

# Familiární hypercholesterolemie

## Základní fakta

Mgr. Kristýna Čillíková, Diagnóza FH, z.s.

Prezentace vznikla za podpory společnosti Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

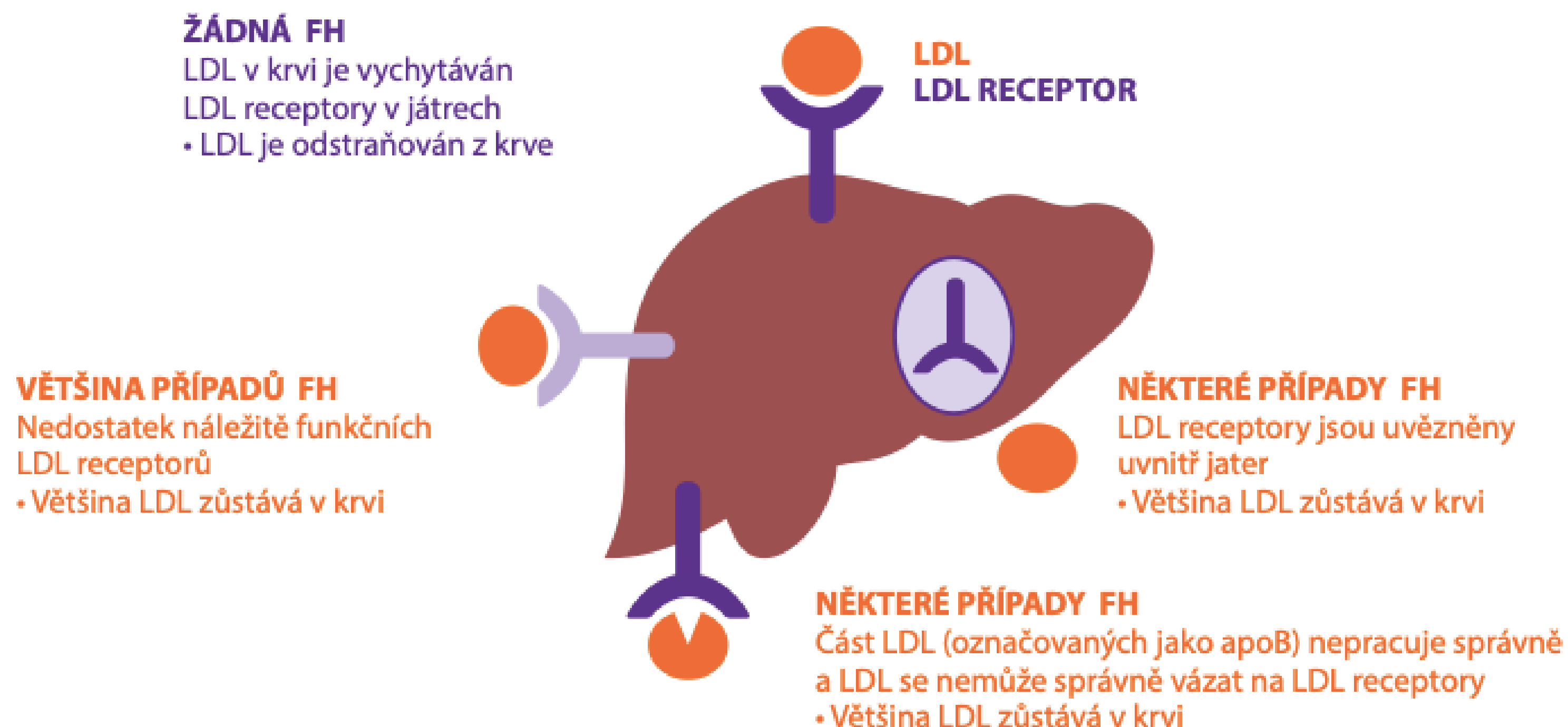
# Osnova

## Familiární hypercholesterolemie (FH)

- Co je to FH?
- Epidemiologie FH
- Etiologie FH
- Klinická a biochemická diagnostická kritéria FH
- Homozygotní a heterozygotní forma FH, genetická diagnostika
- Screening FH
- Kardiovaskulární rizika pacientů s FH, prognóza
- Léčba pacientů s FH
- Projekt MedPed, patientská organizace
- Použitá literatura, užitečné odkazy

# Co je to FH?

- Familiární hypercholesterolemie (FH) je genetické onemocnění, které se projevuje předčasným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v důsledku celoživotního zvýšení hladiny cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C).



# Epidemiologie FH

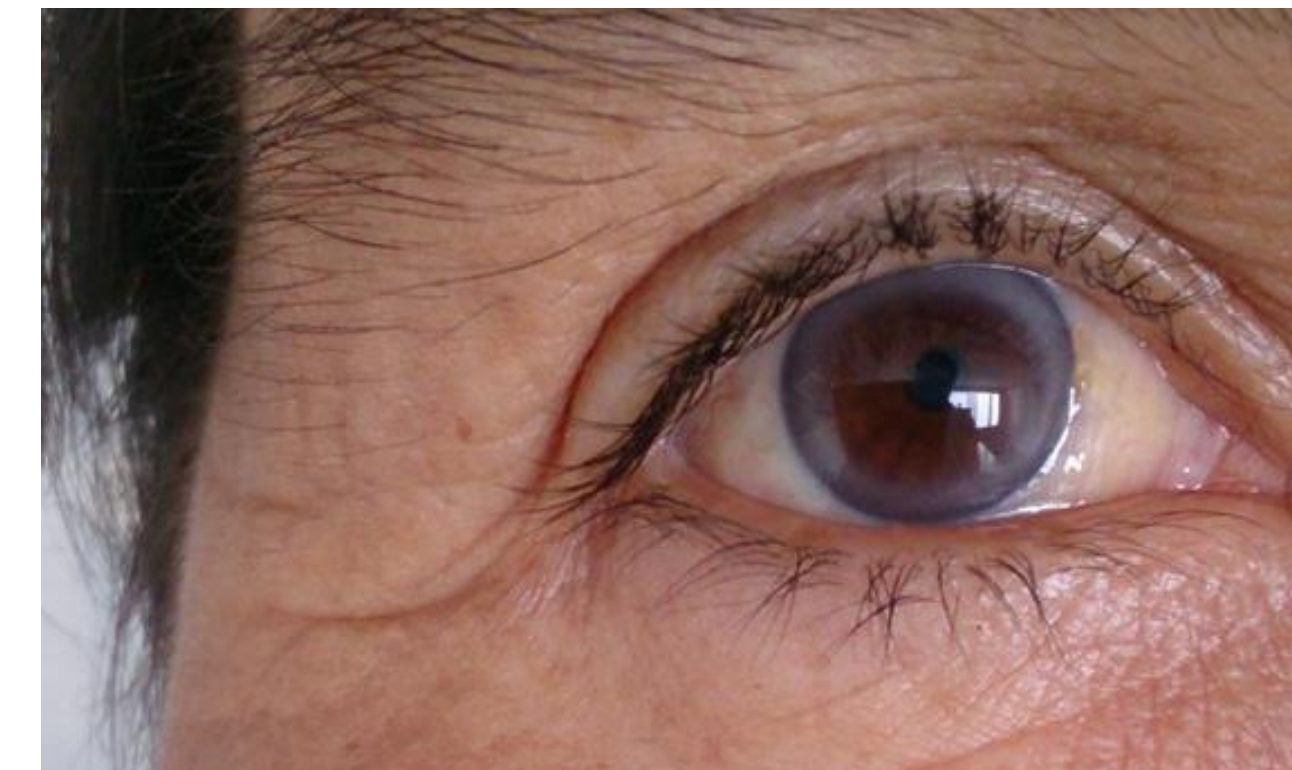
- FH je vůbec nejčastější genetickou příčinou kardiovaskulárního onemocnění (KVO).
- Odhadovaná prevalence FH v populaci činí 1: 500 až 1:200 se značnými regionálními rozdíly.
- Populační screening provedený v Holandsku či Dánsku ukázal, že prevalence FH v těchto evropských populacích dosahovala až 1:200 osob v běžné populaci.
- V České republice tak může být až 40 tisíc nemocných s FH.
- V České republice díky celonárodnímu projektu vyhledávání osob s FH (MedPed) víme o více než 6 000 nemocných s FH, což představuje přibližně 15 % z celkového počtu. To řadí ČR na třetí příčku žebříčku mezinárodního srovnání (za Holandsko a Norsko).

# Etiologie FH

- Nejčastější příčinou jsou mutace v genu pro LDL-receptor, představující asi 90 % případů s identifikovanou kauzální mutací, v české populaci je to asi 70 %. V LDL-receptorovém genu bylo identifikováno více než 1 200 různých mutací.
- Dalšími příčinami FH mohou být mutace v genech pro apolipoprotein B-100 (jediná mutace, přibližně 5 % případů FH, v našich podmínkách asi 30 %) nebo mutace v genu pro proprotein konvertázu subtilisin kexin 9 (PCKS9). Posledně jmenovaná příčina je nejméně častá, představuje méně než 1 % postižených.
- U asi 40 % osob s podezřením na FH se nepodaří identifikovat zodpovědnou mutaci – je pravděpodobné, že fenotyp může být podmíněn neidentifikovanou mutací v dosud neznámém genu nebo je příčina polygenní.
- Naopak, při provádění rodinného (kaskádového) screeningu se objevují osoby, které sice mají mutaci v některém z kauzálních genů, ale jejich fenotyp nesplňuje kritéria FH. Vysvětlením může být přítomnost modifikujících genů, které výsledný fenotyp zmírňují.

# Klinická a biochemická diagnostická kritéria FH I.

- Za základ diagnostiky FH se považují klinicko-biochemická kritéria, genetická diagnostika je vhodným doplňkem.
- Diagnóza FH je založena na zhodnocení pěti kritérií: rodinná anamnéza, osobní anamnéza předčasné ischemické choroby srdeční, přítomnost xantomů, xantelasmat (obr. 1) nebo arcus lipoides cornea (obr. 2), významná elevace LDL-C při opakovaných měřeních a/nebo pozitivní genetický test
- Obr. 1 a 2

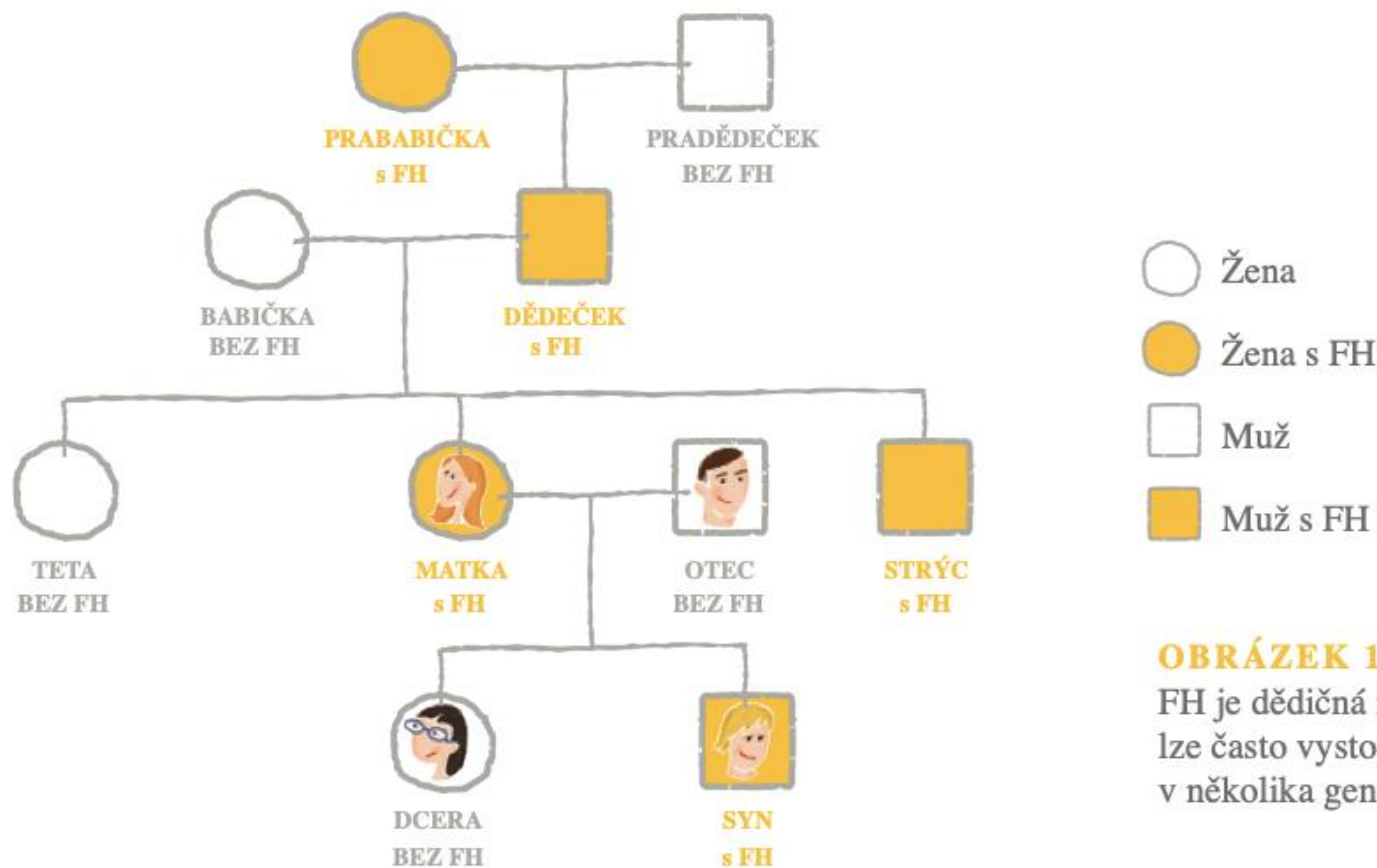


# Klinická a biochemická diagnostická kritéria FH II.

- FH by měla být zvažena u: a) dospělých osob s celkovým cholesterolem  $> 8$  mmol/l (nebo nad 95. percentilem v dané populaci); u dětí se za hranici považuje celkový cholesterol nad 6 mmol/l (nebo hladina nad 95. percentilem v dané populaci); b) osob s předčasným výskytem ischemické choroby srdeční (ICHS) v osobní nebo rodinné anamnéze (za předčasný výskyt v rodině se považuje onemocnění prvostupňového příbuzného ženského pohlaví do 60 let věku, u mužů do 55 let věku, resp. druhostupňového příbuzného do 45 let u mužů a 50 let u žen); c) osob se šlachovými xantomy nebo s jejich výskytem u rodinných příslušníků; d) osob s anamnézou náhlé smrti u rodinného příslušníka.
- Holandští experti navrhli skórovací systém (tzv. Dutch Lipid Clinic Network criteria), které lze dobře použít i v našich podmínkách.

# Homozygotní a heterozygotní forma FH, genetická diagnostika II.

- Trpí-li jeden z rodičů FH, je 50% pravděpodobnost, že touto chorobou onemocní i jejich potomek.



## OBRÁZEK 1:

FH je dědičná nemoc, kterou lze často vystopovat zpětně v několika generacích.



# Homozygotní a heterozygotní forma FH, genetická diagnostika III.

- Proč provádět molekulárně-genetické vyšetření u osob s FH:
  - 1) Genetické testování umožní s jistotou stanovit molekulární diagnózu FH,
  - 2) Molekulárně genetické vyšetření poskytuje informaci pro stanovení prognózy a stratifikaci rizika (přítomnost patogenní mutace znamená vyšší kardiovaskulární riziko a potenciálně vyžaduje agresivnější snižování hladiny lipidů,
  - 3) U geneticky prokázané FH je vyšší pravděpodobnost včasného zahájení léčby a adherence k léčbě,
  - 4) Znalost kauzální mutace zásadně usnadní kaskádové vyšetření příbuzných v riziku,
  - 5) Genetické testování zvyšuje přesnost genetického poradenství v rodině.
- V ČR genetické vyšetření indikuje klinický genetik.
- Problematiku genetického testování podrobně zpracovává *Vrablík M et al. Genetické testování familiární hypercholesterolemie v klinické praxi: stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu. AtheroRev 2020; 5(3): 147–157, dostupné online na [www.atheroreview.eu](http://www.atheroreview.eu)*

# Screening FH I.

- V podmínkách ČR se jako optimální jeví screening v rámci systému preventivních prohlídek, který teoreticky umožňuje identifikaci všech osob s hypercholesterolemií, včetně FH. Problémem je nízká míra využití tohoto systému ze strany pacientů.
- Univerzální screening může být zvážen u dětské populace, v Česku se zdá vyhovující zavedený systém selektivního screeningu u pětiletých a třináctiletých dětí s rodinnou anamnézou hypercholesterolemie nebo předčasné manifestace KVO.
- Nejefektivnější je tzv. kaskádový screening založený na vyšetření všech prvostupňových příbuzných každého zjištěného probanda. Jako nejvýhodnější se jeví systematický, specializovaným centrem koordinovaný kaskádový screening založený na vyšetřování lipidogramu a genetickém testování.

# Screening FH II. - projekt Czech-IN

- V České republice byla dne 1. 11. 2018 zahájena realizace pilotního projektu Časný záchyt familiární hypercholesterolemie (Czech-IN), jehož hlavním cílem je ověření vhodnosti zavedení metody časného záchytu onemocnění FH u novorozenců tak, aby byl zajištěn maximální pozitivní dopad na zdraví obyvatel a vysoká nákladová efektivita celého procesu. Do projektu bude během 24 měsíců zařazeno celkem 10 000 novorozenců. Předpokládá se, že projekt nově odhalí přibližně 40–50 dětí (rodin) s FH.
- V rámci projektu se onemocnění FH zjišťuje laboratorním vyšetřením pupečnickové krve novorozence. Krev se odebírá z pupečnicku ihned po porodu dítěte (ještě před porodem placenty).
- Je-li u dítěte nalezen vysoký cholesterol, je následně provedeno ještě rozšířené genetické vyšetření ve specializované laboratoři (neznamená další odběr krve).
- Do projektu je zapojeno 9 porodnických pracovišť v ČR.
- Projekt je realizován pod hlavičkou Národního screeningového centra ÚZIS ČR a pokud budou naplněny cíle projektu, mohl by se stát podkladem pro vznik plošného screeningu FH v ČR.

# Kardiovaskulární rizika pacientů s FH, prognóza

- Pokud není FH již v časném věku identifikována a vhodně léčena, mají muži 50% riziko fatální nebo nefatální koronární příhody ve věku 50 let a ženy 30% riziko téhož ve věku 60 let. Časná diagnóza FH a léčba statiny a dalšími hypolipidemiky zahájená již v dětství mohou snížit incidenci aterosklerózy až na úroveň jedinců bez FH.

# Léčba pacientů s FH I.

- Podle nových odborných doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu (ESC/EAS) z roku 2019 jsou cílové hodnoty LDL cholesterolu následující:
  - 1) V kategorii vysokého rizika (pacient s FH bez dalších velkých rizikových faktorů) je cílem 50% snížení výchozích hodnot LDL cholesterolu a koncentrace LDL-C pod 1,8 mmol/l.
  - 2) V kategorii velmi vysokého rizika (pacient s FH a aterosklerotickým KV onemocněním nebo velkým rizikovým faktorem) je cílem 50% snížení výchozích hodnot LDL cholesterolu a koncentrace LDL-C pod 1,4 mmol/l.

# Léčba pacientů s FH II.

- Léčba nemocného s FH je také založena na důsledné edukaci a intervenci životního stylu. Za nezbytnost se považuje zanechání kouření u všech kuřáků s FH (s využitím všech podpůrných prostředků včetně odeslání do specializovaného centra léčby tabákové závislosti). U dětí a mladých dospělých se usiluje o to, aby kouřit vůbec nezačali.
- Doporučuje se dietní edukace zkušeným nutričním terapeutem. Pravidelná fyzická aktivita se doporučuje všem pacientům s FH; u nemocných v sekundární prevenci je vhodné zátěžové vyšetření před zahájením cvičení k posouzení vhodné intenzity zátěže.

# Léčba pacientů s FH III.

- Farmakoterapie ke snížení hladin LDL cholesterolu se zahajuje okamžitě po stanovení diagnózy FH. V některých případech se zahajuje i u dětí mladších deseti let.
- Zahájení terapie maximální dávkou atorvastatinu (80 mg) nebo rosuvastatinu (40 mg) má být provedeno ihned při stanovení diagnózy. Kontrolní vyšetření po zahájení léčby je doporučeno za 4-6 týdnů.
- Řada pacientů nedosáhne cílové hodnoty LDL-C ani při maximální dávce monoterapie statinem. Lékem volby do kombinace je ezetimib.
- Za zásadní průlom v léčbě nemocných s FH se považují protilátky blokující proprotein konvertázu subtilisin kexin 9 (PCSK9). Tato léčiva umožňují dosažení cílových hodnot mnohem většímu podílu pacientů s FH a jejich místo je v kombinaci se statiny (případně ezetimibem). Tato léčiva poskytují také možnost kontrolovat LDL-C u pacientů s intolerancí statinů.
- K dispozici jsou v EU od roku 2018 dva zástupci skupiny, alirokumab a evolokumab.
- Alirokumab a evolokumab v klinických programech FOURIER a ODYSSEY Outcome (dle pořadí) prokázaly významnou redukci závažných KV příhod (tzv. MACE) a celkové a KV mortality.
- Bezpečnost léčby alirokumabem a evolokumabem je srovnatelná s placebem.

# Léčba pacientů s FH IV.

## Mechanismus účinku inhibitorů PCSK9

- PCSK9 je bílkovina, která se účastní intracelulární a extracelulární regulace exprese LDL-receptoru. Jedná se o proteázu, která je přítomná v řadě tkání, predominantně v játrech. Snižuje počet LDL-receptorů na povrchu buněk.
- LDL-receptor je po navázání LDL částice zanořen do cytoplazmy hepatocytu, kde v kyselém prostředí vzniklého endosomu dochází k odštěpení lipoproteinové částice, která je metabolicky dále zpracována, a k uvolnění receptoru, jenž putuje zpět k cytoplazmatické membráně a je znovu vystaven na jejím povrchu. Každý receptor je recyklován asi 150krát, a poté je v endosomu odbourán. PCSK9 se váže na LDL-receptor na buněčném povrchu intracelulárně a podporuje intracelulární degradaci LDL-receptoru – jeho zanoření, finální degradaci – a celkově snižuje množství těchto receptorů na povrchu hepatocytů.
- Monoklonální protilátky alirokumab a evolokumab jsou zaměřené proti cirkulujícímu PCSK9 a zvyšují tak koncentraci LDL-receptorů na povrchu hepatocytů.
- Alirokumab i evolokumab snižují hladinu LDL-C asi o 50–60 %, triglyceridy o 8–20 %, celkový cholesterol o 25–40 %, HDL-cholesterol zvyšují o asi 5–9 %. Vliv léčby je aditivní k souběžné léčbě statinem.



# Léčba pacientů s FH IV.

- Léčba alirokumabem (Praluent) a evolokumabem (Repatha) je indikována u dospělých pacientů s primární hypercholesterolémií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidémií jako přídavek k dietě: - v kombinaci se statinem nebo i s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu; - v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován; - léčba je aditivní k souběžné léčbě dietou a maximálně tolerovanou léčbou statiny také pro dospělé pacienty s klinicky manifestovaným KV onemocněním, kteří vyžadují další snížení LDL-C; - evolokumab je také indikován u pacientů starších 12 let s homozygotní formou familiární hypercholesterolémie (HoFH) vedle další hypolipidemické terapie (zahrnující statiny, ezetimib a lipoproteinovou aferézu).
- Léčiva se aplikují v podkožní injekci do oblasti břicha, stehen nebo paží, evolokumab v dávce buď 140 mg 1krát za dva týdny nebo v dávce 420 mg 1krát měsíčně, alirocumab 1krát za dva týdny 75 nebo 150 mg. Oba preparáty jsou k dispozici v automatických dávkovačích (předplněných perech), které si pacienti po zácvičku aplikují doma sami.
- V ČR je preskripce vázána na specializovaná centra, nejčastěji kardiologická centra při fakultních nemocnicích. Od roku 2018 jsou léky hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

# Léčba pacientů s FH V.

Nové léčebné možnosti na obzoru

- Výbor Evropské lékové agentury (EMA) aktuálně doporučil schválit nové hypolipidemikum inclisiran (Novartis).
- Inclisiran je syntetická malá interferující RNA (siRNA), která inhibuje translaci proteinu PCSK9 a významně tak snižuje koncentrace LDL cholesterolu v krvi, a to o 40 – 60 %.
- Výhodou inclisiranu je injekční podávání pouze jednou za šest měsíců.
- Účinnost a bezpečnost inclisiranu byla prověřena v sérii klinických studií ORION.
- Bezpečnost je srovnatelná s placebem.

# Projekt MedPed, patientská organizace I.

- V České republice je k dispozici rozvinutá dynamická síť více než šedesáti pracovišť projektu Medped (Make early diagnosis to Prevent early deaths in MedicalPedigrees), který od 90. let minulého století zajišťuje komplexní diagnostiku, screening i léčbu nemocných s FH. Díky tomuto projektu se podařilo detekovat více než 15 % z předpokládaného celkového počtu osob s FH.
- Projekt MedPed také založil a dále provozuje databázi osob s FH (probandů a jejich rodinných příslušníků) a podílí se na podobných aktivitách na evropské a celosvětové úrovni.
- Projekt Medped zaštiťuje a organizuje Česká společnost pro aterosklerózu. Detaily o projektu a seznam center najdete na [www.athero.cz](http://www.athero.cz) nebo [www.medped.cz](http://www.medped.cz).

# Projekt MedPed, patientská organizace II.

Pacientská organizace Diagnóza FH, z.s.



- Pacientská organizace Diagnóza FH, z.s. byla založena v roce 2014 a do dnešního dne má více než 250 členů a sympatizantů.
- Jejím cílem je poskytovat informace a pomoc pacientům s FH a jejich blízkým (dostupnost moderní léčby, edukace, informace v oblasti diagnostiky a léčby FH, nutriční a pohybové poradenství apod.), ale také edukovat širokou veřejnost o rizicích neléčené dyslipidemie a včas nerozpoznané a neléčené FH.
- Diagnóza FH pořádá vzdělávací semináře pro pacienty, osvětové kampaně o KV prevenci pro širokou veřejnost, tiskové konference, vydává edukační materiály a věnuje se cíleným preventivním kampaním na sociálních sítích.
- Diagnóza FH je součástí nadnárodní zastřešující organizace FH Europe, v níž patří k nejaktivnějším členům, dále je členem České asociace pro vzácná onemocnění (ČAVO) a má své zastoupení v Pacientské radě MZ ČR. Diagnóza FH, z.s. spolupracuje s Českou společností pro aterosklerózu.

# Použitá literatura, užitečné odkazy

- Vrablík M a kol. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemií. *Hypertenze & kardiovaskulární prevence*, Praha: Target MD, 2015, vol. 4, No 2, p. 44-48.
- Vrablík M a kol. Genetické testování familiární hypercholesterolemie v klinické praxi: stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu. *AtheroRev* 2020; 5(3): 147–157.
- Blaha V et al. LDL-aferéza: indikace, kontraindikace, klinický význam a vlastní zkušenosti. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2015; 4(1): 47–51.
- Vrablík M a kol. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *AtheroRev* 2019; 4(3): 19-30.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [ESC Scientific Document Group]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2019; pii: ehz455. DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
- Representatives of the Global Familial Hypercholesterolemia Community. Reducing the Clinical and Public Health Burden of Familial Hypercholesterolemia. A Global Call to Action. *JAMA Cardiol.* 2020;5(2):217-229. doi:10.1001/jamacardio.2019.5173
- [www.athero.cz](http://www.athero.cz)
- [www.diagnozafh.cz](http://www.diagnozafh.cz)
- [www.facebook.com/diagnozaFH](https://www.facebook.com/diagnozaFH)
- <https://www.youtube.com/watch?v=B9NkEWMZxgs>
- [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)