

Zunajtelesno odstranjevanje lipidov pri bolnikih s hiperholesterolemijo

Premru V, Ponikvar R
Klinični Center Ljubljana

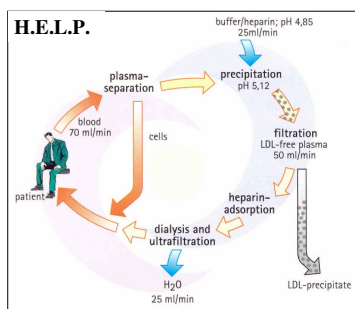
Ekstrakorporealne metode za odstranjevanje LDL – holesterola

LDL – afereza

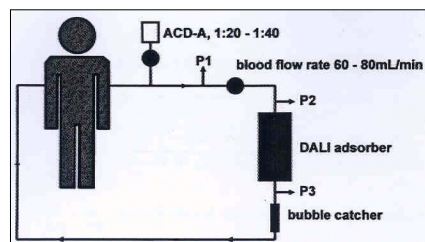
Fizikalni principi in metode

- neselektivno s filtracijo **MPF**
- selektivno s precipitacijo **HELP**
(Heparin-induced Extracorporeal Lp Precipitation)
- selektivno z **adsorpcijo** (dextran-sulfat, polimeri, protitelesa)
DSA (*Dextran-Sulphate - cellulose Adsorption*) (plazma)
DX-21 (polna kri)
DALI (*Direct Adsorption of Lipoproteines*) na PA-PAM gel (kri)
IA (*ImmunoAdsorption*) z ovcjimi protitelesi proti LDL (plazma)

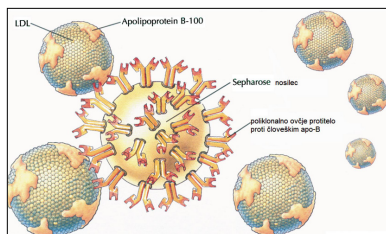
Heparin-induced Extracorporeal Lipoprotein Precipitation



Direktna adsorpcija lipoproteinov DALI



Imunska adsorpcija



DSA LDL afereza Kaneka Liposorber LA-15 sistem

- Kontrolna plošča
 - Črpalke
 - Adsorber = Dextran-sulfat-Celulozne kolumne
 - Plazmafilter
 - Žilni pristop
-

Ekstrakorporealne metode za odstranjevanje LDL – holesterola
LDL – afereza

Odstranjuje : LDL, VLDL, Lp a, ApoB, ox-LDL, manj Tg, HDL
/ Fg, CRP, ICAM, VCAM, MCP-1, TNF- α ... /

Biološki učinki : \downarrow Ox Lp, \downarrow endotelno disfunkcijo, \downarrow adherenco monocitov,
 \downarrow progresijo AS, \uparrow vazodilatacijo, pretok,
 \uparrow čas do ishemije, \downarrow MI

Ekstrakorporealne metode za odstranjevanje LDL – holesterola
LDL – afereza

Indikacije

- **Familiarna hiperholesterolemija – homozigotna**
- **- Heterozigotna – rezistentna na medikamentozno th**
- Poligenska hiperholesterolemija – rezistentna +
 \uparrow dejavniki tveganja
- **Akutne motnje (mikro)cirkulacije**
 - AKS nedostopen drugim metodam / restenoze,
 - postTX vaskulopatija,
 - PAOB, motnje možganskega krvotoka
 - Akutna izguba sluha, ne-arterična akutna ishemična optična nevropatija, preeklampsija
 - Nef Sy DN, FSGS

Pacientka 1

Deklica 13 let

- Ob medikamentozni th **LDL - Hol 17,8 mmol/l**
- FA: oče IBS + AVR, mati, sestra \uparrow LDL

• **19 let LDL afereze**

- 4-5 h / 2-3 tedne, vsakič procesirane 3 volumne plazme
- Periferne vene kot žilni pristop
- **Znižanje LDL za 84,5 % po proceduri**
- Povprečni TAC LDL- Hol 6,1 mmol/l

- UZ : karotidne art. z zadebeljeno IMT, blage ne-progresivne AS spremembe, Aorta – plaki 4 mm
- EHO srca: blaga skleroza Ao zaklopke, ni stenoz
- Ni kliničnih znakov kardiovaskularne prizadetosti

- Zapleti procedure: sprva občasne bradikininske reakcije



Vsebnost LDL-Hol

zdravi : 2,5 mmol/l ~ 1 g/l
celotni LDL v krvi ~ 3 g

pac. 18 mmol/l ~ 8 g
celotni LDL v krvi ~ 24 g



Pacientka 1

Deklica 13 let

- Ob medikamentozni th **LDL - Hol 17,8 mmol/l**
- FA: oče IBS + AVR, mati, sestra \uparrow LDL

• **19 let LDL afereze**

- 4-5 h / 2-3 tedne, vsakič procesirane 3 volumne plazme
- Periferne vene kot žilni pristop
- **Znižanje LDL za 84,5 % po proceduri**
- Povprečni TAC LDL- Hol 6,1 mmol/l

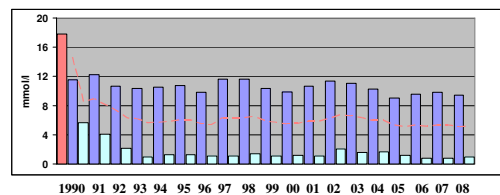
- UZ : karotidne art. z zadebeljeno IMT, blage ne-progresivne AS spremembe, Aorta – plaki 4 mm
- EHO srca: blaga skleroza Ao zaklopke, ni stenoz
- Ni kliničnih znakov kardiovaskularne prizadetosti

- Zapleti procedure: sprva občasne bradikininske reakcije



Plazemski lipidi pred in po LDL aferezi, 19–letno povprečje

1990-2008	Pred	Po	Znižanje	Znižanje%	Povprečje
Celotni Hol	12,02	2,64	9,38	75,0	7,33
HDL-Hol	1,32	0,93	0,39	29,5	1,12
LDL-Hol	10,56	1,64	8,92	84,5	6,10
Tg	1,20	0,41	0,79	65,8	0,80

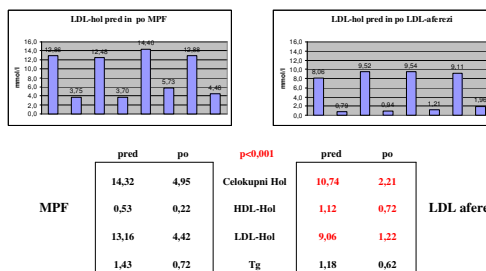


Pacient 2

- 5- letni deček, 18 kg
- celokupni / LDL - Hol 24,8 / 21,6 mmol/l
- FA: sestra in oba starša tHol (heterozigoti)
- **MPF 5 let** (od februarja 1994)
 - Gambro plazmafilter PF1000
 - Heparinska antikoagulacija
 - Izmenjava 1,5 l plazme :
 - 20% HA+ elektrolitska raztopina
- 2-lumenski 7F kateter vsakokrat v splošni anesteziji → AV fistula
- **LDL afereza 5 let**
 - ↑ V procesirane plazme do 6 l
 - Povprečno znižanje LDL za 86,5%
 - time-averaged LDL-Hol 5,4 mmol/l
- **Transplantacija jeter** november 2004



LDL – Hol pred in po proceduri : LDL afereza vs MPF



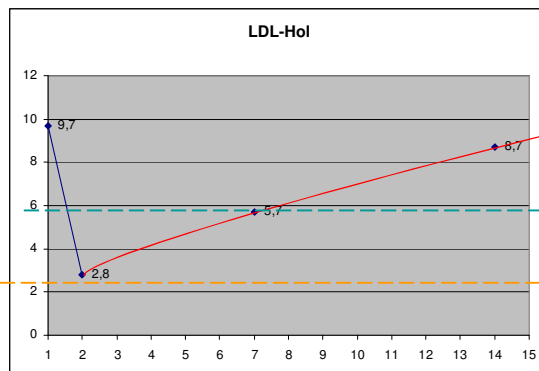
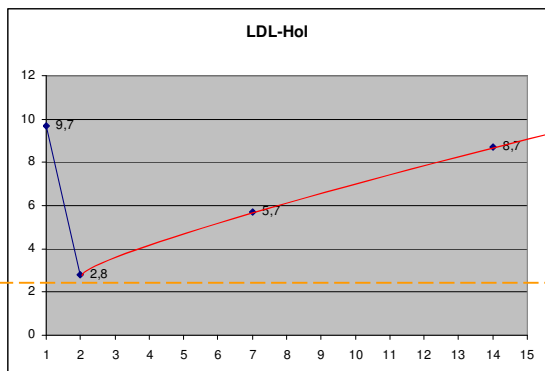
LDL afereza pri homozigotni familiarni hiperholesterolemiji

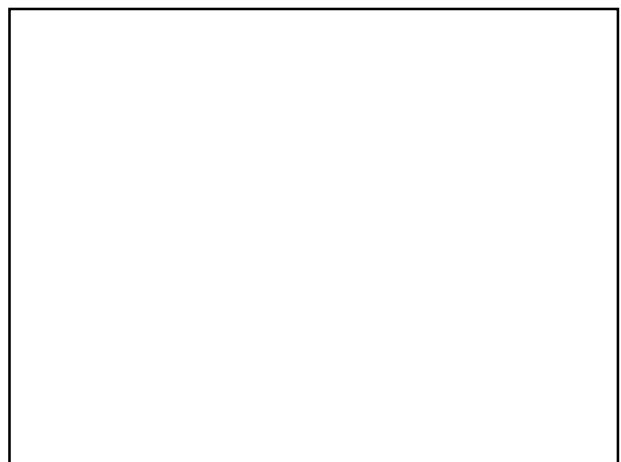
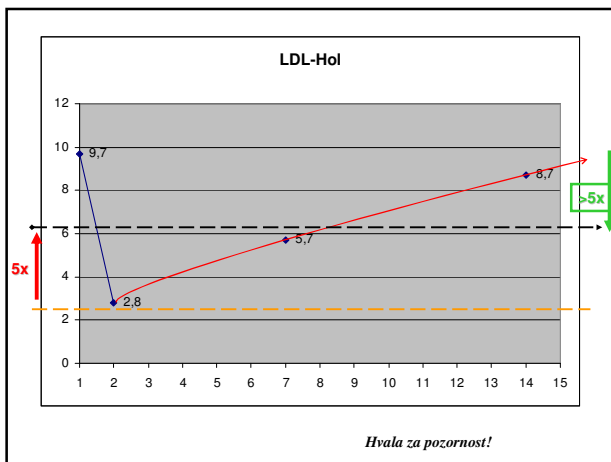
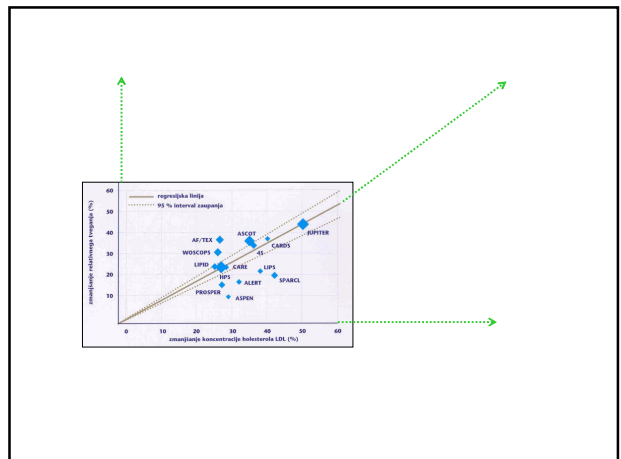
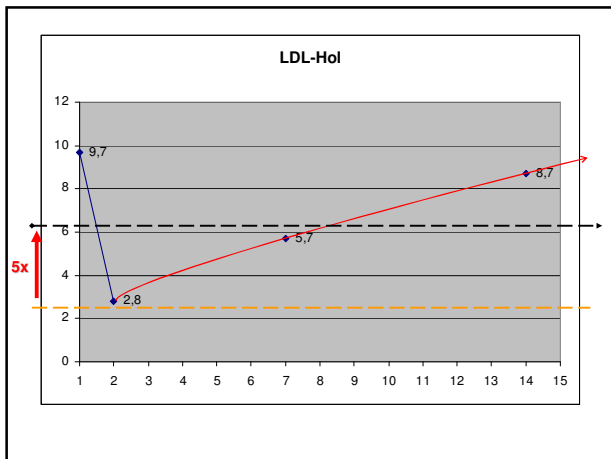
- ekstremno kardiovaskularno tveganje
- zgodnja diagnoza in (vseživljenjska) th, medikamentozna NEzadostna
- LDL afereza je varna, učinkovita, podaljšano in kvalitetno preživetje
 - » transplantacija jeter
 - » **Prihodnost - genska th**
- Problemi:
 - tehnični: pri otrocih - nizka TT / volumen krvi, žilni pristop, Citrat - Ca⁺⁺
 - intermitentnost – aдекватnost ?
 - medicinski: bradikinin - anafilaktoidne reakcije (CAVE ACE-I !)
 - psihološki: compliance / sodelovanje
 - finančni

Pacientka 3

- 53- letna bolnica, 85 kg, 170 cm, po MI, th : Atoris 80 mg, Ezetrol 10 mg, Olivin 2x5 mg, Aspirin 100 mg
- L.2008 cel. / LDL - Hol 7,4 / 5,7 mmol/l, apo-B 1,5
- **LDL-afereza 1 leto :**
 - 2 (3) V procesirane plazme / 3-4 tedne
 - znižanje LDL-Hol 53,7 %
 - time-averaged LDL-Hol 5,08 mmol/l

	pred 1. LDL	POVPREČJE PRED	PO
cel Hol	10,8	9,11	4,70
HDL-Hol	1,2	1,20	0,86
LDL-Hol	8,7	6,94	3,21
Tg	2,0	2,16	1,37





Familiarna hiperholesterolemija

Autosomalna kodominantna motnja (jetrnega) LDL (apo-B/E) receptorja, homozigoti 1-2 pmp

Pafi : variabilen deficit LDL receptorja → ↑ plazemski LDL →
 ↑ LDL privzem skozi makrofagne scavenger-receptorje →
 ↑ progresija aterosklerotičnih plakov →

Klinično : xanthomi in xanthelasma, **AP / AMI, aortna stenoza**

Prognosa : prezgodnja/henadna srčna smrt

Diagnoza : **KLINIKA**

+ LAB : hiperholesterolemija + ≅ normalni trigliceridi
 + FA : zgodnji koronarni dogodek pri bližnjih sorodnikih
 (+ genetska analiza / funkcionalni test LDL-receptorjev)

Terapija : life-style in farmakološko, **LDL afereza,**
homozigoti : transplantacija jeter
 parcialna resekcija ileuma, portokavalni shunt
genska th