



Εμπειρία από LDL αφαίρεση

Βασιλική Βαρτελά
Καρδιολόγος
Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο



LDL apheresis

- Treatment option available to pts with Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) who
 - ➡ cannot tolerate drug therapy or
 - ➡ in whom the drugs are ineffective.
- A single treatment can effectively reduce LDL-C by 50-70%.
- LDL-C levels rebound rapidly after treatment returning to 50-90% of pre-apheresis levels after 4-14 days.

LDL apheresis

Categories of pts who are considered for LDL apheresis (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), guidelines):

1. HoFH→TC >350mg/dl or decreased <50% on drugs therapy
2. Individuals with FH, progressive CAD and >190mg/dl or decreased by 40% on maximal drugs therapy
3. Exceptionally, individuals with Lp(a) >60 mg/dl and progressive CAD whose LDL-C remained >120mg/dl despite drug therapy.
4. > 6000 triglycerides

A. S. Wierzbicki, S. E. Humphries, R. Minhas. "Familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. Guideline Development Group". Br Med J, 2008, vol. 337.

LDL apheresis-Indications

-HoFH or double heFH

-heFH and other genetic hypercholesterolemias

+

- absence of response to diet and drug therapies
- presence of severe atherosclerosis
- pts with a By-pass or major vascular surgery

when the drug therapy does not guarantee stabilization of the IHD

LDL apheresis-Side effects

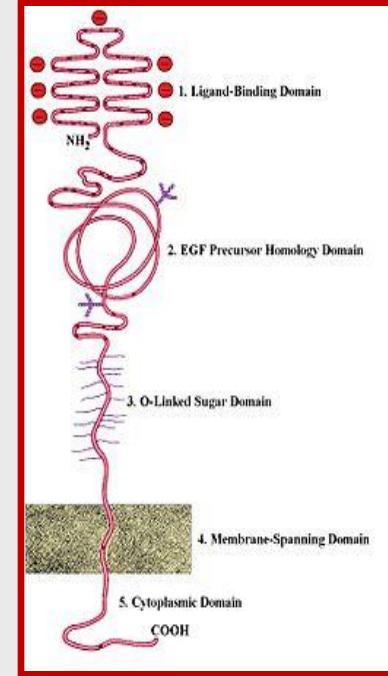
- Hypotension, abdominal pain, nausea, hypocalcemia, iron-deficiency anemia, and allergic reactions.
- Depending on the technique used,
- particularly with dextran sulphate LDL absorption and hemoperfusion methods, concomitant therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor is contraindicated due to the risk of severe hypotension.

FH, Historical Background

- ✓ **1938**, Carl Müller, a Norwegian clinician, described FH as an “**inborn error of metabolism**” that produces ↑ TC and MI in young people.
FH transmitted as an autosomal dominant
- ✓ **1964**, Avedis Khachadurian, at the Am University in Beirut, FH exists in **two forms**: the less severe heFH and the more severe HoFH.
- ✓ **1960's**, Bailey, Rothblat, observed that **cell produce cholesterol**.

FH, Historical Background

→ 1973, Goldstein and Brown discovered LDLR



→ 1985-2003 mutations in *LDLR*, *ApoB*, *ABCG5* and *ABCG8*, *ARH*, *PCSK9* were encoded (Abifadel M, Varret M, Patel SB, Rabès JP)

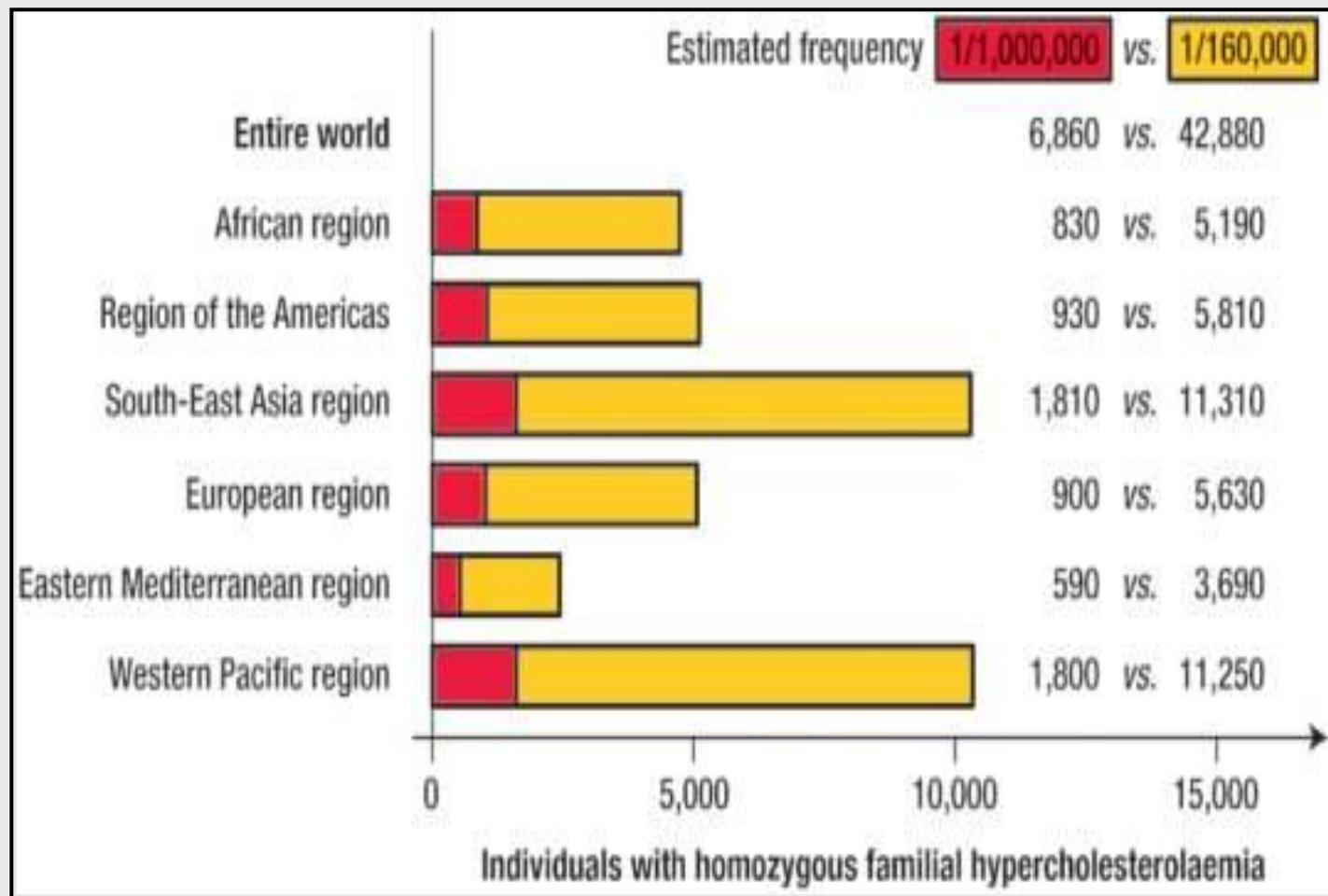
HoFH, prevalence

- HoFH: 1:600,000-1,000,000 births
- More recent data 1:300,000-1:160,000,
- Founder effects (e.g., French Canadians)
- LDL-C: 600 mg/dl - 1,000 mg/dl
- TGs: moderately elevated or normal



Prevalence of hFH in Select Populations (Founder effects)

- General population : 1:200-500
- French Canadian 1:270
- Christian Lebanese 1:85
- Tunisia 1:165
- South African Afrikaners 1:72 to 1:100
- South African Ashkenazi Jews 1:67



Estimated number of individuals worldwide with HoFH by the World Health Organization region. Estimates are based on historical prevalence data (1 in a million with HoFH), as well as directly detected estimates of FH in the Danish general population (~1/160 000). Data from Nordestgaard et al.

Molecular diagnosis

Netherlands center (104,682 individuals) HoFH frequency
~ 1: 300,000 whereas (29% of HoFH patients CVD)

Dutch Lipid Clinic Network criteria HeFH ~1 in 200 people or,
for molecularly defined as 1 in 244 people

Consequently, the HoFH may affect as many as 1 in 160,000-
300,000 people.

Molecular diagnosis: ↓ pt

Κριτήρια διάγνωσης της οικογενούς υπερχοληστερολεμίας

- ΟΧ > 290mg/dl ή LDL>190mg/dl σε ενήλικες
- ΟΧ > 260mg/dl (στα παιδιά)

+

Τενόντια ξανθώματα στον ασθενή ή σε συγγενή 1^{ου} ή 2^{ου} βαθμού

ή

Ιστορικό OEM σε συγγενή 2^{ου} βαθμού<50 ετών ή 1^{ου} βαθμού <60 ετών ή συγγενής με ΟΧ > 290mg/dl



Κριτήρια διάγνωσης της FH από το πρόγραμμα Dutch Lipid Clinic Network (κλινικά και εργαστηριακά)

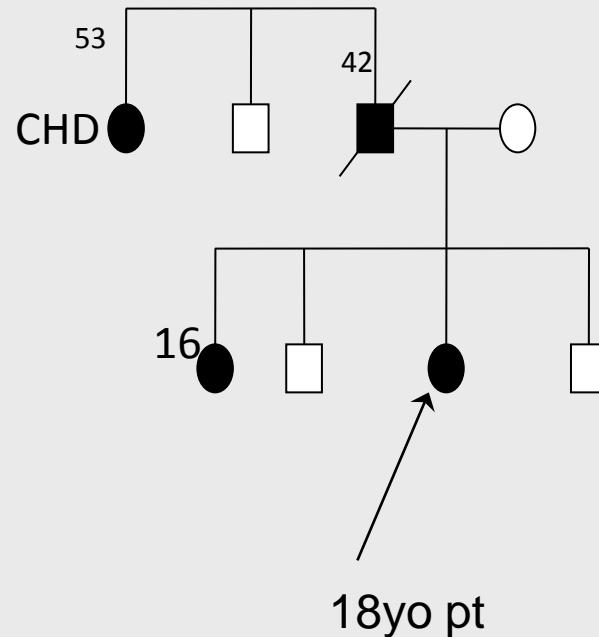
- DNA μετάλλαξη ή $LDL > 330 \text{ mg/dl}$ → 8 βαθμοί
- Ξανθώματα τενόντων → 6 βαθμοί
- $LDL 250-326 \text{ mg/dl}$ → 5 βαθμοί
- Γεροντότοξο σε ηλικία < 45 ετών → 4 βαθμοί
- $LDL 190-246 \text{ mg/dl}$ → 3 βαθμοί

Ξω ή γεροντότοξο σε **συγγενή** 1ου βαθμού ή $LDL > 95\%$ θέση στην παιδική ηλικία ή πρώιμη ΣΝ στο συγγενή → 2 βαθμοί

Οικογενειακό ιστορικό: 1ου βαθμού συγγενής με πρώιμη ΣΝ ή $LDL > 95\%$ θέση (σε συγγενή < 18 ετών, 2 βαθμούς) ή ατομικό ιστορικό $LDL 155-190 \text{ mg/dl}$ → 1 βαθμός

Αξιολόγηση : > 8 βαθμοί σαφής, 6-8 βαθμοί πιθανή,
3-5 βαθμοί ενδεχόμενη

Γενεαλογικό δέντρο (heFH)



Α σ θ ε νής μ ε
υ π ε ρ λ i π i δ α i μ i α

Ταξινόμηση της ΟΧ και της LDL στα παιδιά και εφήβους των οικογενειών με υπερχοληστερολαιμία ή πρώιμη ΚΑΝ

Κατηγορία	ΤC	LDL
Αποδεκτά	<170	<110
Οριακά	170-199	110-129
Υψηλά	≥200	≥130

FH, Natural History

- FH is normally asymptomatic in childhood

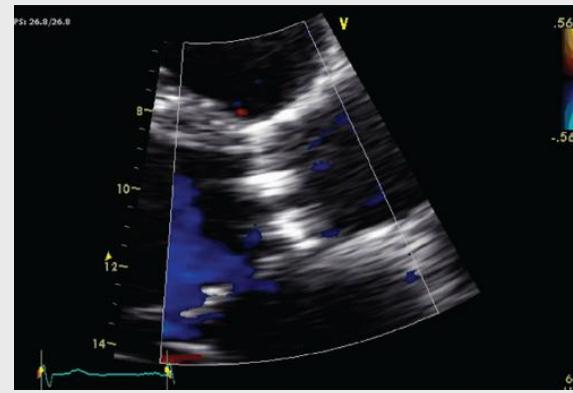
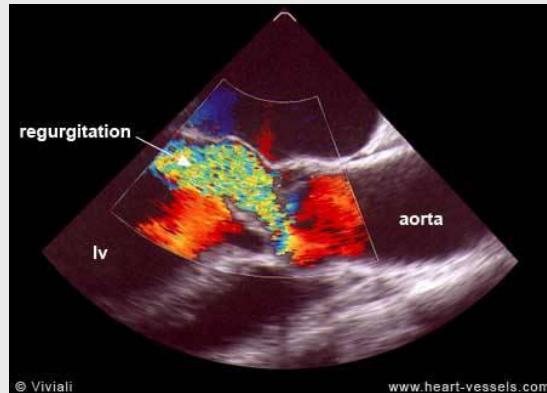
Untreated FH:



Before statins use by age 50 y, 25% of women and 50% of men will experience clinical CVD.

FH, Natural History

- Earlier CV symptoms: are related to aortic stenosis and regurgitation.



- Later CV symptoms: angina pectoris, MI and death in early childhood.

Στένωση Αορτικής βαλβίδας

Υπερβαλβιδική αορτική στένωση

ΗΦΗ

Αθηρωμάτωση στην αορτική ρίζα



Υπερβαλβιδική στένωση

(επεκτείνεται στεφανιαία στόμια)

Εισχώρηση των λιπιδίων στις γλωχίνες
της αορτικής βαλβίδας



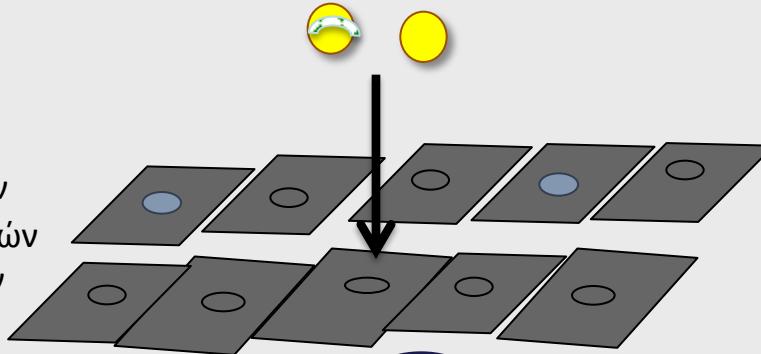
Στένωση της βαλβίδας

Χαρακτηριστικό είναι η δίκην πορσελάνης αορτή¹
(περιπλέκει την έκβαση των χειρουργικών επεμβάσεων)

Αορτική βαλβίδα



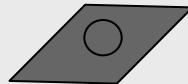
Ιστός των
βαλβιδικών
γλωχίνων



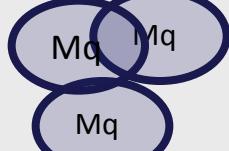
Σωματίδια Lp(a)



Σωματίδια LDL



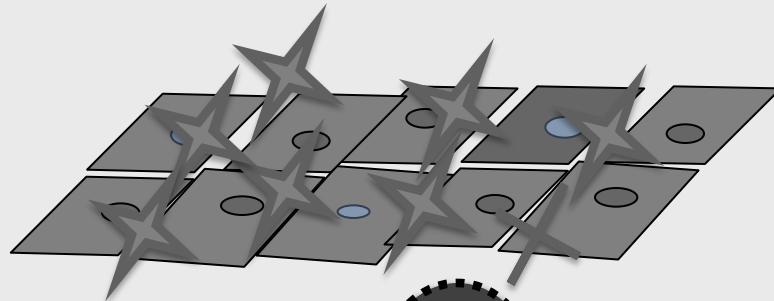
EK



MMPs, TGF- β 1, NF- kB , OPG, TNF- α



Φωσφορικό
ασβέστιο



Ασβεστοποίηση

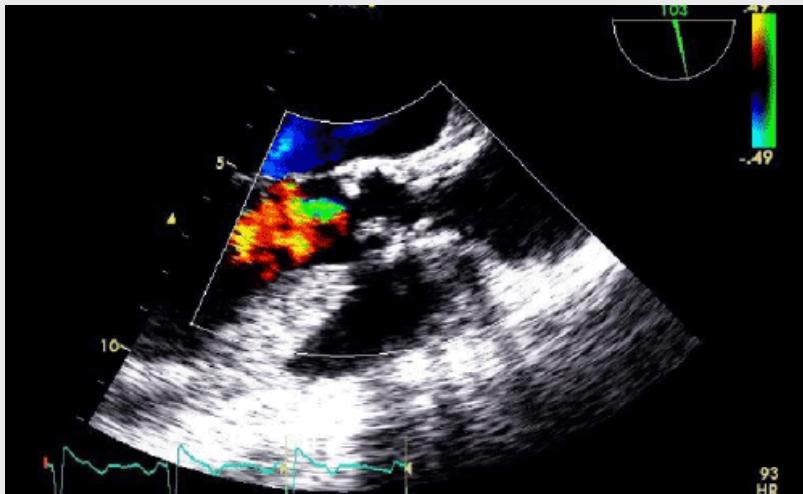


Στενωτική αορτική
βαλβίδα

Valvular and Supravalvular Aortic Stenosis Secondary to Familial Hyperlipidemia

A case report of a 46 year old female pt with FH

(*J Cardiovasc Dis Diagn* 2013)



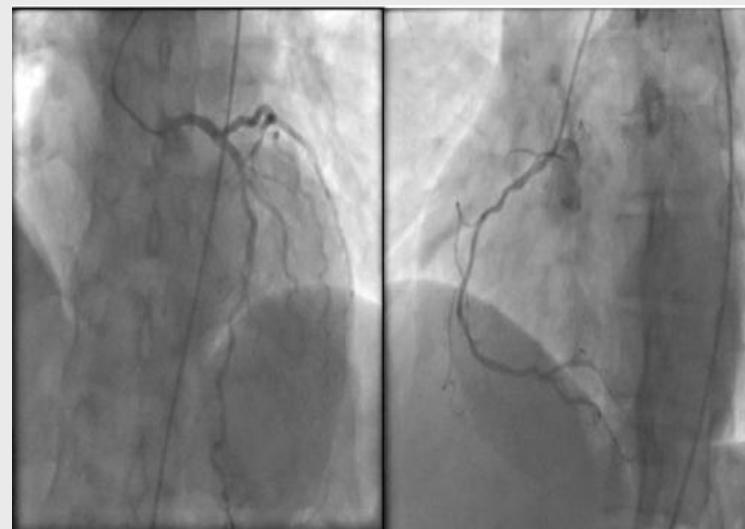
Valvular and supravalvular aortic stenosis

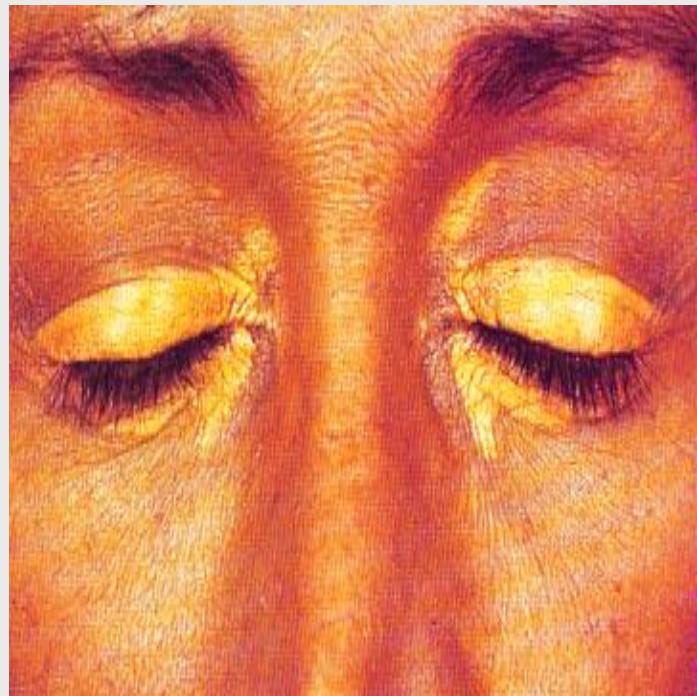


MDCT image of aortic valve and ascending aorta



Coronary angiographic images of the pt





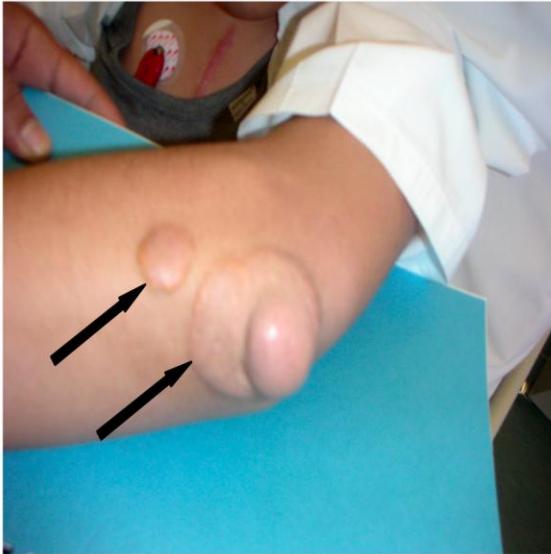


Xanthomas can appear within the first few months of life and usually before 10 years of age, and are often the reason why these children come to medical attention; however, their absence or late appearance does not exclude the diagnosis of HoFH.

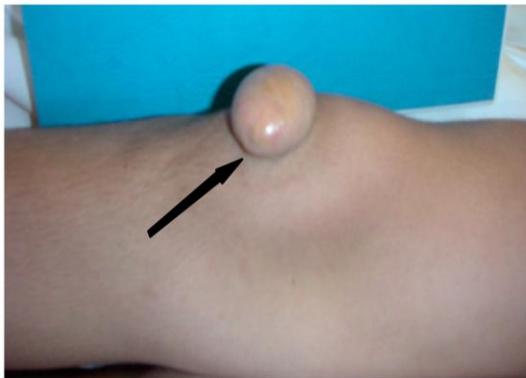


Τενόντια ξανθώματα στους εκτατικούς μύες των δακτύλων των χεριών ατόμου με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (ασθενής του Λιπιδαιμικού Ιατρείου του ΩΚΚ)

Τενόντια ξανθώματα στους Αχίλλειους τένοντες σε άτομο με οικογενή υπερχοληστερολαιμία (ασθενής του Λιπιδαιμικού Ιατρείου του ΩΚΚ)



Οζώδη ξανθόματα του αγκώνα σε άτομο με
οικογενή υπερχοληστερολαιμία (ασθενής του
Λιπιδαιωικού Ιατρείου του ΩΚΚ)



Οζώδη ξανθόματα του γόνατος σε άτομο με οικογενή
υπερχοληστερολαιμία (ασθενής του Λιπιδαιμικού
Ιατρείου του ΩΚΚ)

*Kolovou G. Familial
Hypercholesterolemia,
Sitosterolemia. Ed.
InfoHealth, 2012*

Στεφανιαία Νόσος και Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία

<u>Ηλικία</u>	<u><30</u>	<u><50</u>	<u><60 ετών</u>
✓ Άνδρες	5%	50%	85%
✓ Γυναίκες	1%	5%	50%

AHA Recommendations

Clinical ASCVD

- a. Age ≥ 75 y and no safety concerns: High-intensity statin
- b. Age >75 y or safety concerns: Moderate-intensity

Primary prevention-LDL ≥ 190 mg/dl

- a. Rule out secondary causes of hyperlipidemia
- b. Age ≥ 21 y: High-intensity statin
- c. Achieve at least a 50% reduction in LDL
- d. LDL lowering non-statin therapy may be considered to further reduce LDL

Primary prevention-Diabetes 40–75 y + LDL 70–189 mg/dl

- a. Moderate-intensity statin
- b. Consider high-intensity statin when $\geq 7.5\%$ 10-y ASCVD risk using the Pooled Cohort Equations

Primary prevention – No diabetes 40–75 y + LDL 70–189 mg/dl

- a. Estimate 10-y ASCVD risk in those NOT receiving a statin; every 4–6 y
- b. To determine whether to initiate a statin, engage in a clinician-patient discussion

reduction,

- adverse effects, drug-drug interactions, and patient preferences
- c. Re-emphasize heart-healthy lifestyle habits and address other RFs
 - i. $\geq 7.5\%$ 10-y ASCVD risk: Moderate- or high-intensity statin
 - ii. 5 to $<7.5\%$ 10-y ASCVD risk: Moderate-intensity statin
 - iii. Other factors may be considered: LDL-C ≥ 160 mg/dL, family history of premature ASCVD, hs-CRP ≥ 2.0 mg/l, CAC score ≥ 300 Agaston units, ABI <0.9 , or lifetime ASCVD risk

5. Primary prevention: LDL <190 mg/dl and age <40 or >75 y, or $<5\%$ 10-y ASCVD risk

- a. Statin therapy may be considered in selected individuals

6. Statin therapy is not routinely recommended for individuals with NYHA class II-IV heart failure or who are receiving maintenance hemodialysis

Επιθετική μείωση TC

I	A
I	A
I	B
I	B
IIa	B
IIb -	C
I	A
IIa	B
I	B
IIa	C
I	A
IIa	B

FH, Recommendations

EAS Recommendations

Target LDL-C of <100 mg/dl (<2.5 mmol/l)

or

<70 mg/dl (<1.8 mmol/l) in adults + CHD/DM

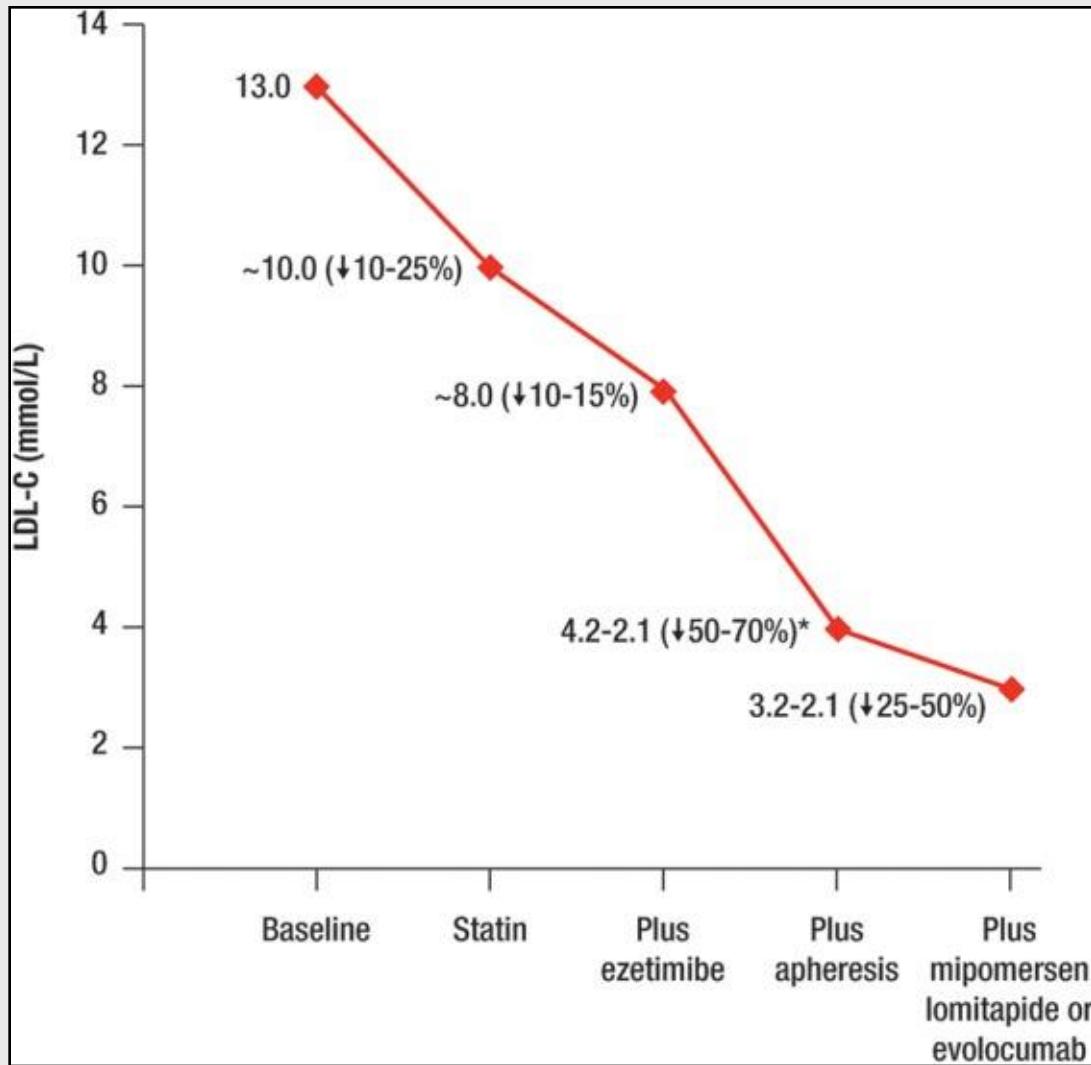
National Lipid Association

- **LDL-C reduced to <100 mg/dL (<2.5 mmol/L)** or by **at least ≥50 %** from pretreatment levels.

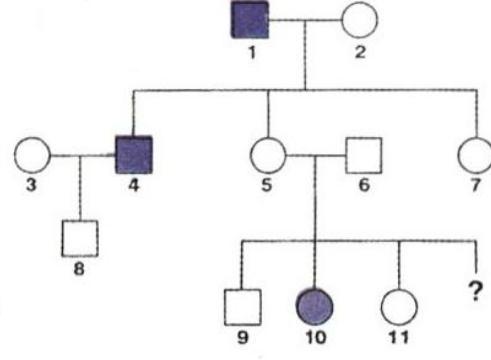
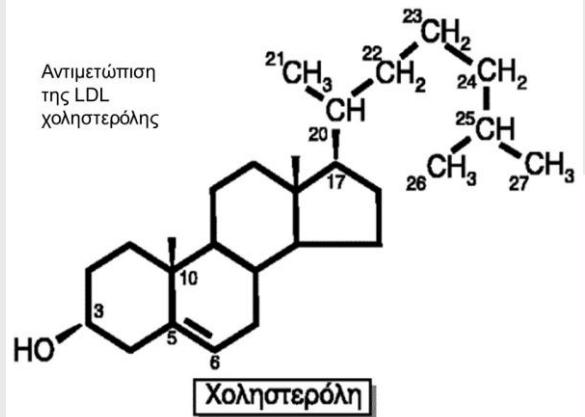
International FH Foundation

Reduction of $\geq 50\%$ in LDL-C

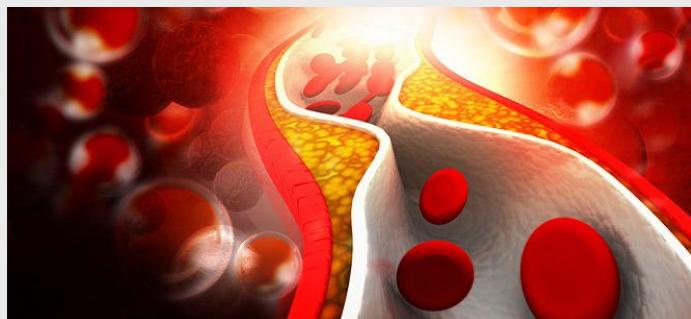
- **LDL-C <100mg/dl (<2.5mmol/l)**, no CHD or other major risk factors
- **LDL-C <70mg/dl (<1.8mmol/l)**, CHD or other major risk factors



Μείωση της LDL-C με την φάρμακα με διαφορετικό μηχανισμό δράσης



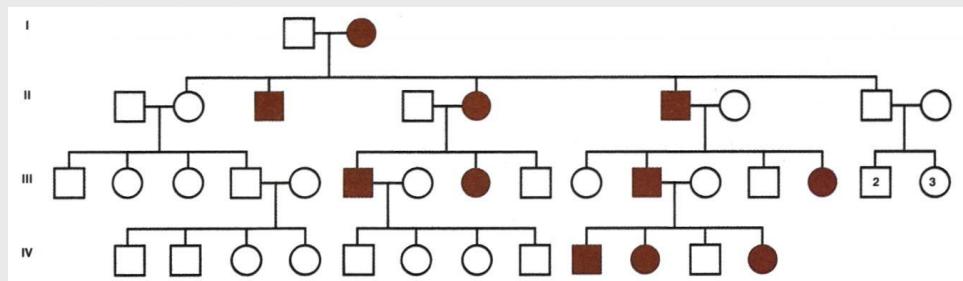
Οικογενής υπερχοληστερολαιμία στην Ελλάδα



LDLR gene in 100 German and in 100 Greek :

comparing the mutations within the LDLR gene of the two European FH populations,

the German population seems to be more heterogeneous than the Greek cohort.



.....περισσότερη ομοιογένεια σχετικά με τα γονίδια
(5 μεταλλάξεις γονιδίων)

Dedoussis, 2004

- *Mollaki V, 2016*

561 FH patients from 262 families of Greek origin.

12 novel LDLR variants were identified, 6 variants: *c.977C>G, c.1124A>C, c.1381G>T, c.628_643dup{636del, c.661-673dup, and 13 c.1987+1_+33del.*

- *Mollaki V, Drogari E.*

No *Apo B* and *PCSK9* mutations have been found. It must be noted however, that only a small number of pts has been screened.

In total, 41 LDLR defects have been characterized, with 6 common mutations *c.1646G>A (p.Gly546Asp), c.858C>A (p.Ser286Arg), c.81C>G (p.Cys27Trp), c.1285G>A (p.Val429Met), c.517T>C (p.Cys173Arg), and c.1775G>A (p.Gly592Glu)* that account for >80% of all mutations.

- 169 pts had one of the following LDLR gene mutations:
81T>G, 1775G>A, 517T>C, 858C>A, 1352T>C, 1285G>A, 761A>C, 1195G>A, 1646G>A and *g.387-410del24*.
- We sequenced the *Apo B*, *ARH* and *PCSK9* genes in 40, randomly selected patients, from the 85 patients with no identified LDLR gene defects.

- We recruited prospectively 320 consecutive patients who had survived their first STEMI ≤ 35 years of age.

Using the Dutch Lipid Clinic Network algorithm patients having HeFH (possible, probable or definite) were identified.

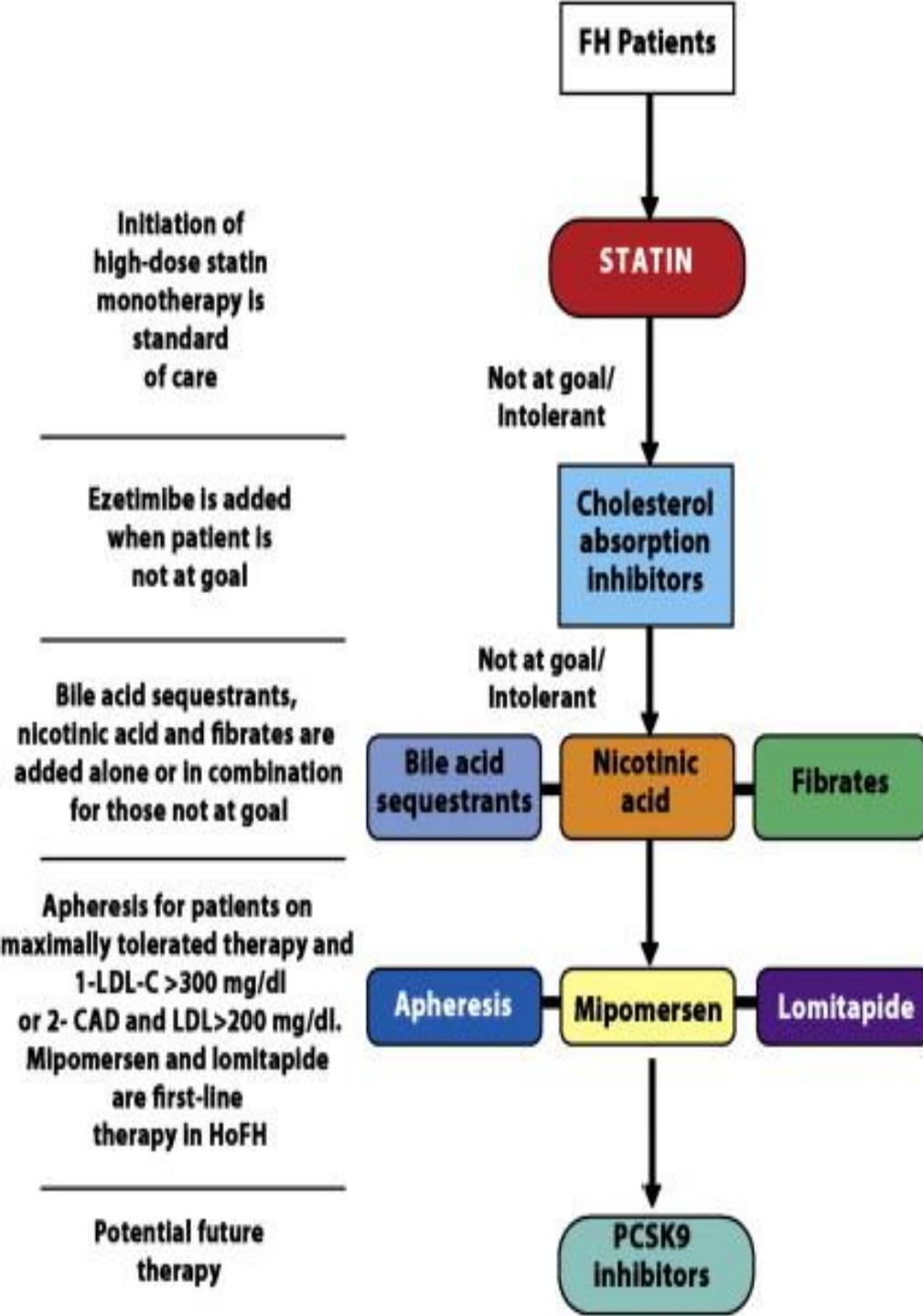
- 20% definite/probable HeFH and 51% had possible FH.

CONCLUSIONS:

One **1/5 pts** who develop STEMI ≤ 35 years of age has definite/probable HeFH

Μείωση της χοληστερόλης σε ανθεκτικές δυσλιπιδαιμίες - Συνδυασμοί

- Στατίνη + εζετιμίμπη
- Στατίνη + φιβράτη
- Στατίνη + colesevelam
- Στατίνη + νικοτινικό οξύ
- Στατίνη + colesevelam + νικοτινικό οξύ+ εζετιμίμπη
- Στατίνη + colesevelam + φιβράτη (εκτός γεμφιβροζίλης) + Ω-3



Treatment Algorithm for Pts With FH

(Adapted with permission from Goldberg et al.)

OCSC Experience

LDL apheresis sessions are performed from 2003 until now

> 2,500 sessions were performed

52 patients

10 HoFH

33 HeFH

5 ↑↑ HTG

4 ↑↑ Lp(a)

(TG>6000)



Changes in lipids and lipoproteins after selective LDL apheresis, 7 years experience

	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Pre- apheresis	315 ± 90	322 ± 693	40 ± 12	254 ± 82
Post- apheresis	124 ± 65	207 ± 537	35 ± 13	65± 41

Kolovou G, Hatzigeorgiou G, Mihas C, Gontoras N, Litras P, Devekousos D, Kontodima P, Sorontila C, Bilianou H, Mavrogeni S. Changes in Lipids and Lipoproteins after Selective LDL Apheresis (7-Year Experience). Cholesterol. 2012;2012:976578.

LDL -αφαίρεση : Η μέθοδος DALI

- Η απορρόφηση της LDL και της Lp(a) με πολυακρυλικό/πολυακρυλαμίδιο (DALI), αποτελεί σήμερα την πιο απλή διαδικασία LDL αφαίρεσης.
- Εφαρμόστηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς το 1994
- Εισήχθη στην καθημερινή κλινική πράξη το 1996.
- Αποτελεί το πρώτο σύστημα LDL αιμοδιάλυσης, αφού είναι ικανό να απορροφήσει τις LDL και Lp(a) κατευθείαν από το πλήρες αίμα χωρίς να είναι απαραίτητος ο διαχωρισμός του πλάσματος.



- Οι ασθενείς φέρουν φλεβική γραμμή διαμέσου της οποίας το αίμα κατευθύνεται σε φίλτρο (απορροφητική γέλη πολυακρυλικού/πολυακρυλαμιδίου) ικανό να κατακρατά την LDL.
- Στη συνέχεια, γίνεται επανεισαγωγή του κεκαθαρμένου σε LDL αίματος στον ασθενή σε περιφερική φλέβα, σε συνδυασμό με ηπαρίνη για την αποφυγή θρομβώσεων
- Η ταχύτητα ροής αίματος είναι μεταβλητή (συνήθως 60 - 80ml/min) και η διάρκεια της θεραπείας είναι 2 ώρες.
- Η διαδικασία πραγματοποιείται πάντα υπό στενή ιατρική παρακολούθηση του ασθενούς για τον ενδεχόμενο κίνδυνο εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων



- Έχει υψηλή εκλεκτικότητα και ικανότητα απομάκρυνσης των λιποπρωτεΐνων.
- Μέγιστη απομάκρυνση των λιποπρωτεΐνων: 8gr LDL ανά συνεδρία

Βελτιωμένη τεχνολογία

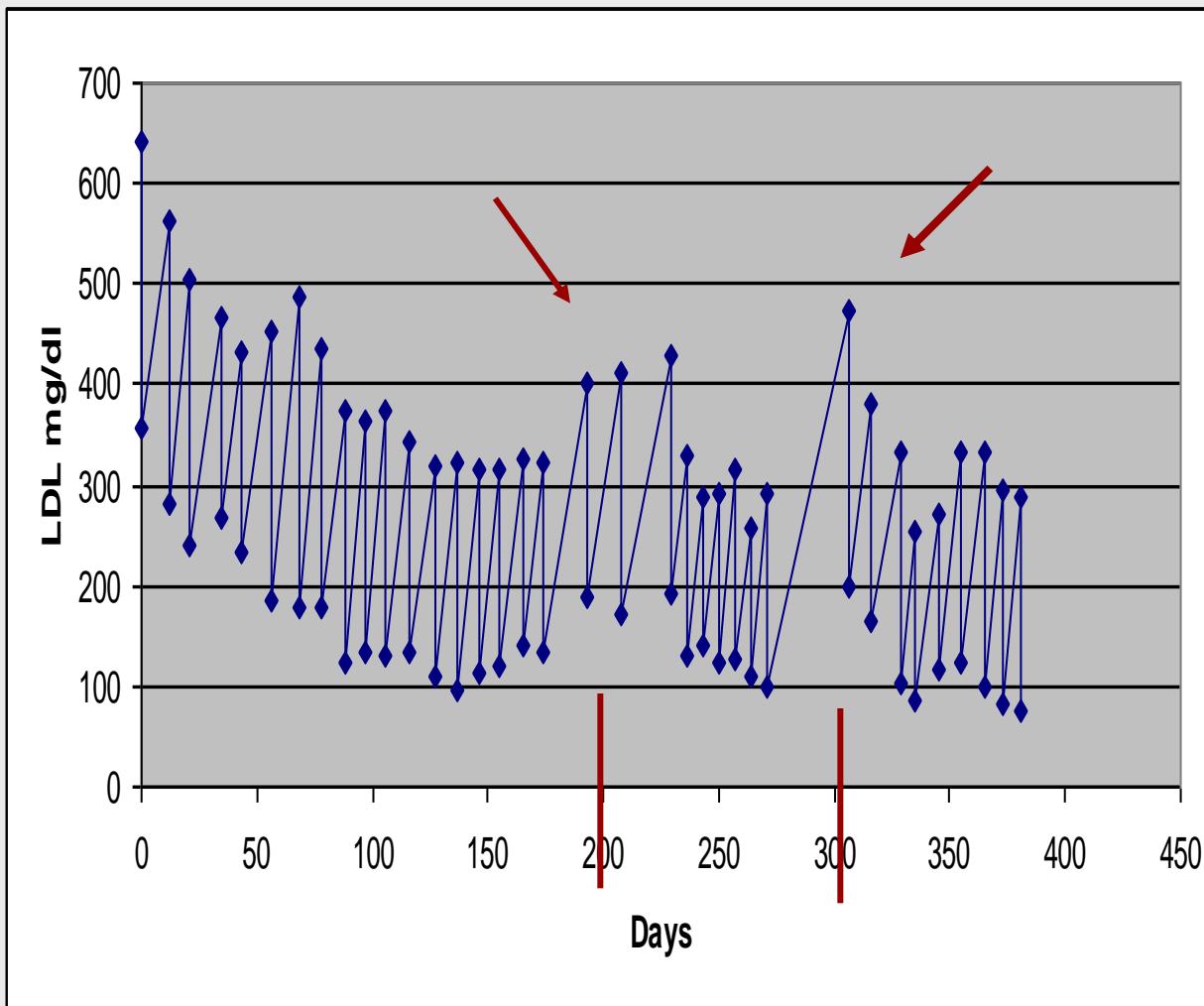
ΩΚΚ: εμπειρία περίπου ένα έτος



Demographic and clinical characteristics and plasma lipid and lipoprotein concentrations before treatment in all the four pts reported.

Patient, Sex	Age	BMI	Years of LDL apheresis	CVD	Lipid profile (in mg/dl)
N1, Male combined heterozygosity c.1448G>A, c.1646G>A	25	25	19	Mild carotid stenosis	TC: 1000 TG: 150 HDL: 32 LDL: 900 Lp(a): 19
N2, Male homozygous c.1285G>A	22	25	10	AVR, Carotid stenosis	TC: 1100 TG: 130 HDL: 33 LDL: 950 Lp(a): 5.5
N3, Female Mutation status not available	47	28	2	CABG+AVR, Carotid surgery	TC: 1000 TG: 110 HDL: 18-30 LDL: 900 Lp(a): 16
N4, Male Mutation status not available	56	27	12	CABG x2, PCIx2, AVR, Carotid Surgery	TC: 800 TG: 110 HDL: 50 LDL: 780 Lp(a): 36

Typical one-year diagram of LDL apheresis in teenage homozygous FH pt.
Higher in the days ~200 and ~300 is due to ester and summer holidays.





(A)



(C)



(B)



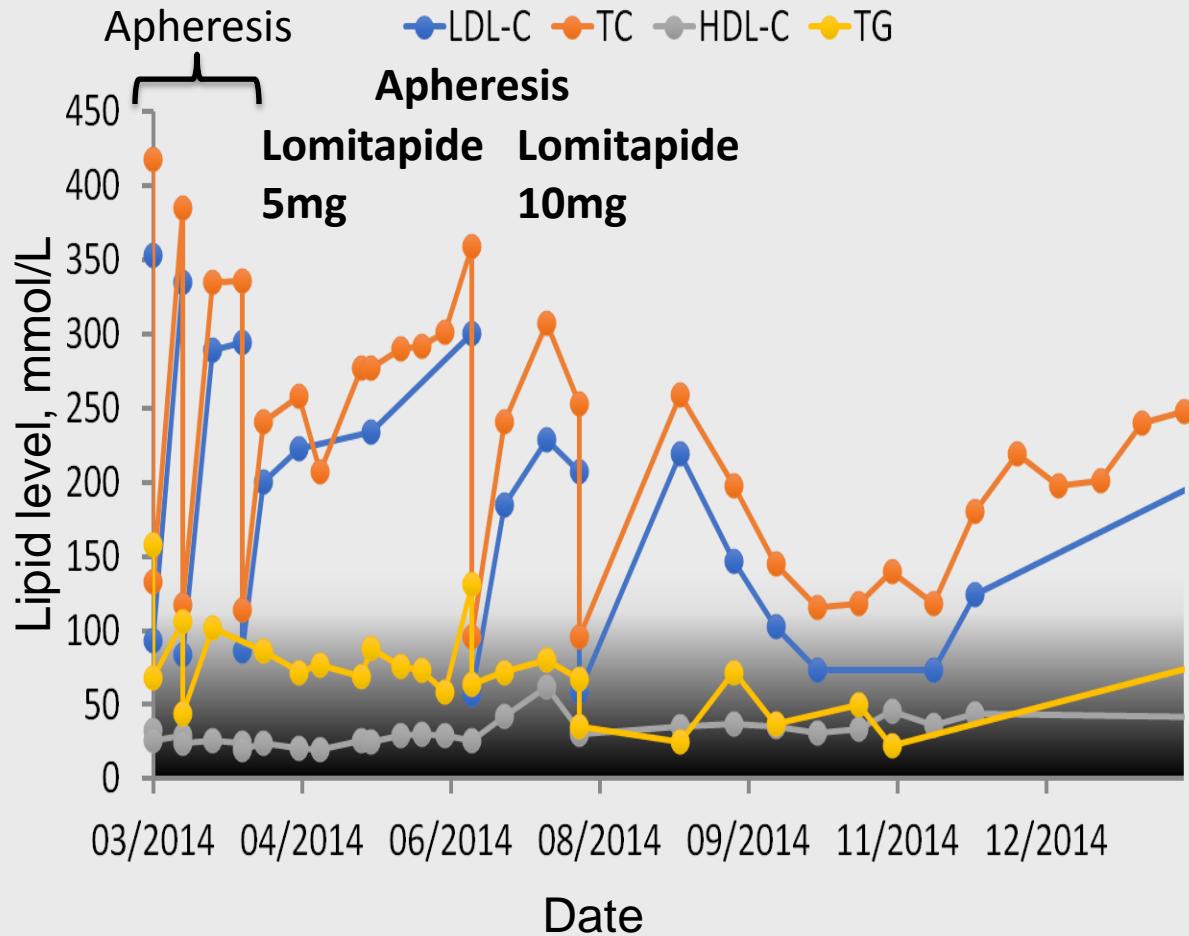
(D)

Kolovou G, et al. Angiology, 2005

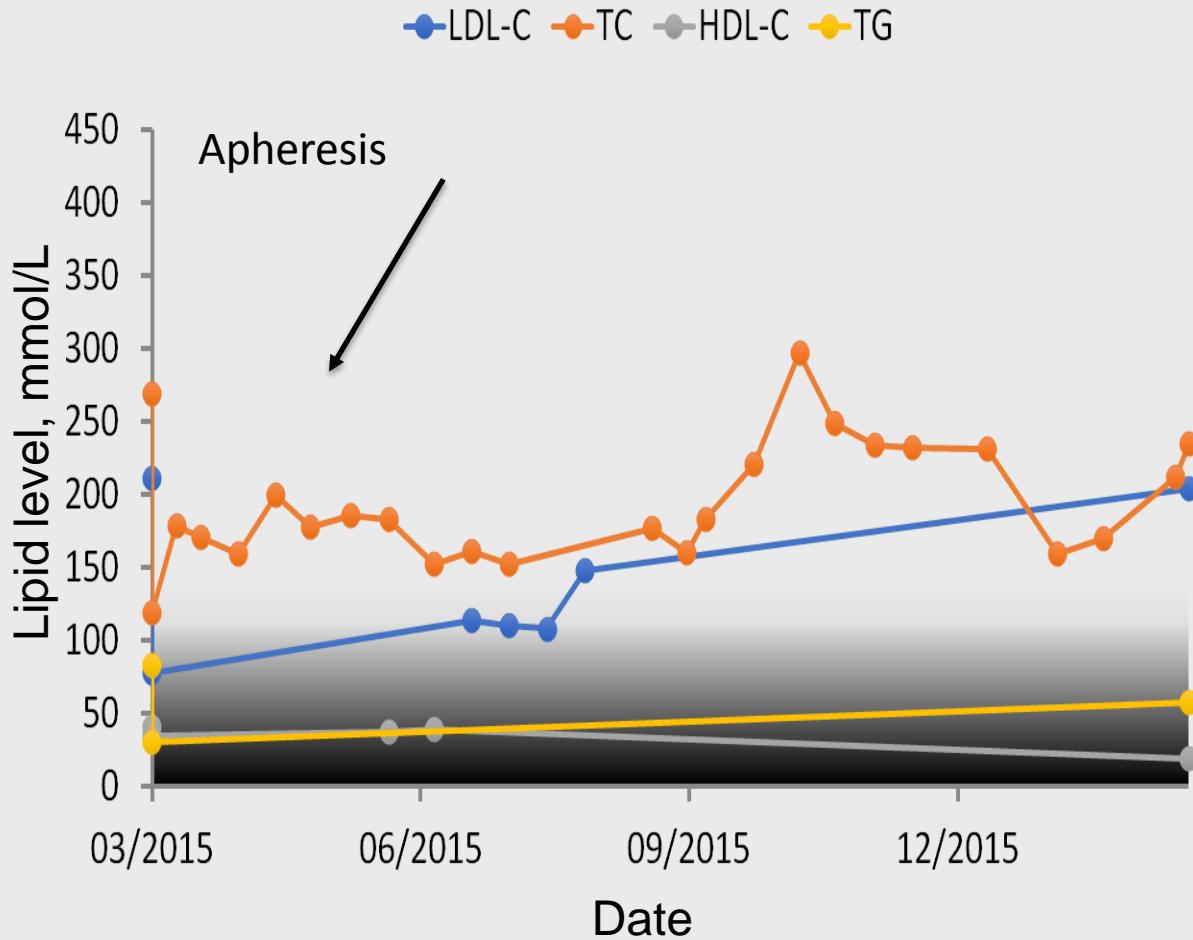
Νεότερα Φάρμακα : Lomitapide

- Αναστολέας της μεταφορικής πρωτεΐνης των τριγλικεριδιων (MTP)
- Ασθενείς με HoFH
- Μείωση 40%
- Γαστρεντερικές διαταραχές

Lipid profiles on lomitapide therapy



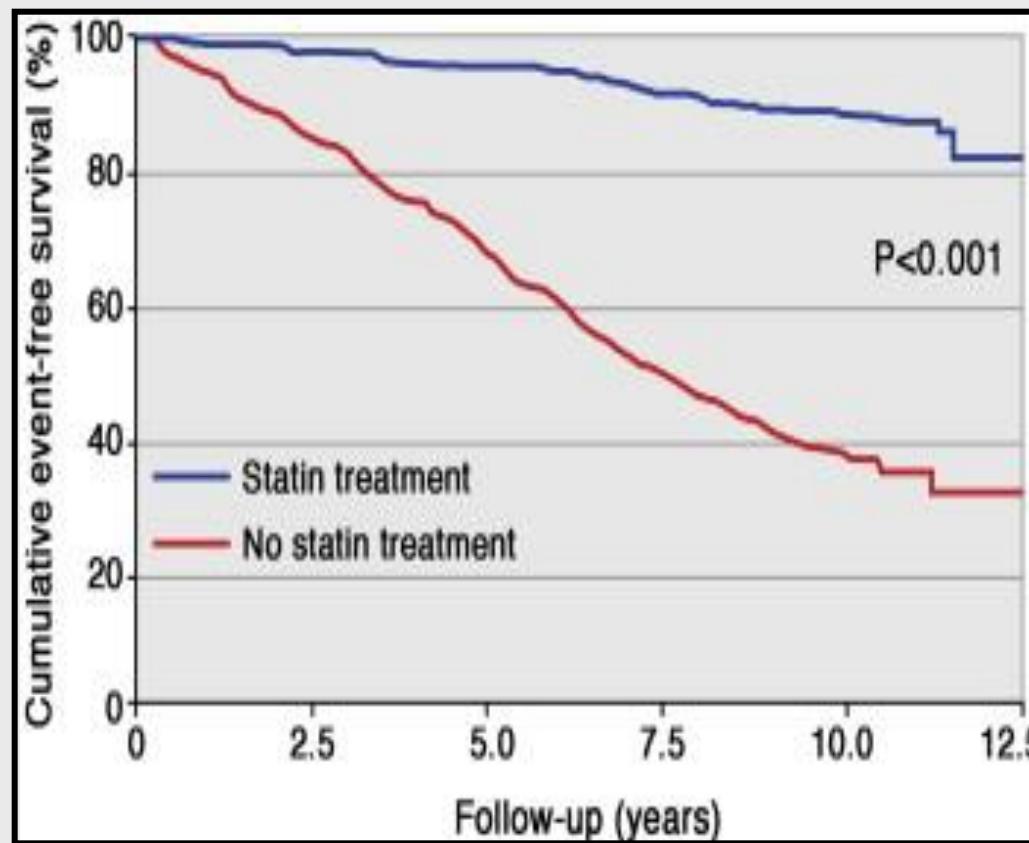
Lipid profiles on lomitapide therapy



Clinical events on lomitapide

Week	Event	Lomitapide dose, mg	Action taken
1 week after increased dose	Increased liver enzymes ASAT 43-186 mIU/ml ALAT 54-239	20 mg	Decrease dose to 10 mg daily Return to normal after 4 weeks Liver ultrasound not changed from baseline
During 2 years	3 X diarrhea	10 mg	Stopped drug for 3 days

CHD Risk of HeFH Pts According to Statin Treatment Kaplan-Meier estimates of cumulative CHD-free survival among pts with FH.



N=21 with FH

Kaplan-Meier survival estimate

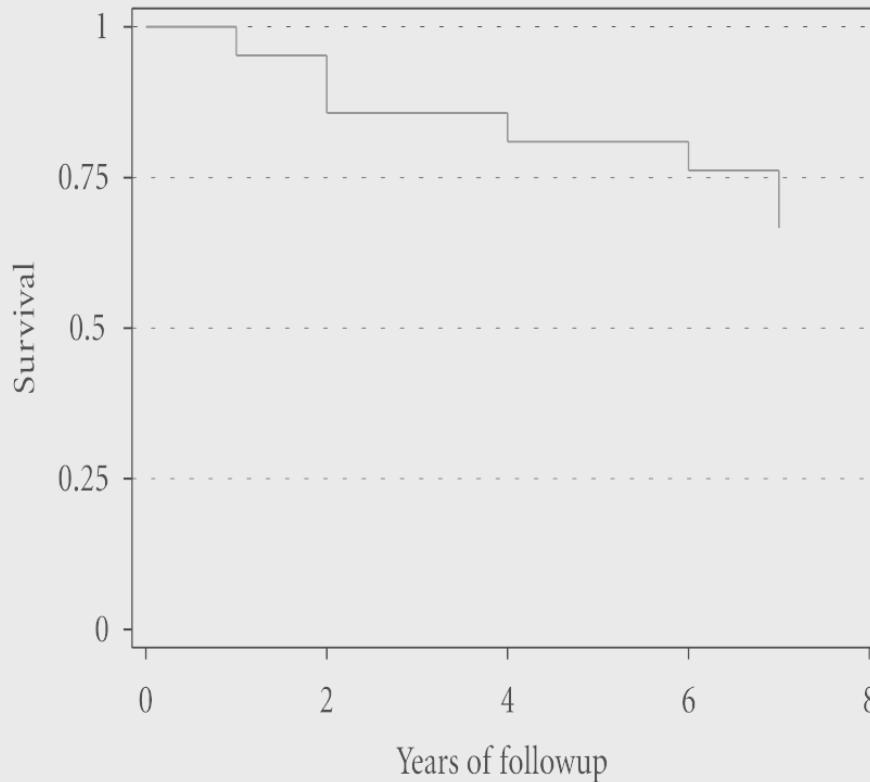
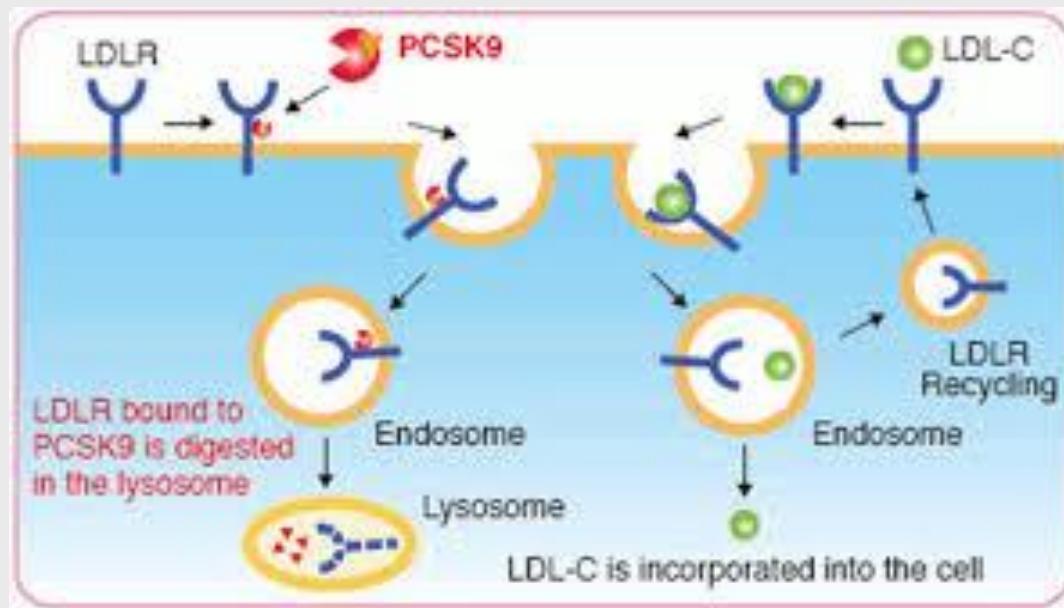


FIGURE 1: Kaplan-Meier survival curve.

- Percentage of even-free survival for 7y was 67%
- **LDL-apheresis-treated 9.5% deaths vs Not-treated 17%**
- The average annual event rate was 5.5%.

Νεότερα Φάρμακα: PCSK9

- Ένζυμο που συνδέεται με τους LDL υποδοχείς και αυξάνει την αποδόμηση τους (ρυθμίζει τους υποδοχείς)
- PCSK9 inhibitors: Μονοκλωνικά αντισώματα κατά της PCSK9



Για ασθενείς με HeFH

Παρενέργειες: ρινοφαρυγγίτιδα, οσφυαλγία, γριπώδη συνδρομή

PCSK9 inhibitors:

ΣΤΑΤΙΝΕΣ :

↓ ενδοκυττάριας σύνθεσης χοληστερόλης

↑ έκφρασης της PCSK9 και σύνδεση με τους LDL υποδοχέις

↑ δραστηριότητας των LDL υποδοχέων



↑ καταβολισμού των LDL



↓ LDL CHOL

αποδόμησης των LDL υποδοχέων στα λυσοσώματα (PCSK9 / LDLR)



↓ LDL υποδοχέων



↑ LDL CHOL

Αναστολείς της PCSK9 και σε συνδυσμό με ΣΤΑΤΙΝΗ ή EZETIMIBE



PCSK9 inhibitors: OCCS experience

- **30 heFH pts were switched from LDL apheresis to PCSK9 inhibitor.**
- 80-90% stopped LDL apheresis, remained decreased the frequency
13 pts ↓ LDL-apheresis sessions, not on LDL goals.

Νεότερα φάρμακα : Μιπομερσένη

- νέα κατηγορία φαρμάκων (ενέσιμη μορφή)
- αποτελεί ένα antisense oligonucleotide (συμπληρωματικό ολιγονουκλεοτίδιο στο mRNA συγκεκριμένης πρωτεΐνης)
- αναστέλλεται η έκφραση του γονιδίου με αποτέλεσμα την ελάττωση της βιοσύνθεσης της συγκεκριμένης πρωτεΐνης
- απευθύνεται στην απολιποπρωτεΐνη B-100 (apoB100)
- μειώνει τη σύνθεση της LDL και την Apo B αποτελώντας ένα σημαντικό θεραπευτικό όπλο για τους ασθενείς με HoFH.



Future

HAS Registry

FHG-Registry



Conclusions

- ⇒ FH pts should be treated **aggressively**
Combination of classical hypolipidemic drugs is usually required
+/or
- ⇒ **New drugs:** PCSK9 inhibitor, lomitapide, μιπομερσένη
- ⇒ **LDL apheresis** is a treatment option available to pts with HoFH who *cannot tolerate drug therapy or in whom the drugs are ineffective.*



- A single treatment can effectively reduce serum LDL-C levels by **50-70%**.
- LDL-C levels rebound rapidly after treatment returning to 50-90% of pre-apheresis levels **after 4-14 days**

