Postavení inhibitorů PCSK9 a lipoproteinové aferézy v léčbě homozygotní a závažné heterozygotní familiární hypercholesterolemie: Kdo z koho, nebo je to jinak?

Vladimír Bláha¹, Milan Bláha², Miriam Lánská², Eduard Havel¹, Pavel Vyroubal¹, Zdeněk Zadák¹, Pavel Žák²

¹III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

²IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Inhibitory PCSK9 patří do nové lékové skupiny hypolipidemik. Posilují katabolismus low density lipoprotein cholesterolu (LDL-C) inhibicí aktivity proproteinové konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9). Jedná se o monoklonální protilátky (alirokumab, evolokumab aj). V klinickém vývoji jsou i další typu inhibitorů PCSK9, které fungují na subcelulární úrovni. Léčbu pomocí PCSK9 inhibitorů lze výhodně kombinovat s lipoproteinovou aferézou (LA). Pokud je léčba inhibitory PCSK9 s ohledem na individuální genotyp pacienta možná, vede kombinace LA a inhibitorů PCSK9 ke zpomalení rychlosti nárůstu LDL-C mezi jednotlivými aferézami a umožňuje dosáhnout co nejnižších hodnot LDL-cholesterolemie po co nejdelší období. Vysoká účinnost PCSK9 inhibitorů snížit LDL-C, ale také nižší nákladovost ve srovnání s léčbou LA předřazuje nyní PCSK9 inhibitory před léčbu extrakorporální LA, která nicméně nadále zůstává finální metodou hypolipidemické léčby pacientů se závažnou hypercholesterolemií, rezistentních na konvenční terapii při nedosažení cílových hodnot lipidů a vysokém kardiovaskulárním riziku. Patří mezi extrakorporální eliminační metodiky, které odstraňují low density lipoprotein (LDL) cholesterol z cirkulující krve. LA v kombinaci s vyššími dávkami statinů a ezetimibem představuje v současnosti nejúčinnější způsob léčby homozygotů a statin-refrakterních heterozygotů familiární hypercholesterolemie (FH). Reziduální kardiovaskulární riziko těchto pacientů zůstává přesto vysoké, zejména proto, že i přes zmíněnou léčbu nelze dosáhnout cílových hodnot lipidů podle současných doporučení. Kombinace LA s novými léčivými je slibná, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolemie mezi jednotlivými aferézami. Předběžné výsledky probíhajících studií naznačují, že nová hypolipidemika v kombinaci s LA nebo samostatně podstatně obohatí a vylepší léčbu refrakterní FH.

Klíčová slova: alirokumab – ateroskleróza – evolokumab – hypercholesterolemie – kardiovaskulární onemocnění – lipoproteinová aferéza

The role of PCSK9-inhibitors and of lipoprotein apheresis in the treatment of homozygous and severe heterozygous familial hypercholesterolemia: A rivalry, or are things quite different?

Summary

PCSK9-inhibitors belong to the new class of hypolipidemic agents. They enhance catabolism of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) through inhibiting activity of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). They are monoclonal antibodies (alirocumab, evolocumab etc). Under clinical development are also other types of PCSK9-inhibitors which act at a subcellular level. The treatment with PCSK9-inhibitors can be beneficially combined with lipoprotein apheresis (LA). If such treatment using PCSK9-inhibitors is possible with regard to an individual patient's genotype, the combination of LA and PCSK9-inhibitors leads to slowing the space of LDL-C increase between individual procedures of apheresis and enables attaining of the lowest possible values of LDL-cholesterolemia for the longest possible period of time. Due to high efficiency of PCSK9-inhibitors lowering LDL-C, but also their lower cost as compared to therapeutic LA, PCSK9-inhibitors now take precedence over the use of extracorporeal lipoprotein apheresis which, nonetheless, still remains the final method for hypolipidemic treatment of patients with severe hypercholesterolemia, who are resistant to conventional therapy while not reaching the target lipid values and at high cardiovascular risk. They belong to extracorporeal elimination methodologies which

remove low density lipoprotein (LDL) cholesterol from circulating blood. LA in combination with higher doses of statins and ezetimib currently represents the most efficient method of treatment of homozygous and statin-refractory heterozygous familial hypercholesterolemia (FH). Residual cardiovascular risk in these patients still remains high, in particular because, despite the aforementioned treatment, the target values for lipids according to present recommendations cannot be reached. The combination of LA with the new drugs is promising, primarily due to its potential for further lowering of LDL-cholesterolemia between the individual apheresis procedures. Preliminary results of the ongoing studies indicate that the new hypolipidemic drugs in combination with LA, or when used separately, will substantially enrich and improve the treatment of refractory FH.

Key words: alirocumab – atherosclerosis – evolocumab – hypercholesterolemia – cardiovascular disease – lipoprotein apheresis

Úvod

Lipoproteinová aferéza (LA) byla po mnoho let jedinou léčebnou možností, jak se přiblížit dosažení cílových hodnot low density lipoprotein cholesterolu (LDL-C) u pacientů se závažnou rezistentní hypercholesterolemií a s rizikem kardiovaskulárních (KV) komplikací přes maximální farmakoterapii [1]. LA je extrakorporální technika, která selektivně odstraňuje LDL-C, ale také další aterogenní částice, např. lipoprotein(a) – Lp(a). Léčba pomocí LA je všeobecně dobře tolerována, nicméně představuje nákladný a časově náročný způsob terapie rezistentní hypercholesterolemie [2]. Homozygoty familiární hypercholesterolemie (HoFH) je nutné léčit pravidelně 1krát za týden, ostatní non-HoFH pacienty ideálně 1krát za 2–3 týdny. Jednotlivé sezení trvá minimálně 2–4 hod, v závislosti na použité metodě a individualizaci léčebného režimu. Cílem jednotlivé LA je snížení LDL-C o alespoň 60 %. Toto snížení je ovšem následováno kontinuálním nárůstem LDL-C během následujících dnů po aferéze [3]. Přes veškeré obtíže a náročnost léčby prokázaly rozsáhlé kohortové studie a zkušenosti jednotlivých center jednoznačný význam léčby LA v prevenci výskytu KV příhod i u těch nemocných, u kterých před zavedením léčby pomocí extrakorporální LA docházelo k progresi aterosklerózy a opakovaným KV příhodám [4].

Současné farmakoterapeutické postupy v léčbě homozygotní a závažné heterozygotní FH zahrnují inhibitory HMGCoA-reduktázy (statiny) v maximálně tolerovatelných dávkách, v kombinaci s ezetimibem a eventuálně s pryskyřicemi [5]. Kombinace maximální dávky atorvastatinu (80 mg denně) a ezetimibu (10 mg denně) vedla u HoFH, léčených LA k dalšímu snížení LDL-cholesterolemie o 27,5 % [6], ale zcela výjimečně dokázala léčba dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu nutných s ohledem na vysoké riziko. Je jasné, že dosavadní léčba není u řady pacientů dostatečná. Kromě LA je alternativní metodou volby transplantace jater, která s sebou ovšem přináší řadu závažných problémů, jako je dostupnost orgánů k transplantaci, riziko spojené s intervencí – doživotní imunosupresivní léčba, možnost chronické rejekce a dále také možnost nedostatečného efektu, protože LDL receptory nejsou lokalizovány pouze v játrech [7]. K řešení genetického defektu u homozygotní FH

se objevily také snahy o genetickou léčbu, ale výsledky nejsou příliš nadějné a dosud nebyly uvedeny do použití v humánní medicíně [8]. Lipoproteinová aferéza je proto v současnosti jedinou bezpečnou a efektivní léčbu pro pacienty s homozygotní a závažnou heterozygotní FH, s minimem (zpravidla nezávažných) nežádoucích účinků – 5,3 % dle našich zkušeností [9]. Použití LA je však nutné kombinovat s dalšími účinnými hypolipidemiky, která mají potenciál zpomalení rychlosti nárůstu (rebound) LDL-cholesterolu mezi jednotlivými procedurami ve snaze dosáhnout co nejnižších hodnot LDL-cholesterolemie po co nejdelší období. Mezi taková farmaka patří mj. mipomersen a lomitapid, které však nejsou v České republice dostupné. Z toho pohledu představuje nová léčba pomocí PCSK9 inhibitorů velice slibnou léčebnou modalitu, která má potenciál v budoucnu ovlivnit osud pacientů léčených metodou extrakorporální LA.

Monoklonální protilátky proti PCSK9

Protilátky proti proteinu PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9) jsou v současnosti velmi sledovanou lékovou skupinou v lipidologii [10]. Prokázaly, že snižují LDL-cholesterol (LDL-C) na hodnoty, které jsou statiny prakticky nedosažitelné. Již roku 2015 byly schváleny ke klinickému využití jak v USA, tak v Evropě. Protilátky proti proteinu PCSK9 mají vysokou afinitu a specifitu k proprotein konvertáze subtilizin kexinu typu 9. PCSK9 se váže na receptory pro lipoprotein s nízkou hustotou (LDLR) na povrchu hepatocytů, což podporuje degradaci LDLR v játrech. LDLR je hlavním receptorem, který vychytává cirkulující LDL-C, proto pokles exprese LDLR působením PCSK9 má za následek vyšší hladiny LDL-C v krvi. Inhibicí navázání PCSK9 na LDLR zvyšují tyto léky počet LDLR dostupných k vychytávání LDL, čímž se snižuje hladina LDL-cholesterolu. PCSK9 částice také ovlivňují metabolismus triglyceridů. Děje se to ovlivněním jiných než LDL receptorů, a to vazbou na VLDL receptor (VLDLR) a apoE2 receptor (apoER2) [11]. Proto léčba monoklonálními protilátkami proti PCSK9 může snížit koncentraci na triglyceridy bohatých lipoproteinů, což se projeví snížením apolipoproteinu B (ApoB), non-HDL-cholesterolu a triglyceridů (TG). Podání monoklonální protilátky proti PCSK9 má také za následek snížení lipoproteinu(a).

Vliv léčby lipoproteinovou aferézou na PCSK9

Zajímavé je, že lipoproteinová aferéza odstraňuje z krve významnou část cirkulujícího PCSK9 – s nadsázkou se dá tvrdit, že funguje i jako PCSK9 inhibitor – byť s krátkodobým účinkem. Julius et al [12] hodnotili koncentraci PCSK9 u 40 pacientů léčených lipoproteinovou aferézou před a po jednotlivé aferéze, a také mezi aferézami. Zjistili, že koncentrace PCSK9 je u pacientů s hypercholesterolemií jednak vyšší než u zdravých jedinců, ale také že samotná procedura LA vede k eliminaci molekul PCSK9 průměrně o 51 %, tudíž působí ve svém důsledku podobně jako léčba inhibitory PCSK9. Efekt aferézy na snížení koncentrace PCSK9 závisí na použité metodě. Ve srovnání s dextran-sulfátovou adsorpcí (DSA), která byla použita jako referenční, měla srovnatelný účinek metoda dvojité filtrační plazmaferézy (double-filtration plasmapheresis – DFPP) a ostatní systémy (TheraSorb LDL, Liposorber D), oproti tomu metoda HELP (heparinem indukovaná precipitace LDL/heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation) byla účinnější a metoda DALI – direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a)/přímá adsorpce lipoproteinů pracující s plnou krví – byla nejméně účinná (graf 1). Efekt je však pouze krátkodobý (graf 2), a po 24 hod se koncentrace PCSK9 vrací na původní hodnoty. Nárůst LDL-cholesterolemie po aferéze je pomalejší a zhruba do týdne dosáhne původních hodnot (graf 3) [12]. Proto se jeví kombinace LA s novými léčivými jako velmi nadějná, zejména pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolemie mezi jednotlivými aferézami (nejenom mipomersen, lomitapide, ale zejména inhibitory PCSK9) a v některých případech pro možnost odpojení od léčby lipoproteinovou aferézou.

Graf 1. Změna koncentrace PCSK9 v závislosti na použité aferetické metodě.

Upraveno podle [10]

DALI – přímá adsorpce lipoproteinů pracující s plnou krví/direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) DFPP – dvojité filtrační plazmaferéza/double-filtration plasmapheresis DSA – dextran-sulfátová adsorpce/dextran sulphate adsorption HELP – heparinem indukovaná precipitace LDL/heparin-induced extracorporeal low-density lipoprotein precipitation

Snížení PCSK9 koreluje se snížením LDL-C při LDL aferéze a je podmíněno zpětnovazebním mechanismem podobně jako při jiné hypolipidemické intervenci – např. statiny. Tvorba jak PCSK9, tak LDL receptoru je řízena na úrovni transkripce intracelulární koncentrace cholesterolu prostřednictvím proteinu SREBP2 (sterol-responsive element binding protein 2) [13]. K aktivaci SREBP dochází při snížení obsahu cholesterolu v membránách endoplazmatického retikula. Související zvýšení exprese PCSK9 tak představuje významný kontraregulační mechanismus, který prostřednictvím SREBP reguluje aktivitu LDL receptorů. Naopak pokud dojde např. vlivem léčby lipoproteinovou aferézou nebo inhibitory PCSK9 ke snížení jejich aktivity, dojde také k posílení hypolipidemického účinku intervence [14].

Graf 2. Vývoj změny koncentrace PCSK9 před a po jednotlivé aferéze a mezi LA.

Upraveno podle [12]

LA – lipoproteinová aferéza

Graf 3. Vývoj změny koncentrace LDL-cholesterolemie před a po jednotlivé LA a mezi LA.

Upraveno podle [12]

LA – lipoproteinová aferéza

PCSK9 a HoFH

Léčbu evolokumabem u pacientů s familiární (homozygoti i heterozygoti) hypercholesterolemií při současně léčbě pomocí LA dále hodnotí probíhající otevřená multicentrická studie TAUSSIG (Trial Assessing Long Term Use of PCSK9 Inhibition in Subjects With Genetic LDL Disorders) [15]. Léčba je podávána pacientům v dávce 420 mg evolokumabu každé 2 týdny, injekce jsou aplikovány subkutánně po každé aferéze. Výsledky studie budou známy asi roku 2020. Průběžná data u homozygotů FH byla publikována v letošním roce [16]. Soubor zahrnuje 106 pacientů, z nichž bylo léčeno aferézou v úvodu studie 34, a z nich bylo 14 mladších 18 let. Studie se účastní také naši pacienti z FN Hradec Králové. První pacient do studie vstoupil 28. 6. 2012 a analýza byla provedena k 13. 8. 2015. Průměrná doba sledování činí 1,7 let (SD 0,63). Po 12 týdnech léčby došlo ke snížení průměrné LDL-cholesterolemie o 20,6 % (SD 24,4; průměrné absolutní snížení závisí na typu mutace a činí 1,50 mmol/l: SD 1,92); toto snížení zůstalo zachováno i v 48. týdnu studie. Snížení LDL-cholesterolemie záviselo na individuálním typu mutace v genu pro LDL receptor, PCSK9 nebo ARH (graf 4).

Celkem u 47 ze 72 pacientů, kteří nebyli léčeni aferézou na začátku studie, bylo nutné zvýšit dávkování evolokumabu na 1krát za 2 týdny. Poté došlo k dalšímu snížení LDL-cholesterolemie o 8,3 % (SD 13,0; průměrné absolutní snížení 0,77 mmol/l: SD 1,38; $p = 0,0001$). V post-hoc analýze bylo průměrné snížení LDL-cholesterolemie u pacientů léčených aferézou signifikantní za 12 týdnů ($p = 0,0012$) a za 48 týdnů ($p = 0,0032$) a nelišilo se od snížení u pacientů bez léčby aferézou ($p = 0,38$ v 12. týdnu a $p = 0,09$ v 48. týdnu). Navíc došlo k menšímu snížení (medián -7,7 %; IQR -21,6 až 6,8) lipo-

proteinu(a) v týdnu 12 ($p = 0,0015$) a ještě více v týdnu 48 (-11,9 % [-28,0 až 0,0]; $p < 0,0001$). HDL-cholesterol se zvýšil průměrně o 7,6 % (SD 18,1) v týdnu 12 ($p < 0,0001$) a 7,6 % (SD 20,6) v týdnu 48 ($p = 0,0007$). Léčba evolokumabem byla dobře snášena; 82 (77 %) pacientů zažilo nežádoucí účinky, které byly ovšem minimální. Nejčastěji se vyskytovala nazofaryngitida (14 pacientů [13 %]), chřipka (13 [12 %]), bolest hlavy (11 [10 %]), a infekce horních cest dýchacích (11 [10 %]). Závažnější nežádoucí účinky se vyskytly u 18 (17 %) pacientů, a šlo převážně o kardiovaskulární příhody (4 pacienti [4 %]). Nedošlo k žádnému úmrtí. Ze 4 kardiovaskulárních příhod se jedna (3 %) vyskytla u pacienta léčeného aferézou a 3 (4 %) u pacientů, kteří nebyli léčeni aferézou.

Je třeba v tomto kontextu také znovu poznamenat (viz výše), že léčba LA také sama o sobě vede ke snížení plazmatických koncentrací PCSK9, i bez léčby inhibitory PCSK9 [15], takže při souběžné léčbě LA a inhibitory PCSK9 dochází k sumaci účinků léčby.

PCSK9 inhibitory a heterozygotní FH

Nová data o hodnocení léčby alirokumabem u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (HeFH) léčených lipoproteinovou aferézou (LA) [18] přinesla studie ODYSSEY ESCAPE [19]. Studie ODYSSEY ESCAPE je substudií rozsáhlého programu klinických studií společnosti Sanofi nazvaných ODYSSEY, který zahrnuje celkem 25 000 pacientů. K tomu, aby se uplatnil vliv léčby inhibitory PCSK9 (PCSK9i), je nezbytné zachování alespoň reziduální aktivity LDL receptorů. Proto je účinek léčby inhibitory PCSK9i významnější u HeFH ve srovnání s HoFH. Reziduální aktivita LDL receptorů je však také naprosto zásadním předpokladem účinku u těžkých forem HeFH a pacienti s HeFH reagují na léčbu individuálně v závis-

Graf 4. Individuální změna LDL-cholesterolemie při léčbě evolokumabem a LA u HoFH: studie TAUSSIG.
Upraveno podle [16]

losti na typu mutace [20]. Fakt, že pacienti s HeFH reagují na léčbu alirokumabem individuálně v závislosti na typu mutace nepřímo dokládají data z publikovaných výsledků studie ODYSSEY ESCAPE (graf 5).

V roce 2017 byla publikována norskými autory data o vlivu léčby inhibitorem PCSK9 evolokumabem při léčbě LA, která byla získána na obdobném souboru pacientů jako ve studii ODYSSEY ESCAPE, v níž byl při LA podáván PCSK9i alirokumab [21]. Tito autoři porovnávali vliv léčby LA a evolokumabem na lipidový profil a kvalitu života pacientů s HeFH po přechodu z léčby LA 1krát za týden na podávání evolokumabu 1krát za 2 týdny. Tři pacienti s HeFH a ischemickou chorobou srdeční byli léčeni LA 135 ± 13 měsíců. Byly stanoveny hodnoty lipidogramu před a po léčbě LA (týden 0), před podáním evolokumabu (týden 1–7) a byla hodnocena kvalita života (týden 1, 3, 7). Historicky nejvyšší hodnoty low-density

lipoprotein cholesterolu (LDL-C) bez jakékoliv léčby byly $10,3 \pm 0,8$ mmol/l, během léčby LA 1krát týdně – hodnoty před LA $5,5 \pm 0,9$ mmol/l a po LA $1,2 \pm 0,2$ mmol/l ($p = 0,02$). Jeden týden po LA byla hodnota LDL-C $6,1 \pm 0,7$ mmol/l, po 3 aplikacích evolokumabu (1krát za 2 týdny) byla hodnota LDL-C $5,0 \pm 0,7$ mmol/l ($p < 0,001$). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) se po aferéze snížil z $1,0 \pm 0,2$ mmol/l před LA na $0,5 \pm 0,1$ mmol/l po LA ($p = 0,03$), poté se opět zvyšoval na původní hodnoty a zůstal konstantní i při léčbě evolokumabem. Lipoprotein(a) se snížil z hodnot 484 ± 76 mg/l před LA na hodnoty 142 ± 15 mg/l po LA ($p = 0,02$), ale při léčbě evolokumabem se v intervalu mezi týdnem 0 a týdnem 7 mírně zvyšoval ($p < 0,01$). Autoři zjistili non-signifikanční trend ke zvýšení subjektivně vnímaného pocitu zdraví (týden 0: 57 ± 21 ; týden 3: 65 ± 9 a týden 7: 77 ± 10 , graf 6).

Graf 5. Srovnání vlivu léčby alirokumabem na změnu režimu léčby LA u pacientů s HeFH:

(A) Vyjádřeno jako individuální změna v četnosti LA mezi 7 a 18. týdnem studie (B) Standardizovaný počet LA mezi 7. a 18. týdnem studie (intent-to-treat) podle randomizace; 2 pacienti (po jednom v každé randomizované skupině) ukončili léčbu před 6. týdnem, a proto je uvedena jejich četnost LA jako 1 (tj. 100 %). Upraveno podle [19]

Graf 6. Srovnání vlivu léčby LA a evolokumabem na lipidogram u pacientů s HeFH. Upraveno podle [21] **Schéma. Algoritmus a management léčby homozygotní/složené heterozygotní a heterozygotní familiární hypercholesterolemie, který zahrnuje terapii PCSK9i, lipoproteinovou aferézu a další strategie. Upraveno podle [22]**

ASCVD – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění/atherosclerotic cardiovascular disease **HoFH** – homozygotní familiární hypercholesterolemie/homozygous familial hypercholesterolemia

Závěr

V léčbě pacientů s rezistentní hypercholesterolemií bude naším hlavním cílem vždy především snížení kardiovaskulárního rizika, které plyne z akcentované aterogeneze vlivem vysoké hodnoty LDL-cholesterolu, a k dosažení tohoto cíle je na místě volit individualizovaný přístup. Před érou PCSK9 inhibitorů představovala léčba lipoproteinovou aferézou u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem podmíněným rezistentní hypercholesterolemií poslední a jediný použitelný způsob hypolipidemické intervence. Vysoká účinnost PCSK9 inhibitorů ve snížení hodnot LDL-cholesterolu, ale také nižší nákladovost ve srovnání s léčbou LA předřazuje nyní PCSK9 inhibitory před léčbu extrakorporální LA, která nicméně nadále zůstává finálním методом hypolipidemické léčby [21]. Před zahájením léčby inhibicí PCSK9, resp. LA je nutné využít standardní způsoby terapie, kterými jsou dieta se sníženým obsahem tuků, léčba statiny, ezetimibem, sekvestranty žlučových kyselin či dalšími využitelnými hypolipidemiky v maximálně tolerovaných dávkách. Kombinace LA s novými typy hypolipidik jako jsou inhibitory PCSK9 je pro pacienty s rezistentní hypercholesterolemií, zejména geneticky podmíněnou, velmi slibná pro potenciál dalšího snížení LDL-cholesterolu mezi jednotlivými aferézami, prodloužení intervalů mezi aferézami, či dokonce dosažení úspěšného snížení LDL-C bez léčby lipoproteinovou aferézou. Pokud nedojde k dosažení cílových hodnot lipidů s ohledem na v současnosti platná odborná doporučení a zároveň přetrvává vysoké kardiovaskulární riziko, je nutné zvážit léčbu inhibitory PCSK9, respektive LA podle postupu uvedeného ve *schématu*. U pacientů s homozygotní familiární hypercholesterolemií je preferována léčba LA. Dle typu mutace vyvolávající hypercholesterolemií lze s ohledem na individuální typ mutace a potenciální účinnost zvážit kombinaci LA s léčbou inhibitory PCSK9. U pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie indikujeme v první řadě léčbu inhibitory PCSK9. Pokud přetrvává významné zvýšení LDL-C (LDL-C > 2,6 mmol/l) a je přitomno kardiovaskulární onemocnění dokumentované klinicky výskytem příhod nebo zobrazovacími metodami, je po vyčerpání všech možností nutné indikovat léčbu LA. U pacientů s elevací Lp(a) – hodnoty > 120 nmol/l a kardiovaskulárními komplikacemi představuje lipoproteinová aferéza primární způsob léčby. Pokud u tohoto typu pacientů přetrvává kromě elevace Lp(a) také zvýšená koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C > 2,6 mmol/l) je indikována kombinací léčba LA s inhibitory PCSK9.

Práce byla podporována výzkumným projektem AZV ČR č. 17-31754A.

Literatura

1. Leebmann J, Roeseler E, Julius U et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a) – hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation* 2013;

128(24): 2567–2576. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002432>>.

2. Emmrich U, Hohenstein B, Julius U. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 215–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.034>>.

3. Gross E, Hohenstein B, Julius U. Effects of Lipoprotein apheresis on the Lipoprotein(a) levels in the long run. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 226–232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.033>>.

4. Heigl F, Hettich R, Lotz N et al. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL – or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 154–162. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.013>>.

5. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. *Curr Opin Lipidol* 2004; 15(4): 413–422.

6. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105(21): 2469–2475.

7. Bilheimer DW, Goldstein JL, Grundy SM et al. Liver transplantation to provide low-density-lipoprotein receptors and lower plasma cholesterol in a child with homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1984; 311(26): 1658–1664. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198412273112603>>.

8. Van Craeyveld E, Jacobs F, Gordts SC et al. Gene therapy for familial hypercholesterolemia. *Curr Pharm Des* 2011; 17(24): 2575–2591.

9. Blaha M, Lanska M, Tomsova H et al. Apheresis data registration in WWA registry-10-year experience of our center. *Transfus Apher Sci* 2017; 56(5): 738–741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2017.08.024>>.

10. Bláha V. Inhibitory PCSK9 – zkušenosti po dvou letech praxe v ČR. *Farmakoterapeutická revue* 2017; 2017(2): 84–90.

11. Druce I, Abujrad H, Ooi TC. PCSK9 and triglyceride-rich lipoprotein metabolism. *J Biomed Res* 2015; 29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7555/JBR.29.20150052>>.

12. Julius U, Milton M, Stoellner D et al. Effects of lipoprotein apheresis on PCSK9 levels. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 180–186. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.028>>.

13. Horton JD, Goldstein JL, Brown MS. SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest* 2002; 109(9): 1125–1131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI15593>>.

14. Hori M, Ishihara M, Yuasa Y et al. Removal of Plasma Mature and Furin-Cleaved Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin 9 by Low-Density Lipoprotein-apheresis in Familial Hypercholesterolemia: Development and Application of a New Assay for PCSK9. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(1): E41–E49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-3066>>.

15. Bruckert E, Blaha V, Stein EA et al. Trial Assessing Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in Patients with Genetic LDL Disorders (TAUSSIG): Efficacy and Safety in Patients with Familial Hypercholesterolemia Receiving Lipid Apheresis. *Circulation* 2014; 130: A17016.

16. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(4): 280–290. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30044-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30044-X)>.

17. Tavori H, Giunzioni I, Linton MF et al. Loss of plasma proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) after lipoprotein apheresis. *Circ Res* 2013; 113(12): 1290–1295. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.302655>>.

18. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: Rationale and design of the ODYSSEY ESCAPE trial.

J Clin Lipidol 2016; 10(3): 627–634. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.02.003>>.

19. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. Eur Heart J 2016; 37(48): 3588–3595. <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw388>>.

20. Stein EA, Sampietro T, Santos R et al. Long-term treatment with evolocumab homozygous familial hypercholesterolemia patients: Results from the trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in subjects with genetic LDL disorders (TAUSSIG). European Atherosclerosis Society 2016 Congress; May 31, 2016; Innsbruck, Austria. Abstrakt 146.

21. Lappegaard KT, Enebakk T, Thunhaug H et al. Transition from LDL apheresis to evolocumab in heterozygous FH is equally effective in lowering LDL, without lowering HDL cholesterol. Atherosclerosis 2016; 251: 119–123. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.015>>.

22. Gerald F, Watts CS. ODYSSEY ESCAPE: is PCSK9 inhibition the Trojan Horse for the use of lipoprotein apheresis in familial hypercholesterolaemia? Eur Heart J 2016; 37(48):3596–3599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw497>>.

prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.

✉ blaha@lfhk.cuni.cz

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

www.fnkh.cz

Doručeno do redakce 4. 1. 2018

Přijato po recenzi 5. 1. 2018

Odstranění LDL cholesterolu a Lp(a) pomocí LDL/Lp(a) aferézy

Terapeutické aferézy DALI® & MONET®

DALI®

(Direct Adsorption of Lipoproteins)

- jednoduchá a přímá léčba z plné krve
- specifická adsorpce LDL a Lp(a)
- účinná a časově nenáročná terapie

MONET®

(Membrane Filtration Optimised Novel Extracorporeal Treatment)

- metoda dvojité kaskádové filtrace
- vhodná pro pacienty užívající ACE inhibitory
- účinné odstranění LDL cholesterolu, Lp(a) i vysokomolekulárních složek plazmy při reofertických terapiích

Kity DALI® a MONET® jsou ve formě ZUM od 1. 10. 2016 propláceny zdravotními pojišťovnami.

Česká republika: Fresenius Medical Care - ČR, s.r.o. - Evropská 423/178 - 160 00 Praha 6
Telefon: +420 237 037 900 - Fax: +420 235 350 506 - E-mail: fresenius@fresenius.cz
www.freseniusmedicalcare.cz - www.freseniusmedicalcare.com