

Aferesebehandling ved alvorlig hyperkolesterolemi

Sammendrag

Bakgrunn. Alvorlig hyperkolesterolemi behandles som regel effektivt med statiner, eventuelt i kombinasjon med resiner, kolesterolabsorpsjonshemmere eller nikotinsyre. I noen tilfeller gir ikke medikamentell behandling tilstrekkelig kolesterolsenkende effekt eller pasienten tolererer ikke behandlingen. I disse tilfellene er aferesebehandling, det vil si ekstrakorporeal fjerning av kolesterolet, eneste aktuelle behandlingsalternativ.

Materiale og metode. Det gis en oversikt over aferesebehandling ved alvorlig hyperkolesterolemi basert på egne erfaringer og litteratursøk.

Resultat og fortolkning. Aferesebehandling er en sikker og effektiv metode for reduksjon av LDL-kolesterolnivå. Behandlingen har dokumentert virkning på dødelighet og sykkelighet hos utvalgte pasientgrupper, i hovedsak pasienter med den homozygote formen for familiær hyperkolesterolemi og pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi og etablert koronarsykdom. I tråd med internasjonale retningslinjer og norske anbefalinger bør tilbud om aferesebehandling eksistere i alle helseregioner. Muligheten for slik behandling bør være kjent for dem som behandler pasienter med terapieresistent hyperkolesterolemi og koronarsykdom.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Asgeir Græsdal*

asg3@hotmail.com

Anders Hovland

Lipidklinikken Nordlandssykehuset

Eyvind Bjørbæk

Medisinsk avdeling

Nordlandssykehuset

8092 Bodo

* Nåværende adresse:

Volvat Medisinske Senter, Storgaten 32
1601 Fredrikstad

Epidemiologiske studier og intervensjonsstudier har dokumentert at høyt kolesterolnivå i serum er en vesentlig risikofaktor for aterosklerose og at medikamentell senkning av serum-kolesterol reduserer risikoen for kardiovaskulær sykdom (1, 2). Statinbehandling gir en sikker og effektiv reduksjon av kolesterolnivået hos de aller fleste. Inntil 5 % av pasientene med dyslipidemi vil imidlertid ikke tolerere statinbehandling og en del vil i tillegg ikke nå terapimålet ved slik behandling (3). Resiner, nikotinsyre og kolesterolabsorpsjonshemmere kan erstatte statiner eller kombineres med dem. Hos enkelte pasienter vil heller ikke slik behandling tolereres eller ha god nok effekt (3). Noen former for kombinasjonsbehandling har dessuten potensielt farlige bivirkninger, særlig gjelder dette kombinasjonen av statiner og enkelte typer fibrater, som medfører økt fare for rhabdomyolyse (3). Ekstrakorporeal fjerning av LDL-kolesterolet ved hjelp av aferese er det eneste aktuelle ikke-medikamentelle alternativet.

Aferesebehandling har lite bivirkninger og reduserer nivået av LDL-kolesterol og Lp (a) med 50–75 %. Behandlingen utføres vanligvis med en til to ukers mellomrom (4). Aferese er kostnads- og ressurskrevende og vil være indisert hos et begrenset antall pasienter. Hovedindikasjoner er familiær hyperkolesterolemi i homozygot variant eller heterozygot familiær hyperkolesterolemi og etablert koronarsykdom. I disse pasientgruppene er aferesebehandling dokumentert å forebygge død og sykkelighet (4–6). Det er derfor viktig at aferese er kjent som behandlingstilbud og at aktuelle pasienter får tilbud om slik behandling. I denne artikkelen gis en oversikt over aferesebehandling med utgangspunkt i en pasienthistorie.

Pasienten. Mann, født i 1966. Det var opphopning av hyperkolesterolemi og prematur koronarsykdom hos førstegradsslektninger. Han fikk anstrengelsesutløste brystmerter 34 år gammel. Arbeidsbelastning utløste brystmerter og iskemiske forandringer i EKG. Koronar angiografi viste trekarssykdom, og koronar bypass-kirurgi ble gjennomført i 2000. Det ble påvist et totalkolesterolnivå på 10,5 mmol/l, og gentest viste at han var heterozygot for familiær hyperkolesterolemi med mutasjonen C210G. Det ble startet med simvastatin 40 mg $\times$ 1. Høsten 2000 ble han plaget med smerter i begge lår, etter hvert også i begge overekstremiteter under og etter fysisk aktivitet. Ved undersøkelse var

det noe palpasjonsømheter, men det ble ikke påvist forhøyet CK-verdi. Muskelsmertene bedret seg etter seponering av simvastatin. Muskelbiopsi viste mitokondropati som mulig årsak til smertene. Vi vurderte videre statinbehandling som uaktuelt. Det ble deretter startet med colesevalam (et resin), som han foreløpig har tolerert. Verdiene for totalkolesterol holdt seg imidlertid over 10 mmol/l, og det ble derfor i oktober 2002 startet behandling med LDL-aferese med et DALI aferese-system. Figur 1 viser lipidprofilen gjennom en uke mellom to afereser. Han følte seg etter hvert utilpass etter aferesebehandlingene. Dette bedret seg etter at vi gikk over til å benytte et annet system.

Teknikker for ekstrakorporeal fjerning av kolesterol

Plasmaferese. Aferese i form av plasmaferese ble første gang beskrevet i 1975. Det gjaldt en pasient med familiær hyperkolesterolemi av homozygot type (4). Den opprinnelige teknikken innebar at plasma ble fjernet og erstattet med albumin og elektrolyttløsning. En ulempe med plasmaferese er at nivået av HDL-kolesterol og andre potensielt nyttige plasmaproteiner reduseres. Tidlig i 1980-årene ble derfor systemet videreutviklet ved at LDL-kolesterol fjernes selektivt fra det utskilte plasmaet (7).

LDL-aferese. Den første metoden for selektiv fjerning av LDL-kolesterol benevnes immunabsorpsjon og innebærer at polyklonale saueantistoffer mot humant apoB100 binder og fjerner LDL-kolesterolet (4). Det første engangssystemet som ble utviklet, benevnes DSA (dekstran sulfatcelluloseabsorpsjon). Det binder selektivt VLDL-kolesterol og LDL-kolesterol ved hjelp av elektrisk ladning. Med HELP-systemet (heparineksrakorporealt LDL-presipiterings-system) utfelles LDL-kolesterol ved hjelp av



Hovedbudskap

- Aferesebehandling gir betydelig kolesterolreduksjon og har lite bivirkninger
- Aferesebehandling bør vurderes ved manglende medikamenteffekt eller ved medikamentintoleranse hos utvalgte pasienter
- Alle helseregioner bør ha tilbud til pasienter med behov for aferesebehandling

Tabell 1 Maksimal (rett etter behandling) og gjennomsnittlig reduksjon av lipoproteiner ved bruk av ulike aferesesystemer. Tall i parentes angir gjennomsnittlig reduksjon i LDL-kolesterol i intervallet mellom to afereser (4, 8)

Prosedyre	LDL-kolesterol Reduksjon	Lp(a) Reduksjon (%)	HDL-kolesterol Reduksjon (%)
Immunabsorpsjon	61,9 (52 %)	53,3	16,2
Dekstrasulfatabsorpsjon	63,7 (49 %)	51,0	13,7
Heparin presipiteringssystem	59,4 (47,8)	67,7	16,8
Direkte absorpsjon med hemoperfusjon	77,0 (45 %)	63,0	13,0

heparin under påvirkning av lav pH (4, 8). En mulig gunstig tilleggseffekt ved HELP-systemet er at nivået av fibrinogen også reduseres (8). Figur 2 illustrerer prinsippet for et LDL-aferesesystem med forutgående plasmaseparasjon (9).

LDL-aferese uten plasmaseparasjon. DALI-systemet (direkte absorpsjon av lipoprotein ved hjelp av hemoperfusjon) representerte den første metodologien, som innebærer LDL-aferese uten forutgående separasjon av plasma fra blod. Det anvendes en polyakrylbaseret LDL-absorber til dette formålet. Det største fortrinnet er rask og enkel kolesterol fjerning (4, 10).

Effekter av aferesebehandling

Reduksjon i LDL-nivå. Tabell 1 gir en sammenlikning av effektene av de ulike aferesesystemene. Tallene angir reduksjon i plasma-lipoproteiner etter avsluttet aferese. Gjennomsnittsverdier i intervallet mellom afereser er angitt i parentes (4).

Effekter på andre risikofaktorer enn kolesterol. I en mindre studie er det vist at fullblods aferese ved bruk av DALI-systemet påvirket både plasmaviskositet, CRP, erytrocyttaggregering og erytrocyttdeformabilitet i gunstig retning (11). Det er videre påvist at endotelfunksjonen bedres umiddelbart etter

aferesebehandling. Det er postulert at dette skyldes økt utskilling av nitrogenoksid (NO) som følge av reduksjonen i nivået av LDL-kolesterol og oksidert LDL-kolesterol (4).

Effekter på aterosklerose. Det er nylig dokumentert at aferesebehandling reduserer mengden av koronare kalsifiserte plakker målt med CT-metodikk (12). Aferesebehandlingen medførte en reduksjon i plakkestørrelse på 23 (± 15 %) over en observasjonstid på 29 måneder. Dette er en større reduksjon enn det som er påvist ved statinbehandling (7–15 %). I tillegg gav aferesebehandlingen økt tetthet på plakket, noe som blir antatt å implisere et mer stabilt plakk. Det er også observert reduksjon i intima media-tykkelse hos aferesepasienter (13).

Gjennom 1990-årene det blitt utført sju angiografiske studier vedrørende LDL-aferese på pasienter med familiær hyperkolesterolemi og koronarsykdom. I tillegg er det blitt utført en studie på pasienter uten familiær hyperkolesterolemi. De fleste personene i disse studiene ble også medikamentelt behandlet (4). Resultatene er ikke helt entydige. I de to randomiserte undersøkelsene (LAARS og FHRS) ble det ikke vist signifikante forskjeller mellom LDL-aferese kombinert med medikamenter i forhold til medikamentell behandling alene. Motsatt viste

undersøkelsen L-CAPS at signifikant flere pasienter med aferesebehandling fikk angiografisk regresjon eller manglende progresjon. En mulig forklaring her er at reduksjonen i LDL-kolesterolnivå i den medikamentelle gruppen i L-CAPS kun var på 34 %, mot 44 % i FHRS-studien og 47 % i LAARS-studien (4). Reduksjonen i LDL-kolesterolnivå må være minst 40 % for å forhindre angiografisk progresjon av koronarsykdom (4, 14).

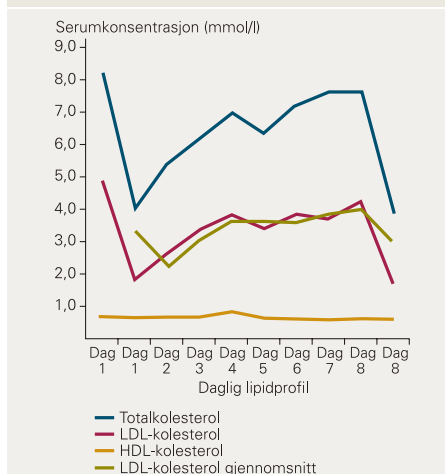
En metaanalyse av de angiografiske studiene på pasienter med familiær hyperkolesterolemi viser at flere i kontroll- og medikamentgruppen enn i aferesegruppen får angiografisk progresjon, henholdsvis 46 %, 33 % og 18 %. Forskjellene er ikke signifikante, men indikerer at aferese i kombinasjon med medikamenter er mer effektivt enn kun medikamentell behandling (4).

Klinisk bruk av aferesebehandling

Behandling av pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi. Homozygot familiær hyperkolesterolemi er en sjelden tilstand, og den forventede levealder er på under 30 år uten behandling. I Norge er det for tiden seks homozygote som behandles med aferese (Leiv Ose, personlig meddelelse). Behandlingen har dokumentert livsførlende effekt, bidrar til tilbakegang av xantomer og motvirker progresjon av aterosklerose (5, 15). Ved å kombinere aferese og medikamentell behandling kan kolesterolnivået selv hos homozygote reduseres til 6–10 mmol/l (6, 4). Behandlingen må starte tidlig (6–7 års alder) og utføres ukentlig for å forebygge aortastenose og hjerteinfarkt, som er hovedkomplikasjonene ved homozygot familiær hyperkolesterolemi (5).

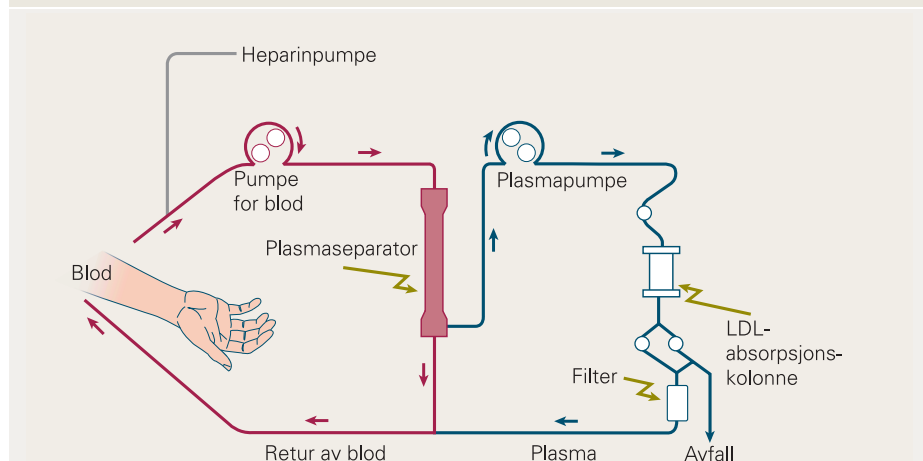
Behandling av pasienter med heterozygot familiær hyperkolesterolemi. I en studie ble 130 pasienter med familiær hyperkolesterol-

Figur 1



Utvikling av lipidprofil gjennom en uke mellom to afereser. På dag 1 og dag 8 er det prøvetaking før og etter aferesebehandling

Figur 2



LDL-aferese med forutgående plasmaseparasjon fra KANEKA. Pasientens plasma utskilles ved hjelp av plasmaseparator og pumpes inn i en LDL-absorpsjonskolonne. Når plasma passerer kolonnen, absorberes LDL, Lp(a) og VLDL selektivt ved hjelp av deokstransulfatcellulose. Det er minimal påvirkning av andre plasmakomponenter som HDL og albumin (9)

Ramme 1**Indikasjoner for aferesebehandling ifølge FDA (16)**

- Pasienter med homozygot form for familiær hyperkolesterolemi og LDL-kolesterolnivå > 13 mmol/l
- Pasienter med heterozygot form for familiær hyperkolesterolemi og LDL-kolesterolnivå > 7,8 mmol/l
- Pasienter med heterozygot form for familiær hyperkolesterolemi, kardiovaskulær sykdom og LDL-kolesterolnivå > 5,2 mmol/l

emi og koronarsykdom behandlet med medikamenter alene eller aferese og medikamenter i kombinasjon. LDL-nivået ble i gjennomsnitt redusert fra 7,4 mmol/l til 3,1 mmol/l i aferesegruppen og fra 6,0 til 4,3 mmol/l i medikamentgruppen. Ved seksårsoppfølgingen var forekomsten av koronare hendelser redusert med 72 % i aferesegruppen i forhold til forekomsten hos dem som kun fikk medikamenter (6). Denne studien er blitt kritisert fordi den ikke er randomisert og fordi dosene av simvastatin og pravastatin kun var på henholdsvis 10 og 20 mg (4). I en annen prospektiv studie av koronarsyke ble 44 pasienter behandlet ukentlig med HELP-aferese i gjennomsnittlig 15,5 måneder. 73 % fikk klinisk bedring og 16 % klinisk forverring. Angiografisk hadde 40 % økende stenose, 52 % uendret stenose og 8 % viste tilbakegang (7).

Aferesebehandling har lite bivirkninger. I en fem års oppfølgingsstudie av 3 902 behandlinger fikk ca. 4 % bivirkninger, hvorav den vanligste var hypotensjon (6). Hypo-

tensjonen er dels blitt utløst ved bradykinaktivering induisert av ACE-hemmer, og ACE-hemmere skal derfor ikke kombineres med aferesebehandling (6, 7).

Indikasjoner for aferesebehandling

Det er kommet retningslinjer for aferesebehandling fra FDA (Food and Drug Administration i USA). Forutsetningen er adekvat diett og maksimal medikamentell behandling på forhånd (16). Indikasjoner for aferesebehandling ifølge FDA fremgår av ramme 1.

Disse anbefalingene sammenfaller i hovedsak med retningslinjer som ble utarbeidet av Statens helsetilsyn i midten av 1990-årene. I disse retningslinjene ble det anbefalt at man i Norge på regionsykehusnivå skulle organisere tilbud om plasmaferese/LDL-aferesebehandling som sekundærprofylakse hos utvalgte pasienter ved familiær hyperkolesterolemi.

Aferesebehandling i Norge

Systemene DALI og KANEKA er for øyeblikket dominerende på det norske markedet. I tillegg brukes den opprinnelige formen for plasmaferese, hvor plasmaet utskilles og erstattes med albumin-elektrolytt-løsning. For øyeblikket er det 14 pasienter som får aferesebehandling i Norge. Tre pasienter får tradisjonell plasmaferese, LDL-aferese benyttes hos de resterende 11. Tallene er basert på telefonisk kontakt med dialyseavdelinger og blodbanker ved norske sykehus (tab 2).

Det er vanskelig å estimere behovet for aferese i den norske befolkningen. Indikasjonen vil hovedsakelig foreligge hos pasienter med den homozygote formen for familiær hyperkolesterolemi og ved heterozygot familiær hyperkolesterolemi kombinert med etablert koronarsykdom der pasienten ikke tolererer eller har nok kolesterolsenkende effekt av medikamentell behandling. En del pasienter med familiær hyperkolesterolemi har så høy risiko for koronarsykdom at aferesebehandling også kan vurderes i primærprofylaktisk øyemed.

I Norge anslås det å være 15 000 personer med familiær hyperkolesterolemi (17, 18). Flesteparten av disse har behov for kolesterolsenkende behandling, og inntil 50 % av dem som ikke blir adekvat behandlet, vil utvikle prematur koronarsykdom (19). Det er derfor grunn til å anta at flere bør få tilbud om aferesebehandling. Den største begrensningen for slik behandling er at den er ressurskrevende og dyr. Prisen for én behandling anslås til 6 500 kroner pluss personellkostnader. Avhengig av hvilket system som brukes og pasientens grunntilstand vil behandlingen måtte gjentas med en til to ukers mellomrom.

Konklusjon

Aferesebehandling i form av plasmaferese eller LDL-aferese gir en sikker og effektiv reduksjon av kolesterolnivået og Lp (a)-nivået og har dokumenterte effekter på plakkdanning, ateroskleroseutvikling og koronare hendelser. Hos pasienter med homozygot fa-

miliær hyperkolesterolemi er det dokumentert livsforlengende effekt. Behandlingen vil overveiende være indisert hos pasienter med familiær hyperkolesterolemi og etablert koronarsykdom. Ut fra blant annet FDAs retningslinjer må man kunne anta at flere norske pasienter bør få tilbud om aferesebehandling.

Litteratur

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–9.
- Barter P. Treatment of dyslipidemia in high-risk patients: too little, too late. *Int J Clin Pract Suppl* 2002; 130: 15–9.
- Davidson MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol* 2002; 90: 50–60.
- Thomson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1–13.
- Thomson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated with plasma exchange. *BMJ* 1985; 291: 1671.
- Mabuchi H, Koizumi J, Masami S, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K et al. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1489–95.
- Thiery J, Seidel D. Safety and effectiveness of long-term LDL-apheresis in patients at risk. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 521–7.
- Park JW, Mechthild M, Braun P. Effect of HELP-LDL-apheresis on outcomes in patients with advanced coronary atherosclerosis and severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1998; 139: 401–9.
- Kaneka Pharma America Corporation 2002. <http://liposorber.com/liposorber/system.htm> (8.12.2003).
- Bosch T, Lennertz A, Schenzle D, Dräger J. Direct adsorption of low-density lipoprotein from whole blood: results of the first clinical long term multicenter study using Dali apheresis. *J Clin Apheresis* 2002; 17: 161–9.
- Carsten OH, Geiss C, Laubach E, Schwandt P. Effects of direct adsorption of lipoproteins apheresis on lipoproteins, low-density lipoprotein subtypes and hemorheology in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Ther Apher* 2002; 6: 130.
- Hoffmann U, Derfler K, Haas M, Stadler A, Brady TJ, Kostner K. Effects of combined low-density lipoprotein apheresis and aggressive statin therapy on coronary calcified plaque as measured by computed tomography. *Am J Cardiol* 2003; 91: 461–4.
- Kroon AA, Aengevaeren WR, Werf T, Uijen GJ, Reiber JH, Bruschke AV et al. LDL-apheresis atherosclerosis regression study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; 93: 1826–35.
- Thomson GR. What targets should lipid-modulating therapy achieve to optimise the prevention of coronary disease? *Atherosclerosis* 1997; 131: 1–5.
- Jaeger BR, Tsobanelis T, Bengel F, Schwaiger M, Seidel D. Long term prevention of premature coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2002; 141: 125–8.
- Hudgins LC, Gordon BR, Parker TS, Saal SD, Levine DM, Rubin AL. LDL Apheresis: an effective and safe treatment for refractory hypercholesterolemia. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 271–80.
- Leren TP. Hvor vanlig er familiær hyperkolesterolemi? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 84.
- Heiberg A, Berg K. The inheritance of hyperlipoproteinemia with xanthomatosis. *Clin Genet* 1976; 9: 203–33.
- Leren TP, Tonstad S, Ose L. Familiær hyperkolesterolemi – prognose og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 121: 1635.

Tabell 2 Antall pasienter i aferesebehandling i Norge

Sykehus	Antall pasienter i LDL-aferese
Nordlandssykehuset Bodø	1
St. Olavs Hospital	1
Akershus universitetssykehus HF	3 ¹
Rørvik	1
Rikshospitalet HF	2
Haukeland Universitetssykehus	2
Sentralsykehuset i Rogaland	1
Sykehuset Telemark HF	1
Sykehuset i Vestfold – Tønsberg	1
Sykehuset Innlandet HF – Elverum	1
Totalt	14

¹ Ved Akershus universitetssykehus drives behandlingen som plasmaferese i regi av blodbanken