



Ked' život víťazí nad smrťou:  
**Homozygotná familiárna  
hypercholesterolémia**  
**Quo vadis ?**

**MUDr. Tibor Varga, MUDr. Tilda Vargová**

-Súkromná Interná Ambulancia Kráľovský Chlmec\*

\*MEDPED centrum Familiárnych Hypercholesterolémií

\*Člen Leaders in Education on Atherosclerosis Disease (LEAD network)

\*Obezitologické centrum

-Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Lekárska Fakulta, Košice

-Interné oddelenie NsP Trebišov

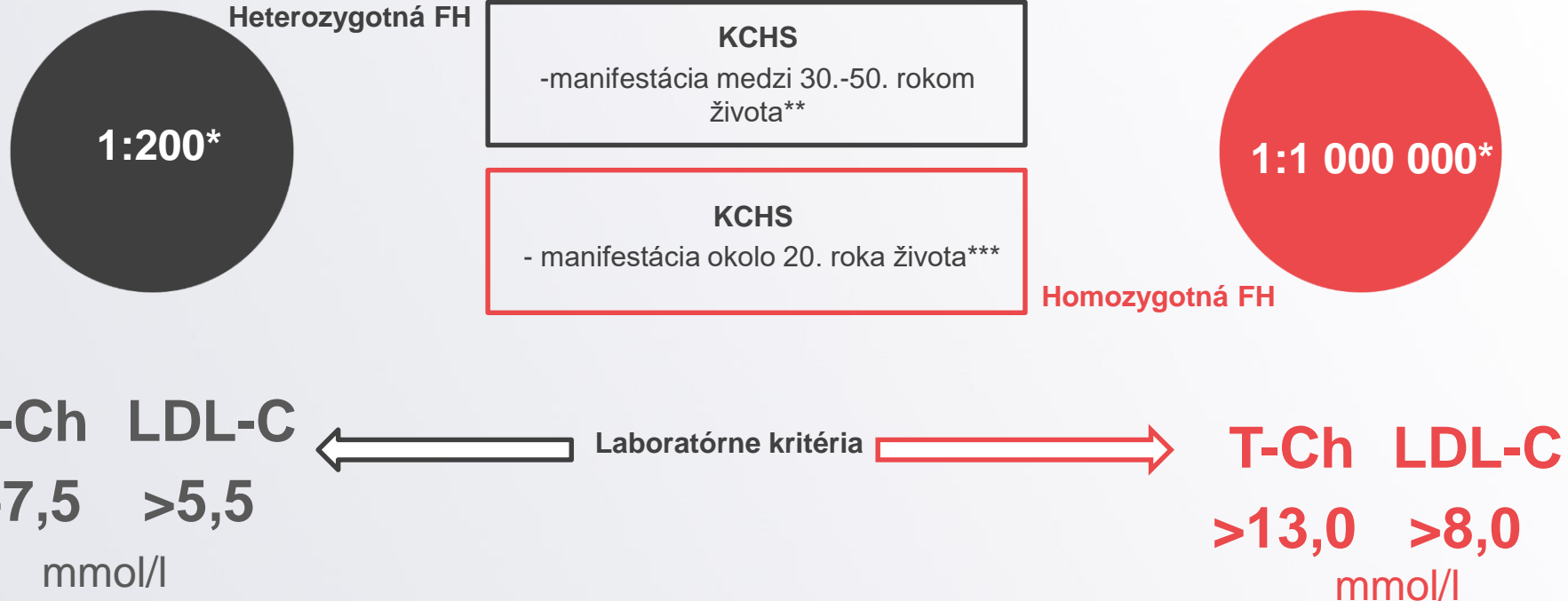
**Doc.MUDr. Norbert Lukán PhD**, IV. Interná Klinika UNLP a UPJŠ Košice

**Prof. MUDr. Gabriel Valočik PhD**, Klinika Kardiológie, VÚSCH Košice

**Doc.MUDr. Ján Chandoga, CSc.**, Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky, Univerzitná Nemocnica Bratislava

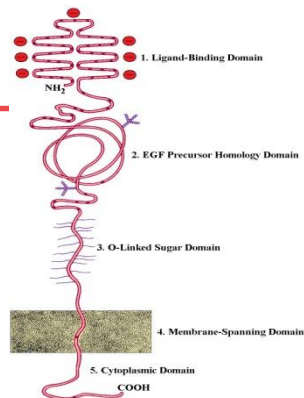
# Familiárna hypercholesterolémia

## Fenotypová klasifikácia



# Etiológia

**kvantitatívna** eventuálne  
**kvalitatívna** receptoropatia  
na dedičnom podklade



## 1 LDL-receptor viac než 1100 možných patogénnych variantov\*

- prevažne AD dedičnosť
- V prípade **HoFH**:
  - receptor negatívna: pokles funkcie LDL-R pod 2%
  - receptor defektná: pokles funkcie LDL-R na úroveň 2-25%

V prípade **HeFH** aspoň 1 alela je funkčná a aktivita LDL-R je nad 50%

- AR dedičnosť: mutácia LDL-R adaptor protein 1 (imbriding)

## 2 Familiárny defekt apoB100 (FDB)\*\*

- dominantný patogénny variant p.Arg3527Gln
- prevalencia 1:800

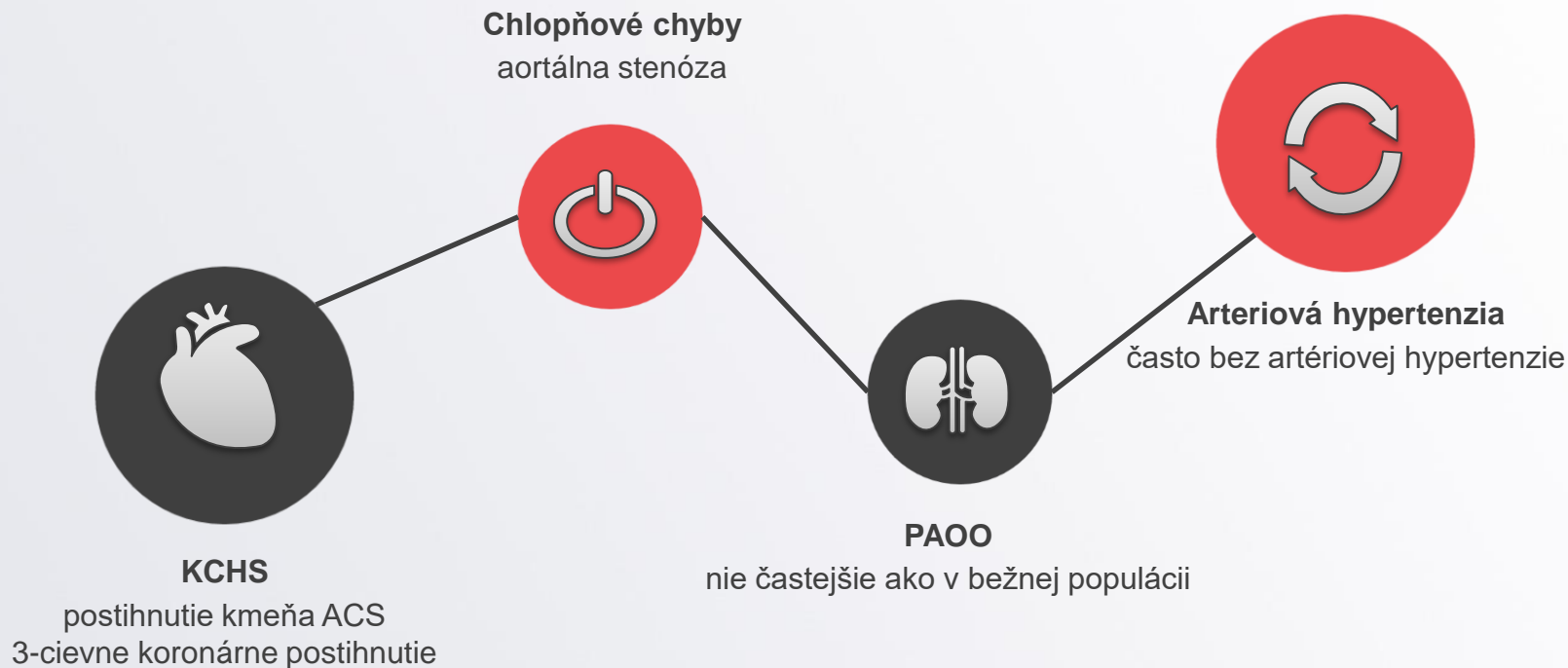
## 3 Non-LDL-R/Non-ApoB

- patogénny variant **PCSK9** (proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9) - gain of function
- patogénny variant **STAP1**\*\*\* (signal transducing adaptor protein 1)

## 4 ...ešte veľa **neznámych** **patogénnych variantov**

# Familiárna hypercholesterolémia

Akcelerácia aterosklerózy\*



# Diagnóza

## Dutch Lipid Clinic Network Score

**DLNS nad 8 bodov = istá FH**



Criteria	Points
<b>Family History</b>	
First-degree relative with: <ul style="list-style-type: none"><li>premature cardiovascular disease (&lt;55 years in men, &lt;60 years in women)</li></ul> <b>OR</b> <ul style="list-style-type: none"><li>LDL-C &gt;95<sup>th</sup> percentile for age and sex</li></ul>	1
First-degree relative: <ul style="list-style-type: none"><li>With tendinous xanthomata and/or arcus cornealis</li></ul> <b>OR</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Child (&lt;18 years) with LDL-C &gt;95<sup>th</sup> percentile for age and sex</li></ul>	2
<b>Clinical History</b>	
Personal history of: <ul style="list-style-type: none"><li>Premature peripheral or cerebrovascular disease</li><li>Coronary artery disease</li></ul>	1 2
<b>Physical examination</b>	
Tendinous xanthomata	6
Arcus cornealis <45 years of age	4
<b>LDL-C</b>	
Between 4.01 and 4.89mmol/L (155-189mg/dL)	1
Between 4.91 and 6.44mmol/L (190-249mg/dL)	3
Between 6.46 and 8.51mmol/L (250-329mg/dL)	5
Greater than 8.53mmol/L (>330mg/dL)	8
<b>Genetics</b>	
Pathogenic mutation in the <i>LDLR</i> gene or other gene known to cause FH e.g. <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i>	8



# Liečba Homozygotnej FH



01

## Režimové opatrenia Statin + Ezetimib

- preferenčne atorvastatin / rosuvastatin

02

## PCSK9i (Evolokumab)

•Štúdia **TAUSSIG\*** (*Trial Asuming Long-Term Use of PCSK9 Inhibition in subjects with Genetic LDL-Disorders*) :

- priemerný pokles LDL-Ch o 20,6%/12t., o 23,3% po 48t. (EVO 1x420mg/M)
- 8,3% odatočný pokles pri dvojnásobnom dávkovaní (EVO 2x420mg/M)
- redukcia Lp(a) o 11,9% (po 48t.), zvýšenie HDL-Ch o 7,6% (po 12 aj po 48t.)
- dobrá tolerancia (NÚ- nazofaringitída, bolesti hlavy)

03

## Špecifická liečba

**Lomitapid:** inhibítor MTP (microsomal transport protein)

- NÚ – hromadenie lipidov v pečeni- chronická hepatopatia



**Mipomersen:**., génová terapia „ – blokáda syntézy apoB na úrovni transkripcie RNA

- NÚ- „flu like sy.“, reakcia v mieste vpichu



04

## LDL- aferéza, transplantácia pečene

- LDL-afereza** : ideálne každé 2t., problémy s dostupnosťou, komplikácie aferézy\*\*
- Transplantácia pečene:** doživotná, často kombinovaná imunosupresia

... kvalita života výrazne znížená...

# Kazuistiky homozygotnej FH



Vek

47

- 8 ročný: T-C 20,6mmol/l
- 39 ročný: prekonaný infarkt myokardu (3- cievne koronárne postihnutie- riešené bypassom)
- aktuálne už 4 roky v liečbe LDL- aferézou

*Real J, et al. BMJ Case Rep 2018*

Vek

46

- 6 ročný: LDL-C 21,5mmol/l
- 34 ročný: prekonaný infarkt myokardu (3- cievne koronárne postihnutie- riešené bypassom)
- 40 ročný: st.p. CEA pre kompl. stenózu a. carotis communis l.dx

*Real J, et al. BMJ Case Rep 2018*

Vek

5

- 5 ročný: hospit. pre akútny anterolaterálny IM, 3- cievne koronárne postihnutie, riešené bypassom, zahájená LDL- aferéza
- LDL-C 26mmol/l
- úmrtie po 3 mesiacoch liečby

*The Lancet 2012, 379 1330*

Vek

36

- 36 ročná: LDL-C 11,1mmol/l
- pre AP hospit. – CT koronarografia: 3-cievne koronárne postihnutie, Ca skóre 1032
- ECHO-kg: supravulvárna Ao stenóza stredne ťažkého st.

*Prajapati P, et al. IHJ 2018*

Vek

12

- 12 ročná: hospit. pre akútny antero- laterálny IM, LDL-C 14,3mmol/l
- 2-cievne koronárne postihnutie, riešené bypassom
- pre odmietnutie LDL- aferézy ponechaná na konzervatívny postup

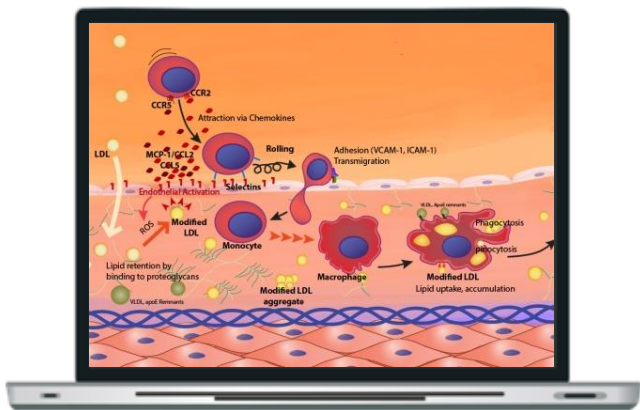
*Ekici F, et al. Balkan Med. J Case Rep 2018*

**pokročilá ateroskleróza**

# Patogenéza aterosklerózy\*

-chronické zápalové ochorenie cievnej steny

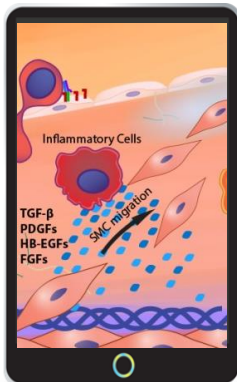
(Ross, 1999; Libby, 2012)



## Iniciácia

1

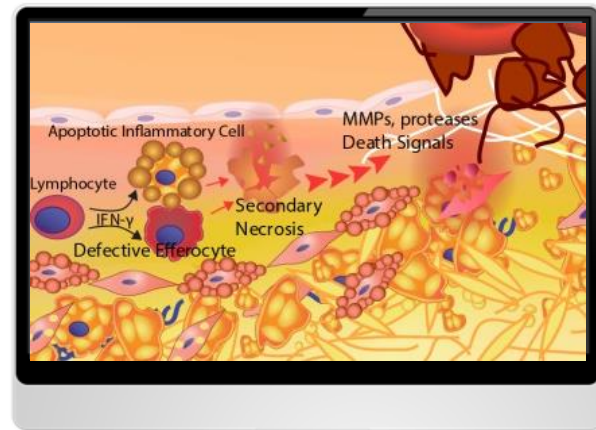
monocyty pomocou adhezívnych molekúl migrujú do subintimálnych priestorov – makrofágy akumulujú LDL častice – penové bunky



## Propagácia

2

produkcia adhezívnych molekúl a rastových faktorov je stimulovaná  $TNF\alpha$  a  $IL-1$  – translokácia hladkosvalových bb. do intímy



## Terminácia

stabilita AS plátu závisí od jej mikroprostredia- aktivity makrofágov a T-ly schopných produkovať prozápalové cytokíny –  $TNF\alpha$ ,  $IL-1$  a  $INF\gamma$



# Ateroskleróza

-chronické zápalové ochorenie cievnej steny

Ross, 1999; Libby, 2012



## Kardiovaskulárna mortalita



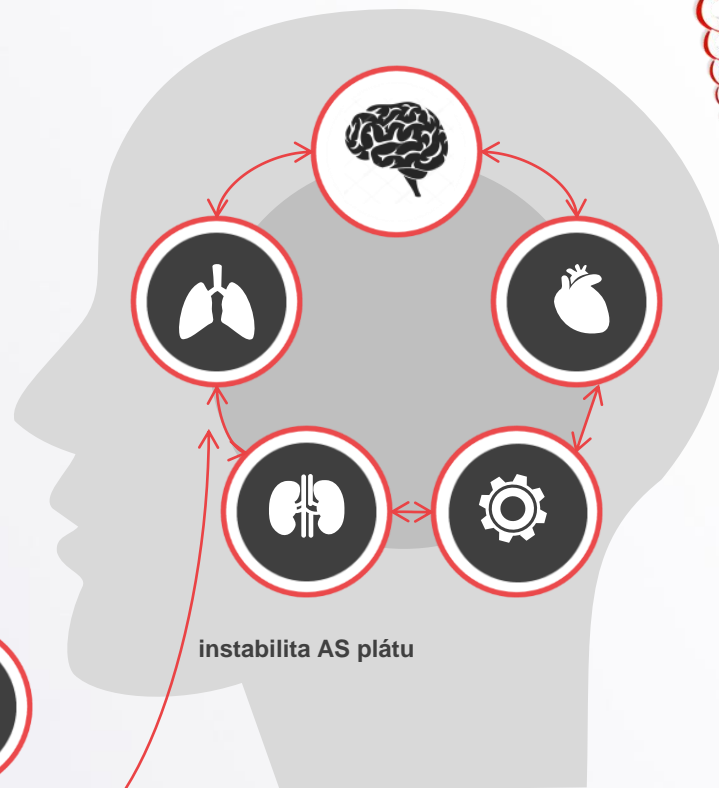
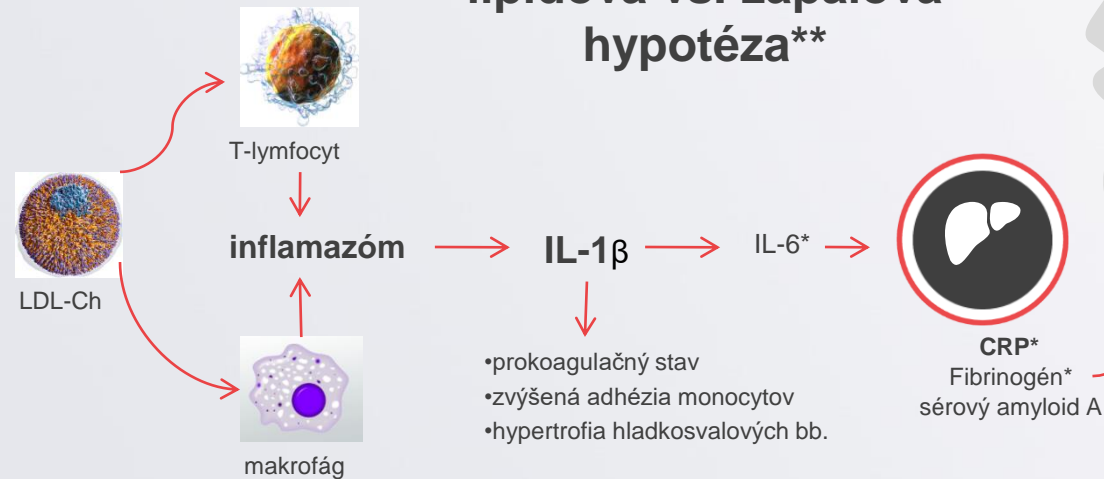
42%

Napriek intenzívnym snahám o kontrolu rizikových faktorov progresie aterosklerózy, kardiovaskulárna mortalita celosvetovo naďalej dominuje



38%

## lipidová vs. zápalová hypotéza\*\*



instabilita AS plátu

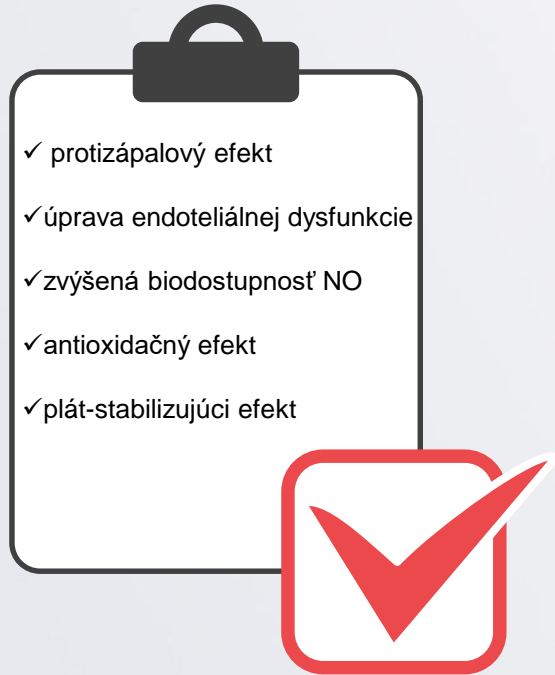
\*Kaptoge S., et al, The Lancet, 2010

\*\*Varga T., et al: Kanakinumab- nové možnosti a úskalia v liečbe chronických proinfl.stavov, ČSAKI Brno 2018

# Imunomodulácia statínmi



pleiotropné účinky  
statínov\*



01

**GREACE** (*Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation Study*)

-post-hoc analýza: regresia aterosklerotických plátov v renálnych artériách a tým aj glomerulosklerózy ako **pleiotropný efekt statínov** .

02

**JUPITER** (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an International Trial Evaluating Rosuvastatin*)

-redukcia počtu KVS príhod redukciou hsCRP pri liečbe Rosuvastatínom (RSV), bez závislosti na parametroch lipidového profilu  
-tí, ktorí dosiahli hladinu **LDL-Ch pod 1,8mmol/l** a **hsCRP pod 2mg/l** sa dosiahla **redukcia KVS príhod o 65%**. Navyše, u pacientov s poklesom hsCRP pod **1mg/l** sa dosiahla **redukcia KVS príhod o 79%** v porovnaní s tými, ktorí dosiahli 1 alebo žiaden z vytýčených cieľov (33%).

03

**PROVE-IT** (*the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Trombolysis in Myocardial Infarction*)

-superiorita účinku atorvastatínu (ATS) oproti pravastatínu u pacientov s AKS, zníženie hladiny hsCRP o 38% pri liečbe ATS  
-post-hoc analýza: u **pacientov, ktorí dosiahli hladinu LDL-Ch pod 2,6mmol/l** a **hsCRP pod 1mg/l** mali o **60% menej KVS príhod** v porovnaní s tými, ktorí nedosiahli ani jeden cieľ.

04

**MIRACL** (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*)

-pacienti s nestabilnou angínou pectoris (NAP) a infarktom myokardu bez elevácie ST segmentu (NSTEMI)  
-na ramene liečenom ATS 80mg došlo k redukcii hladiny LDL-Ch v priemere o 3,2mmol/l, hsCRP o 34% so súčasnou redukciou KVS príhod o 16%

# Imunomodulácia v liečbe aterosklerózy

## nové možnosti

Kanakinumab (CANTOS) →

Kolchicín (LoDoCo2, COLCOT)

Metotrexát (CIRT)

Vakcinácia (vakcína h1L1bQb)

### Kanakinumab

anti IL-1 $\beta$  monoklonálna protilátka

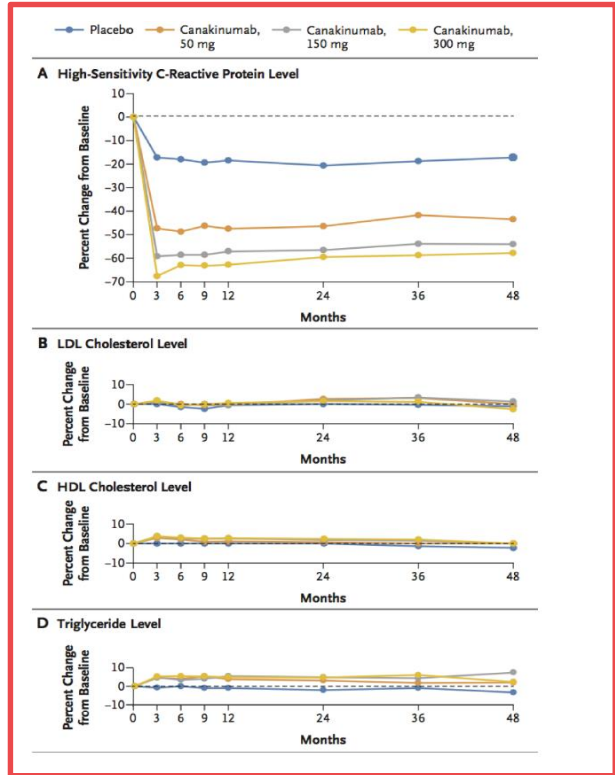
**CANTOS**

Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study

•**Primárny endpoint**: kompozit nefatálneho IM, iCMP a KVS úmrtia –  
signifikantná **redukcia o 15%**

•**Sekundárny endpoint** : kompozit primárneho endpointu + hospitalizácie pre nestabilnú AP s urgentnou revaskularizáciou –  
signifikantná **redukcia o 30%**

•**Redukcia hladiny hsCRP o 40%**



# Quo Vadis?



liečba aterosklerózy



## Hyperlipidémia

## Zápal

Ďakujeme za pozornosť