

LIPOPROTEINAFERESE SOM BEHANDLINGSMULIGHET VED AGGRESSIV HJERTE-KARSYKDOM

Asgeir Græsdal, Vestfold Indremedisinske Senter

Lipoproteinaferese innebærer ekstrakorporal fjerning av lipoproteiner med en dialyse-lignende teknikk og utføres ved nyreavdelinger, vanligvis ukentlig eller hver 14. dag. hovedindikasjon er homozygot familiær hyperkolesterolemi (HFH), men behandlingen utføres også hos andre pasienter med alvorlige hyperlipidemier og med utilstrekkelig behandlingsrespons på konvensjonell behandling. Lipoproteinaferese har dokumentert effekt på plakkdanning, ateroskleroseutvikling og koronare hendelser. Hos pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi er det dokumentert livsforlengende effekt (1). I Norge ble lipoproteinaferese hos homozygote startet midt på 1980-tallet, og ved behandlingsstart omkring 6 års alder er det ved langtidsoppfølging vist svært gode resultater (2). Ved høy lp(a) er lipoproteinaferese den mest effektive behandlingen. I det følgende diskuteres rasjonale for lipoproteinaferese-behandling ved aggressiv hjerte-karsykdom med utgangspunkt i 2 pasienthistorier.

Pasient 1

Dette er en mann i slutten av 30-årene med FH (mutasjon C210G). I 21 års alder ble totalkolesterolet målt til 11 mmol/l, men det ble ikke startet behandling. Fra 24 års alder fikk han debut av angina pectoris, og 26 år gammel fikk han implantert 4 stenter i høyre kransåre og 1 stent i venstre hovedstamme. Siden ble det utført gjentatte PCI-behandlinger frem til 35 års alder, og totalt er det satt inn mer enn 20 stenter. I tillegg ble det påvist bilateral karotisstenose på 70 % fra omkring 30 års alder. Han ble henvist til regional lipidklinikk fra Lipidklinikken på Oslo universitetssykehus på grunn av mulighet for oppfølging nærmere hjemmet. Ved primærundersøkelsen høsten 2014 var LDL-kolesterol på 4,0 mmol/l og lp(a) 1100 mg/l (220 nmol/l) på behandling med

høydose statin og ezetimib. I mars 2015 ble det startet behandling med PCSK9-hemmer, og etter 4 uker var LDL-kolesterol redusert fra 3,4 mmol/l til 0,8 mmol/l, mens lp(a) endret seg ikke. På grunn av økende angina ble det oktober 2015 utført ny koronar angiografi, og han ble behandlet med ballongdilatasjon. På grunn av aggressiv koronarsykdom til tross for intensiv medikamentell behandling, ble det søkt om behandling med lipoproteinaferese som ble startet desember 2015. Etter oppstart ble det raskt betydelig bedring av anginasymptomer og etter 3-4 måneder ble det ved duplexsonografi av arteria carotis påvist klar tilbakegang av karotisstenoser. Ved senere kontroller er det ikke lenger påvist signifikante stenoser.

Pasient 2

Dette er en mann i 60 års alder med revmatoid artritt og søvnapné. 49 år gammel fikk han symptomer på angina pectoris, og første koronare stent ble implantert da han var 50 år. De neste 5 årene var preget av plagsomme anginasymptomer og hyppige sykehusinnleggelse. Det ble utført gjentatte koronarangiografier og totalt implantert 11 stenter. Han kontaktet regional lipidklinikk januar 2014. Lipidsenkende behandling var rosuvastain 40 mg (ezetimib ble ikke tolerert). LDL-kolesterol var 2,7 mmol/l og lp(a) 1185 mg/l (237 nmol/l). Det ble søkt om aferesebehandling som ble startet senere samme år. Post-aferesemålinger viste en gjennomsnittlig reduksjon i LDL og lp(a) på 66 %. Det ble raskt betydelig bedring av anginasymptomer. PCSK9-hemmer ble i en periode forsøkt samtidig som afereseintervallet ble økt til 3 uker.

Sjeldnere afereser medførte økende brystmerter og hyppige akuttinnleggelse på sykehus, og en gikk tilbake til ukentlig behandling med god effekt. De

fire første årene med aferesebehandling forløp uten at det ble nødvendig med nye koronarintervensjoner.

Diskusjon

Det antas at den aggressive koronarsykdommen hos pasient 1 skyldes kombinasjonen av FH og svært høy lp(a) (3). Hos pasient 2 er det sannsynlig at revmatoid artritt er medvirkende til aggressiv koronarsykdom. Pasienter i Norge med FH dør i gjennomsnitt 20 år før normalbefolkningen av hjerte-karsykdom, og første hjertehendelse skjer i gjennomsnitt ved 45 års alder (4). Hos norske pasienter er det vist at høyrisikoindivider med FH som også hadde lp(a) > 900 mg/l hadde dobbelt så stor risiko for koronare hendelser i forhold til dem med lavere lp(a)-verdier (3). I følge nasjonale retningslinjer for forebygging av hjerte-karsykdom skal risikoberegningen i NORRISK-2-kalkulatoren ganges med 1,5 ved høy lp(a) (5). Imidlertid vil denne risikoen være enda høyere ved svært høye lp(a)-verdier. En mendeliansk randomiseringsanalyse viser således at lp(a)-verdi over 1800 mg/l gir like høy koronarrisiko som familiær hyperkolesterolemi (6). Pasient 1 hadde svært god LDL-senkende effekt av PCSK9-hemmer, men anginasymptomene vedvarte, og det tilkom progresjon av koronarsykdom. Forklaringen på den gode effekten av aferesebehandlingen antas dels å være reduksjon i lp(a) i størrelsesorden 70 % post-aferese og gjennomsnittlig 40-50 % i perioden mellom aferesebehandlingene (1). PCSK9-hemmer reduserer lp(a) typisk med 25-30 %, men i en gruppe med svært høy lp(a) (medianverdi på 1000 mg/l / (200 nmol/l) ble lp(a) kun redusert med 14 %, noe som ikke synes å være tilstrekkelig til å redusere inflammasjon i arterieveggen og den kliniske betydningen av en såpass liten reduksjon er usikker (7). I motsetning til dette er det holdepunkter for at lipoproteinaferese reduserer inflammasjon, dels på grunn av reduserte nivåer av lipoproteiner inkludert lp(a), men også via pleiotrope effekter (8). I en prospektiv ikke-randomisert studie ble koronarsyke pasienter med velbehandlet LDL-kolesterol og høy lp(a) fulgt i 5 år. I gjennomsnitt ble det 85 % reduksjon i hjertehendelser i forhold til de to siste årene før det ble startet med lipopro-

teinaferese (9). I en randomisert studie hvor lipoproteinaferese ble sammenlignet med «narre-aferese» hos pasienter med lp(a) over 500 mg/l og refraktær angina pectoris, fikk gruppen med aktiv behandling signifikant bedring mht. anginasymptomer, arbeidskapasitet og myokardperfusjon (10). Siden flere typer lipoproteiner fjernes ved lipoproteinaferese, er det vanskelig å slå fast at reduksjonen i lp(a)-nivået er årsaken til færre kardiovaskulære hendelser. I en prospektiv studie på 30 pasienter som ble allokert til standard behandling eller lipoproteinaferese med selektiv fjernelse av lp(a), ble det etter 18 måneder dokumentert angiografisk signifikant tilbakegang av koronare stenoser (11). I Tyskland har det vært indikasjon for lipoproteinaferese ved høy lp(a) og aggressiv koronarsykdom siden 2008, og et betydelig antall pasienter får behandling på denne indikasjonen (9). Basert på en systematisk gjennomgang av foreliggende dokumentasjon, gir det amerikanske afereseforbundet en sterk anbefaling for lipoproteinaferese ved lp(a) > 600 mg/l (120 nmol/l) og aggressiv koronarsykdom (12).

Kliniske implikasjoner

Lipoproteinaferese som terapimulighet bør vurderes hos pasienter med aggressiv koronarsykdom. Behandling med PCSK9-hemmere forventes å redusere behovet for behandling med lipoproteinaferese.

For øyeblikket refunderes PCSK9-hemmere etter § 3a ved LDL \geq 4,0 mmol ved hjerte-karsykdom og optimal behandling med statin og ezetimib, samt ved familiær hyperkolesterolemi og LDL \geq 5 mmol/l på optimal behandling. Et tilleggskriterium for refusjon er at behandlingsalternativet er lipoproteinaferese. Således kan en pasient med gjentatte koronarhendelser og LDL < 4,0 mmol/l få behandlingen refundert hvis alternativet er lipoproteinaferese. I fase II-studier er det påvist reduksjon i lp(a)-nivået med mer enn 80 % ved antisensebehandling, dvs. at mRNA blir nøytralisert ved hjelp av et oligonukleotid (et kort fragment av enkelttrådet DNA eller RNA) med komplementær baserekkefølge (et anti-sense nukleotid) slik at transkripsjonen av mRNA hindres (13). Hvis klinisk effekt og sikkerhet blir dokumentert i en planlagt fase III-studie,

kan dette bli et gjennombrudd i behandlingen hos koronarsyke med høy lp(a) og mulig erstatte lipoproteinafereose også i denne pasientgruppen.

Litteratur

1. Græsdaal A, Hovland A, Bjørnbæk E. Afere-sebehandling ved alvorlig hyperkolesterolemi. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 1085-1087.
2. Græsdaal A, Bogsrud, MP, Holven KB et al. Apheresis in homozygote familial hyperlipidemia: the results of a follow up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidology 2012; 6: 331-9.
3. Bogsrud MP, Græsdaal A, Johansen D et al. LDL-cholesterol goal achievement, cardiovascular disease, and attributed risk of lp(a) in a large cohort of predominantly verified familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidology 2019; 13: 279-286.
4. Mundal LJ. Mortalitet og kardiovaskulær morbiditet ved familiær hyperkolesterolemi. Tidsskr Nor Lægeforen 2017; 137: 225.
5. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom>.
6. Burgess S, Ference BA, Staley JR et al. Association of LPA variations with risk of coronary disease and the implications for lipid lowering therapies: a Mendelian randomization analysis- JAMA Cardiol 2018; 3: 619-627.
7. Stiekema LC, Stroes ES, Verweij HK et al. Persistent wall inflammation in patients with elevated lipoprotein (a) despite strong low-density lipoprotein cholesterol reduction by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibody treatment. Eur Heart J 2019; 40: 2775-2781.
8. Stefanutti, C, Julius U, Watts GF et al. Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. J Clin Lipidol 2017; 11: 858-871.
9. Roeseler E, Ulrich J, Heigl F et al. Lipoprotein apheresis for lipoprotein (a)-associated cardiovascular disease prospective 5 years of follow-up and apolipoprotein (a) characterization. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016; 36: 2019-2027.
10. Khan T, Hsu L, Arai AE et al. Apheresis as novel treatment for refractory angina with raised lipoprotein (a): a randomized controlled cross-over trial. Eur Heart J 2017; 38: 1561-1569.
11. Safarova MS, Ezhov MV, Afanasieva OI et al. Effect of specific lipoprotein (a) apheresis on coronary atherosclerosis regression assessed by quantitative coronary angiography. Atheroscler Suppl 2013; 14: 93-9.
12. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqul N et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue. J Clin Apher 2016; 3: 149-62.
13. Viney, N J, van Capelleveen JC, Geary R S. et al. Antisense oligonucleotides targeting apolipoprotein (a) in people with raised lipoprotein (a): two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trials. Lancet 2016; 388: 2239-2253.