



IV. IHK



Patří aferéza do léčby familiární hypercholesterolémie v éře nových hypolipidemik?

Lánská M.

IV. interní hematologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta
Univerzity Karlovy, Hradec Králové

Prohlášení o konfliktu zájmů autora

Deklaruji následující konflikt zájmů:

Forma finančního propojení	Společnost
Účast na klinických studiích/firemním grantu	SANOFI, ABBVIE, JANSSEN-CILAG, BMS
Nepeněžní plnění (ve smyslu zákona)	-
Přednášející	SANOFI, ASTRAZENECA, TAKEDA
Akcionář	-
Konzultant/odborný poradce	-
Ostatní příjmy	-

Současná role lipoproteinové aferézy v kontextu nových doporučení hypolipidemické farmakoterapie

The current role of lipoprotein apheresis in the context of new
recommendations for hypolipidemic pharmacotherapy

Vladimír Blaha¹, Miriam Lánská², Jan Piřha³, Michal Vrablík⁴, Milan Blaha²

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

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

³Centrum experimentální medicíny, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM, Praha

⁴Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze



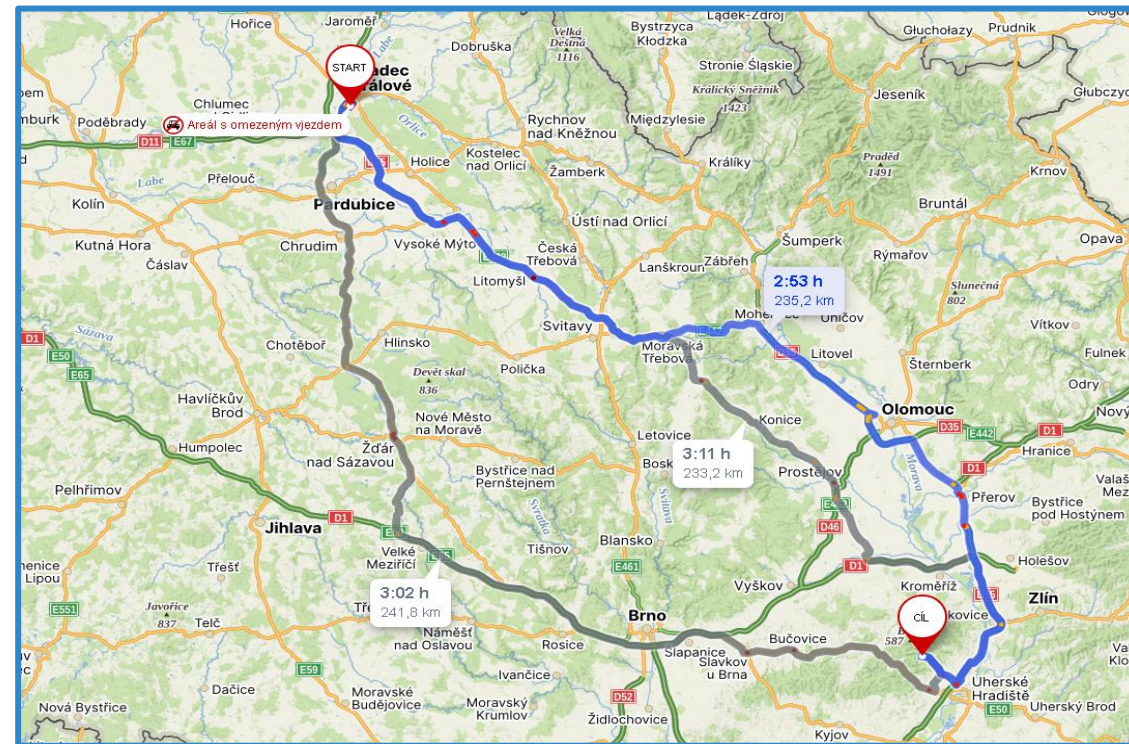
[AtheroRev 2024; 9\(2\): 81-91](#)

Kazuistika

- 45 letá žena odeslaná k nám v roce 2012 k zahájení LDL aferéz

Z anamnézy:

- **ve 30 letech dg. hypercholesterolémie**
- **v 36 letech** zjištěna aortální vada, následně náhrada chlopně a endarterektomie ascendntní aorty, před výkonem KPR, po výkonu CMP v levém karotickém povodí
- **v 43 letech dg. homozygotní FH (2011)**
- medikace: Rosucard, Ezetrol
- požádáno o zahájení LDL aferéz
- 1. LDL aferéza v prosinci 2012
- aferézy každých 14 dní
- od 9/2013 do 9/2015 bez LDL aferézy, nedostatečný i.v. vstup
- 2014 - reoperace s náhradou aortální chlopně, konduit aorty a 3 násobný bypass



Lipidy

S-Cholesterol	15,82	●	<	2,9 - 5	mmol/l
S-HDL cholesterol	0,99	●	<	1,2 - 2,7	mmol/l
S-LDL cholesterol	13,28	●		1,2 - 3	mmol/l
S-Index ater. Klimov	15,0	○	≪≪	0 - 3,4	1
S-Triacylglyceroly	1,37	●	<	0,45 - 1,7	mmol/l



LDL aferéza

- extrakorporální technika umožňující selektivní odstranění cholesterolu
- **Indikace:** familiární hypercholesterolémie rezistentní na kombinaci diety a maximální dávky hypolipidemik
- jednorázové nebo opakovaně použitelné kolony, filtry



- selektivní odstranění LDL cholesterolu
- minimální ztráty trombocytů, albuminu, koagulačních faktorů...
- vysoká efektivita, snížení LDL cholesterolu o 65-85 %



- dlouhodobá léčba, výkon trvá několik hodin
- dvoujehlový přístup – stav periferních žil
- dostupnost v centrech
- cena

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue

Connelly-Smith L, Alquist CR, Aquino NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, Patriquin CJ, Pham HP, Sanchez AP, Schneiderman J, Witt W, Zantek ND, Dunbar NM. J Clin Apher. **2023**;38:77–278.

Prevalence: heterozygotes: 1/200 to 300; homozygotes: 1 to 6/1,000,000

Indication	Procedure		Category	Grade
Homozygotes	LA		I	1A
Heterozygotes	LA		II	1A
All patients	TPE		II	1B
# reported patients: >300	RCT	CT	CS	CR
LA	6 (406)	11 (671)	NA	NA
TPE	0	1 (10)	14 (62)	NA

Year	Author	Technique
1967	De Gennes JL	Plasmaexchange dyscontinuous flow
1972	Turnberg LA	Plasmaexchange
1975	Thompson GL	Plasmaexchange continuous flow
1976	Lupien PJ	LDL-apheresis by affinity chromatography
1981	Hayashi R	Double Filtration
1981	Kikkewa T	Double Filtration
1981	Stoffel W	Immunoadsorption
1983	V.Baeyer H	Double Filtration
1984-5	Yokoyama S	Double Adsorption
1986	Seidel S	Double Precipitation with heparin
1987	Antwiter GD,	Double Precipitation with dextrane
1990	Malchesky PS	Thermofiltration
1993	Bosch T	Hemoperfusion (Whole Blood)
2009	Stefanutti C	Lipocollect
2010	Hequet O	Double-Column Whole Blood

Možnosti lipoproteinové aferézy

imunoadsorpce	Lipocollect (Medicollect) Lipopak (Pocard) TheraSorb (Miltenyi Biotec)
dvojitá filtrace plazmy	Monet (Fresenius Medical Care) Evaflux (Kawasumi)
HELP	(Braun)
DALI	(Fresenius Medical Care)
Dextransulfát adsorpce	(Kaneka)



LDL aferéza v HK

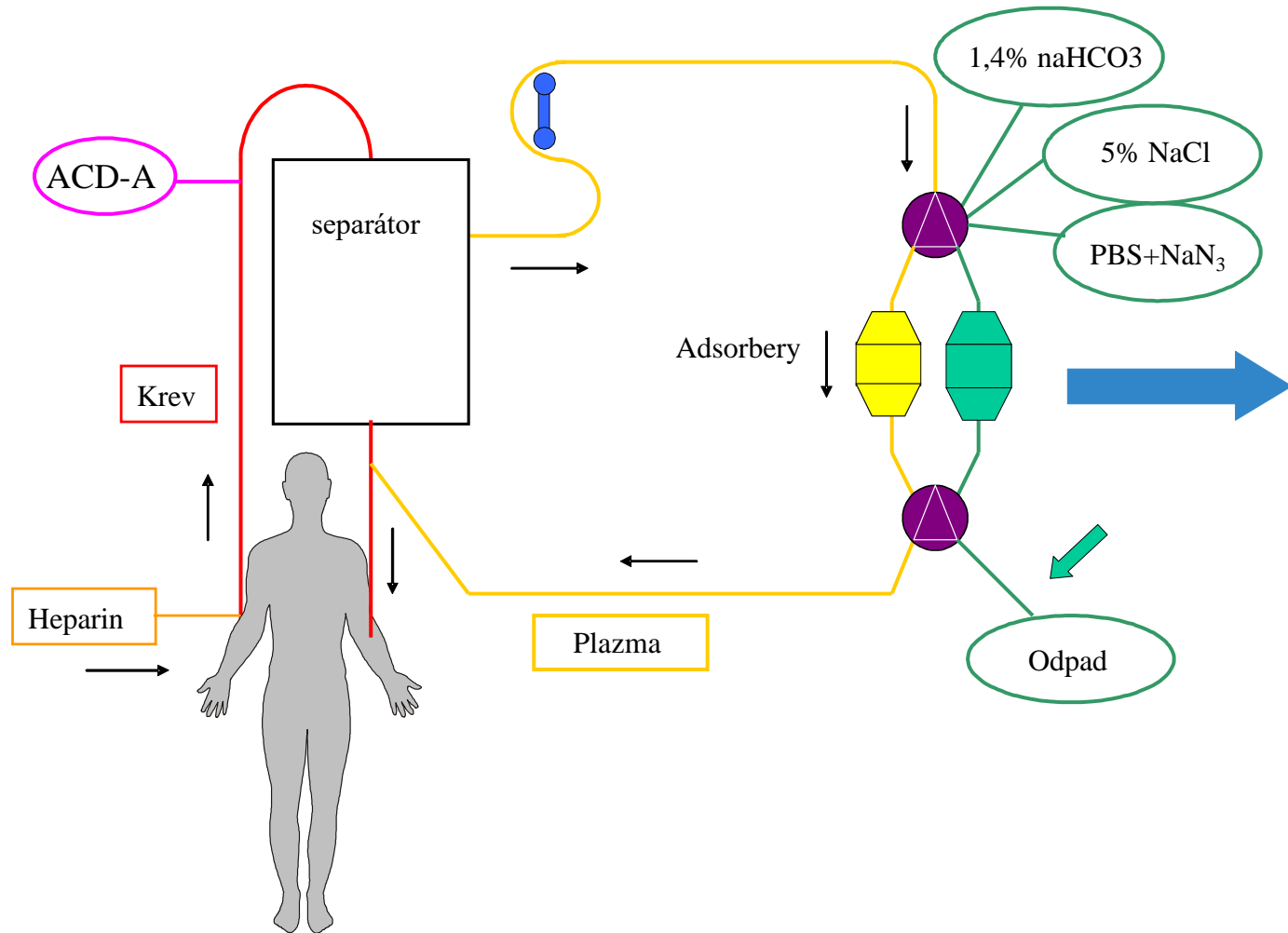
- 1. LDL aferéza v roce 1996, předtím plazmaferéza
- různé techniky
 - LDL aferéza - kolony Pocard
 - reoferéza - filtry Evaflux

současnost:

- celkem 6 pacientů, 5x LDL aferéza, 1x reoferéza
- separátor Spectra Optia (Terumo BCT, USA)
- přístroj ADAorb (Medicap clinic, Německo)
- adsorbér Lipocollect (Medicollect e K., Německo)
- filtr MONET (Fresenius Medical Care, Německo)

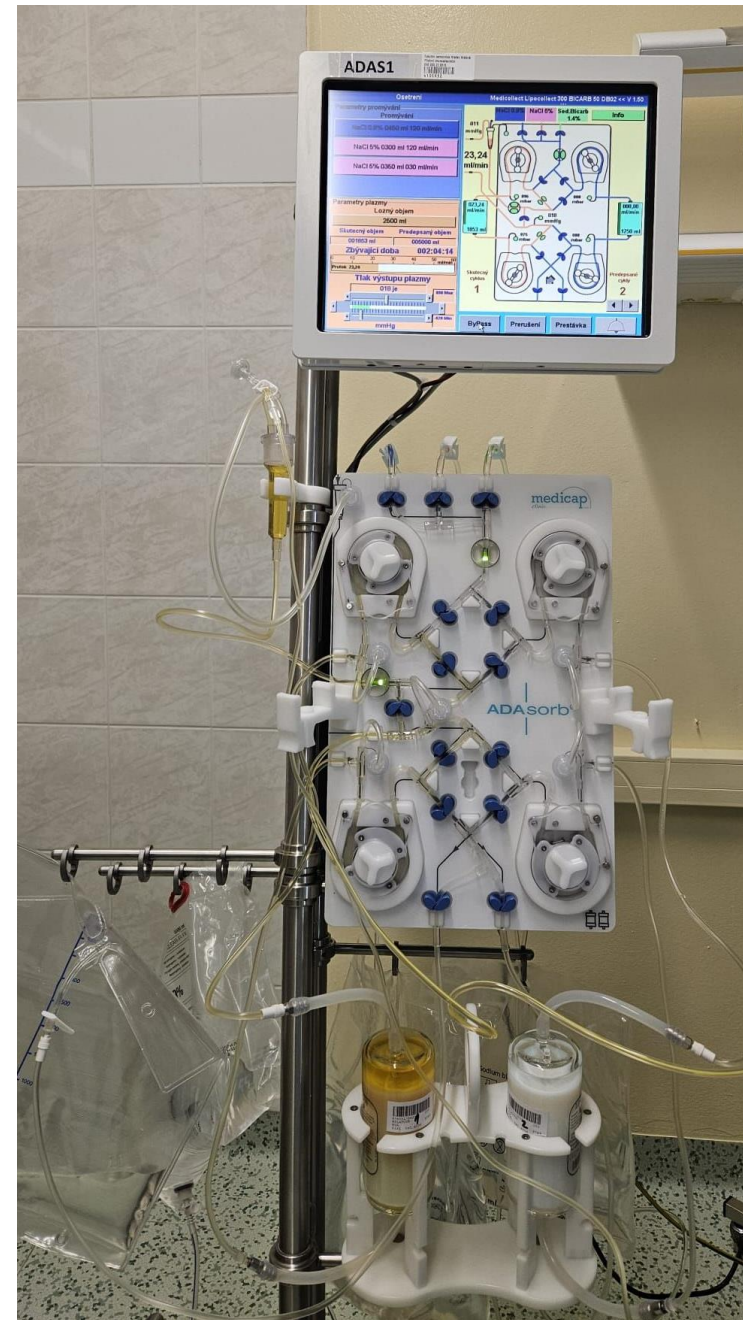


Schéma LDL aferézy



Adsorber Lipocollect

obsahuje mikrokuličky křemičitého gelu, v mikrootvorech je vázána kyselina polykarbonová, negativní náboj reverzibilně váže partikule LDL-CH a VLDL-CH



Parametry výkonu

- vhodný žilní přístup – 2 periferní jehly/dvoucestná kanyla, často AV shunt
- antikoagulace – ACD-A + heparin
- základní parametry (celkový objem krve, plazmy – na základě Htk, výšky, váhy)
- množství promyté plazmy individuální (6 500 – 7 500 ml)
- doba výkonu 4 - 6 hodin
- 24 hod před výkonem vysadit ACE inhibitory (bradykininové reakce)
- uskladnění kolon v lednici
- doba použití 2 roky
- interval mezi výkony 2-4 týdny

Pacientka z kazuistiky

AV shunt

interval 2 týdny

množství promyté plazmy: 7500 ml

zpracováno celkem krve: 11-12 litrů

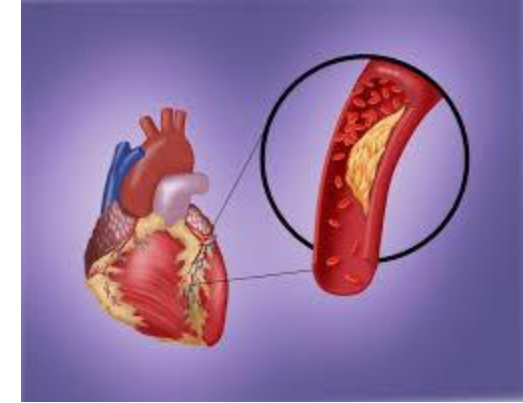
3 cykly výměny kolon

trvání výkonu: 230-250 min

snížení LDL-CH o 90,7 %

celkem 256 aferéz (k 27.3.2025)

Historie léčby FH



- dietní intervence do 50.let 20.století
- 1950 niacin /vitamin B3 – snížení TAG, zvýšení HDL
- 70.léta statiny - blokace enzymu HMG-Co reductáza
- 80.léta fibráty a žlučové kyseliny (cholestyramin) – blokace reabsorpce žlučových kyselin v GIT a tím zvýšení vylučování cholesterolu
- ezetimib – inhibice vstřebávání cholesterolu ve střevech
- PCSK9 inhibitory
- lomitapid
- evinakumab

Současná léčba FH



- **Cíl terapie** – snížení LDL-CH za účelem oddálení vzniku KV komplikací
 - **Cílové hodnoty LDL-CH u pacientů s FH (podle EAS)**
 - primární prevence 1,8 mmol/l
 - sekundární prevence 1,4 mmol/l
 - **Terapie**
 - dietní a režimová opatření
 - maximálně tolerované dávky statinů
 - Sekvestranty žlučových kyselin, fibráty – většinou méně účinné
 - LDL aferéza
 - nové léky
- X
- norma pro LDL-CH 3 mmol/l
pro pacienty s DM 2,6 mmol/l

Evolokumab (Repatha)



- rekombinantní monoklonální protilátka
- **inhibice proteinu PCSK9** (proprotein convertase subtilisin/kexin typu 9), který se podílí na regulaci hladin LDL cholesterolu
- PCSK9 se váže na receptory pro LDL cholesterol na povrchu jaterních buněk a stimuluje jejich degradaci.
- blokuje interakci mezi PCSK9 a receptory pro LDL cholesterol, což umožňuje receptorům zůstat na povrchu jaterních buněk a efektivněji odstraňovat LDL cholesterol z krve
- **Studie LAPLACE 2**

Lomitapid (Lojuxta)



- selektivní **inhibitor mikrozomálního transferázového proteinu (MTP)**, intracelulárního proteinu přenášejícího triglyceridy, který se nachází v lumen endoplazmatického retikula a zodpovídá za vazbu a převod jednotlivých lipidových molekul mezi membránami.
- klíčová role při tvorbě lipoproteinů obsahujících apo B v játrech a střevech
- inhibice MTP snižuje sekreci lipoproteinů a cirkulující koncentrace lipidů přenášených v lipoproteinech včetně cholesterolu a triglyceridů
- neovlivňuje receptory pro LDL-CH
- CAVE – elevace jaterních testů, steatóza jater

- **Studie UP1002/AEGR-733-005, studie BLON**

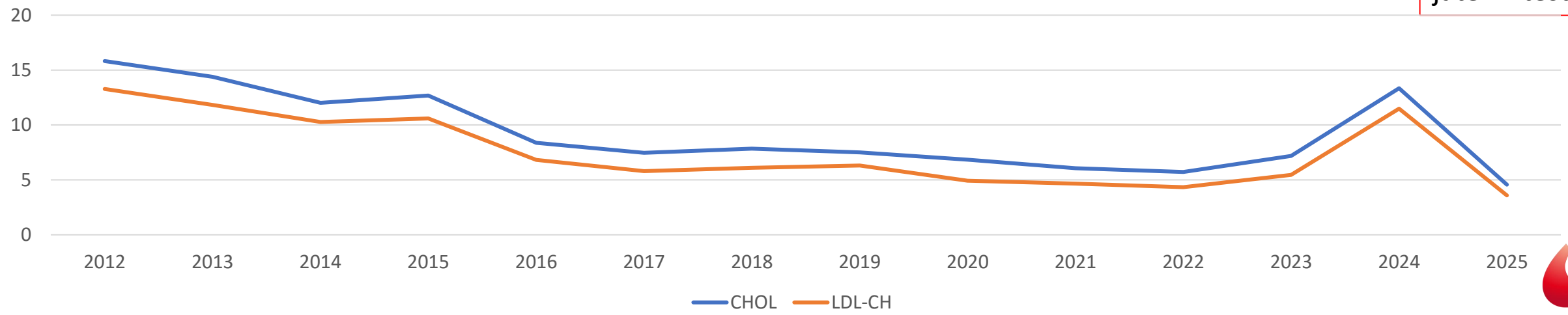
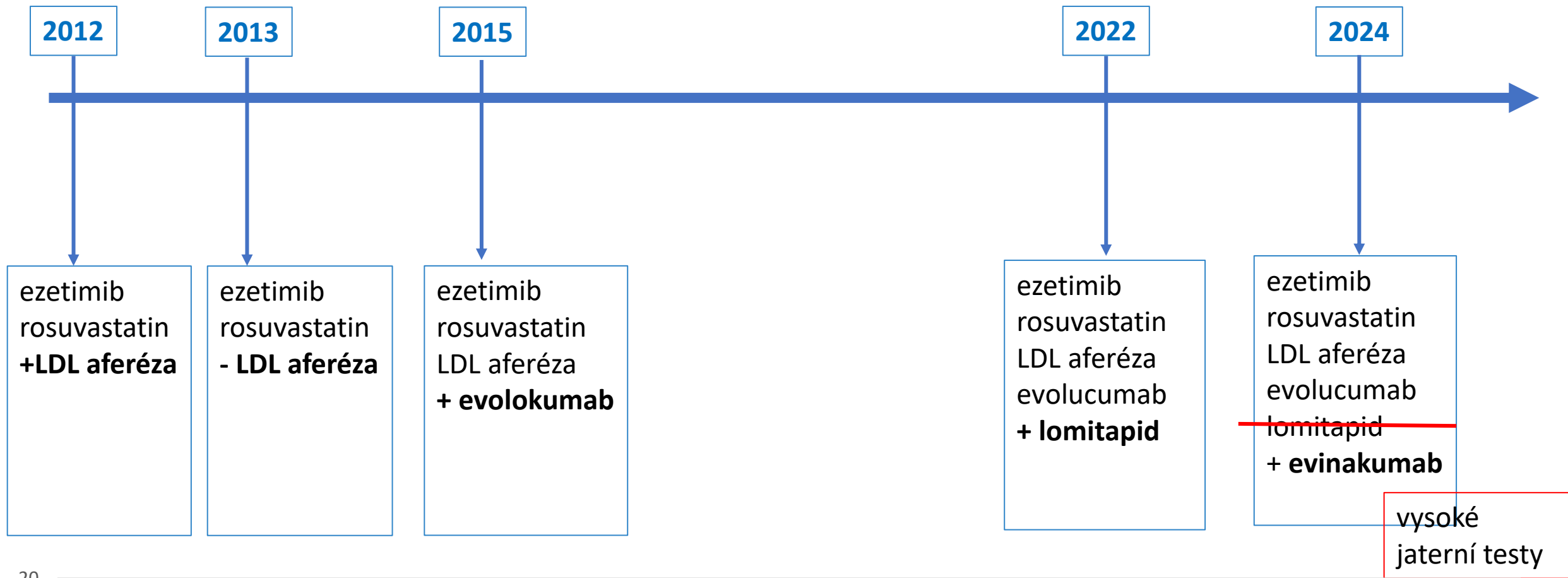
Evinakumab (Evkeeza)



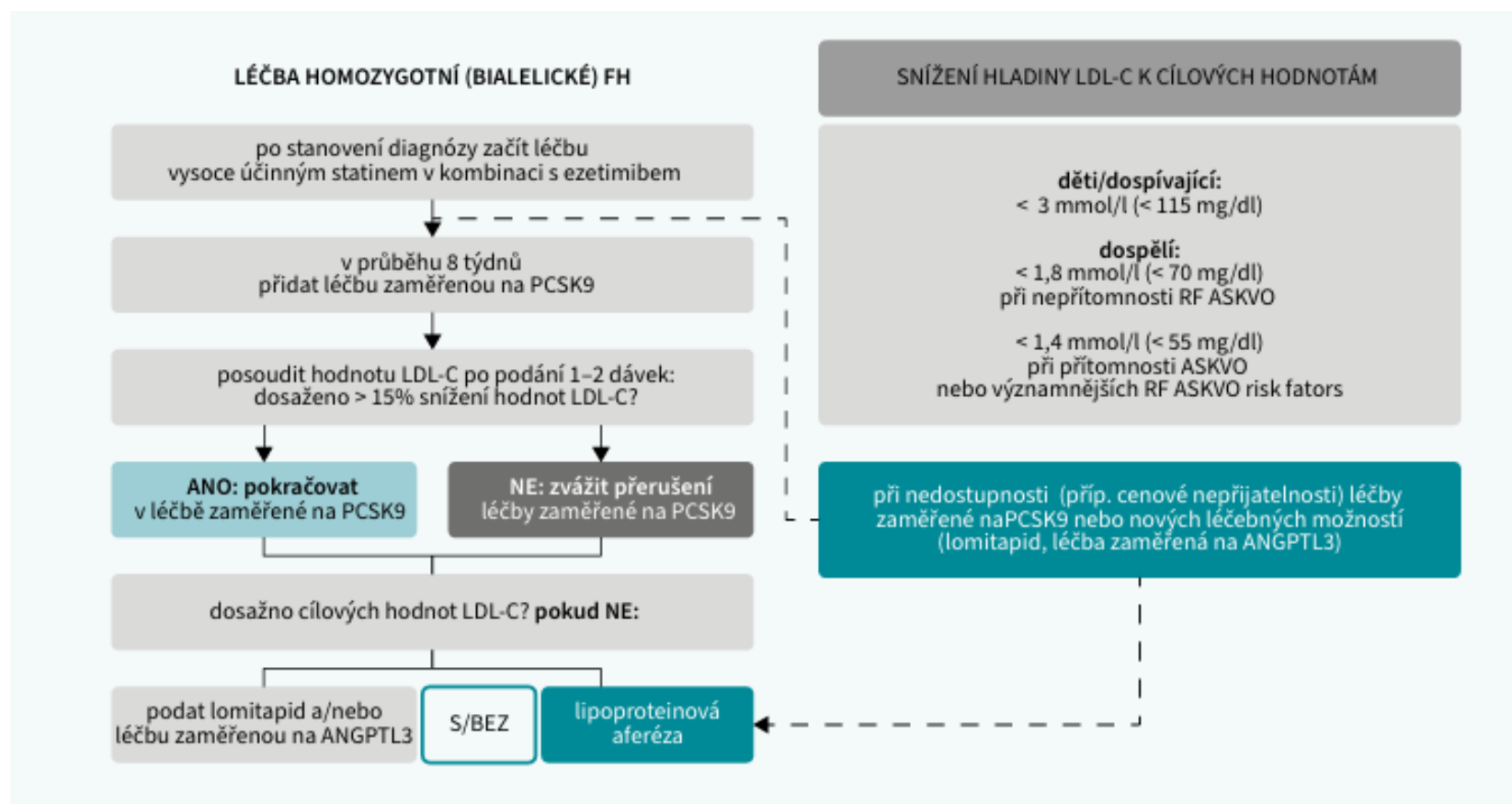
- rekombinantní monoklonální protilátka
- **mechanismus účinku spočívá v inhibici proteinu ANGPTL3** (angiopoietin-like protein 3)
- regulace metabolismu lipidů - inhibice lipoproteinové lipázy a endoteliální lipázy
- zvýšení clearance lipoproteinů
- snižuje LDL-CH nezávisle na přítomnosti LDL receptorů

- **studie ELIPSE-HoFH**





Algoritmus léčby homozygotní FH



ANGPTL3 – angiopoietin-like protein 3 ASKVO – aterosklerózou podmíněné kardiovaskulární onemocnění HoFH – homozygotní familiární hypercholesterolemie
RF – rizikový faktor PCSK9 – proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9

Závěr



- Familiární hypercholesterolemie - závažné onemocnění s nutností komplexní terapie
- u homozygotní FH nadále kombinace medikace a LDL aferézy
- multidisciplinární přístup
- nákladná terapie, léčba v centrech
- důsledná monitorace nežádoucích účinků
- **LDL aferéza**
 - efektivní snížení LDL-CH
 - nízký výskyt nežádoucích účinků
 - dlouhodobá terapie
 - nutný dobrý žilní vstup



Pozvánka na 17. Pracovní dny v transfuzním lékařství a 12. Aferetický den

2.-3.10.2025 Ostrava



IV. IHK

Děkuji za pozornost

