

HARANGI MARIANN DR., JUHÁSZ LILLA DR., NÁDRÓ BÍBORKA DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

# AZ LDL-AFEREZIS HELYE A LIPID- CSÖKKENTÉSBEN A PCSK9-GÁT- LÓK BEVEZETÉSÉT KÖVETŐEN

A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA (FH) EGY GENETIKAI KÓRKÉP, AMELYET A JELENTŐSEN EMELKEDETT LOW-DENSITY LIPOPROTEIN KOLESZTERIN (LDL-C) SZINT ÉS A KORAI KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉS JELLEMEZ. MIND HETEROZIGÓTA, MIND HOMOZIGÓTA FORMÁBAN AGRESSZÍV LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉST IGÉNYEL. A STATINKEZELÉS MONOTERÁPIÁBAN VAGY MÁS ORÁLIS LIPIDCSÖKKENTŐKKEL KOMBINÁLVA TÖBBNYIRE NEM ELEGENDŐ AZ LDL-C TERÁPIÁS CÉL ELÉRÉSÉHEZ.

A SZELEKTÍV LDL-AFEREZIS KEZELÉS AZ LDL-C-SZINTET AKUTAN 50-70%-KAL CSÖKKENTI, AMELYNEK KÖVETKEZTÉBEN AZ LDL-C-SZINT IDŐÁTLAGA 20-40%-KAL CSÖKKEN. EGYFELŐL A BEAVATKOZÁS INVAZÍV, IDŐIGÉNYES, KÖLTSÉGES ÉS SZÉLESKÖRŰEN NEM ELÉRHETŐ. MÁSRÉSZEZT AZONBAN A LIPIDCSÖKKENTÉSEN TÚL AZ LDL-AFEREZIS SZÁMOS EGYÉB KEDVEZŐ HATÁSSAL RENDELKEZIK, PÉLDÁUL 60-80%-KAL CSÖKKENTI AZ Lp(A)-SZINTET, EMELLETT ANTIOXIDÁNS, ANTIINFLAMMATORIKUS ÉS ANTITROMBOTIKUS HATÁST FEJT KI.

2015-BEN KÉT, A PROPROTEIN KONVERTÁZ SZUBTILIZIN/KEXIN-9 (PCSK9) FEHÉRJÉT GÁTLÓ MONOKLONÁLIS ANTITESTET VEZETEK BE AZ LDL-C CSÖKKENTÉSÉRE. AZ ALIROCUMAB ÉS AZ EVOLOCUMAB EGYARÁNT 55-60%-KAL CSÖKKENTI AZ LDL-C-SZINTET HETEROZIGÓTA, MÍG 30%-KAL HOMOZIGÓTA FH-BETEGEKBEN. EMELLETT A PCSK9-GÁTLÓK 19%-KAL CSÖKKENTIK AZ Lp(A)-SZINTET IS. A MELLÉKHATÁSPROFILJUK KEDVEZŐ. BÁR KULCSFONTOS SÁGÚ FOLYAMATBAN LÉVŐ KLINIKAI VIZSGÁLATOK EREDMÉNYEI SZÜKSÉGESEK AHHOZ, HOGY BEBIZONYOSODJON A PCSK9-GÁTLÓK KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATCSÖKKENTŐ HATÉKONYSÁGA ÉS BIZTONSÁGOS HOSSZÚ TÁVU ALKALMAZHATÓSÁGA, A PCSK9-GÁTLÓK MINDEN BIZONNYAL CSÖKKENTIK AZ LDL-AFEREZIS KEZELÉS IGÉNYÉT SÚLYOS FH-BETEGEKBEN. AZ ALÁBBIKBAN ÁTTEKINTJÜK A LEGÚJABB LIPID IRÁNYELVEKET ÉS AZ LDL-AFEREZIS KEZELÉS HELYÉT A LIPIDCSÖKKENTÉSBEN.

**Kulcsszavak:** LDL-aferezis, PCSK9-gátlás, familiáris hypercholesterinaemia, low-density lipoprotein, lipoprotein (a)

**POSITION OF LDL APHERESIS IN LIPID LOWERING AFTER THE INTRODUCTION OF PCSK9 INHIBITORS.** FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA (FH) IS A GENETIC DISORDER THAT IS CHARACTERIZED BY SEVERELY ELEVATED LOW-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL (LDL-C) LEVELS AND PREMATURE CARDIOVASCULAR DISEASE. BOTH THE HETEROZYGOUS AND HOMOZYGOUS FORMS OF FH REQUIRE AGGRESSIVE CHOLESTEROL-LOWERING THERAPY. USUALLY STATINS ALONE OR IN COMBINATION WITH OTHER ORAL LIPID LOWERING AGENTS DO NOT LOWER THESE PATIENTS' LDL-C TO THERAPEUTIC LEVELS.

SELECTIVE LDL APHERESIS ACUTELY REDUCES LDL-C LEVELS BY 50 TO 75%, WHICH APPROXIMATES A 20-40% TIME-AVERAGED REDUCTION OF LDL-C. ON ONE HAND, THE PROCEDURE IS INVASIVE, TIME-CONSUMING, COSTLY AND NOT WIDELY AVAILABLE. ON THE OTHER HAND, BEYOND LIPID LOWERING LDL APHERESIS HAS SEVERAL ADDITIVE BENEFITS INCLUDING SIGNIFICANT (60-80%) Lp(A) REDUCTION, AND VARIOUS ANTI-INFLAMMATORY, ANTI-OXIDANT AND ANTI-THROMBOTIC EFFECTS.

IN 2015 TWO MONOCLONAL ANTIBODIES THAT INHIBIT PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN KEXIN TYPE 9 (PCSK9) WERE APPROVED FOR THE LOWERING OF LDL-C LEVELS. BOTH ALIROCUMAB AND EVOLOCUMAB LOWER LDL-C BY 55-60% IN HETEROZYGOUS, AND BY 30% IN HOMOZYGOUS FH PATIENTS. FURTHERMORE, PCSK9 INHIBITORS ALSO DECREASE Lp(A) LEVELS BY 19%. THE SIDE EFFECT PROFILE APPEARS TO BE FAVORABLE. ALTHOUGH RESULTS OF CRUCIAL ONGOING STUDIES ARE NEEDED TO DETERMINE WHETHER PCSK9 INHIBITORS WILL REDUCE CARDIOVASCULAR EVENTS AND WHETHER SIGNIFICANT ADVERSE EFFECTS WILL OCCUR, INTRODUCTION OF PCSK9 INHIBITORS MIGHT REDUCE THE NEED OF LDL APHERESIS TREATMENT IN SEVERE FH PATIENTS. WE SUMMARIZE THE NOVEL LIPID GUIDELINES AND OVERVIEW THE CURRENT POSITION OF LDL APHERESIS IN LIPID LOWERING.

**Keywords:** LDL apheresis, PCSK9 inhibition, familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein, lipoprotein (a)

## A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA JELENTŐSÉGE

A familiáris hypercholesterinaemia (FH) a leggyakoribb monogénes formában öröklődő anyagcsere-betegség (1). Homozigóta formában előfordulási gyakorisága egymillió lakosból 1 fő, míg heterozigóta formában jóval gyakoribb: 1:350-1:500 körüli a kaukázusi populációban (2). Hazánkban a heterozigóta betegek száma így elérheti a 25-30 ezer főt. A pontos adatok nem ismertek, mivel igen kevés hazai adat áll rendelkezésre (3). Az autoszomális domináns öröklésmentnek megfelelően a betegséget okozó low-density lipoprotein (LDL) receptor génmutációja homozigóta formában korai gyermekkorban kialakuló súlyos hypercholesterinaemiát, progresszív, nagyon korai, már gyermek-, illetve fiatal felnőttkorban kialakuló kardiovaszkuláris betegséget, gyakran billentyűcserét igénylő aortaszűkületet, illetve xanthelmák, xanthelasmák és arcus corneae megjelenését okozza. Heterozigóták esetén a hypercholesterinaemia kevésbé súlyos, a kardiovaszkuláris szövődmények megjelenése kezelés nélkül a 3., illetve 4. évtizedben várható, a bőr- és szemtünetek előfordulása jóval kevésbé jellemző (1). A diagnózist az emelkedett lipidszintek mellett a bőr- és szemtünetek jelenléte, a szövődmények és a családi anamnézis alapján lehet felállítani diagnosztikai kritériumrendszerek (Dutch Lipid Network Criteria, MedPed, Simon-Broome) alkalmazásával (4-6). Indokolt esetekben genetikai vizsgálattal igazolható a diagnózis. Az LDL-receptor mellett az apolipoprotein-B (ApoB) és a proprotein konvertáz szubtilizin/kexin-9 (PCSK9) fehérje funkciónyerő mutációi FH-nak megfelelő klinikai kép kialakulásához vezetnek (7).

## A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA KEZELÉSE

A korai hatékony kezelés alapvető fontosságú a kardiovaszkuláris szövődmények megelőzése céljából. A kezelés alapját a maximális tolerálható dózísú intenzív statinterápia (rosuvastatin vagy atorvastatin) jelenti, amely kiegészíthető ezetimib adásával. Bizo-

nyos esetekben megkísérelhető niacin vagy epesavkötők alkalmazása, de a mellékhatások gyakorisága miatt ez utóbbi szerek használata nem általános. Az esetek egy jelentős hányadában még a leghatékonyabb kombinált orális koleszterincsökkentő kezeléssel sem érhető el a javasolt célértékek, amelyek a jelenlegi magyar ajánlásnak megfelelően a 3,5 mmol/l-es összkoleszterin és az 1,8 mmol/l-es LDL-C célértéket jelentik, a nagyon magas kardiovaszkuláris kockázatra tekintettel (8). A nemzetközi ajánlás alapján az LDL-C célérték FH esetén 2,6 mmol/l (9). Az FH kezelése mindennapi problémát jelent a kezelőorvos számára, mivel a statinok és egyéb orális koleszterincsökkentő szerekkel való kombinációjuk számos esetben nem mutatnak megfelelő hatékonyságot a nagyon magas kiindulási lipidszintek miatt. A homozigóta betegek esetén szelektív LDL-aferezis kezelés, illetve az újonnan kifejlesztett ApoB-szintézis-gátlók, mikroszomális transzfer proteingátlók és a PCSK9-gátlók alkalmazhatóak. Heterozigóta betegek esetében az LDL-aferezis kezelés és a PCSK9-gátló kezelés engedélyezett (9).

## A SZELEKTÍV LDL-AFEREZIS KEZELÉS

Az aterogén lipidfrakciók szelektív, extrakorporális eljárással történő eltávolítására kifejlesztett ún. LDL-aferezis kezelés az 1980-as évek óta elérhető (10), de a lipidszintekre és a kardiovaszkuláris kimenetelre gyakorolt hatékonysága ellenére a centrumok limitált száma és a kezelések ára miatt csak a gazdaságilag fejlett országokban alkalmazzák nagyobb betegszámmon. Az aferezis során az ApoB-tartalmú részecskék szelektív eltávolítása a gyógyszeres kezelésén túl további 50-75%-kal képes csökkenteni akután az össz- és LDL-C-szintet, és – ellentétben a gyógyszeres lipidcsökkentő kezeléssel – akár 60-80%-kal (átlagosan 70%-kal) csökkenti az önálló kardiovaszkuláris kockázati tényezőként ismert Lp(a)-szintet (2), valamint a szintén ApoB-t tartalmazó very-low density lipoprotein szintet is mérsékli (11). Az LDL-C időátlagának csökkenése egyéntől függően 20-40% között mozog, átlagosan 30% körüli (12). A kezelés hazánkban is elérhető két cent-

rumban. Bár a tapasztalatok meggyőzőek, a rendszeresen kezelt betegek száma alacsony, főként a korlátozott finanszírozási lehetőségek miatt.

A számos lipoprotein-aferezis modalitás lipidcsökkentő hatékonysága és mellékhatás profilja hasonló. Közös tulajdonságuk az is, hogy a lipidcsökkentésen túl egyéb, kardiovaszkuláris szempontból kedvező hatást is kiváltanak, mivel az extrakorporális eljárás során egyéb, a kardiovaszkuláris betegségek kialakulása szempontjából káros fehérjetermészetű komponensek szérumszintje is csökken. A különböző aferezis eljárások többek között csökkentik a gyulladásos citokinek szérumszintjét és az oxidatív stressz mértékét, fokozzák a vazodilatációt és kedvező hemorheológia hatást váltanak ki (13, 14).

## PROTEIN KONVERTÁZ SZUBTILIZIN/KEXIN 9- GÁTLÓK

Az FH kezelésében az utóbbi években bevezetésre került új gyógyszer-csoportok: a már említett ApoB-szintézis-gátlók, mikroszomális transzfer proteingátlók és a PCSK9-gátlók igazi áttörést jelentenek. Különösen a heterozigóta FH esetén is adható PCSK9-gátló csoport sikerében bízunk, azonban a klinikai tapasztalat még kevés, és a kezelés ára szintén magas. Jelenleg hazánkban, kereskedelmi forgalomban az evolocumab és az alirocumab érhető el. A két szer hatékonysága, mellékhatás profilja és kardiovaszkuláris végpontokra gyakorolt hatása lényegében megegyezik. Mindkettő PCSK9-fehérje elleni monoklonális antitest, kéthetenkénti vagy havonkénti szubkután adagolással. A RUTHERFORD-vizsgálatban 168 heterozigóta FH-betegeknél alkalmaztak 4 hetente 350 mg, illetve 420 mg evolocumabot statinterápia mellé. Az LDL-C-szint a 350 mg esetén 43%-kal, 420 mg esetén 55%-kal csökkent. Így 12 hét elteltével a betegek 44, illetve 65%-a elérte a kívánt 1,8 mmol/l-es célértékeket. A trigliceridszint 15, illetve 20%-kal csökkent, míg a HDL-C-szint 7%-kal nőtt, az Lp(a)-szint 23, illetve 32%-kal csökkent az evolocumab kezelés hatására. A 2 hetente 140 mg alkalmazás során az LDL-C-szint 66%-kal csökkent (12). Az összkoleszterin-szintre és LDL-C-szintre gyakorolt hatás tehát meggyőző, az

Lp(a)-szintre gyakorolt hatás azonban elmarad az LDL-aferezishez képest.

### KIVÁLTHATJA-E A PCSK9-GÁTLÓ KEZELÉS AZ LDL-AFEREZISZT?

A megjelenő új, hatékony koleszterin-csökkentő kezelés felvetette annak lehetőségét, hogy a korábban aferezis kezelésben részesülő betegek kezelési száma csökkenthető, esetleg az aferezis el is hagyható az esetek egy részében. Ennek igazolására klinikai vizsgálatot szerveztek aferezissel kezelt heterozigóta FH-betegek bevonásával.

Az ODYSSEY ESCAPE-tanulmányban kéthetenként adagolt 150 mg alirocumab hatását vizsgálták az LDL-aferezis kezelés gyakoriságára (15). Összesen 62, hetente vagy kéthetente LDL-aferezisben részesülő heterozigóta FH-beteg került bevonásra. Randomizációt követően 41 beteg alirocumab kezelésben részesült, 21 beteg placebót kapott. Az első 6 hét elteltével az aferezis kezeléseket csak akkor folytatták, ha az LDL-C-érték a kiindulási LDL-C-érték <30%-kal csökkent. A 7-18. héten vizsgálták az aferezisek számának változását a tervezett aferezis számhoz viszonyítva. Az alirocumab kezelésben részesülő csoportban 75%-kal csökkent az aferezis kezelése száma, 63,4%-uk egyáltalán nem igényelt aferezis kezelést. 92,7%-uknál  $\geq 50\%$ -kal csökkent az aferezis

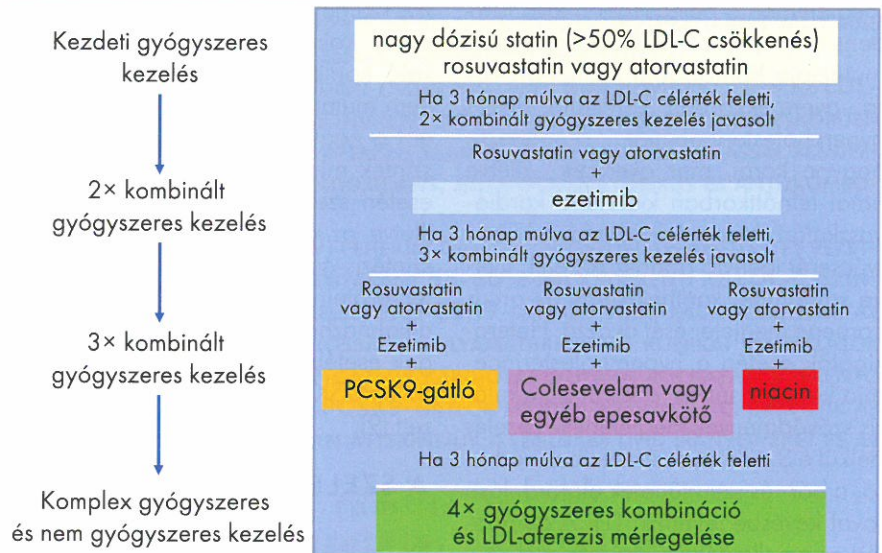
kezelések száma. Az alirocumabot kapó csoportban az LDL-C-szint szignifikánsan, 53,7%-kal csökkent a 6. hétre, illetve 42,5%-kal a 18. hétre. Ugyancsak szignifikánsan csökkent az ApoB és a non-HDL-C szintje, míg az Lp(a)-szintben nem találtak szignifikáns különbséget a placebocsoporthoz viszonyítva. A mellékhatások előfordulási gyakorisága nem különbözött a két csoportban. A PCSK9-gátlás a lipidcsökkentő hatást tekintve tehát az esetek nagyobb hányadában valóban csökkentheti a kezelés-

számot. A hosszú távú kardiovaszkuláris hatást tekintve természetesen további követéses vizsgálatok szükségesek.

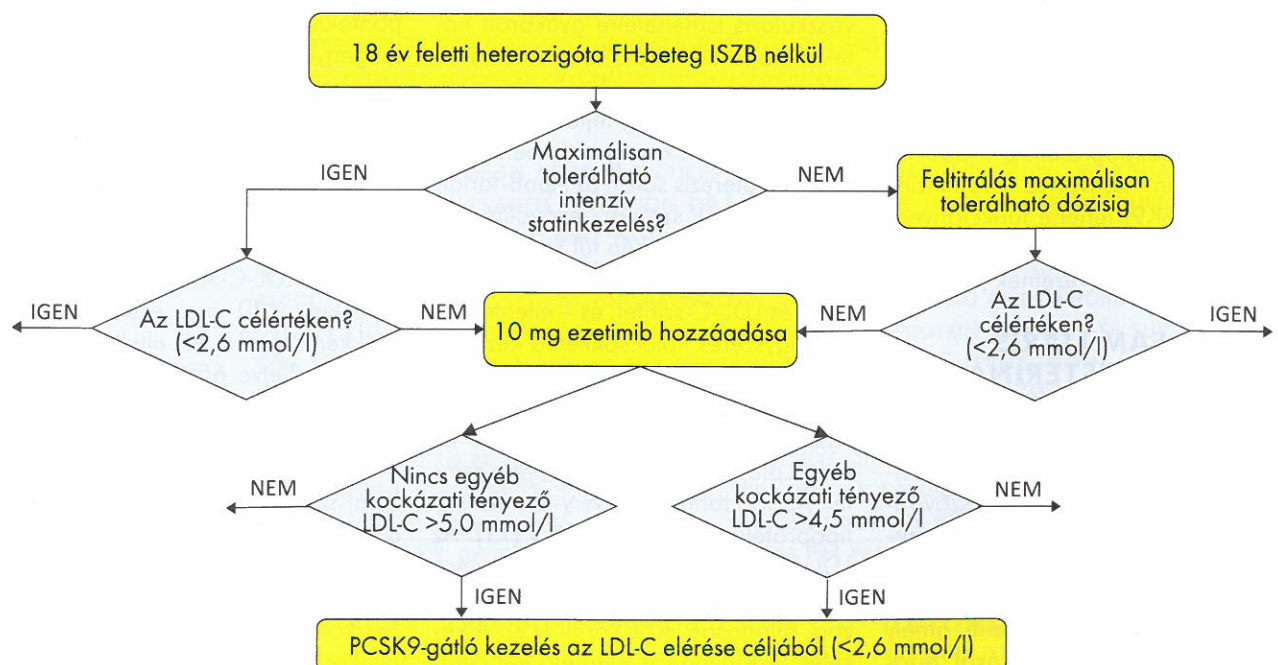
### SPECIÁLIS KÖRÜLMÉNYEK, AMELYEKBE AZ LDL-AFEREZIS KEZELÉS NEM NÉLKÜLÖZHETŐ

Bár a PCSK9-gátlók bevezetése összességében csökkentheti a szelektív LDL-aferezis kezelés igényét, bizonyos esetekben továbbra is nélkülözhetetlen ez a kezelési eljárás.

1. ÁBRA: AMERICAN HEART ASSOCIATION AJÁNLÁSA A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA KEZELÉSÉRE (20)



2. ÁBRA: AZ EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) ÉS A EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (EAS) KÖZÖS AJÁNLÁSA A PCSK9-INHIBITOR KEZELÉSRE FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA ESETÉN (21)

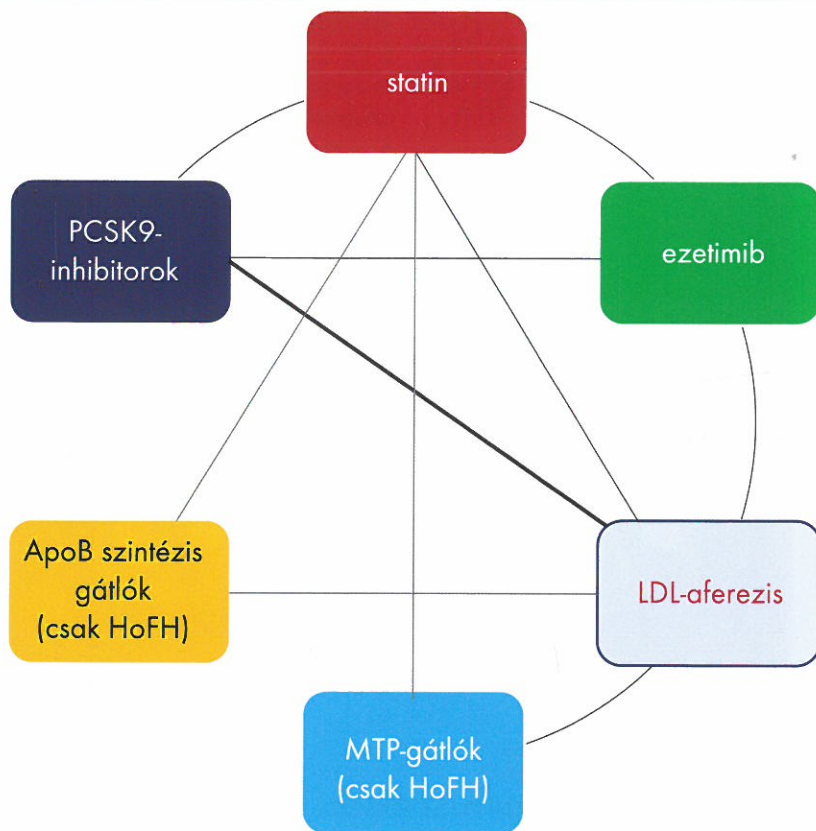


Ahogy az FH valódi gyakoriságáról egyre pontosabb képet kaptunk, nyilvánvalóvá vált, hogy a fertilis korú, heterozigóta FH-ban szenvedő női betegcsoport mérete nem elhanyagolható, és erre a betegpopulációra különös figyelmet kell fordítani. Igen nagy gondot jelent a gyermeket vállaló FH nőbetegek kezelése, hiszen a terhesség során fiziológiásan is emelkednek a lipidszintek a hormonális és metabolikus változások miatt. Ugyanakkor a statinok, fibráltok és ezetimib szedése terhességben ellenjavallt. Az epesavkötők szedése ugyan nem tilos, de hatékonysága és tolerálhatósága korlátozott. A terhesség során a megváltozott anatómiai viszonyok, a vízretenció és a zsigeri vazodilatáció miatt a puffadással járó emésztési zavarok egyébként is gyakoribbak, amelyet az epesavkötők gasztrointesztinális mellékhatásai tovább súlyosbíthatnak. Sajnos a PCSK9-gátló monoklonális antitestek is képesek átjutni a placentán, így terhességben nem alkalmazhatóak. Az LDL-aferezis kezelés ugyanakkor elvégezhető a terhesség során is. Biztonságos alkalmazhatóságát és hatékonyságát klinikai adatok is bizonyítják (16). Természetesen a várandós nők aferezis kezelése különös odafigyelést, és a gondozó szülész-nőgyógyással kialakított szoros szakmai együttműködést igényel.

A változatos genetikai háttér miatt nem nagy arányban, de előfordulnak a PCSK9-gátló kezelésre nem, vagy alig reagáló FH-betegek. A csökkent hatékonyság hátterében az LDL-receptor hiánya mellett állhat a PCSK9-fehérje szerkezeti módosulása a monoklonális antitest kötőhelyén, de felmerülhet a blokkoló antitestek termelődésének lehetősége is (17). Továbbá ki kell zárni a non-compliance és a nem megfelelő injektálási technika lehetőségét. Bár a PCSK9-gátlók okozta mellékhatások nem gyakoriak, a nagyobb betegszámú vizsgálatok kapcsán nyilvánvalóvá vált, hogy a betegek egy része nem tolerálja a PCSK9-gátló monoklonális antitestkezelést (18). Az említett betegcsoportok kezelésében szintén az LDL-aferezis lehet a hatékony hosszú távú megoldás. Speciális indikációt jelenthetnek a jelentősen emelkedett Lp(a)-szinttel rendelkező betegek, hiszen a magas Lp(a)-szint a kardiovaszkuláris megbetegedések független kockázati ténye-

3. ÁBRA: A LIPIDCSÖKKENTŐ GYÓGYSZEREK KOMBINÁLHATÓSÁGA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN

HoFH = HOMOZIGÓTA FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA



1. TÁBLÁZAT: PCSK9-GÁTLÓ KEZELÉS INDIKÁCIÓI FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁS (FH) BETEgekben AZ EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) ÉS A EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (EAS) KÖZÖS AJÁNLÁSA ALAPJÁN

<b>HETEROZIGÓTA FH</b>	MAXIMÁLISAN TOLERÁLHATÓ DÓZISÚ INTENZÍV STATINKEZELÉS (ROSUVASTATIN VAGY ATORVASTATIN) + EZETIMIB	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ LDL-C &gt;5,0 MMOL/L</li> <li>→ ≥1 TOVÁBBI KOCKÁZATI TÉNYEZŐ (IGEN NAGY KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZAT) ÉS LDL-C &gt;4,5 MMOL/L</li> </ul>
<b>HOMOZIGÓTA FH</b>	MAXIMÁLIS LIPIDCSÖKKENTŐ KEZELÉS, BELEÉRTVE AZ LDL-AFEREZIST IS	MINDEN BETEG, KIVÉVE AZ LDLR NEGATÍV-NEGATÍV MUTÁCIÓJÚ BETEGET

zője, amely többnyire genetikai okból már születéstől fogva emelkedett, így a kardiovaszkuláris események kialakulására is fiatalabb korban lehet számítani (3). Az aferezis kezelés minden egyéb lipidcsökkentő eljárásnál nagyobb mértékben képes csökkenteni az Lp(a)-szintet, amely felvetette a célzott Lp(a)-szint csökkentés lehetőségét (19). Jelenleg is folyamatban vannak klinikai vizsgálatok az izolált magas Lp(a)-szinttel rendelkező betegek esetén alkalmazott aferezis kezelés hatékonyságának vizsgálatára.

### NEMZETKÖZI TERÁPIÁS AJÁNLÁSOK FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIÁBAN

Az új lipidcsökkentő kezelések, elsősorban a PCSK9-gátlók megjelenése természetesen módosította a nemzetközi terápiai irányelveket is, bár a PCSK9-gátlók végleges pozícióját a még folyamatban lévő nagy prospektív klinikai vizsgálatok és az időközben nyert klinikai tapasztalatok a későbbiekben befolyásolhatják. Jól használható, logikus

ajánlást nyújt az American Heart Association (AHA) 2015-ös irányelve (1. ábra). Ennek alapján a maximálisan tolerálható dózisú rosuvastatin vagy atorvastatin kezelés 3 hónapon túli nem megfelelő hatékonysága esetén ezetimib hozzáadása, majd újabb három hónapot követően nem megfelelő hatékonyság esetén PCSK9-gátló vagy niacin vagy epesavcsökkentő hozzáadása szükséges. Amennyiben újabb 3 hónap múlva a beteg továbbra sincs célértéken, negyedik vonalbeli kezelésként az LDL-aferezis kezelést ajánlott (20). A legújabb European Society of Cardiology (ESC) és European Atherosclerosis Society (EAS) konszenzus ajánlása heterozigóta FH-betegekben a maximális tolerálható dózisú statin, majd nem megfelelő hatékonyság esetén statin+ezetimib kombinációt követően akkor ajánlja a PCSK9-gátló kezelés alkalmazását, ha LDL-C >5,0 vagy  $\geq 1$  további kockázati tényező (igen nagy kardiovaszkuláris kockázat) jelenlétében az LDL-C >4,5 mmol/l. Homozigóta betegek esetén minden esetben adható, ha egyéb lipidcsökkentő kezelés mellett (beleértve az LDL-aferezist is) a beteg nincs célértéken, kivéve az LDLR negatív-negatív mutációjú betegeket (2. ábra, 1. táblázat) (21).

## MEGBESZÉLÉS

Az új lipidcsökkentő szerek bevezetése olyan új terápiás döntéshelyzetek elé állíthatja a kezelőorvost és a beteget, amelyekkel eddig nem találkoztunk. Az aferezis mellett szól a több évtizedes klinikai tapasztalat, a hosszú távú követéses vizsgálatok meggyőző eredményei és az egyedülálló hatékonyság a zLp(a)-szint-csökkentésben, valamint

2. TÁBLÁZAT: AZ LDL-AFEREZIS ÉS A PCSK9-GÁTLÓ KEZELÉS ÖSSZEHASONLÍTÁSA

BEVEZETÉS ÓTA ELTELT ÉVEK - TAPASZTALAT	Kb. 30 ÉV	1-2 ÉV
ALKALMAZÁS MÓDJA	2 CUBITALIS VENA PUNKCIÓ, 3-4 Ó HAVI 1-2×	SUBCUTAN INJEKCIÓ HAVI 2×
LDL-C CSÖKKENTŐ HATÉKONYSÁG	-76% (IDŐÁTLAGBAN -20-40%)	-50-70%
Lp(A) CSÖKKENTŐ HATÉKONYSÁG	-28-74%	-25-30%
KARDIOVASZKULÁRIS MORTALITÁS- RA KIFEJTETT KEDVEZŐ HATÁS	IGAZOLT	2017-RE VÁRHATÓAK AZ EREDMÉ- NYEK
NON-LIPID HATÁSOK	↓ OXIDATÍV STRESSZ ↓ GYULLADÁSOS FEHÉRJÉK ↑ NO DEPENDENS VAZODILATÁCIÓ ↑ ALSÓ VÉGTAGOK VÉRÁTÁRAMLÁSA ↑ MIOKARDIÁLIS PERFÚZIÓ ↑ ENDOTHELFUNKCIÓ ↑ KORONÁRIÁK TÓNUSA ↑ INR	NEM ISMERTEK
MELLÉKHATÁSOK	Kb. 4%	3,2-7,2%
POTENCIÁLIS HOSSZÚ TÁVÚ VESZÉLYEK	-	IMMUNOGENITÁS ?
TERHESSÉG SORÁN ALKALMAZHATÓ	IGEN	NEM

az oxidatív, gyulladásos és reológiai paraméterekre kifejtett számtalan kedvező hatás (2. táblázat). A PCSK9-gátlók lipidszintekre kifejtett hatása is igen meggyőző. A mellékhatások gyakorisága mindkét terápia esetén igen alacsony, mindkét kezelés jól tolerálható. A legújabb terápiás irányelvek alapján a maximális kombinált dózisú orális lipidcsökkentő kezelés sikertelensége esetén a PCSK9-gátlók alkalmazása a következő lépés, és az LDL-aferezis kezelés akkor alkalmazható, ha e szerek hatékonysága sem megfelelő, vagy alkalmazhatóságuk valamilyen oknál fogva gátolt, például terhesség során. Kivételes esetekben ezek a kezelések egymással is kombinálhatóak, korábban soha nem tapasztalt mértékű LDL-C-szint-csökkentést eredményezve (3.

ábra). Mindez reményt jelenthet számtalan olyan FH-ban szenvedő beteg számára, akiknek a hosszú távú életkilátásait és életminőségét eddig behatárolta a korlátozott hatékonyságú terápiás paletta. Hatékony kezelési lehetőséget teremthet továbbá azon FH-betegek számára, akik a hagyományos orális lipidcsökkentő kezelést mellékhatások megjelenése miatt nem tolerálták.

### Köszönetnyilvánítás

A publikáció/prezentáció/poszter elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

### Rövidítések

**LDL**=low-density lipoprotein-cholesterol; **HDL**=high-density lipoprotein; **Lp(a)**=lipoprotein (a); **PCSK9**=Proprotein Konvertáz Szubtilizin/Kexin-9; **FH**=familiáris hypercholesterinaemia; **ApoB**=apolipoprotein-B; **DALI**=Direct Adsorption of Lipoproteins

## IRODALOM

- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 (4): 431–8.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and

undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34 (45): 3478–90a.

- Ariyo AA, Thach C, Tracy R; Cardiovascular Health Study Investigators. Lp(a) lipoprotein, vascular disease, and

mortality in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 349 (22): 2108–15.

- Kalina A, Császár A, Czeizel AE, et al. Frequency of the R3500Q mutation of the apolipoprotein B-100 gene in a sample screened clinically for familial hypercholesterolemia in Hungary. *Atherosclerosis* 2001; 154 (1): 247–51.

5. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160 (5): 407–20.
6. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993; 72 (2): 171–6.
7. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991; 303 (6807): 893–6.
8. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 214–25.
9. Karádi I. Kardiovaszkuláris rizikó és lipidterápia 2014 (VI. MKKK). *Metabolizmus* 2015; 13 (1): 16–20.
10. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016; 253: 281–344.
11. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1981; 2(8254): 1005–7.
12. Bambauer R, Bambauer C, Lehmann B, et al. LDL-apheresis: technical and clinical aspects. *Scientific World Journal* 2012; 2012: 314283.
13. Raal F, Scott R, Somaratne R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation* 2012; 126: 2408–17.
14. Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine* 2011; 56 (3): 842–9.
15. Mellwig KP, Pulawski E, Horstkatte D, et al. Lipid apheresis: oxidative stress, rheology, and vasodilatation. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012; 7: 45–9.
16. 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 Aug 29. in press
17. Ogura M, Makino H, Kamiya C, et al. Lipoprotein apheresis is essential for managing pregnancies in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Seven case series and discussion. *Atherosclerosis* 2016; 254: 179–83.
18. Losh C, Underberg J. PCSK9 inhibitor non-response in a patient with preserved LDL receptor function: A case study. <https://www.lipid.org/util/eposters/PDF/186.pdf>
19. Li C, Lin L, Zhang W, et al. Efficiency and safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody on hypercholesterolemia: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2015; 4 (6): e001937.
20. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D, et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6 (3): 229–39.
21. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(22): 2167–92.
22. Landmesser U, Chapman JM, Farnier M, et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2016 Oct 27. in press

