proLékaře.cz | 22.11.2026

Nové možnosti léčby homozygotní familiární hypercholesterolemie

New treatment possibilities of homozygous familial hypercholesterolemia

Vladimír Blaha[1], Marta Jordánová[2], Stanislav Zemek[3]

[1]III. interní gerontometabolická klinika LF v Hradci Králové UK a FN Hradec Králové
[2]Interní oddělení Krajské nemocnice Tomáše Bati, a.s., Zlín
[3]MUDr. Nina Zemková, s.r.o., Uherské Hradiště

✉ **prof. MUDr. Vladimír Blaha, CSc.** | blaha@lfhk.cuni.cz | www.lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 15. 5. 2023
Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 21. 6. 2023

Abstrakt
Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) patří mezi vzácná geneticky podmíněná onemocnění s extrémně zvýšenými hodnotami lipoproteinů o nízké hustotě (LDL-C – Low-Density Lipoprotein Cholesterol) a jsou spojena s předčasným výskytem aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO) již v raném dětství. Zásadním léčebným opatřením je snaha o agresivní a adekvátní snížení hladin LDL-C, a tím oddálení vzniku nebo projevů ASKVO. Terapeutická rozhodnutí jsou založena na hladině LDL-C. Je však problematické, jak tohoto cíle u pacientů s HoFH dosáhnout, zejména pokud jsou hodnoty LDL-C extrémně vysoké (často > 10 mmol/l) nebo při neadekvátní odpovědi na léčbu např. statiny a jinými medikamenty, jejichž mechanizmus účinku vyžaduje funkční LDL-receptory. Naštěstí se léčebné možnosti HoFH v posledních letech rapidně rozšířily. Základem je kombinovaná léčba snižující hladinu LDL-C, tedy jak farmakologická intervence, tak lipoproteinová aferéza (LA), která navíc eliminuje lipoprotein(a). Statiny a ezetimib zůstávají léky 1. linie. Přidání nových účinných terapií (tj. inhibitory proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9, následované evinakumabem a/nebo lomitapidem) nabízejí potenciál k dosažení cílových hodnot LDL-C nebo snížení potřeby LA. Možností je také kombinovaná léčba se sekvestranty žlučových kyselin nebo kyselinou bempedoovou. Budoucností v léčbě HoFH, pravděpodobně ne příliš vzdálenou, bude genová terapie a editace genů pomocí technologie CRISPR/Cas-9.

Klíčová slova: ANGPTL3 – ezetimib – familiární hypercholesterolemie – genová terapie – inhibitory PCSK9 – lipoproteinová aferéza – lomitapid – statiny

Abstract
Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a rare genetic disorder with extremely elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, and is associated with premature atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) in early childhood. A crucial therapeutic measure is to attempt aggressive and adequate reduction of LDL-C levels, thereby delaying the onset or manifestation of ASKVO. Therapeutic decisions are based on LDL-C levels. However, it is problematic how to achieve this goal in patients with HoFH, particularly where LDL-C levels are extremely high (often above > 10 mmol/L) or when there is an inadequate response to treatment with, for example, statins and other medications where the mechanism of action requires functional LDL receptors. Fortunately, the therapeutic options for HoFH have expanded rapidly in recent years. The mainstay is combined LDL-C lowering therapy – both pharmacological intervention and lipoprotein apheresis (LA), which additionally eliminates lipoprotein(a). Statins and ezetimibe remain the first-line drugs. The addition of new, effective therapies (i.e., subtilisin/kexin type 9 proprotein convertase inhibitors, followed by evinacumab and/or lomitapide) offers the potential to achieve LDL-C targets or reduce the need for LA. Combination therapy with bile acid sequestrants or bempedoic acid is also an option. The future of HoFH treatment, probably not too distant, will be gene therapy and gene editing using CRISPR/Cas-9 technology.

Keywords: ANGPTL3 – ezetimibe – gene therapy – familial hypercholesterolemia –lipoprotein apheresis – lomitapide – PCSK9 inhibitors – statins

proLékaře.cz | 22.11.2026

Úvod

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) je vzácná genetická porucha s extrémně zvýšenou hladinou cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C – Low-Density Lipoprotein Cholesterol), která vede k předčasnému aterosklerotickému kardiovaskulárnímu onemocnění (ASKVO) [1]. Odhaduje se, že prevalence HoFH je 1 : 300 000 až 1 : 360 000 [2], ale může být častější v izolovaných nebo zakladatelských (tzv. founder) populacích. Porucha je způsobena mutacemi v genech regulujících aktivitu LDL-receptoru (LDL-R). Většina pacientů s HoFH má bialelické mutace se ztrátou funkce (LOF – Loss Of Function) v genu LDL-R, který kóduje samotný LDL-R. Bialelické mutace mohou být buď dvě identické kopie stejné alely (prostý homozygot), nebo dvě neidentické alely (složený heterozygot). U pacientů s geneticky potvrzenou HoFH byly zjištěny také bialelické mutace v genu *APOB*, který kóduje apolipoprotein B (apoB); v genu *PCSK9*, který kóduje enzym proprotein konvertázu subtilizin/kexin typ 9 (PCSK9); nebo v genu *LDL-RAP1*, který kóduje LDL-R adaptorový protein 1 [1]. Vzácně byla u geneticky potvrzené HoFH zjištěna jedna heterozygotní mutace v LDL-R spolu s heterozygotní mutací v *APOB* nebo PCSK9 (dvojitý heterozygot). Změnou aktivity LDL-R a snížením vychytávání LDL-C z cirkulace vedou tyto genetické změny k výraznému zvýšení hladiny cirkulujícího LDL-C již od narození. Po vyloučení sekundárních faktorů, které mohou ovlivnit hypercholesterolemii, svědčí pro HoFH hladina LDL-C > 10 mmol/l spolu s pozitivní rodinnou anamnézou hypercholesterolemie a/nebo časnou přítomností xantomů [3].

U pacientů s HoFH dochází k časnému a progresivnímu rozvoji ASKVO a již v dětství se u nich mohou vyskytnout závažné příhody, jako je infarkt myokardu [4]. Vysoká mortalita a morbidita jsou důsledkem celoživotního vystavení vysoké cholesterolové zátěži spojené s tímto onemocněním [5], graf 1. Včasná diagnóza a zahájení léčby snižující hladinu lipidů jsou tedy prvořadé pro snížení klinické závažnosti spojené s tímto onemocněním [6].

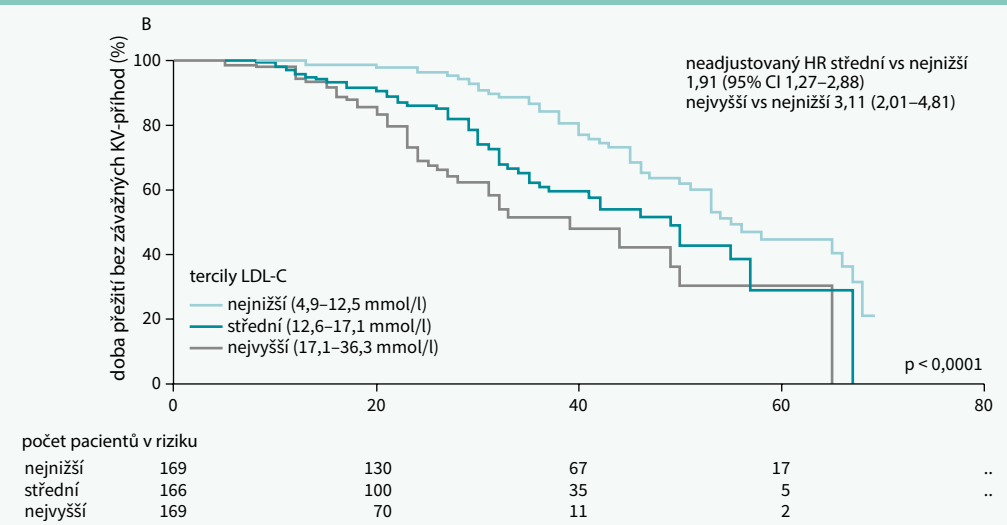
Navzdory kombinované hypolipidemické léčbě je dosažení doporučených hodnot LDL-C u HoFH nízké: v rozsáhlé recentní studii, ve které bylo zahrnuto i 16 HoFH pacientů z České republiky, jen 12 % pacientů dosáhlo hodnoty LDL-C nižší než 2,6 mmol/l (primární prevence) nebo nižší než 1,8 mmol/l (sekundární prevence) [1]. Snížení hodnoty LDL-C bylo 30 % u pacientů užívajících monoterapii, 45 % u pacientů užívajících dvě třídy hypolipidemik a více než 65 % u pacientů užívajících tři a více hypolipidemik (graf 2). Procento pacientů, kteří dosáhli cílových hodnot LDL-C, se zvyšovalo s počtem hypolipidemik. Pouze 5 % celkové populace dosáhlo novějších nižších cílů pro LDL-C (< 1,8 mmol/l v případě primární prevence a < 1,4 mmol/l v případě sekundární prevence).

Důležitost tohoto přístupu dokládají výsledky registru HoFH International Clinical Collaborators, které jasně ukazují, jak je častější užívání více režimů léčby snižující hladinu lipidů spojeno s nižšími hladinami LDL-C a lepšími výsledky u pacientů po celém světě [1]. Historicky bylo snižování hladin LDL-C u HoFH náročné jak kvůli výrazně zvýšeným hladinám, tak kvůli snížené odpovědi na léčebné možnosti, jako jsou statiny, jejichž mechanizmus účinku vyžaduje funkční LDL-R. V posledním desetiletí však došlo k rychlému pokroku v oblasti léčby díky vývoji několika nových terapeutik, která změnila HoFH ve zvládnutelný stav.

Současné přístupy k léčbě HoFH

Léčebný algoritmus u HoFH je podobný jako u jiných stavů, u nichž je pro snížení rizika ASKVO vyžadováno snížení

Graf 1 | Doba přežití bez závažných nežádoucích KV-příhod. Upraveno podle [1]



HR – poměr rizik

Přežití bez příhod stratifikované podle tercilu vstupního LDL-C před zahájením léčby. Statistickým testem pro srovnání mezi skupinami byl log-rank test.

proLékaře.cz | 22.11.2026

LDL-C, a cíle léčby jsou stejné. Přístup u HoFH se však liší tím, že léčba musí být zahájena v době diagnózy, což může být již v raném dětství, a často vyžaduje agresivní strategii vyžadující více terapií, farmakologických i jiných, vzhledem k obtížnosti snižování LDL-C u tohoto stavu [4,7].

Farmakologické intervence – mechanizmy závislé na LDL-R

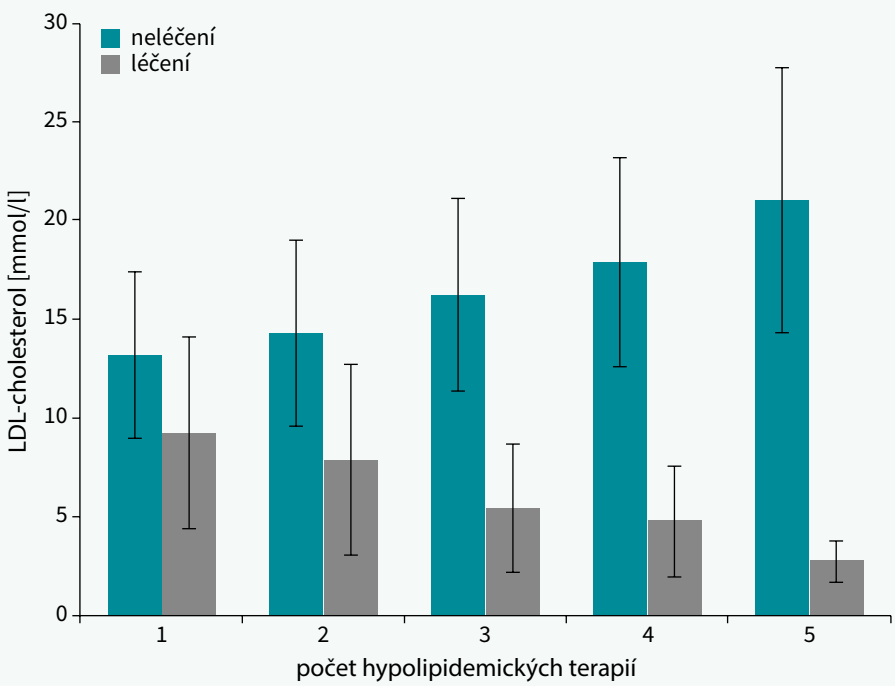
Statiny, ezetimib a sekvestranty žlučových kyselin

Vysoce účinné statiny (inhibitory HMG-CoA reduktázy) a ezetimib jsou celosvětově dostupné a jsou považovány za léčbu první volby, která by měla být zahájena v době stanovení diagnózy. Účinek statinů na snížení hladiny LDL-C je různý a závisí na přítomné reziduální aktivitě LDL-R; určitý účinek na snížení lipidů se však projevuje i u pacientů s negativní LDL-R, pravděpodobně v důsledku vlivu na syntézu cholesterolu a/nebo produkci lipoproteinů obsahujících apoB, které jsou u těchto pacientů zvýšené [8]. Ezetimib, inhibitor proteinu Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), inhibuje vstřebávání cholesterolu a přidává dalších 10–15 % snížení hladiny LDL-C [9] a měl by být přidán k léčbě statiny jako druhá látka snižující hladinu LDL-C. Bylo prokázáno, že statiny samotné i v kombinaci s ezetimibem snižují úmrtnost na ASKVO u pacientů s HoFH, a to i v dětské populaci [6]. Sekvestranty žlučových kyselin rovněž poskytují mírné snížení hladiny LDL-C až o 15 %, pokud se přidají k léčbě statiny [10], a jsou další možností přídatné léčby snižující hladinu LDL-C u těchto pacientů. Tato léčba však zřídkakdy, pokud vůbec, postačuje k dosažení adekvátního snížení hladiny LDL-C a je nutná další léčba snižující hladinu lipidů.

Inhibitory PCSK9

PCSK9 je klíčovým proteinem v posttranslační regulaci LDL-R. Monoklonální protilátky inhibující PCSK9 evolokumab a alirokumab jsou relativně nedávným přírůstkem do kategorie léčebných přípravků snižujících hladinu LDL-C. V klinických studiích, kterých jsme se mohli účastnit také na našem pracovišti s HoFH-pacienty, bylo prokázáno, že evolokumab snižuje LDL-C o 31 % po 12 týdnech u 49 pa-

Graf 2 | Hladiny LDL-C bez léčby a nejnižší dosažené hladiny LDL-C při léčbě v závislosti na počtu hypolipidemik (včetně aferézy). Upraveno podle [1]



ekonomicky rozvinuté země	38/114 (33,3 %)	85/185 (45,9 %)	111/162 (68,5 %)	32/37 (86,5 %)	15/15 (100 %)
průměrné snížení LDL -C	30 %	45 %	67 %	74 %	87 %
dosažení cílových hodnot LDL-C*	3 (2,6 %)	3 (8,6 %)	27 (16,7 %)	7 (18,9 %)	8 (53,3 %)

*LDL-C pod doporučenými cíli je definován jako hladina LDL-C < 2,5 mmol/l v případě primární prevence, nebo < 1,8 mmol/l v případě sekundární prevence. Údaje jsou uvedeny jako průměr (SD) nebo n (%). LLT zahrnovala statiny, ezetimib, inhibitory PCSK9, lipoproteinovou aferézu, lomitapid, evinakumab a mipomersen.

LLT – Lipid-Llowering Therapy/léčba snižující hladinu lipidů

proLékaře.cz | 22.11.2026

cientů s HoFH na stabilní základní léčbě snižující hladinu lipidů, která nezahrnovala aferézu [11]. V nedávno publikované dlouhodobé studii výsledků vedl evolokumab v dávce 420 mg podávaný jednou měsíčně nebo každé 2 týdny, pokud byli léčeni současně lipoproteinovou aferézou, k dalšímu snížení hladiny LDL-C přibližně o 24 % u více než 100 pacientů s HoFH, z nichž přibližně 30 % bylo léčeno také aferézou [12]. Nedávno se v placebem kontrolované randomizované studii na 69 pacientech s HoFH ukázalo, že alirokumab v dávce 150 mg podávaný každé 2 týdny snižuje hladinu LDL-C přibližně o 35 % po 12 týdnech terapie [13].

Inhibice PCSK9 bylo úspěšně dosaženo také pomocí malé interferující ribonukleové kyseliny (siRNA) – inklisiranu. Podobně jako u evolokumabu a alirokumabu je odpověď na inklisiran u pacientů s HoFH nižší než u pacientů s HeFH a je variabilní. V pilotní studii se 4 pacienty s HoFH byl inklisiran spojen se snížením LDL-C v rozmezí 17,5–37,0 % v den 180 u 3 ze 4 pacientů, ale čtvrtý pacient na léčbu nereagoval [14]. V současné době probíhá dlouhodobá studie fáze 3, která hodnotí vliv podáváni inklisiranu u pacientů s HoFH (ORION-5; NCT03851705).

V souladu s mechanizmem jejich účinku závisí odpověď na inhibitory PCSK9 částečně na zbytkové aktivitě LDL-R [12]. Proto je u pacientů, kteří nemají žádnou nebo minimální aktivitu LDL-R, a u pacientů s neléčenými hladinami LDL-C, které jsou mimořádně vysoké, nutná další léčba snižující hladinu lipidů, zejména taková, která je schopna snížit LDL-C způsobem nezávislým na receptoru, jako je lomitapid, inhibitory ANGPTL3 nebo aferéza lipoproteinů.

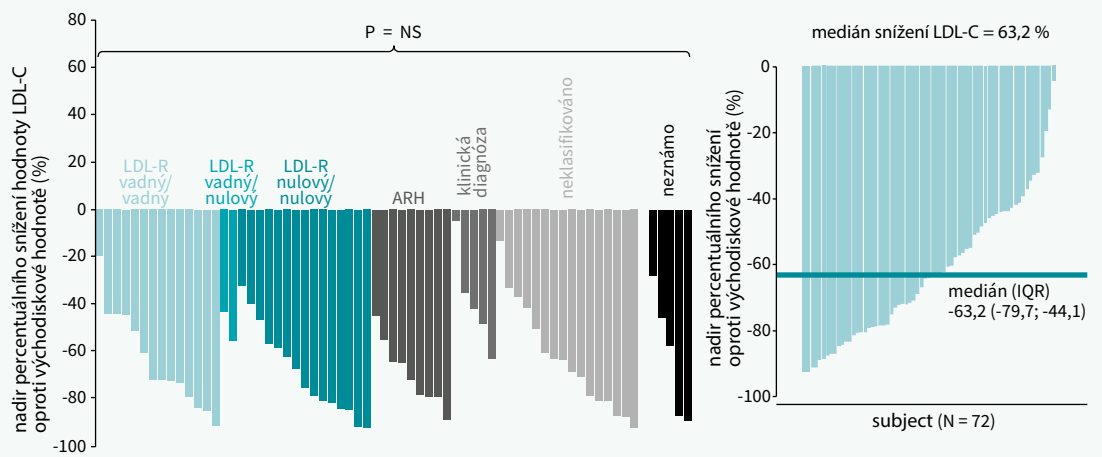
Farmakologické intervence – mechanizmy nezávislé na LDL-R

Lomitapid

Lomitapid patří do nové generace účinných látek snižujících hladinu lipidů s mechanizmem účinku nezávislým na LDL-R, která je schválená pro léčbu HoFH. Lomitapid inhibuje mikrosomální triglycerid-transferující protein (MTP), buněčný protein zodpovědný za transport neutrálních lipidů mezi membránovými vezikuly, který působí jako chaperon při syntéze lipoproteinů bohatých na triglyceridy obsahujících apoB. MTP má rozhodující úlohu při sestavování a vylučování lipoproteinů obsahujících apoB v játrech a střevech [15]. Proto lomitapid kromě triglyceridů účinně snižuje hladinu LDL-C i u pacientů, kterým chybí nebo mají defektní LDL-receptory. Lomitapid byl schválen Americkým úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) jako látka snižující hladinu lipidů u pacientů s HoFH jako doplněk standardní léčby snižující hladinu lipidů (LLT – Lipid-Lowering Therapy) a Evropskou lékovou agenturou (EMA) u pacientů léčených standardní LLT s aferézou nebo bez ní. Otevřená studie fáze 3 s eskalací dávky prokázala, že lomitapid v maximálních tolerovaných dávkách (5–60 mg/den) snižuje LDL-C o 50 % po 26 týdnech, pokud je přidán ke standardní léčbě včetně lipidové aferézy u 29 pacientů s HoFH [16]. Rozšířená studie fáze 3, která byla provedena u japonských pacientů s HoFH (n = 8), rovněž prokázala 50% snížení LDL-C po 60 týdnech, a to bez dalších bezpečnostních problémů [17]. Dlouhodobá léčba lomitapidem (rozmezí 2,1–5,7 let) s mediánem dávky 40 mg/den snížila hladinu LDL-C v průměru o 45,5 %, a to u 19 dospělých s HoFH [18]. Za zmínku stojí, že během 246 týdenní léčby dosáhlo 74 % (n = 14) pacientů cílové hodnoty LDL-C 2,6 mmol/l a 58 % (n = 11) pacientů cílové hodnoty 1,8 mmol/l alespoň v jednom případě. Při léčbě lomitapidem není snížení LDL-C závislé na typu mutace HoFH a medián snížení LDL-C činí 63,2 % [19], graf 3.

Účinnost lomitapidu je v řadě případů srovnatelná s lipoproteinovou aferézou. Dlouhodobá účinnost těchto dvou léčebných postupů na snížení LDL-C byla hodnocena srovnáním dvou nezávislých kohort HoFH léčených lomitapidem (Itálie) nebo aferézou (Francie) [20]. Procento subjektů, které dosáhly ročního procentuálního snížení LDL-C při léčbě o > 50 %

Graf 3 | Účinnost lomitapidu není závislá na typu mutace HoFH. Upraveno podle [19]



ARH – autosomálně recesivní (forma familiární) hypercholesterolemie **NS** – nesignifikantní

proLékaře.cz | 22.11.2026

oproti výchozí hodnotě, bylo téměř 3krát vyšší v kohortě léčené lomitapidem než v kohortě léčené aferézou (77,3 % vs 24,1 %; p < 0,001). V literatuře jsou rovněž popsány případy s ukončením léčby aferézou s tímto přípravkem. V různých registrech se uvádí až 40–80% míra ukončení aferézy [21].

Sami máme s léčbou lomitapidem podobné zkušenosti, které uvádíme v následujících kazuistikách 4 pacientů léčených v našem centru (tab).

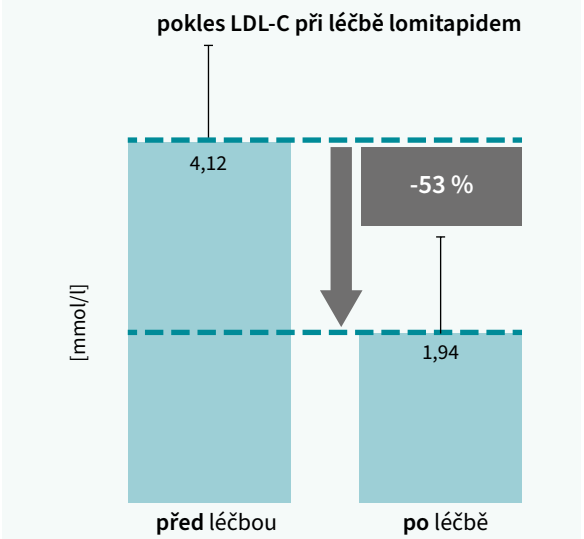
V naší sestavě uvádíme 4 pacienty (3 ženy, 1 muž), průměrného věku 49,5 + 8,8 (medián 47,5) let, léčených kombinovanou hypolipidemickou léčbou (statin, ezetimib, inhibitor PCSK9). Léčba lipoproteinovou aferézou probíhala u těchto pacientů nejméně 5 let, nejdéle 28 let. Maximální zjistitelná hodnota LDL-C před léčbou byla 15,56 + 2,79 mmol/l, při výše uvedené léčbě 4,12 + 1,59 mmol/l. Léčba lomitapidem po dobu 1–2 let vedla u většiny pacientů k významnému snížení hodnot LDL-C a činila průměrně 1,94 + 0,97 mmol/l. Při léčbě lomitapidem v maximálně tolerovatelné dávce, která se pohybovala mezi 5–20 mg denně, došlo tedy k průměrnému snížení LDL-C o 53 % (schéma 1).

Steatóza jater je dobře známým nežádoucím účinkem spojeným s léčbou lomitapidem. Jedná se však o důsledek všech terapií zaměřených na apo-B. K dalším běžně hlášeným nežádoucím účinkům patří zvýšení hladin transaminás a gastrointestinální nežádoucí účinky, jako je nevolnost a průjem, u nichž bylo prokázáno, že jejich závažnost a výskyt se při užívání lomitapidu v průběhu času snižují [18]. Snášenlivost lze snadno zlepšit účinnou úpravou diety (nízkotučná), pacienti by však měli být poučeni o tom, jak zlepšit její dodržování. Limitací byl i v našem souboru výskyt asymptomatické elevace jaterních enzymů, který vynutil intermitentní úpravu a snižování dávky u pacientky č. 3, a střídavou úpravu dávky u pacienta č. 2. Snížení dávky vedlo vždy k postupné úpravě hepatopatií. Jiné nežádoucí účinky jsme nezaznamenali. U dvou pacientů (50 %) jsme dosáhli cílových hodnot LDL-C < 1,4 mmol/l, což nám umožnilo prodloužit interval mezi jednotlivými aferézami a do budoucna budeme zvažovat, zda bude ev. možné tyto pacienty od léčby lipoproteinovou aferézou odpojit.

Inhibitory ANGPTL3

Tři členové rodiny proteinů podobných angiopoetinu (ANGPTL) – ANGPTL3, ANGPTL4 a ANGPTL8 jsou významnými regulátory hladin plazmatických lipoproteinů [22]. Inhibují lipoproteinovou lipázu (LPL), která hraje klíčovou roli v intravaskulární lipolýze triglyceridů. Na základě genetických studií se jako nový cíl objevil ANGPTL3. Jak varianty LOF, tak inaktivace genu *Angptl3* jsou spojeny s významně sníženou hladinou triglyceridů a LDL-C. Bylo rovněž prokázáno, že mutace LOF jsou spojeny s výrazně sníženým rizikem rozvoje ASKVO [23]. Tyto poznatky urychlily vývoj LLT zaměřené na inakti-

Schéma 1 | Vliv léčby lomitapidem v maximálně tolerovatelné dávce na snížení LDL-C



Tab. | Vliv léčby lomitapidem na hladinu LDL-C v kazuistikách 4 pacientů léčených v našem centru

pacient	1	2	3	4
pohlaví	žena	muž	žena	muž
věk (roky)	43	42	52	61
follow-up (roky)	28	24	26	5
LDL-R mutace; exon	c.1474G>A/c.1775G >A E10/E12	c.1775G>A/c.2390-1G>A E12+116	p.Asp354Ala E5	c.1729T>G p.(Trp577Gly)/c.1 414G>T p. (Asp472Tyr)
hypolipidemika	S + E + PCSK9i	S + E + PCSK9i	S + E + PCSK9i	S + E + PCSK9i
LDL-aferéza/roky	+/27	+/20	+/13	+/5
LDL-C před léčbou (mmol/l)	15,55	13,92	13,28	19,5
LDL-C před léčbou lomitapidem (mmol/l)	3,25	5,28	5,63	2,31
LDL-C po léčbě lomitapidem (mmol/l)	1,33	1,84	3,35	1,25
dávka lomitapidu	20 mg	10/20 mg	10 mg 5×/týden	10 mg

proLékaře.cz | 22.11.2026

vaci *ANGPTL3*, a to buď pomocí specifické monoklonální protilátky (evinakumab), antisense oligonucleotidu (ASO) a/nebo siRNA (Small Interfering RNA).

Evinakumab je monoklonální protilátka, která inhibuje *ANGPTL3*, čímž významně snižuje hladinu LDL-C i triglyceridů. Nedávno byl v Evropě a USA schválen pro použití u pacientů s HoFH. Podává se intravenózní infuzí v dávce 15 mg/kg tělesné hmotnosti měsíčně. V randomizované klinické studii ECLIPSE fáze 3 u pacientů s HoFH (n = 65) dokázala léčba evinakumabem snížení LDL-C o 47 % po 24 týdnech bez ohledu na to, zda byli pacienti léčeni aferézou, nebo nikoli [24]. Za zmínku stojí, že snížení bylo podobné u osob s nulovou variantou LDL-R i bez ní, což svědčí o mechanizmu účinku nezávislém na LDL-R. Díky příznivému bezpečnostnímu profilu, dobré snášenlivosti a pozoruhodné odpovědi na snížení LDL-C se zdá, že evinakumab má významný potenciál v budoucí léčbě HoFH.

Dále se testuje několik cílených RNA-terapeutik inhibujících gen *ANGPTL3*. ARO-ANG3, siRNA zaměřená na gen *ANGPTL3*, je v současné době testována v klinické studii fáze 1 se 40 zdravými dobrovolníky a více než 50 subjekty s dyslipidémií (NCT03747224). První výsledky u zdravých dobrovolníků ukázaly, že subkutánně podaný ARO-ANG3 1. a 29. den vede ke snížení hladiny LDL-C o 45–54 % za 4–6 týdnů po druhé injekci [25].

Nedávno byly také oznámeny první výsledky ASO proti *ANGPTL3* u pacientů s hypertriglyceridemií a familiární hypertriglyceridemií (FH) [26]. Na myším modelu nulové varianty HoFH se testuje současná léčba ASO proti *MTP* a *ANGPTL3*. Taková kombinovaná léčba by mohla být slibná při zmírňování akumulace lipidů v játrech v důsledku inhibice *MTP*, které jsme zaznamenali při léčbě lomitapidem.

Lipoproteinová aferéza

Lipoproteinová aferéza, která se používá již více než 45 let, je nejúčinnějším prostředkem ke snížení hladiny LDL-C u pacientů s HoFH [27]. S léčbou lipoproteinovou aferézou máme dlouhodobé zkušenosti také na našem pracovišti [28]. Existuje několik metod aferézy lipidů, ale obecně jsou všechny téměř rovnocenné v selektivním odstraňování cirkulujících aterogenních lipoproteinů obsahujících apoB, včetně lipoproteinu(a) [27]. Aferéza rovněž snižuje zánětlivé markery, oxidační stres a trombogenní faktory a zlepšuje endoteliální funkce [29]. Pravidelná léčba aferézou může účinně a bezpečně navodit regresi xantomů, zpomaluje progresi aterosklerotických lézí a zlepšuje přežití. Ačkoli nebyly provedeny žádné randomizované studie, několik retrospektivních studií prokázalo účinnost lipoproteinové aferézy při snižování hladin LDL-C a snižování výskytu KV-příhod [30]. V závislosti na množství filtrovaného objemu aferéza eliminuje z cirkulace přibližně 60 % LDL-C za jedno sezení. Aferéza je intermitentní terapie, která vede k pilovitému průběhu hladin LDL-C, při němž dochází ke zpětnému nárůstu hladin LDL-C mezi jednotlivými aferézami. Rebound zvýšení LDL-C lze zmírnit zvýšením frekvence procedur a současným užíváním LLT. Aferéza by tedy měla být prováděna často, tj. ideálně jednou týdně. Použití účinných kombinací nových hypolipidemik s lipoproteinovou aferézou umožňuje snížení četnosti aferéz nebo dokonce ukončení léčby aferézou, jak bylo dokumentováno při kombinované léčbě s lomitapidem [31].

Transplantace jater

Transplantace jater je považována za jeden z možných způsobů léčby HoFH, přičemž po transplantaci dochází k dramatickému snížení LDL-C až o 80 % [32]. Byla provedena v relativně malém počtu případů HoFH, někdy v kombinaci s transplantací srdce. Nedávný přehled identifikoval 44 případů transplantace jater pro HoFH po prvním hlášeném případu v roce 1984 [32]. Ve studii 8 dětských pacientů s HoFH ve Spojených státech, kteří podstoupili transplantaci jater, byli 4 z nich sledováni 4–6 let po operaci [33]. Během této doby sledování se u žádného ze 4 pacientů nevyvinulo ASKVO, s výjimkou postižení jedné koronární tepny u jednoho pacienta, a u dvou pacientů, kteří měli původně > 50% stenózu, koronární ateroskleróza regredovala. Naopak stenóza aortální chlopně, další důležitý klinický následek HoFH, u 2 ze 4 pacientů nadále progredovala. Navzdory potenciální kauzální léčbě avšak rizika a komplikace spojené s operací a nutná dlouhodobá imunosupresivní léčba značně omezují tento přístup jako možnost léčby na velmi vzácné případy [32].

Budoucí směry v léčbě HoFH

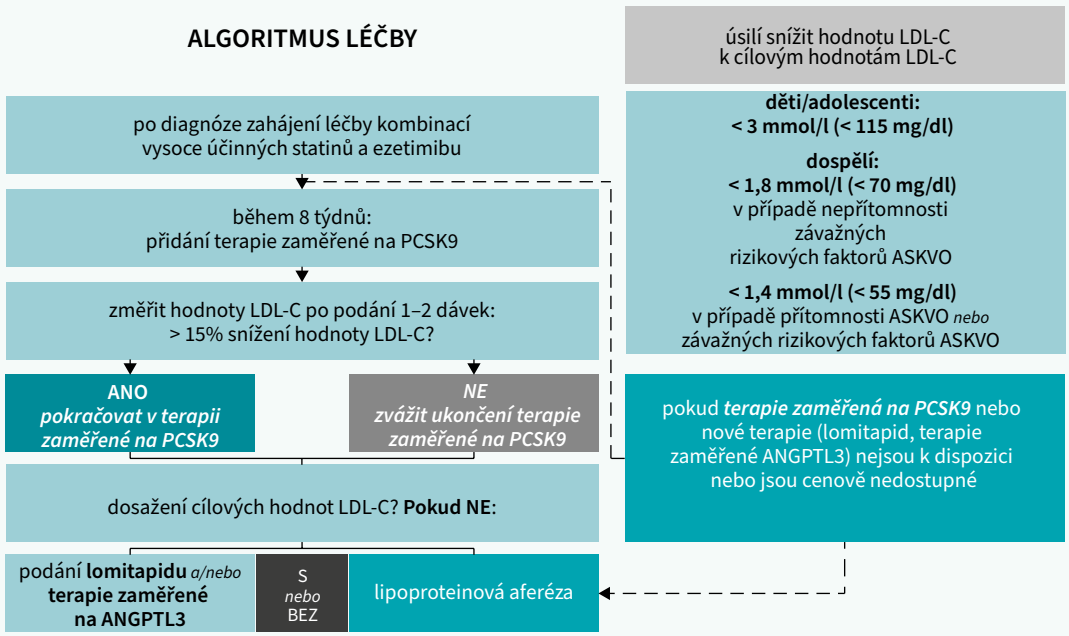
Velký pokrok biotechnologií umožnil rychlý vývoj nových terapeutických možností, které jsou slibné pro dosažení cílových hodnot LDL-C u jedinců s HoFH. Kromě zmíněných monoklonálních protilátek a terapií na bázi RNA se v současné době u HoFH zkoumá přenos, umlčování a editace genů [34]. Nedávno byla dokončena první klinická studie fáze 1/2 přenosu genu LDL-R pomocí AAV u 9 pacientů s HoFH (NCT 02651675). Ke snížení hladiny LDL-C byla úspěšně použita také editace genomu pomocí CRISPR (Clustered regularly interspaced short palindromic repeats) – Cas, a to zacílením na ANGPTL3 u myší s knokautovaným receptorem pro LDL-C, v níž byly k dodání editovaných bází CRISPR použity adenovirové vektory [35]. Lipidové nanočástice však mohou být méně imunogenní než virový vektor. Zvířecí modely využívající lipidové nanočástice k doručení bázových editorů CRISPR modifikujících PCSK9 byly úspěšně dokončeny s 60% snížením hladin LDL-C [36].

Souhrn

Účinná léčba a léčba pacientů s HoFH zůstává i nadále výzvou, ale nové možnosti a nové terapeutické přístupy dávají důvod k optimizmu. Snížení vysoké morbidity a mortality u HoFH je kauzálně spojeno s dosažením cílových hodnot LDL-C. K dosažení těchto cílů vyžadují pacienti s HoFH téměř vždy více terapeutických přístupů, často ve spojení s lipoproteinovou aferézou. Statiny v kombinaci s ezetimibem zůstávají u této

proLékaře.cz | 22.11.2026

Schéma 2 | Algoritmus léčby HoFH. Upraveno podle [37]



populace lékem první volby a je třeba je nasadit v době diagnózy, včetně časného dětství. Protože tato kombinace sama o sobě obvykle nestačí k dosažení adekvátního snížení LDL-C, je třeba přidat další možnosti léčby, aby bylo dosaženo cílových hodnot LDL-C. Vzhledem k tomu, že PCSK9i se u mnoha pacientů s HoFH ukázaly jako účinné a mají dobrý bezpečnostní profil, je rozumné zahájit tuto léčbu jako další možnost, pokud je k dispozici. Po vyhodnocení odpovědi na přidání PCSK9i, pokud hladiny LDL-C zůstávají nad cílovou hodnotou, je třeba prozkoumat další možnosti. Mezi ně patří lipoproteinová aferéza, lomitapid a evinakumab, přičemž rozhodnutí, kterou léčbu nabídnout jako další, závisí na dostupnosti léčby a preferencích pacienta (schéma 2) [37]. Lomitapid je v České republice již etablované hypolipidemikum, se kterým máme také vlastní pozitivní zkušenosti. Evinakumab, inhibitor *ANGPTL3*, který byl nedávno schválen v Evropě a ve Spojených státech, prokázal podstatné snížení LDL-C, které je nezávislé na základní funkci LDL-R, má příznivý bezpečnostní profil a dobrou snášenlivost, což vše předurčuje tento lék k tomu, aby se stal nedílnou součástí léčebného režimu pro pacienty s HoFH, pokud bude dostupný. A konečně, preklinické práce v oblasti přenosu a editace genů nabízejí optimistický a slibný pohled na budoucí možnosti léčby pacientů s HoFH.

Práce byla podporována v rámci programu AZV MZ ČR NU22-01-00151 a Cooperatio, vědní oblasti METD.

Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

Literatura

1. Tromp TR, Hartgers ML, G Kees Hovingh GK et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. Lancet 2022; 399(10326): 719–728. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8>.

2. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CA et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Circulation 2020; 141(22): 1742–1759. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044795>.

3. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. Eur Heart J 2015; 36(9): 560–565. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu058>.

4. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014; 35(32): 2146–2157. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>.

5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38(32): 2459–2472. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.

6. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015; 36(36): 2425–2437. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.

7. Nohara A, Tada H, Ogura M et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb 2021; 28(7): 665–678. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV17050>.

8. MillarJS, Maugeais C, Ikewaki K et al. Complete deficiency of the low-density lipoprotein receptor is associated with increased apolipoprotein B-100 production. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25(3): 560–565. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.ATV.0000155323.18856.a2>.

proLékaře.cz | 22.11.2026

9. Gagné C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe Study Group Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2002; 105(21): 2469–2475. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000018744.58460.62>.

10. Alder M, Bavishi A, Zumpf K et al. A Meta-Analysis Assessing Additional LDL-C Reduction from Addition of a Bile Acid Sequestrant to Statin Therapy. Am J Med 2020; 133(11): 1322–1327. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.056>.

11. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385(9965): 341–350. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61374-X>.

12. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Familial Hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2020; 75(6): 565–574. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.020>.

13. Blom DJ, Mariko Harada-Shiba MH, Paolo Rubba P et al. Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. J Am Coll Cardiol 2020; 76(2): 131–142. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.027>.

14. Hovingh GK, Lepor NE, Kallend D et al. Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. Circulation 2020; 141(22): 1829–1831. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044431>.

15. Hussain MM, Rava P, Walsh M et al. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. Nutr Metab (Lond) 2012; 9(1):14. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1743-7075-9-14A>.

16. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet 2013; 381(9860): 40–46. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0>.

17. Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733–301 Long-Term Extension Study. J Atheroscler Thromb 2019; 26(4): 368–377. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.45708>.

18. Blom DJ, Averna MR, Meagher AW et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Circulation 2017; 136(3): 332–335. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028208>.

19. D'Erasmo L, Steward K, Cefalù AB et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. Eur J Prev Cardiol 2022; 29(5): 832–841. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab229>-

20. D'Erasmo L, Gallo A, Cefalù AB et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross-national retrospective survey. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 381. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01999-8>.

21. Stefanutti C. Lomitapide–a Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Curr Atheroscler Rep 2020; 22(8): 38. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-020-00858-4>.

22. Musunuru K, Pirruccello JP, Do R et al. Exome Sequencing, ANGPTL3 Mutations, and Familial Combined Hypolipidemia. N Engl J Med 2010; 363(23): 2220–2227.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1002926>.

23. Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 377(3): 211–221. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612790>.

24. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med 2020; 383(8): 711–720. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>.

25. Watts GF, Schwabe C, Scott R et al. RNAi inhibition of angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) with ARO-ANG3 mimics the lipid and lipoprotein profile of familial combined hypolipidemia. Eur Heart J 2020: 41(Suppl_2). Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.3331>.

26. Graham MJ, Lee RG, Brandt TA et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of ANGPTL3 Antisense Oligonucleotides. N Engl J Med 2017; 377(3): 222–232. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701329>.

27. Stefanutti C, Thompson GR. Lipoprotein apheresis in the management of familial hypercholesterolaemia: historical perspective and recent advances. Curr Atheroscler Rep 2015; 17(1): 465. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-014-0465-6>.

28. Bláha V, Bláha M, Lánská M et al. Lipoprotein apheresis in the treatment of dyslipidaemia – the Czech Republic experience. Physiol Res 2017; 66(Suppl 1): S91-S100. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933584>.

29. Víšek J, Bláha M, Bláha V et al. Monitoring of up to 15 years effects of lipoprotein apheresis on lipids, biomarkers of inflammation, and soluble endoglin in familial hypercholesterolemia patients. Orphanet J Rare Dis 2021; 16(1): 110. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01749-w>.

30. Thompson GR. Use of apheresis in the age of new therapies for familial hypercholesterolaemia. Curr Opin Lipidol 2021; 32(6): 363–369. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000784>.

31. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D et al. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). J Clin Lipidol 2020; 14(6): 807–817. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2020.08.006>.

32. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y et al. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb 2019; 26(2): 121–127. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.5551/jat.RV17029>.

33. Martinez M, Brodlie S, Griesemer A et al. Effects of Liver Transplantation on Lipids and Cardiovascular Disease in Children With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2016; 118(4): 504–510. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.05.042>.

34. Kayikcioglu M, Tokgozoglu L. Current Treatment Options in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Pharmaceuticals (Basel) 2022; 16(1): 64. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ph16010064>.

35. Chadwick AC, Evitt NH, Lv W et al. Reduced Blood Lipid Levels With In Vivo CRISPR-Cas9 Base Editing of ANGPTL3. Circulation 2018; 137(9): 975–977. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031335>.

36. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. Nature 2021; 593(7859): 429–434. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03534-y>.

37. Cuchel M, J Raal FJ, Hegele RA et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. Eur Heart J 2023; 44(25): 2277–2291. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehad19>.

Praluent®
alirocumab

sanofi