



BÖLÜM 53

Lipid Aferezi

Tahir Alper CİNLİ¹

GİRİŞ

Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), kolesterol ve diğer aterosjenik lipoproteinlerin yüksek konsantrasyonları arteriyoskleroz ile ilişkilidir(1-3). Kardiyovasküler hastalığı önlemek için LDL, kolesterol ve aterosjenik lipoprotein konsantrasyonlarını azaltmak önemli bir stratejidir. Statinler, ezetimib ve proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) inhibitörleri gibi lipid düşürücü ilaçlar, plazma lipoproteinlerini değiştirerek kardiyovasküler olay oranlarını azalttığı gösterilmiştir (3). Genel kardiyovasküler riske bağlı olarak lipoprotein hedeflerini belirten kılavuzlar yayınlanmıştır. Çoğu hastada, LDL hedeflerine ulaşmak için yaşam tarzı değişikliği, statinler, ezetimib, bempedoik asit, alirokumab, evolokumab ve inklisiran gibi PCSK9 inhibitörlerini içeren bir tedavi stratejisi kullanılmaktadır. Bazı hastalar ilaçlara intoleransları olduğu için veya homozigot ailesel hiperkolesterolemi (FM), yüksek lipoprotein(a) [Lp(a)] gibi ilaç tedavisine dirençli hastalıkları nedeniyle hedef değerlere ulaşamamaktadır.

40 yıldan fazla bir süredir tedavi edilemeyen dislipoproteinemilerle başa çıkmak için lipid aferezi son tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır(4). Lipid Aferezi, ilk kez 1975 yılında homo-

zigot FH hastalarında tedavi amaçlı kullanılmıştır (4). Daha sonra, LDL ve Lp(a) gibi apoprotein B (apo B) içeren partiküllerin özellikle azaltılması için daha spesifik teknikler geliştirilmiştir (5).

Alirokumab, evolokumab gibi PCSK9 inhibitörlerinin geliştirilmesi daha önce aferez olmadan tedavi edilemeyen dislipidemilerin tedavi edilmesine olarak sağlamıştır. PCSK9, LDL ile birlikte LDL reseptörüne(LDL-R) bağlanır. PCSK-9'un bağlanması, LDL-R'nin geri dönüşümünü engeller ve reseptör LDL ile birlikte metabolize edilir. PCSK9 bloke edildiğinde daha fazla LDL-R geri dönüştürülür, bu nedenle hücrelerin yüzeyinde daha fazla LDL-R bulunur ve daha fazla LDL parçacığı ekstraselüler sıvıdan uzaklaştırılabilir (6). Bu şekilde, PCSK9'un bloke edilmesi kan LDL seviyelerini düşürür. PCSK9 inhibitörleri statin intoleransı olanlar iyi tolere eder ve FH hastaları iyi yanıt verir (7). Bundan dolayı, düzenli aferez tedavisi alan hastalarda PCSK9 inhibitörlerinin kullanımı, aferez tedavisini %63,4 oranında durdurmayı ve tedavi aralıklarını %92,7 oranında uzatmayı mümkün kılar. İnflamatuvar parametreler uzun süreli aferez ile azalırken, bu parametreler PCSK9 inhibitörleri tarafından etkilenmez(8, 9). LDL-kolesterol düşürülmesi açısından aferez ve PCSK9 inhibisyonunun etkisi benzer

¹ Uzm. Dr., İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları, Hematoloji Kliniği, tahiralper@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2164-9776

zeylerine (108 mg/dl) sahip 170 hastayı içeren beş yıllık bir ileriye yönelik gözlemsel çok merkezli bir çalışma gerçekleştirdi. Beklendiği gibi, aferez Lp(a) düzeylerini %68 azalttı. Dahası, lipoprotein aferezinin başlatılmasından 2 yıl önceki olan yıllık kardiyovasküler olay oranı, anlamlı bir şekilde düştü ($P<0.0001$). Bu sonuçlar, yüksek Lp(a) düzeylerine sahip ve makul LDL kolesterol düzeylerine sahip hastalarda Lp(a) düzeylerinin aferez ile azaltılmasının kardiyovasküler olayları azaltacağı hipotezini daha da desteklemektedir (36, 37).

Bu çalışmaların sonuçları etkileyicidir ancak bu çalışmalar kontrol gruplarını içermemektedir. Çalışmalarda kontrol grubunun olmaması önemli bir sınırlamadır. Bu çalışmalara dahil edilen hastalar, ilerleyen kardiyovasküler olaylar yaşadıkları için lipoprotein aferez tedavisi için seçilmiş olabilirler. Lipoprotein aferezi uygulanmayan eşleştirilmiş kontrol grubunun dahil edilmesi, yukarıdaki gözlemlerin anlamlılığını ve güvenilirliğini artırır.

Ani Sensöri-Neural İşitme Kaybı

Ani sensöroi-neural işitme kaybı (ASİK), etiyojisi bilinmeyen bir bozukluktur. Hastalık 100.000 kişide 20 vaka insidansına sahiptir. Temel patofizyolojinin, kolesterol ve yüksek molekül ağırlıklı plazma bileşiklerindeki yükselmelere nedeniyle kan viskozitesinde artışıyla koklear mikrosirkülasyonda perfüzyon bozukluğu olduğu öne sürülmektedir. ASİK'li 201 hastanın randomize bir çalışmasında, LDL-A kullanımı, steroid tedavisiyle karşılaştırıldığında daha hızlı işitme düzelmesi ve 6 haftada düzelmenin devamlılığı ile ilişkilidir (38).

Canis ve arkadaşları, kortikosteroidler veya plazma genişleticiler gibi tedavilere yanıt vermemiş 217 ASİK'li hastaya LDL-A uygulamış. Tek bir aferez tedavisi hastaların %61'inde tam veya kısmi remisyon sağlamıştır. LDL-A, diğer tedaviler başarısız hastalarda bile ASİK için umut verici bir kurtarma tedavisidir (39).

Steroid Dirençli Fokal Segmental Glomerüloskleroz

LDL-A, steroid dirençli fokal segmental glomerülosklerozu tedavi etmek için kullanılmıştır. On dört hastanın yer aldığı bir çalışmada, LDL-A kullanımı proteinürüriyi azaltmış ve GFR'yi artırmıştır (35). Steroidlere yanıt vermeyen hastaların %71'inde proteinürüde iyileşme gösterilmediği durumlarda, LDL-A ve steroid kombinasyonu proteinürüde iyileşme sağlamıştır (40). Ayrıca posttransplant tekrarlayan fokal segmental glomerüloskleroz hastaların dahil edildiği birkaç vaka serisinde LDL-A uygulanmış. Hastaların proteinürisi tamamen düzeldiği ve GFR artışı gösterilmiştir (41).

Vasküler Hastalık

LDL-A, akut inme, akut miyokard iskemisi ve periferik arter tıkanıklığı gibi durumların tedavisinde de kullanılmıştır, ancak randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır (22, 33).

KAYNAKLAR

1. Reddy YNV, Obokata M, Dean PG, et al. Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1913-1923.
2. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *Jama*. 2009;301(22):2331-2339.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
4. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1975;1(7918):1208-1211.
5. Thompson G, Parhofer KG. Current Role of Lipoprotein Apheresis. *Curr Atheroscler Rep*. 2019;21(7):26.
6. Joseph L, Robinson JG. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition and the Future of Lipid Lowering Therapy. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):19-31.
7. Parhofer KG, von Stritzky B, Pietschmann N, et al. PE-ARL: A Non-interventional Study of Real-World Alirocumab Use in German Clinical Practice. *Drugs Real World Outcomes*. 2019;6(3):115-123.
8. Zenti MG, Altomari A, Lupo MG, et al. From lipoprotein apheresis to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: Impact on low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein levels in cardiovascular disease patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25(17):1843-1851.

9. Otto C, Kern P, Bambauer R, et al. Efficacy and safety of a new whole-blood low-density lipoprotein apheresis system (Liposorber D) in severe hypercholesterolemia. *Artif Organs*. 2003;27(12):1116-1122.
10. Winters JL. Lipid apheresis, indications, and principles. *J Clin Apher*. 2011;26(5):269-275.
11. Bhatnagar D. Diagnosis and screening for familial hypercholesterolaemia: finding the patients, finding the genes. *Ann Clin Biochem*. 2006;43(Pt 6):441-456.
12. Ueda M. Familial hypercholesterolemia. *Mol Genet Metab*. 2005;86(4):423-426.
13. De Castro-Orós I, Pocióvi M, Civeira F. The genetic basis of familial hypercholesterolemia: inheritance, linkage, and mutations. *Appl Clin Genet*. 2010;3:53-64.
14. Thompson GR, Myant NB, Kilpatrick D, et al. Assessment of long-term plasma exchange for familial hypercholesterolaemia. *Br Heart J*. 1980;43(6):680-688.
15. Tatami R, Inoue N, Itoh H, et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. The LARS Investigators. *Atherosclerosis*. 1992;95(1):1-13.
16. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6510):1671-1673.
17. Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1981;2(8254):1005-1007.
18. Klingel R, Mausfeld P, Fassbender C, et al. Lipidfiltration--safe and effective methodology to perform lipid-apheresis. *Transfus Apher Sci*. 2004;30(3):245-254.
19. Parhofer KG, Geiss HC, Schwandt P. Efficacy of different low-density lipoprotein apheresis methods. *Ther Apher*. 2000;4(5):382-385.
20. Yamamoto A, Kojima S, Shiba-Harada M, et al. Assessment of the biocompatibility and long-term effect of LDL-apheresis by dextran sulfate-cellulose column. *Artif Organs*. 1992;16(2):177-181.
21. Koizumi J, Koizumi I, Uno Y, et al. Reduction of lipoprotein(a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1993;100(1):65-74.
22. Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: an overview. *Ther Apher Dial*. 2003;7(4):382-390.
23. Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, et al. Direct adsorption of low-density lipoprotein and lipoprotein(a) from whole blood: results of the first clinical long-term multicenter study using DALI apheresis. *J Clin Apher*. 2002;17(4):161-169.
24. Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion*. 1994;34(10):891-894.
25. Adamski J, Jamensky L, Ross J, et al. Anaphylactoid-like reactions in a patient with HyperLp(a)lipidemia undergoing LDL apheresis with dextran sulfate adsorption and herbal therapy with the spice turmeric. *J Clin Apher*. 2010;25(6):354-357.
26. Thompson GR, Barbir M, Davies D, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010;208(2):317-321.
27. Zanetti M, Zenti M, Barazzoni R, et al. HELP LDL apheresis reduces plasma pentraxin 3 in familial hypercholesterolemia. *PLoS One*. 2014;9(7):e101290.
28. Khuseynova N, Koenig W. Biomarkers of outcome from cardiovascular disease. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(5):412-419.
29. Sampietro T, Tuoni M, Ferdeghini M, et al. Plasma cholesterol regulates soluble cell adhesion molecule expression in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1997;96(5):1381-1385.
30. Matsuzaki M, Hiramori K, Imaizumi T, et al. Intravascular ultrasound evaluation of coronary plaque regression by low density lipoprotein-apheresis in familial hypercholesterolemia: the Low Density Lipoprotein-Apheresis Coronary Morphology and Reserve Trial (LACMART). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(2):220-227.
31. Kroon AA, van Asten WN, Stalenhoef AF. Effect of apheresis of low-density lipoprotein on peripheral vascular disease in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1996;125(12):945-954.
32. Aengevaeren WR, Kroon AA, Stalenhoef AF, et al. Low density lipoprotein apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(7):1696-1704.
33. Thompsen J, Thompson PD. A systematic review of LDL apheresis in the treatment of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):31-38.
34. Stefanutti C, Vivencio A, Di Giacomo S, et al. Treatment of symptomatic hyperLp(a)lipidemia with LDL-apheresis vs. usual care. *Transfus Apher Sci*. 2010;42(1):21-26.
35. Rosada A, Kassner U, Vogt A, et al. Does regular lipid apheresis in patients with isolated elevated lipoprotein(a) levels reduce the incidence of cardiovascular events? *Artif Organs*. 2014;38(2):135-141.
36. Leebmann J, Roeseler E, Julius U, et al. Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation*. 2013;128(24):2567-2576.
37. Roeseler E, Julius U, 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(9):2019-2027.
38. Suckfüll M. Fibrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2002;360(9348):1811-1817.
39. Canis M, Heigl F, Suckfuell M. Fibrinogen/LDL apheresis is a promising rescue therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012;7(Suppl 1):36-40.
40. Muso E, Mune M, Fujii Y, et al. Low density lipoprotein apheresis therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome. Kansai-FGS-Apheresis Treatment (K-FLAT) Study Group. *Kidney Int Suppl*. 1999;71:S122-125.
41. Shah L, Hooper DK, Okamura D, et al. LDL-apheresis-induced remission of focal segmental glomerulosclerosis recurrence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(11):2343-2350.