při použití terapií s prokázaným vlivem na prognózu

Inklisiran slaví 11. narodeniny

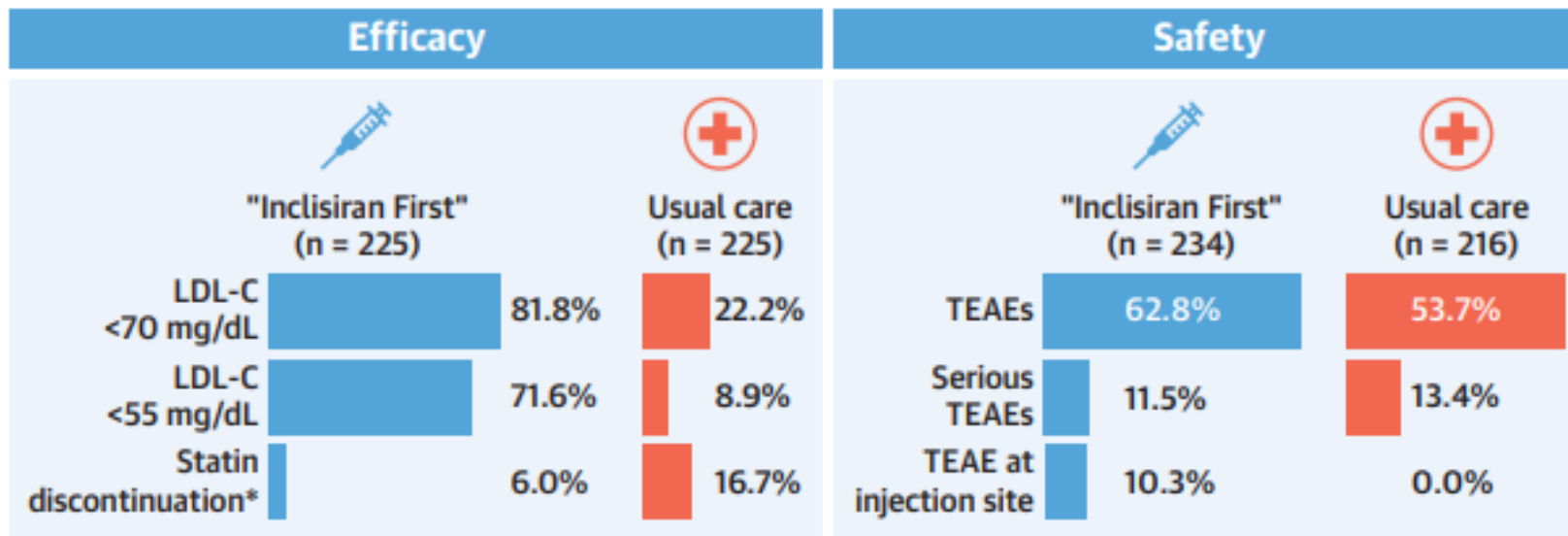


Víceletá expozice inklisiranu ve studiích ORION



Na strategii záleží: časná iniciace inklisiranu = lepší dosažení cílových hodnot

CENTRAL ILLUSTRATION VICTORION-INITIATE: An "Inclisiran First" Strategy vs Usual Care in Patients With ASCVD



Conclusions

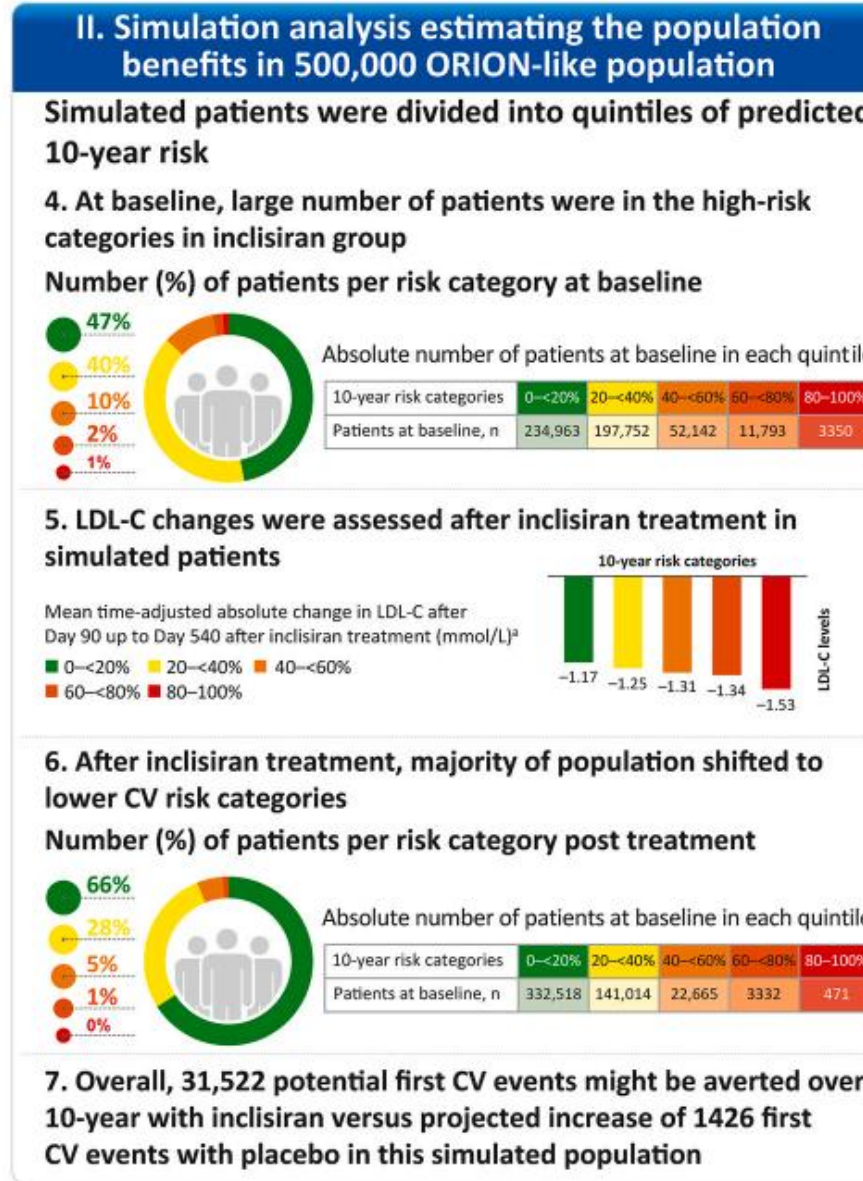
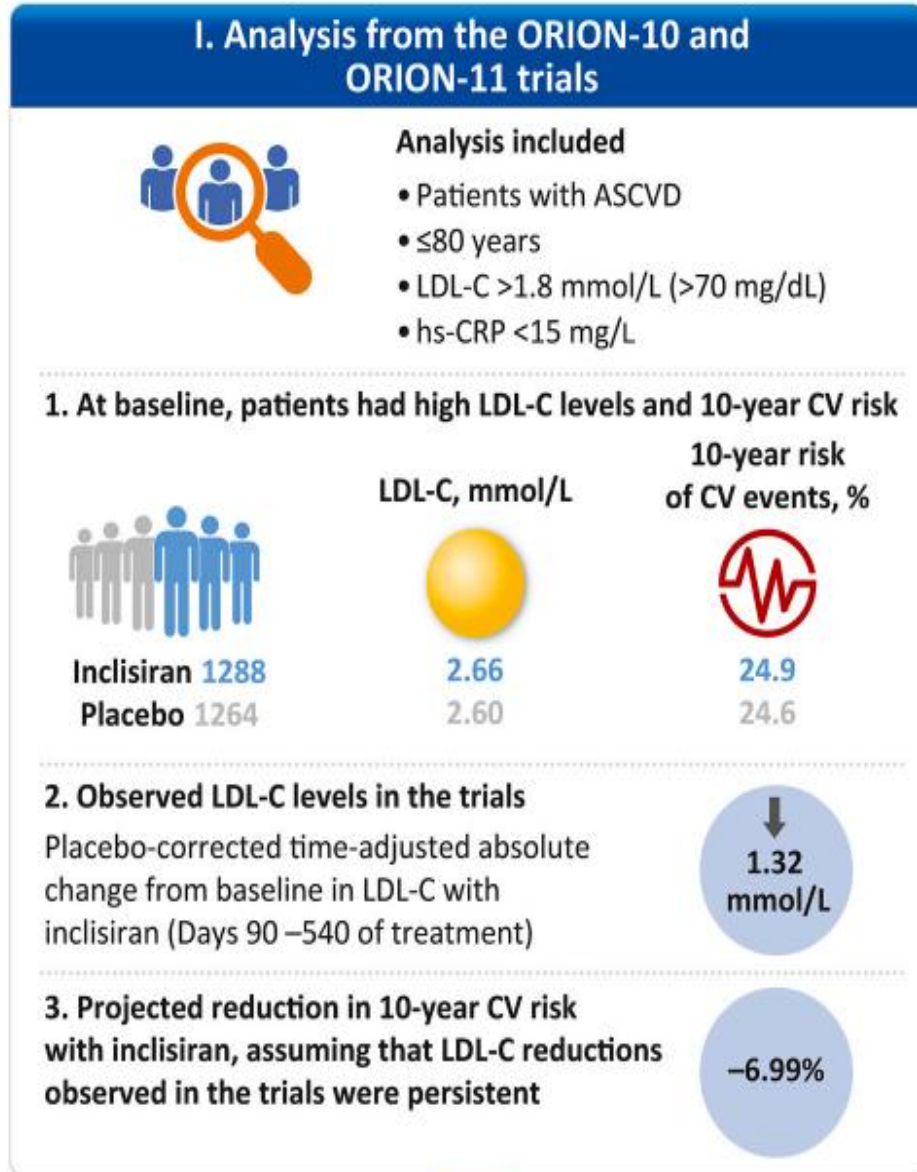
Implementing inclisiran earlier in the treatment pathway via the inclisiran first strategy:

- Significantly reduced LDL-C vs usual care without new safety concerns
- Significantly increased LDL-C goal attainment vs usual care
- Did not lead to statin discontinuation

Koren MJ, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2024;83(20):1939-1952.

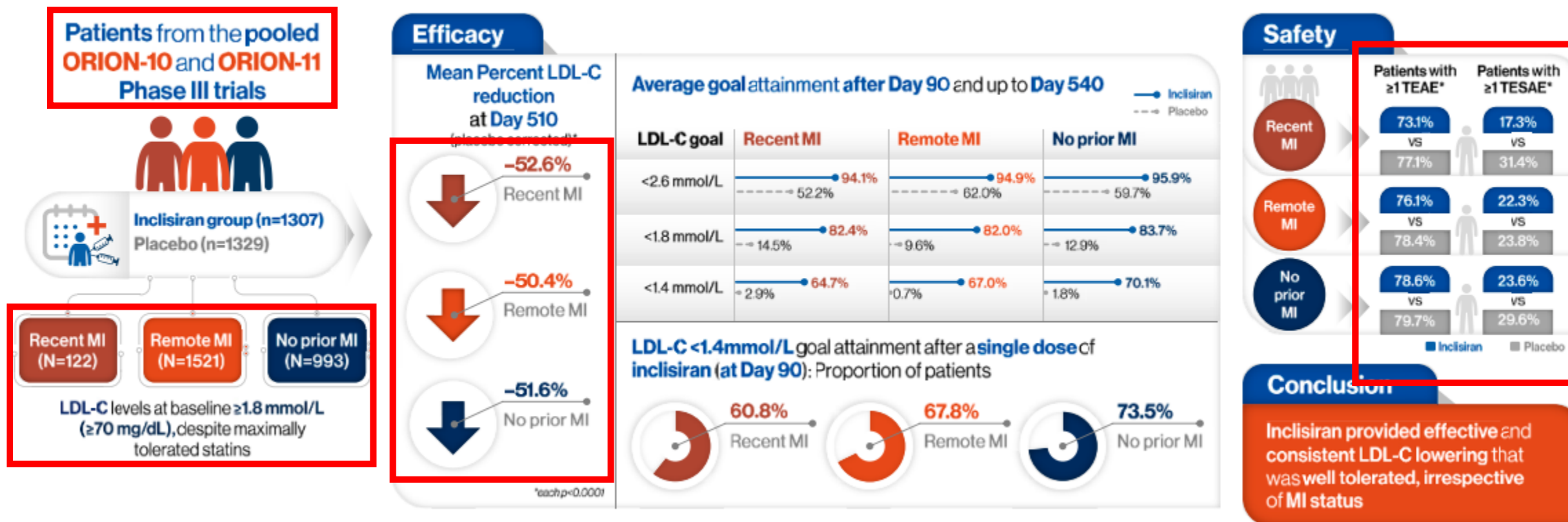
Summary of VICTORION-INITIATE study. *Inclisiran first," n = 166; usual care, n = 168. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TEAE = treatment-emergent adverse event.

Modelování efektu při použití inklisiranu plošně



Data pro inklisiran u pacientů po AIM

Inclisiran in patients with prior myocardial infarction

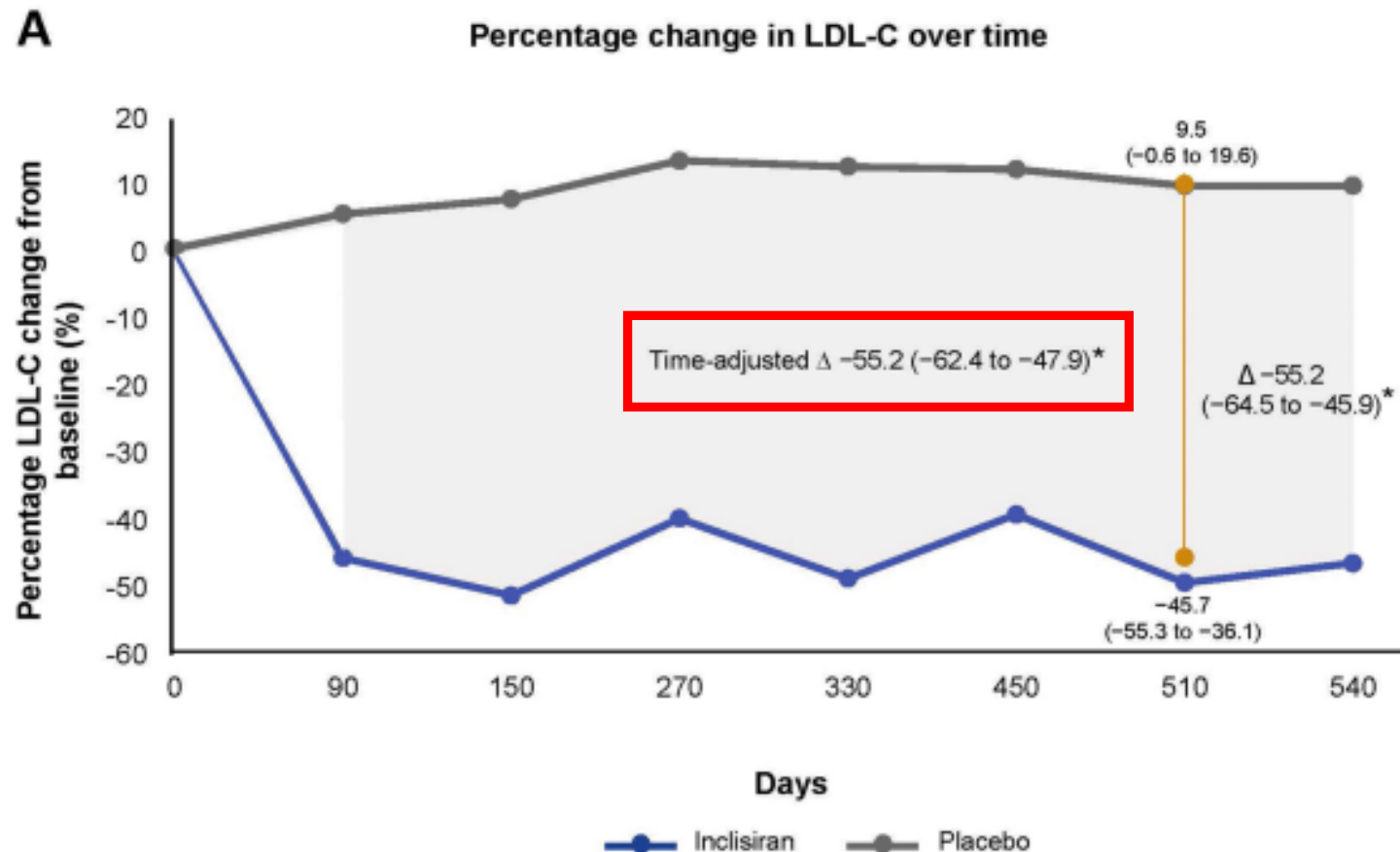


LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TEAE, treatment emergent adverse event; TESAE, treatment emergent serious adverse event.

U pacientů po CMP snižuje inklisiran LDL-C stejně efektivně jako u jiných podskupin

W. Koenig et al.

American Journal of Preventive Cardiology 14 (2023) 100503



S inklisiranem dosahuje velká většina léčených cílových hodnot



Effects of Inclisiran in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Pooled Analysis of the ORION-10 and ORION-11 Randomized Trials

R. Scott Wright, MD; Kausik K. Ray, MD, MPhil; Ulf Landmesser, MD; Wolfgang Koenig, MD; Frederick J. Raal, MMed, PhD; Lawrence A. Leiter, MD; Lorena Garcia Conde, MD; Jackie Han, MS; and Gregory G. Schwartz, MD, PhD

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy, safety, and tolerability of inclisiran in participants with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) from ORION-10 and ORION-11 stratified by key patient characteristics.

Patients and Methods: Participants were randomized 1:1 to receive 300 mg inclisiran sodium (284 mg inclisiran) or placebo on Days 1, 90, 270, and 450, alongside background lipid-lowering therapy. This pooled, post hoc analysis stratified participants with ASCVD by sex, age, race, kidney function, body mass index, and glycemic status. Co-primary endpoints were percentage changes in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) from baseline to Day 510, and after Day 90 and up to Day 540 (time-adjusted). LDL-C goal attainment and safety were also assessed.

Results: This analysis of 2975 participants included: female, n=827; Black, n=213; 75 years of age or older, n=458; obese, n=1474; diabetes, n=1182; and moderate-to-severe chronic kidney disease, n=538. Mean baseline LDL-C levels in the total ASCVD population were balanced between treatment arms (inclisiran, 103.4 mg/dL; placebo, 102.0 mg/dL). With inclisiran, mean placebo-corrected percentage changes in LDL-C from baseline were -51.9% (95% CI, -34.0 to -49.0) and -52.1% (95% CI, -53.9 to -50.4) to Day 510 and Day 540 (time-adjusted), respectively; this was consistent across subgroups. LDL-C less than 55 mg/dL at one or more visits was reached by 87.6% of participants receiving inclisiran. The inclisiran safety profile was consistent across subgroups.

Conclusion: Twice-yearly inclisiran (after initial and 3-month doses) was well tolerated and provided significant, consistent LDL-C reductions for up to 18 months in participants with ASCVD independent of key patient characteristics (ORION-10; NCT03399370 and ORION-11; NCT03400800).

© 2024 THE AUTHORS. Published by Elsevier Inc on behalf of Mayo Foundation for Medical Education and Research. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) • Mayo Clin Proc. 2024;99(8):1222-1225



For editorial comment, see page 1204

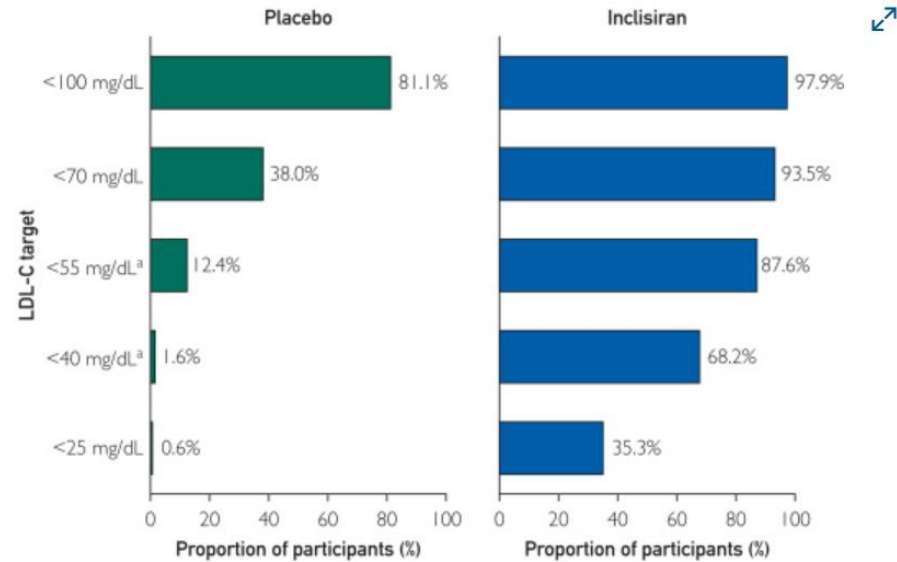
From the Division of Preventive Cardiology and the Department of Cardiology, Mayo Clinic, Rochester, MN.

Affiliations continued at the end of this article.

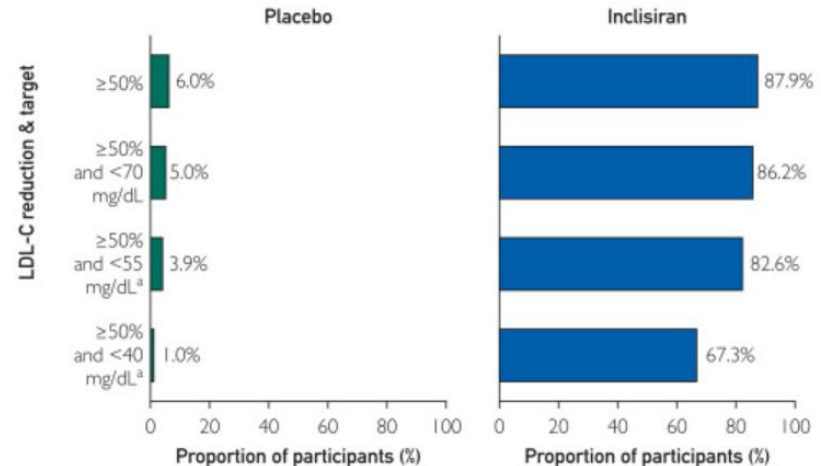
Patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), despite statin therapy, are at very high risk of recurrent ASCVD events.^{1,2} This risk is further compounded by the presence of other ASCVD risk factors, including diabetes, chronic kidney disease (CKD), and elevated lipoprotein(a) [Lp(a)].^{1,3-6} Consequently, when patients do not meet guideline-directed

LDL-C goals with maximally tolerated statins alone, intensive LDL-C lowering with the addition of non-statin lipid-lowering therapy (LLT) is recommended.^{1,3,5-7}

In clinical trials in patients with ASCVD, the addition of ezetimibe or anti-proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) monoclonal antibodies to statin therapy has been shown to reduce the risk of major adverse cardiac events by 6.4% and 15%,



A

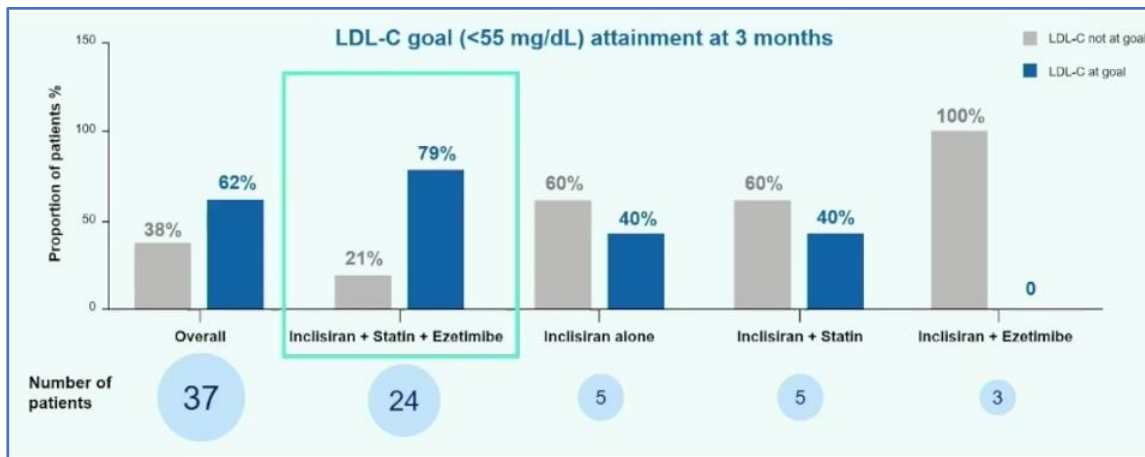


B

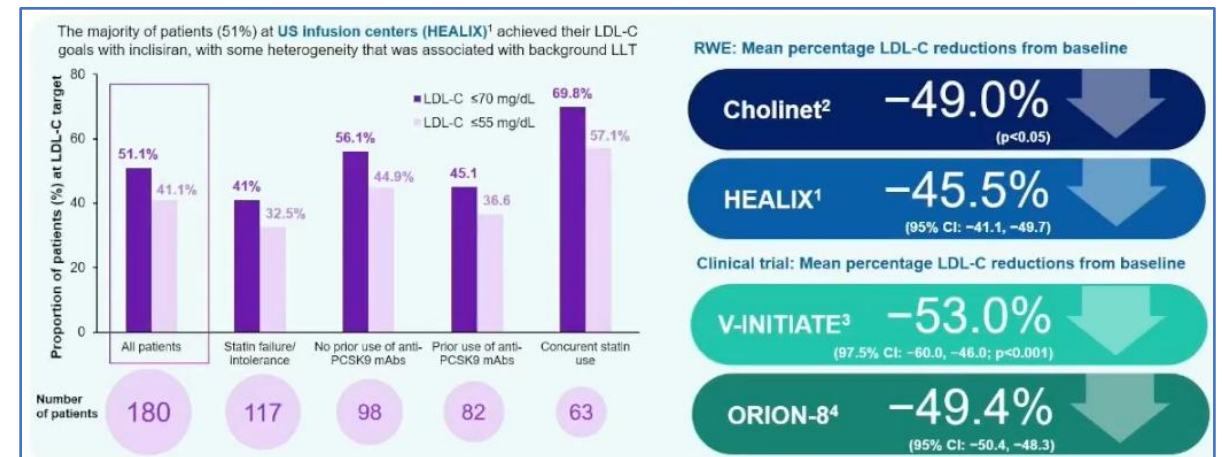
Inklisiran v klinické praxi

... kde se chová stejně jako v klinických studiích

Cholinet: inklisiran v italské běžné praxi



Cholinet (IT) a HEALIX (USA) Orion 8 a Victorion Initiate



Basile C, et al. Eur Heart J. 2023;44(2):ehad655.2806

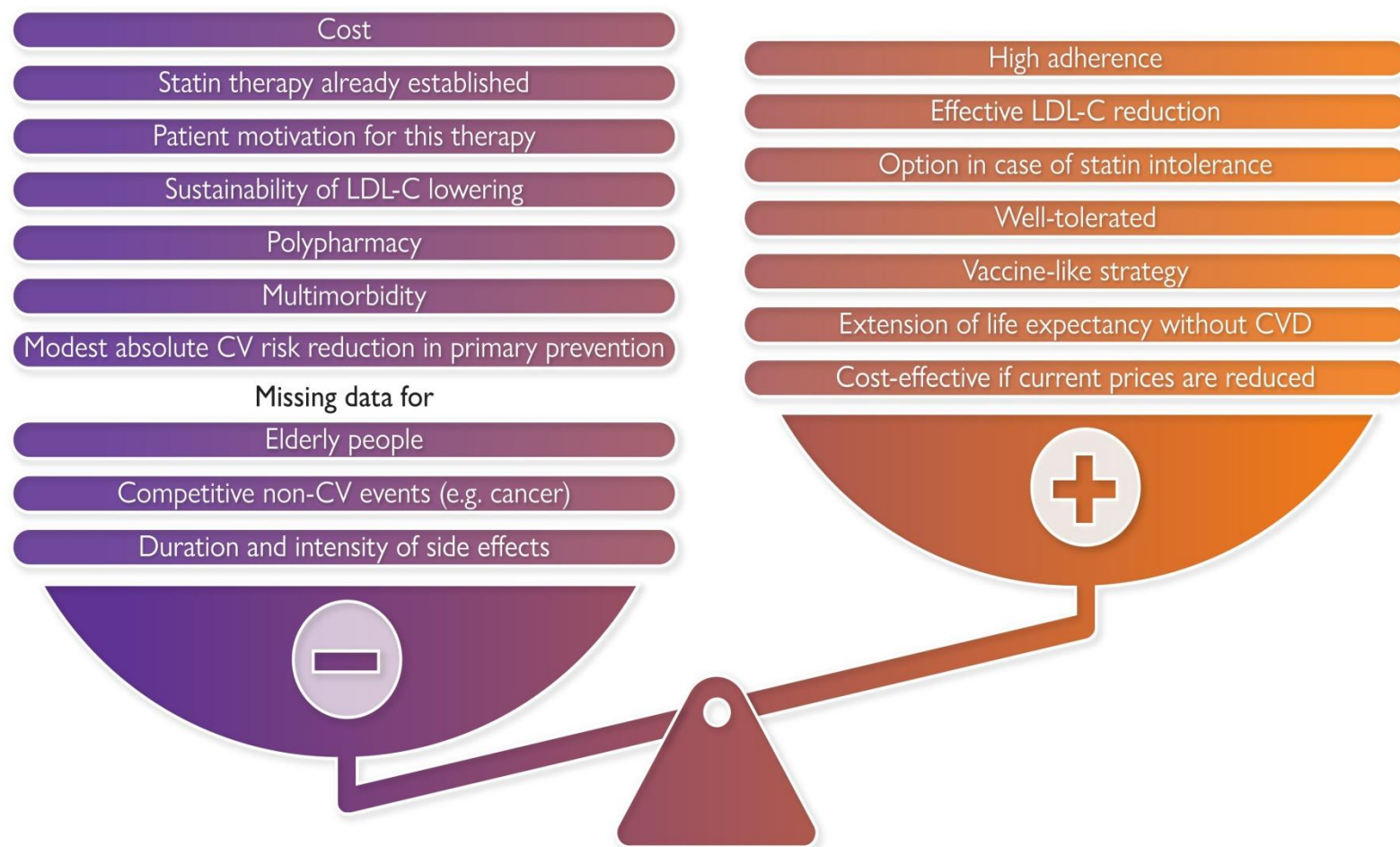
Ballantyne CN, et al. Poster presented at ACC congress; April-6-8, 2024; Atlanta, PO#1414-220;

Koren MJ et al. J Am Coll Cardiol. 2024;83(20):1939-1952;

Wright RS, et al. Cardiovasc Res. 2024; cvae109.

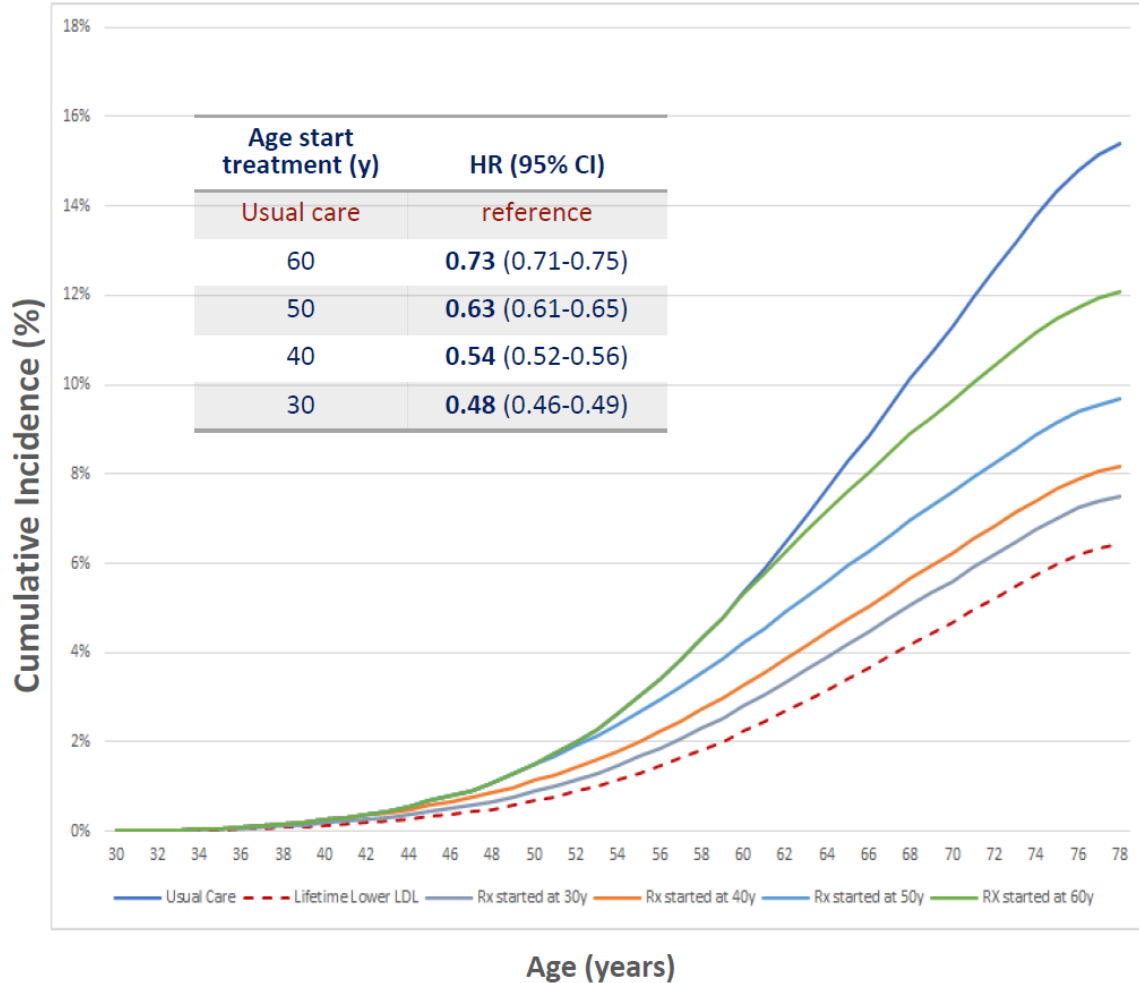
Inklisiran časně: nečekejme na příhody

Factors to be considered for the use of inclisiran in primary prevention

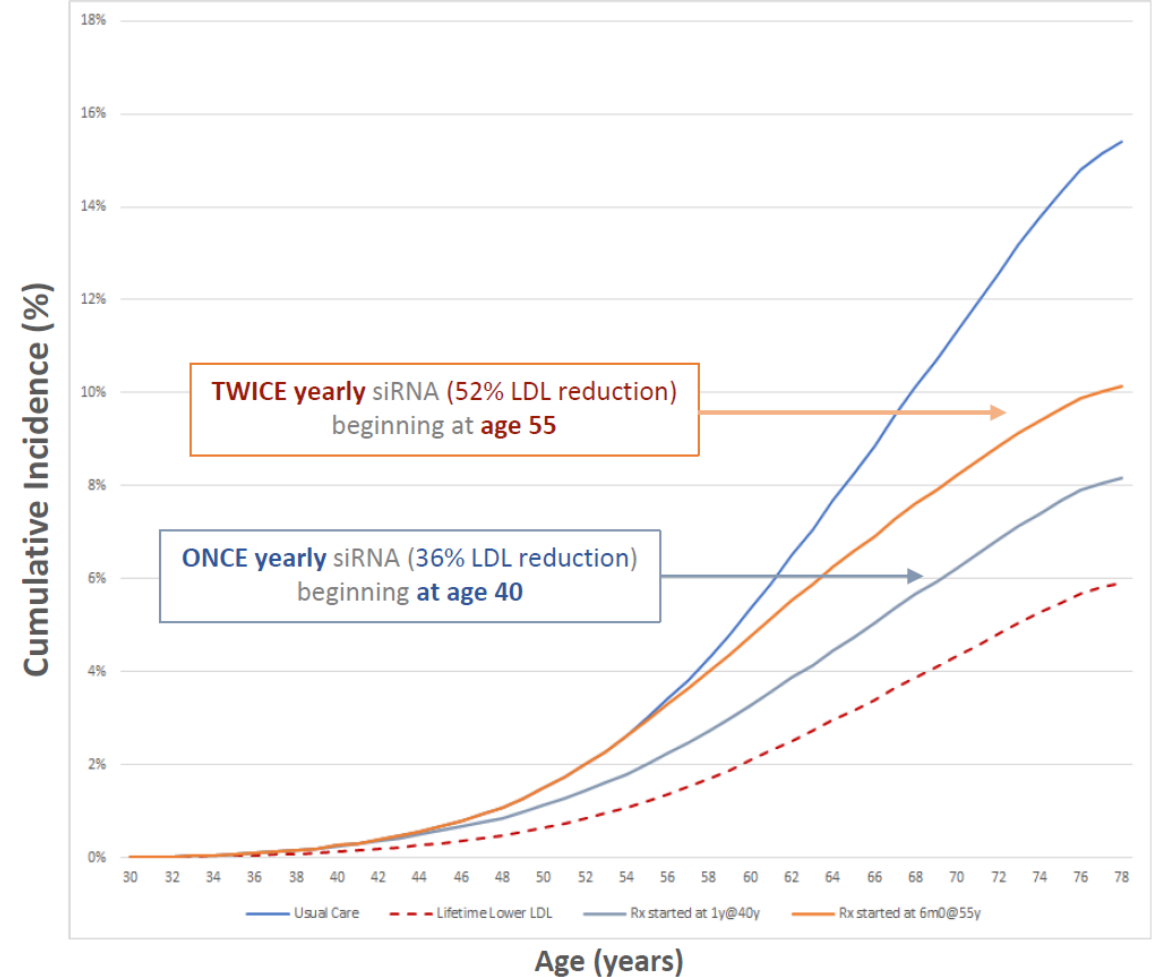


AI predikce benefitu antiPCSK9 terapie zahájené v různém věku

Once yearly siRNA directed against PCSK9



Once v. Twice yearly siRNA directed against PCSK9



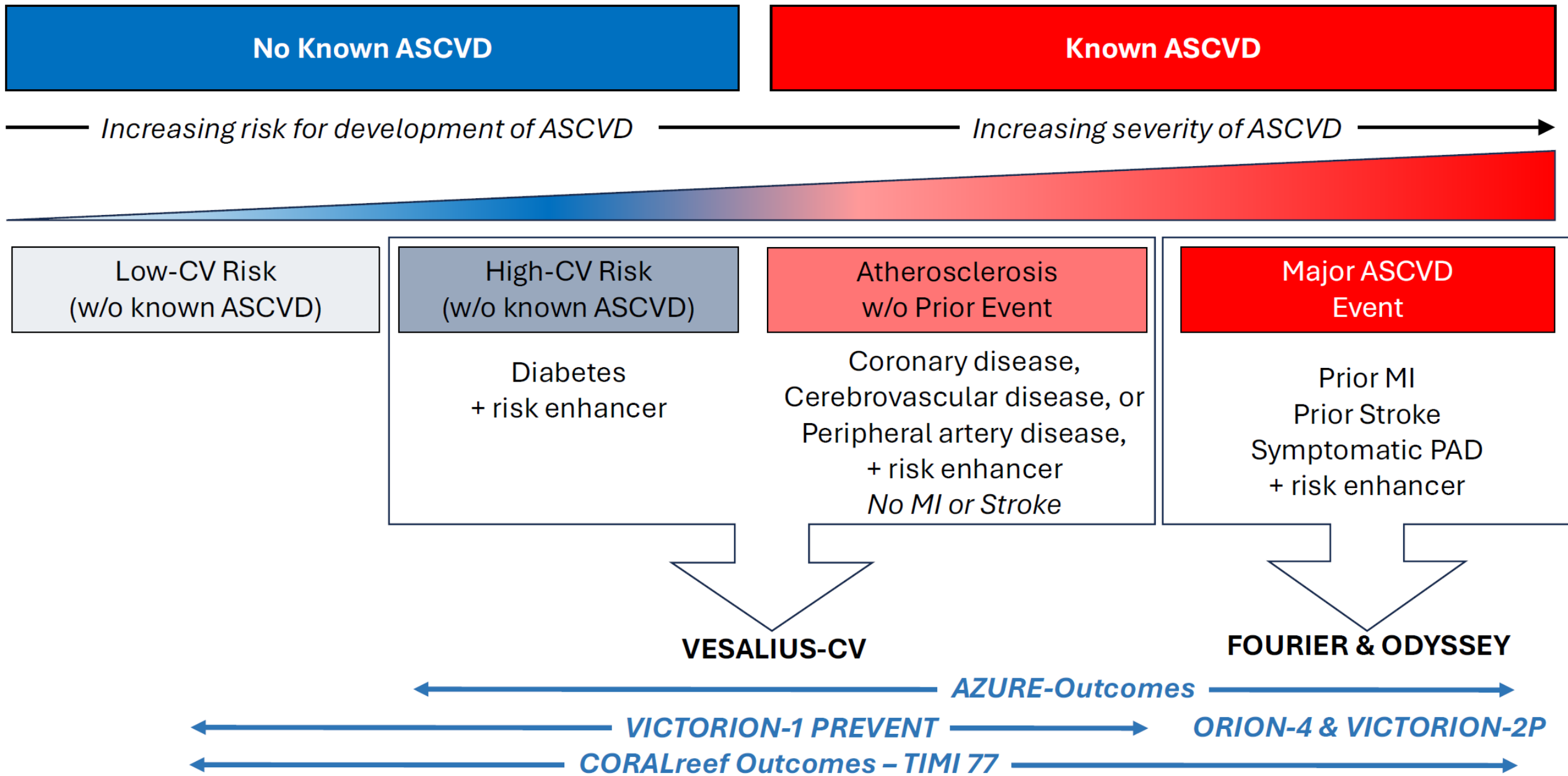
O inklisiranu se ještě dozvíme...

TABLE 1 Ongoing Large-Scale, Long-Term, Placebo-Controlled Trials Evaluating Cardiovascular Outcomes

Trial	Official Title	Start Date	Estimated Primary Completion Date	Estimated Enrollment	Primary Outcome Measures
ORION-4	HPS-4/TIMI 65/ORION-4: A Double-Blind Randomized Placebo-controlled Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Atherosclerotic Cardiovascular Disease	October 30, 2018	July 2026	15,000	Number of participants with a major adverse cardiovascular event (median follow-up: 5 y): time to first occurrence of coronary heart disease death, myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or urgent coronary revascularization procedure
VICTORION-2 PREVENT	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Trial, Assessing the Impact of Inclisiran on Major Adverse Cardiovascular Events in Participants With Established Cardiovascular Disease	November 23, 2021	October 13, 2027	16,500	Time to first occurrence of 3-point major adverse cardiovascular events (total follow-up: up to 72 mo): confirmed composite endpoint including cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, and nonfatal ischemic stroke
VICTORION-1 PREVENT	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study to Evaluate the Effect of Inclisiran on Preventing Major Adverse Cardiovascular Events in High-Risk Primary Prevention Patients	March 9, 2023	April 16, 2029	14,000	Time to the first occurrence of 4-point-major adverse cardiovascular events (follow-up: up to ~75 mo): composite of cardiovascular death, nonfatal myocardial infarction, nonfatal ischemic stroke, and urgent coronary revascularization

HPS = Heart Protection Study; ORION-4 = A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease; TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction; VICTORION-1 PREVENT = A Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular Events in High-risk Primary Prevention Patients; VICTORION-2 PREVENT = Study of Inclisiran to Prevent Cardiovascular (CV) Events in Participants With Established Cardiovascular Disease.

Evidence přibývá: snižování lipidů v rámci KV kontinua





Převzetí kontroly nad LDL-C je možné, když léčba

- Je zahájena včas
- Je dobře tolerována
- Je vedena kombinací
 - Statin (+/- ezetimib) neztrácejí svou účinnost ani pozici v léčebném schématu
- Léčba zahrnuje antiPCSK9 terapii

Zkrácená informace o přípravku LEQVIO 284 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje sodnou sůl inklisiranu odpovídající 284 mg inklisiranu v 1,5 ml roztoku. **Indikace:** Přípravek Leqvio je indikován k léčbě dospělých s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením: v kombinaci se statinem nebo statinem v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů neschopných dosáhnout cílů pro LDL-C při maximální tolerované dávce statinu, nebo samostatně nebo v kombinaci s jinými přípravky snižujícími hladinu lipidů u pacientů trpících nesnášenlivostí statinu nebo u nichž je statin kontraindikován. **Dávkování:** Doporučená dávka je 284 mg inklisiranu podávaná jako jednorázová subkutánní injekce: počáteční dávka, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Pokud je plánovaná dávka opožděna o méně než 3 měsíce, má být inklisiran podán a dávkování má pokračovat podle pacientova původního schématu. Pokud je plánovaná dávka opožděna o více než 3 měsíce, má být zahájen nový dávkovací režim – má být podána počáteční dávka inklisiranu, další po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Inklisiran lze podávat okamžitě po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. Pro udržení snížení lipoproteinového cholesterolu s nízkou hustotou (LDL-C) se doporučuje, aby byl inklisiran podán do 2 týdnů po poslední dávce monoklonální protilátky inhibující PCSK9. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/varování:** Účinek hemodialýzy na farmakokinetiku inklisiranu nebyl studován. Vzhledem k tomu, že inklisiran je vylučován ledvinami, nemá se hemodialýza provádět po dobu nejméně 72 hodin od podání inklisiranu. **Interakce:** Inklisiran není substrátem pro běžné transportéry léčiv, a přestože nebyly provedeny studie *in vitro*, nepředpokládá se, že bude substrátem pro cytochrom P450. Inklisiran není inhibítoem nebo induktorem enzymů cytochromu P450 nebo běžných transportérů léčiv. Proto se neočekává, že by inklisiran měl klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky. Na základě omezených dostupných údajů nejsou očekávány klinicky významné interakce s atorvastatinem, rosuvastatinem nebo jinými statiny. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání inklisiranu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Podávání inklisiranu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Není známo, zda se inklisiran/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. **Nežádoucí účinky:** Časté: Reakce v místě vpichu. **Podmínky uchování:** Chraňte před mrazem. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdrém jehly 1,5 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (brombutyl, fluorotekem potažená pryž) s jehlou, pevným krytem jehly a s ochranným pouzdrém jehly. Velikost balení jedna předplněná injekční stříkačka s ochranným pouzdrém jehly. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. č.:** EU/1/20/1494/002. **Datum registrace:** 9.12.2020. **Datum poslední revize textu SPC:** 30.07.2025. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irsko. *Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*