



# **LDL AFEREZ YÖNTEMLERİ**

## **FİLTRASYON VE İMMÜNADSORBSİYON**

**Yük. Hem. Meltem KARADAMAR**

# Lipid Aferezi:

**ApoB-100** içeren lipoproteinleri [LDL ve lipoprotein (a)] uzaklaştıran tüm seçici yöntemleri ifade eder.

Yaygın olarak medikal tedaviye dirençli **ailesel hiperkolesterolemi (AH)** olgularında kullanılmaktadır.



05/11/2016



M. Karadamar



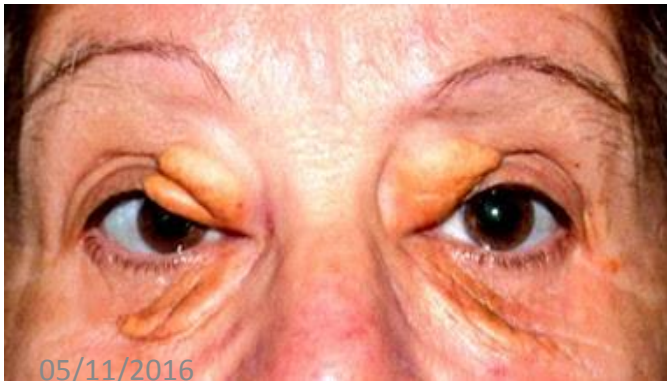
***Ailesel hiperkolesterolemi (AH);*** hızlanmış ateroskleroza ve koroner arter hastalığından (KAH) erken ölüme neden olan, dominant geçişli bir hastalıktır. Hastalarda apolipoprotein B-100 (ApoB-100) reseptör mutasyonu nedeni ile LDL-K metabolize edilemez ve dokularda birikir.

### **Homozigot AH;**

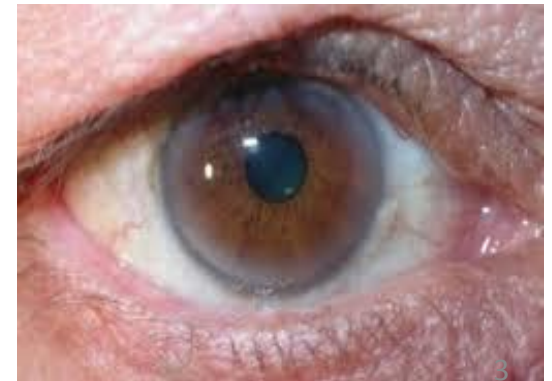
- Kolesterol düzeyi 650-1000 mg/dL
- Ksantomlar 4 yaşında görülür
- KAH nedeni ile ölüm 20'li yaşlarda meydana gelir

### **Heterozigot AH;**

- Kolesterol düzeyi 250-550 mg/dL
- Ksantomlar 20 yaşında görülür
- Ateroskleroz 30'lu yaşlarda meydana gelir



M. Karadamar  
Resim 3. El bileği ve parmak eklemlerinde ksantomlar.



# LDL Aferezinde Amaç;

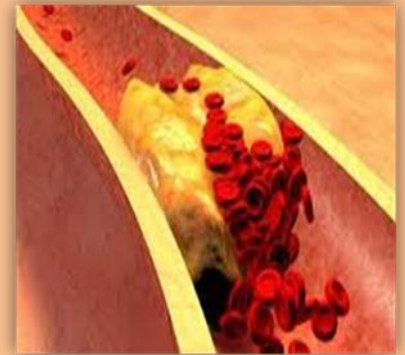
AH olup diyet ve ilaç tedavisi ile LDL-K'de yeterli azaltım sağlanamayan hastalarda, tek seans LDL aferezi ile LDL-K seviyesinde %65-70 azalma sağlanır.

Bu azalma;

1. **Endotelyal fonksiyonlarda düzelme ve kardiyak/periferel dolaşımda iyileşme,**

2. Düzenli programa alınan hastalarda;

- Koroner stenozun durdurulması/azaltılması,
- Koroner arter çapında genişleme,
- Mevcut plaklarda ve plak kalsifikasyonlarında azalma,
- Kardiyak olaylarda anlamlı azalmaya neden olabilir.



# LDL AFEREZİ: NE ZAMAN, KİME?

## *İspanya:*

- Homozigot AH,
- LDL-K >162 mg/dL ve semptomatik KAH olan ya da maksimum doz medikal tedaviye rağmen <%40 azalma sağlanan heterozigot AH

## *Almanya:*

- Homozigot AH,
- Şiddetli hiperkolesterolemisi olup, 1 yıldan fazla uygulanan maksimum diyet ve medikal tedaviye rağmen kolesterol düzeyinde yeterli düşme sağlanamayan hastalar

# LDL AFEREZİ: NE ZAMAN, KİME?

## **HEART-UK:**

- İlaç tedavisi ile <%50 azalma sağlanabilen homozigot AH,
- LDL-K >193 mg/dL ya da maksimum dozda kombine ilaç tedavisi ile <%40 azaltım sağlanabilen, progresif KAH'ı olan heterozigot AH veya diğer şiddetli hiperkolesterolemiler,
- KAH ve şiddetli hiperkolesterolemisi olup Lp (a) >60 mg/dL ve maksimum dozda kombine ilaç tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalar



# LDL AFEREZİ: NE ZAMAN, KİME?

## **FDA:**

- LDL >500 mg/dL olan **homozigot AH**
- LDL ≥300 mg/dL olan ve kardiyovasküler olay öyküsü olmayan **heterozigot AH**
- LDL ≥160 mg/dL olan ve kardiyovasküler olay öyküsü olan **heterozigot AH**

**ASFA-2016 Rehberi / Journal of Clinical Apheresis, 2016, 31(3): 211**

## **FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA**

<b>Incidence:</b> Heterozygotes: 200/100,000/year; Homozygotes: 1/1,000,000/year	<b>Indication</b>	<b>Procedure</b>	<b>Recommendation</b>	<b>Category</b>
	Homozygotes <sup>a</sup>	LDL apheresis	Grade 1A	I
	Heterozygotes	LDL apheresis	Grade 1A	II
	Homozygotes with small blood volume <sup>b</sup>	TPE	Grade 1C	II
<b>No. of reported patients:</b> > 300	<b>RCT</b>	<b>CT</b>	<b>CS</b>	<b>CR</b>
LDL apheresis	6(228)	15(308)	22(401)	NA
TPE	0	1(5)	14(62)	NA

<sup>a</sup>Approved indications vary among countries, see technical notes below. <sup>b</sup>Relative to manufacturers' recommendation for available selective removal devices.

# LDL AFEREZİ: ÜLKEMİZDE?

## AİLEVİ HİPERKOLESTEROLEMİDE AFEREZ ENDİKASYONLARI

Ailevi homozigot hiperkolesterolemide genellikle uygulanması tavsiye edilir. Dislipidemili hastalar aşağıdaki koşullarda lipid aferezi ile tedavi edilebilir. Yine de hastalar bireysel olarak değerlendirilmelidir ve bireyselleştirilmiş tedavi planlarının yapılması önerilir;

Aferez için ilaç ve diyetle dirençli ve cevap vermeyen ailesel hiperkolesterolomi hastası olmalı ve;

- LDL > 500 mg/dl olan homozigot AH hastası veya
- LDL > 300 mg/dl olan; bilinen hiçbir koroner hastalık öyküsü olmayan heterozigot AH hastası
- LDL > 200 mg/dl olan; koroner hastalık öyküsü olan heterozigot AH hastası.

## Lipid Aferez Sıklığı

Lipid Aferezi diyet ve statine ek olarak maksimum doz antihiperlipidemik tedaviyle birlikte uygulanmalıdır. Heterozigotlarda 2-3 haftada bir, homozigotlarda ise her 7-10 gün de bir aferez



# Ulusal Terapötik Aferez Rehberi (Taslak)

AİLESEL HİPERKOLESTEROLEMİ	TPE	DFPP	KFP							LA							Tedaviye süresiz olarak devam edilir ve tarif edildiği gibi zaman-ortalama kolesterol ve LDL düzeyleri düşürülerek korunacak şekilde işlem sıklığı (genelde 1-2 haftada bir) ayarlanır.
ÖNERİLEN AFEREZ YÖNTEMLERİ																	

# LDL AFEREZ YÖNTEMLERİ

## *Seçici Olmayan*

Terapötik Plazma Değişimi

## *Yarı Seçici*

1. Kaskad Filtrasyon/Çift Filtrasyon Plazmaferesi

## *Seçici*

2. Heparin Bağımlı Ekstrakoporeal LDL Presipitasyonu (HELP)?

3. İmmünadsorbsiyon

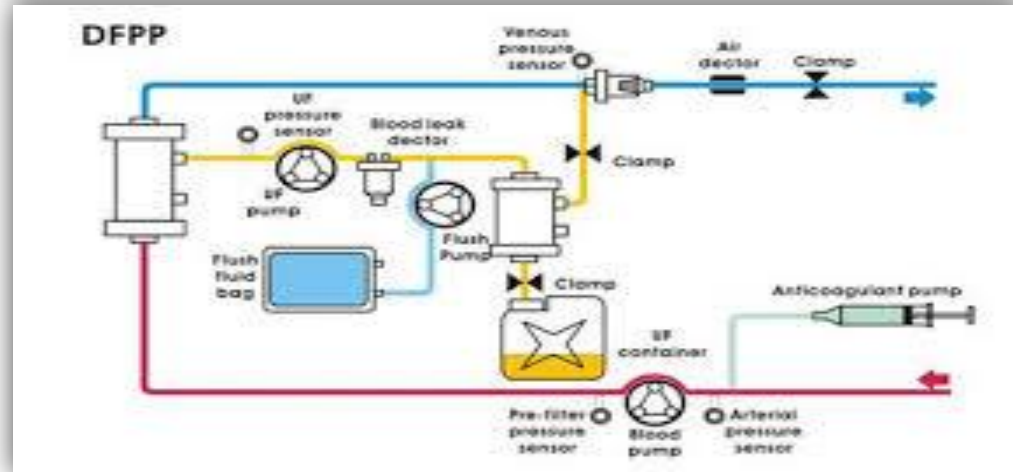
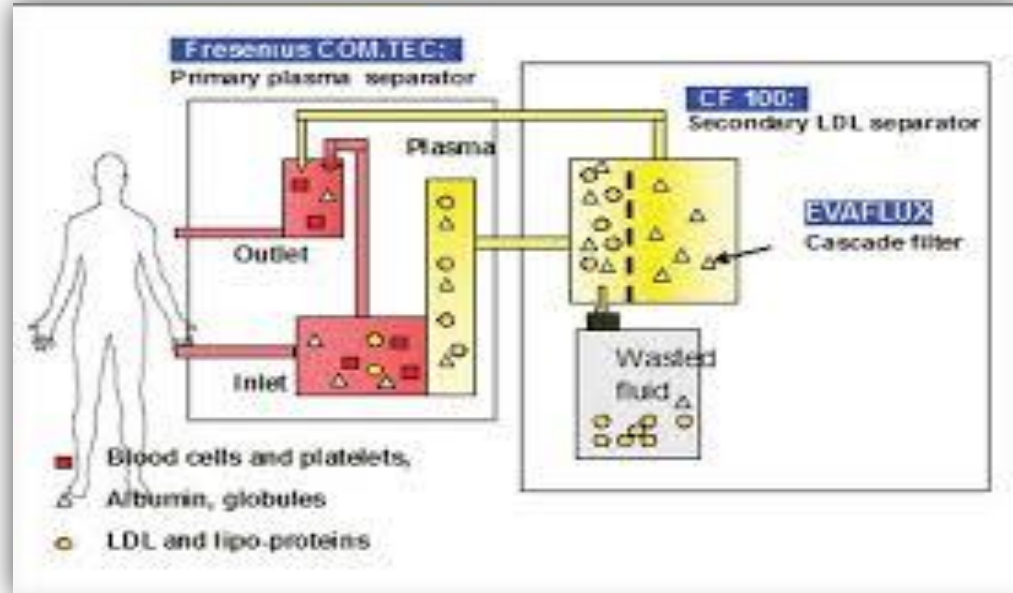
4. Dekstran Sülfat Selüloz Plazma Adsorbsiyonu (DSA-P)

5. Dekstran Sülfat Selüloz Tam Kan Adsorbsiyonu (DSA-WB)

6. Lipoproteinlerin Tam Kandan Direk Adsorbsiyonu (DALI)

# 1. Kaskad/Çift Filtrasyon Plazmaferezi

- **Seperasyon** ya da **filtrasyon** tekniği ile tam kandan ayrılan **plazma**, LDL moleküllerinin uzaklaştırılacağı plazma saflaştırma filtresine yönlendirilir.
- Plazma saflaştırma filtresinin cutoff değeri yaklaşık olarak **bir milyon dalton**dur,
- LDL-K molekül ağırlığı ise **2.300,000 dalton**dur,
- LDL-K uzaklaştırılan plazma şekilli kan hücreleri ile birleşerek hastaya geri verilir.
- Antikoagülasyonda ACD-A, heparin ya da her ikisinin kombinasyonu kullanılabilir.





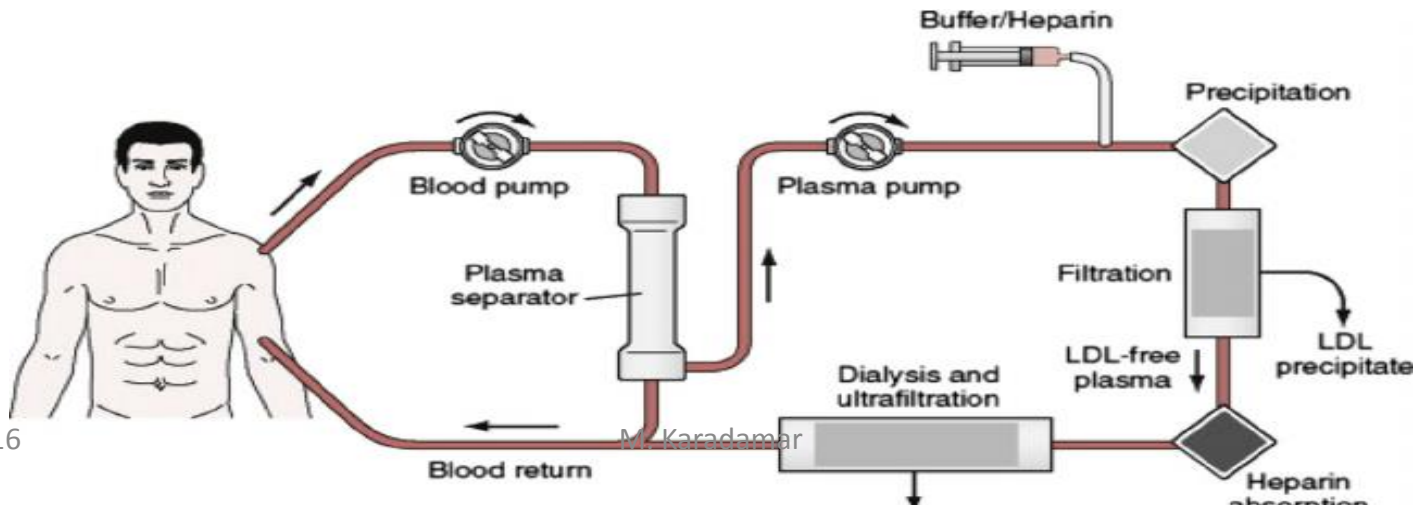
1. Sistem kolay uygulanabilir,
2. Farklı antikoagülasyon alternatifleri sunar
3. 2500-3000 mL plazma işlenerek;
  - Total-K' de **%35-50**,
  - LDL-K'de **%30-45** redüksiyon

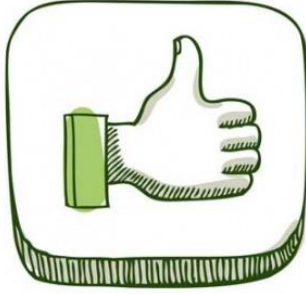


1. Seçici bir yöntem olmaması,
2. Daha düşük molekül ağırlığına sahip olmalarına rağmen;
  - Fibrinojende %50 (MA: 340,000),
  - HDL-K'de %35-50 (MA: 400,000),
  - Ig M'de %35 (MA: 1,000,000) azalma
3. Fibrinojen azalmasına bağlı kanama riski,
4. Damar yolu problemleri (DFPP).

## 2. Heparin Bağımlı Ekstrakoporeal LDL Presipitasyonu (HELP)

- Tam kandan ayrılan **plazmaya** 1:1 oranında 100IU/mL **heparin** içeren asetat tamponu ilave edilir (pH; 5,1),
- Eklenen tampon ve **heparin**, plazmada bulunan LDL-K ve fibrinojen ile birleşerek çökmesine neden olur,
- Plazma içerisindeki çökeltiler polikarbonat filtre, serbest heparin ise adsorber aracılığı ile uzaklaştırılır,
- Eklenen tamponu uzaklaştırmak ve pH'ı düzenlemek için, plazma diyaliz filtresinden geçirilir,
- LDL-K uzaklaştırılan plazma şekilli kan hücreleri ile birleşerek hastaya geri verilir.





1. LDL-K'de %45-67 civarında redüksiyon sağlanır



1. Yöntemin karmaşık ve uygulaması zor olması,
2. LDL-K ile birlikte, önemli oranda **kompleman C3 ve C4, plazminojen, fibrinojen ve faktör VIII'i** de uzaklaştırması,
3. Fibrinojen değerindeki azalmaya (%50) bağlı **kanama riski** nedeni ile işlenecek plazma **3000 mL ile sınırlandırılmıştır.**

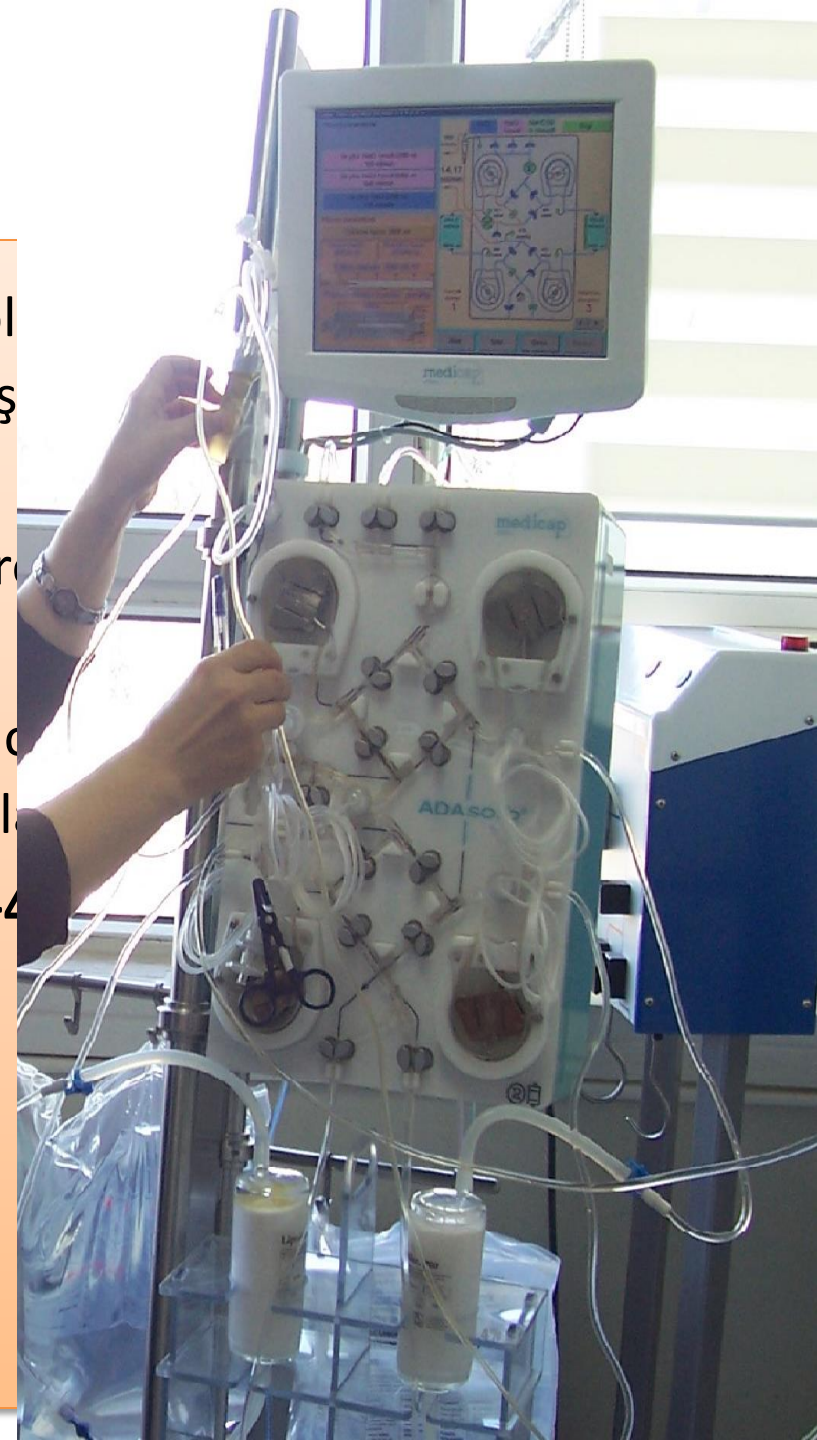
### 3. İmmünadsorbsiyon

- Seperasyon/filtrasyon yöntemi ile tam kandan ayrılan plazma, LDL moleküllerinin uzaklaştırılacağı sefaroze kolonlara sırayla yönlendirilir,
- Sefaroz yapının içerisinde LDL-K'ün **antijen-antikor** bağı ile tutulmasını sağlayacak, koyundan elde edilmiş **ApoB-100** antikorları bulunur,
- Her bir kolondan ort. 600-800 mL plazma geçirildiğinde **3 gr** LDL kolesterol adsorbe edilir.



### 3. İmmünadsorbsiyon

- Bir kolon doygunluğa ulaştığında, sistem pl yönlendirir. Aynı zamanda doygunluğa ulaş yapar,
- LDL-K uzaklaştırılan plazma şekilli kan hücre verilir,
- **Rejenerasyonda**, kolonda bağlanan LDL m pH ayarlamak için çeşitli tampon solüsyonl
- Kolonlar koruma solüsyonu ile yıkanarak +4
- Aynı hastada **40+ seans** işlem yapılabilir,
- Antikoagülasyonda ACD-A kullanılır.
  - Therasorb-LDL (Miltenyi Biotec, Almanya)
  - LDL/Lp(a)–Excorim (Fresenius, Almanya)
  - Lipopak (Pocard, Moscow, Rusya)





1. Selektif
2. Etkatif
  - LDL-K'de %60-70 azalma
3. Rejenerasyon sayesinde işlenen plazma hacmi (3-10 L) arttırılabilir.



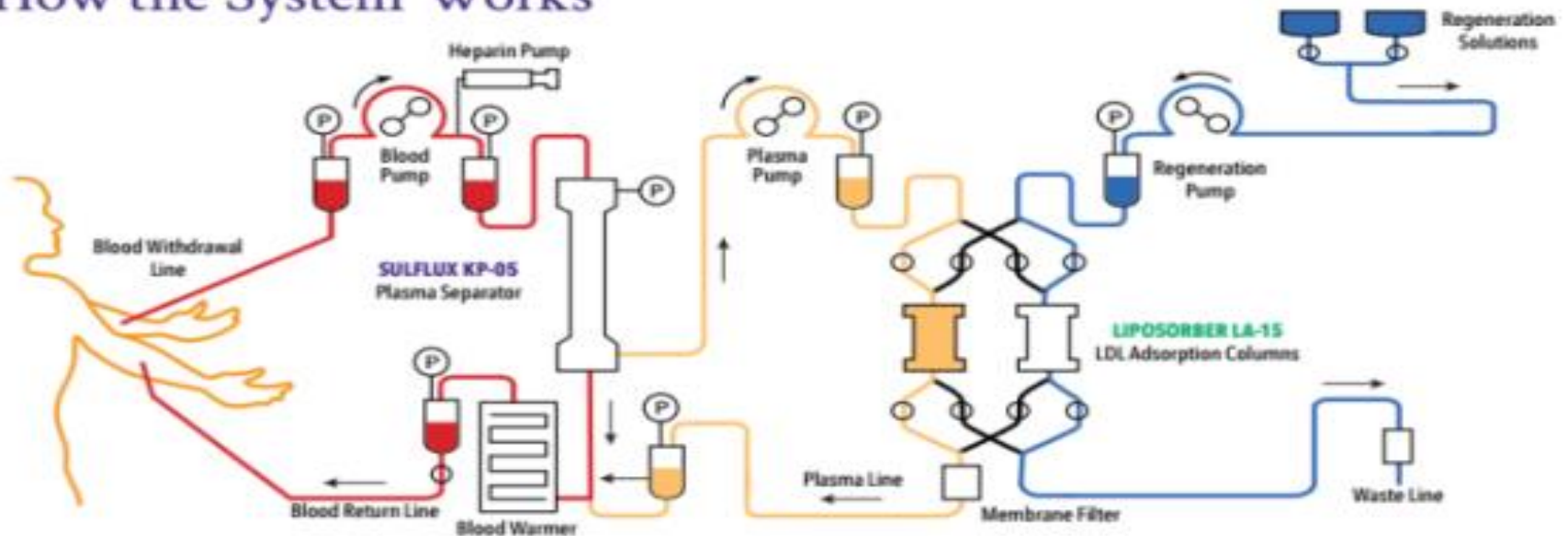
1. Plazmayı tam kandan ayırtırmak için bir separatöre ihtiyaç duyulması,
2. Sistemin karmaşık olması,
3. Maliyeti yüksek,
4. Kolonların uygun koşullarda saklanmaması durumunda sterilitenin bozulma riski

## 4. Dekstran Sülfat Selüloz Plazma Adsorbsiyonu (DSA)

- Tam kandan ayrılan **plazma** LDL-K moleküllerinin uzaklaştırılacağı **dekstran sülfat** içeren kolonlara sırayla yönlendirilir,
- Selüloz boncuklara çapraz bağ ile bağlanan dekstran sülfatın, yüzeyinde apoB taşıyan tüm moleküllere (LDL, VLDL, Lp(a) yüksek afinitesi (**elektrositatik bağ**) vardır,
- Her bir kolondan ort. **500 mL** plazma geçirildiğinde 2,5 gr LDL-K adsorbe edilir,
- Bir kolon doygunluğa ulaştığında, sistem plazmayı diğer kolona yönlendirir ve ilk kolonun rejeneresayonunu başlatır,
- **Rejenerasyonda**, kolonda bağlanan LDL-K moleküllerini uzaklaştırmak ve pH ayarlamak için %4,1 SF ve Ringer solüsyonu kullanılır,
- Antikoagülasyonda heparin kullanılır.

## 4. Dekstran Sülfat Selüloz Plazma Adsorbsiyonu (DSA)

### How the System Works





1. Selektif

2. Efektif

- LDL-K'de % 49-75 azalma

3. Rejenerasyon sayesinde işlenen plazma hacmini arttırılabilir.

**1. Bir seansta 4 L plazma işlenebilir!  
(faktör VIII tutulumu)**

2. Kolonlar tek kullanımlıktır

3. Düşük yan etkiler

4. Bradikinin salınımına bağlı anafoksi, flushing

5. ACE inhibitörü kullanımına dikkat!!



# 5. Dekstran Sülfat Selüloz Tam Kan Adsorbsiyonu

- Liposorber D
- Çalışma prensibi plazma adsorbsiyonu ile aynıdır
- Tek başına ACD-A veya ACD-A+heparin ile antikoagülasyon mümkün
- DL 50/75/100 kolonları mevcut

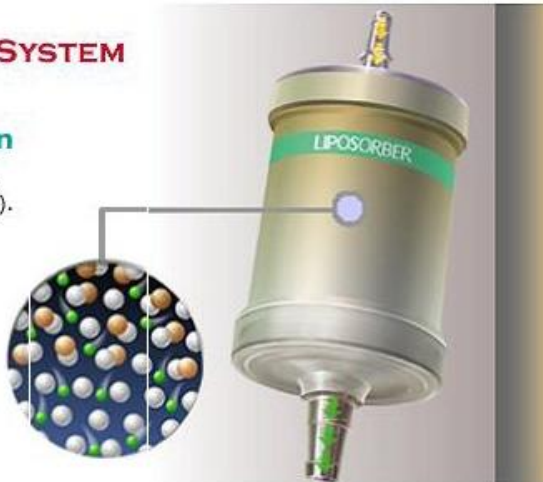


## ABOUT THE LIPOSORBER SYSTEM

### The LIPOSORBER LDL-Adsorption Column

Selectively binds ApoB-containing lipoproteins (LDL, Lp(a) and VLDL). There is minimal effect on HDL or other plasma proteins.

- Dextran sulfate - cellulose bead
- LDL
- Lp(a)
- VLDL (Triglycerides)
- HDL





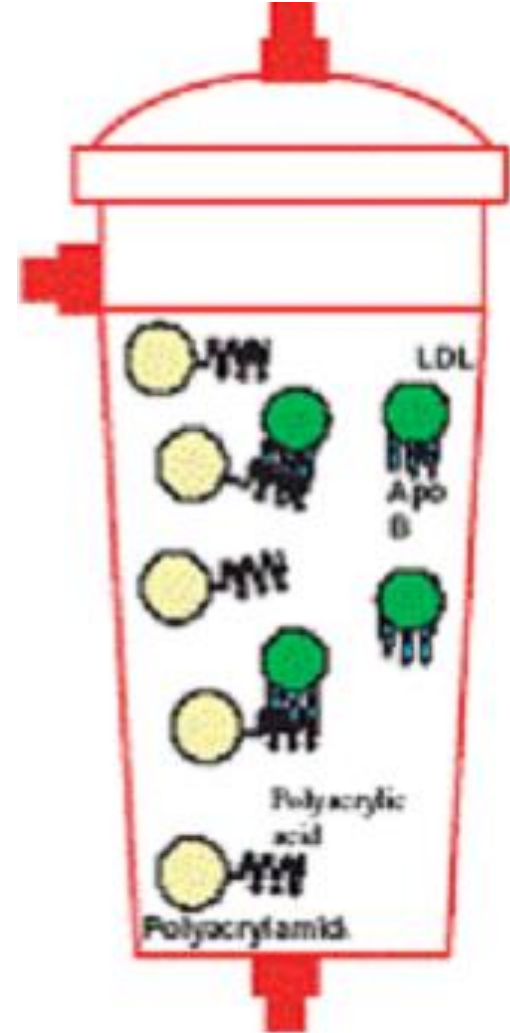
1. Plazma ayrıştırmaya gerek yok
2. Daha kısa işlem süresi,
3. Selektif
4. Efektif
5. Uygulaması kolay

1. Faktör XI ve XII'de azalma, PT/aPTT anormallikleri,
2. Hipokalsemi, hipotansiyon,
3. ACE inhibitörü kullanımına dikkat!!

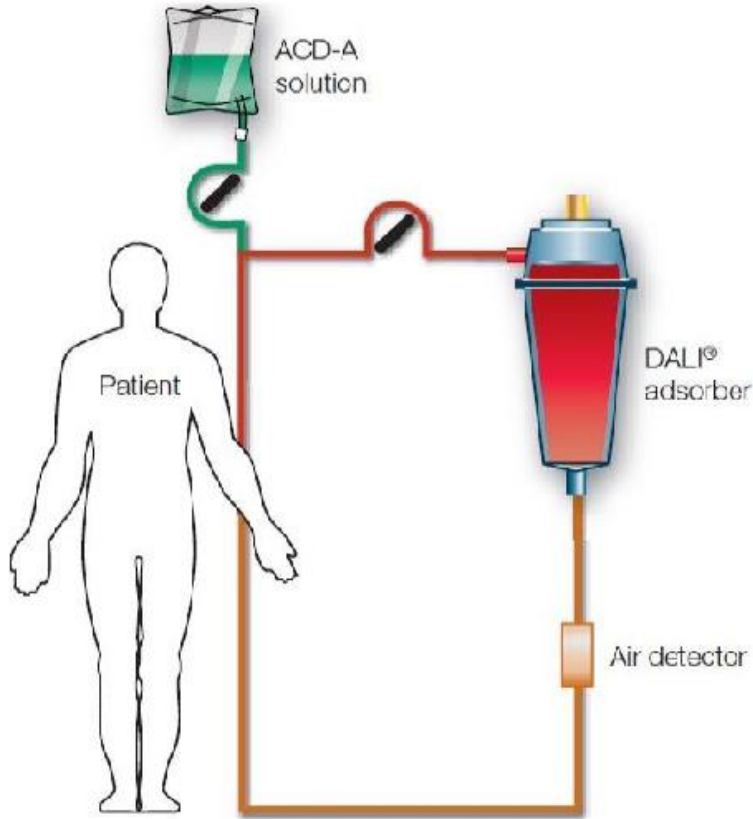


## 6. Lipoproteinlerin Tam Kandan Direk Adsorbsiyonu (DALI)

- ☒ Sitem; **tam kandan** çalışır,
- ☒ Kolon içerisinde bulunan, **negatif yüklü poliakrilat** kaplı poliakrilamit boncuklar, **pozitif yüklü** LDL ve Lp(a) moleküllerini **elektrostatik bağ** oluşturarak tam kandan uzaklaştırır.



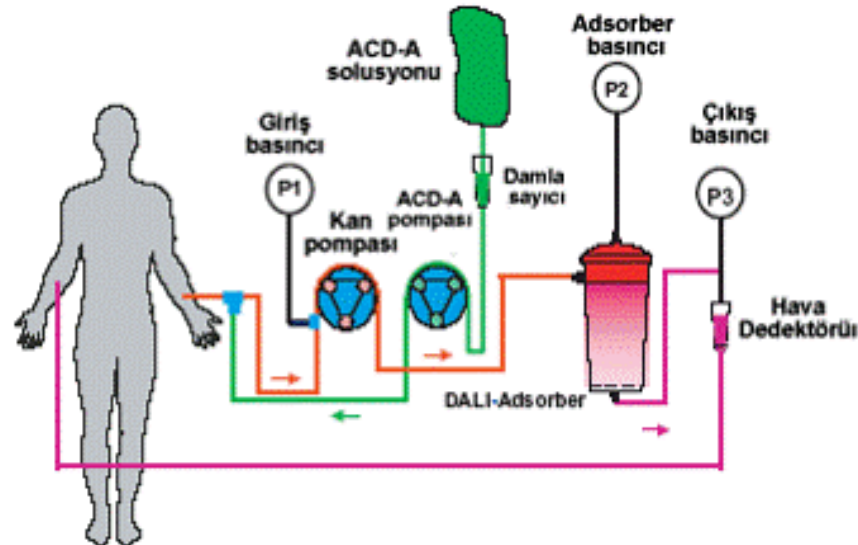
## 6. Lipoproteinlerin Tam Kandan Direk Adsorbsiyonu (DALI)

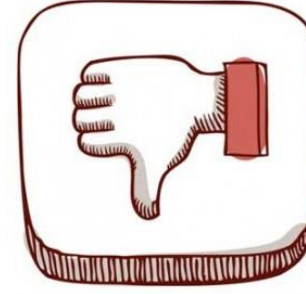


- Aynı elektrostatik etkileşim **kalsiyum ve magnezyum** gibi +2 değerlikli elektrolitlerde de azalmaya neden olur.
- Bunu önlemek için kolon, **elektrolitlerden zengin** solüsyon ile prime edilir.

## 6. Lipoproteinlerin Tam Kandan Direk Adsorbsiyonu (DALI)

- Antikoagölasyonda; işlem başında bolus heparin, işlem sırasında ACD-A kullanılır,
- Hastanın toplam kan hacmine uygun kolonun veya kombinasyonun seçilmesi (500/750/1000 mL), yeterli redüksiyonun elde edilebilmesi için önemlidir.





1. Plazma ayrıştırılmaya gerek yok
2. Selektif
3. Efektif
  - LDL-K'de %53-76 azalma
4. Uygulaması kolay

1. Kolonlar tek kullanımlıktır,
2. Hipokalsemi/Hipomagnezemi riski,
3. Dolaşıma geçen mikropartiküllere bağlı anafilaksi, flushing riski
4. İlk 5-10 seansta yatış ve işlemiden 24 saat önce başlayan premedikasyon gerektirmesi,
5. ACE inhibitörü kullanımına dikkat!!

**Rolf Bambauer,<sup>1</sup> Carolin Bambauer,<sup>2</sup> Boris Lehmann,<sup>3</sup> Reinhard Latza,<sup>3</sup> and Ralf Schiel<sup>4</sup>**

TABLE 3: Effectiveness of the various LDL techniques (reduction in percent of original concentration, (according to [1])).

	Cascade filtration (2,500–3,000 mL plasma) reduction of original concentration (%)	Immunoadsorption (4,000–5,000 mL) (%)	Heparin-induced LDL precipitation (HELP) (2,500–3,000 mL) (%)	LDL-adsorption (dextran sulphate) liposorber (2,500–3,000 mL) (%)	LDL hemoperfusion (DALI) 1.6 blood volume (%)	LDL-hemoperfusion (liposorber D) 1.5 blood volume (%)
Cholesterol	35–50	30	50	45	60	55
LDL	30–45	35	45	35–40	60–75	60–75
HDL	35–50	20	10–20	—	16–29	5–13
Lp(A)	60–70	60	46	60	60–75	60–75
Triglycerides	60	60	60	70	ca 40	ca 66
Fibrinogen	50	10–20	50	30	16	20–40
IgM	35	10–20	—	—	21	14
IgA	55	10–20	—	—	—	—
Factor VIII	—	10–20	10–20	20	—	—
C 3	—	—	50	—	—	—
C 4	—	—	50	—	—	—
Plasminogen	—	—	50	—	—	—

## Lipid apheresis techniques: current status in Germany

Peter Grützmacher · Claudius Kleinert

	Lipid filtration	HELP	DALI	DSA	LA
LDL cholesterol (%)	61–68	55–61	53–76	49–75	62–69
HDL cholesterol (%)	6–17	5–17	05–29	4–17	9–27
Lp(a) (%)	61–74	55–68	28–74	19–70	51–71
Triglycerides (%)	38–56	20–53	29–40	26–60	34–49
Fibrinogen (%)	42–51	51–58	13–16	17–40	15–21
IgG (%)	14	16	15–20	11	25

# ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ DENEYİMİ

İşlem Türleri	KFP	DFPP	IA	DALI	LIPOCOLLECT
İşlenen Plazma Hacmi	1,2 TPH 154 dk.	1 TPH 136 dk.	1,5 TPH 169 dk.	1,5 TKH 142 dk.	1,2 TPH 141 dk.
T. Kol (%)	67	60	66	66	65
LDL-K (%)	72	64	70	71	71
HDL-K (%)	40	42	30	21	33
Lipo (a) (%)	79	54	-	-	68
Apo-B (%)	68	61	68	68	67
Fibrinojen (%)	68,5	61	24	27	33



## Lipid apheresis techniques: current status in Germany

Peter Grüntzmacher · Claudius Kleinert

Yöntem	İşlem Sayısı	Yan Etki Oranı (%)	Sıklık/Az şiddetli Semptomlar	İlişkili Durumlar
HELP	75.061	3,05	Hipotansiyon, anjina, baş ağrısı, bulantı, bitkinlik, vd.	Koagülasyon faktörlerinde azalma
KFP	1708	2	Hipotansiyon, bitkinlik, ödem	Protein kaybı
DALI	12.291	3,85	Hipotansiyon, bulantı/kusma, göğüs ağrısı, flushing	Bradikinin salınımı
DSA	-	0,3-0,9	Hipotansiyon, parestezi, ağrı, bulantı, baş dönmesi	Bradikinin salınımı, Koagülasyon faktörlerinde azalma
IA	2600	<2	Hipotansiyon, bulantı, baş dönmesi	Hayvan kaynaklı antikor ve çoklu kullanıma bağlı riskler

Hastaneye yatış gerektiren, şiddetli yan etki sıklığı: %0,1-1 arasında. Alerjik reaksiyon; %0,25, ateş; %0,2, hemoliz; %0,05, dispne; %0,1, şok; %0,2, aritmi; %0,04

**Çukurova Üniversitesi, Balcalı Hastanesi Hemaferaz, Kök Hücre ve Kriyoprezervasyon Ünitesi LDL- Aferezi Komplikasyon Türleri**

<b>Semptom</b>	<b>KFP (n=128)</b>	<b>DFPP (n=42)</b>	<b>IA (n=92)</b>	<b>DALI (n=313)</b>	<b>LIPOCOLLECT (n=122)</b>
<b>Anksiyete</b>	-	-	1	0,6	0,8
<b>Dispne</b>	0,8	-	1	0,6	-
<b>Bulantı</b>	-	-	1	0,95	0,8
<b>Hipotansiyon</b>	3,1	-	1	1,9	3,2
<b>Karın ağrısı</b>	-	-	1	0,95	-
<b>Çarpıntı</b>	-	-	1	1,9	-
<b>Ateş</b>	-	-	1		0,8
<b>Ürtiker</b>	-	-	-	0,3	-
<b>Anaflaksi</b>	-	-	-	0,3	-
<b>Parestezi</b>	-	2,4	-	-	-
<b>TOPLAM</b>	<b>%3,9</b>	<b>%2,4</b>	<b>%7</b>	<b>%7,5</b>	<b>%5,6</b>



