proLékaře.cz | 16.7.2025

Aktualizace 2023 konsenzu Evropské společnosti pro aterosklerózu o homozygotní familiární hypercholesterolemii: nová léčba a klinická doporučení

2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance

Tomáš Freiberger, Michal Vrablík, Vladimír Bláha, Renata Cífková, David Karásek, Pavel Kraml, Jan Piťha, Hana Rosolová, Vladimír Soška, Tomáš Štulc, Lukáš Zlatohlávek (za Výbor ČSAT) a Jana Mašková

✉ **prof. MUDr. Tomáš Freiberger, Ph.D.** | tomas.freiberger@ceitec.muni.cz | www.med.muni.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 18. 9. 2023

Preambule

V květnu 2023 byla v European Heart Journal publikována letošní aktualizace konsenzu expertů o homozygotní familiární hypercholesterolemii [Cuchel M 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]. Výbor České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) zpracoval následující souhrn nejdůležitějších informací, nicméně tento souhrn v českém jazyce nenahrazuje publikované doporučení a zájemcům o detailní znění doporučujeme k prostudování původní kompletní text. Číslování referencí v tomto souhrnu odpovídá původní publikaci.

Úvod

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH) je vzácné autosomální semidominantní onemocnění postihující stejně ženy i muže, pro které je charakteristická velmi významně zvýšená hladina cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C), což se projevuje urychleným rozvojem aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO) a často vede k předčasnému úmrtí. V péči o pacienty s HoFH bývá nejzávažnějším problémem to, že diagnóza je stanovena jen u malé části pacientů, a nedostatečná léčba. Podle posledních odhadů trpí HoFH na celém světě přibližně 30 000 osob [10,11], avšak onemocnění bylo diagnostikováno pouze u < 5 %. Nadějí jsou již zavedené i nové terapie, ačkoliv nerovný přístup k léčbě v zemích s nižším příjmem nedostatečnou léčbu ještě více zvýraznil [12].

Tento dokument z roku 2023 aktualizuje klinické doporučené postupy pro HoFH, vysvětluje genetickou komplexnost HoFH a poskytuje pragmatická doporučení pro řešení nerovnosti v péči o HoFH ve světě (box 1). Zásadní jsou aktualizovaná kritéria pro klinickou diagnózu HoFH a doporučení pro prioritizaci fenotypových znaků před genotypovými. Hladina LDL-C > 10 mmol/l svědčí pro možnou HoFH a vyžaduje další vyšetření. Toto doporučení také zahrnuje diskusi o nejnovějších poznatcích a doporučení pro praxi ohledně interpretace výsledků genetického testování a poradenství při plánování rodičovství a těhotenství. Terapeutická rozvaha se řídí hladinou LDL-C. Klíčová je kombinace terapií, které snižují LDL-C – farmakologická intervence i lipoproteinová aferéza (LA). Nové účinné terapie (tj. inhibitory proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9, následované evinakumabem a/nebo lomitapidem) mají potenciál dosažení cílových hodnot LDL-C nebo snížení potřeby LA. Pro celosvětové zlepšení péče o pacienty s HoFH panel doporučuje vytvoření národních screeningových programů, vzdě-

Box 1 | Co je nového v tomto konsenzu EAS?

- aktualizovaná diagnostická kritéria
- nové poznatky o genetice HoFH
- aktualizované doporučené postupy strategií časné identifikace
- aktualizované doporučené postupy kardiologického vyšetření srdce v době diagnózy a při dalších kontrolách
- aktualizace léčebného algoritmu o nově zavedené způsoby terapie
- aktualizace doporučených postupů pro plánované rodičovství pro ženy s HoFH a partnery s HeFH

HeFH – Heterozygotní familiární hypercholesterolemie

proLékaře.cz | 16.7.2025

lávání pro zvýšení povědomí a doporučené postupy, které zohledňují místní podmínky včetně přístupu na specializovaná pracoviště, dostupnost terapie a způsob hrazení péče.

Diagnóza homozygotní familiární hypercholesterolemie

Klinická kritéria

Hladina LDL-C v plazmě je kritickým ukazatelem klinické diagnózy HoFH, ačkoliv vzhledem ke komplexnosti genetického podkladu HoFH (viz níže), variabilitě hodnot LDL-C a klinického fenotypu nikoliv jediným faktorem, který určuje diagnózu. Protože v několika kohortách pacientů s geneticky potvrzenou HoFH byli popsáni pacienti s hodnotou LDL-C < 13 mmol/l, což je hodnota dosud považovaná za rozhodnou pro stanovení klinické diagnózy HoFH [12–14], rozhodl se panel tuto hodnotu snížit.

Klíčové doporučení

Hladina LDL-C bez léčby >10 mmol/l může svědčit pro HoFH a vyžaduje další vyšetření.

Vyšetření pacientů se suspektní HoFH při hladině LDL-C bez léčby > 10 mmol/l zahrnuje vyhodnocení podrobné osobní a rodinné anamnézy a/nebo genetické testování (box 2). Hraniční hodnoty LDL-C během léčby definované dříve (> 8 mmol/l) jsou již díky možnosti kombinovat více hypolipidemik současně pravděpodobně obsolentní.

Box 2 | Aktualizovaná diagnostická kritéria homozygotní familiární hypercholesterolemie

genetická heterogenita

- kritéria LDL-C:
  - hodnota LDL-C bez léčby >10 mmol/l může svědčit pro HoFH, pro potvrzení diagnózy jsou nutná další vyšetření
- další kritéria:
  - kožní nebo šlachové xantomy dříve než v 10 letech a/nebo
  - zvýšená hladina LDL-C bez léčby konzistentní s heterozygotní FH u obou rodičů*

*U digenních forem může mít jeden z rodičů normální hodnoty LDL-C a druhý hodnoty LDL-C konzistentní s HoFH.

genetická kritéria

- geneticky potvrzené bialelické patogenní/pravděpodobně patogenní varianty na různých chromozomech v genech *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, nebo *LDLRAP1* nebo ≥ 2 tyto varianty v různých lokusech (box 3)

ABCG5, ABCG8 – geny kódující ATP-binding cassette subfamily G 5 a 8
APOB – gen kódující apolipoprotein B-100 ***LDLR*** – gen kódující low-density lipoprotein receptor ***LDLRAP1*** – gen kódující low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1 ***LIPA*** – gen kódující lysosomal acid lipase
PCSK9 – gen kódující proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Před určením diagnózy HoFH je nutné vyloučit další poruchy spojené s vysokou hladinou LDL-C (schéma 1A) jako je sitosterolemie způsobená bialelickými vzácnými patogenními variantami genů *ABCG5* a/nebo *ABCG8* (nebo po jedné variantě v každém z genů), která dobře reaguje na dietní omezení, ezetimib a/nebo pryskyřice [15–17], nebo deficience lyzosomální kyselé lipázy (tj. porucha ukládání esterů cholesterolu) způsobená bialelickými vzácnými patogenními variantami genu *LIPA*, pro kterou je k dispozici enzymová substituční léčba [18]. Xantomy připomínající HoFH mají pacienti s cerebrotendinózní xantomatózou, kterou však doprovázejí normální nebo jen mírně zvýšené hladiny cholesterolu a další příznaky neurologické, kognitivní a oční [19,20].

Genetická kritéria a interpretace výsledků genetického testování

Pojem HoFH pochází z éry před zavedením metod vyšetření genomu, kdy lékaři a vědci vycházeli z jednoduchého scénáře, v němž stejná patogenní varianta byla u pacienta přítomna na obou alelách daného genu. FH způsobují patogenní varianty zejména ve 3 genech: *LDLR* (varianty poškozující funkci proteinu), *APOB* (varianty poškozující vazbu na receptor) a *PCSK9* (varianty posilující funkci proteinu), které vysvětlují 85–90 % (*LDLR*), 5–10 % (*APOB*), resp. 1–3 % (*PCSK9*) všech případů semidominantní FH [21]. Později byla popsána vzácná autosomálně recesivní forma FH (ARH), přítomná u < 1 % případů způsobená bialelickou ztrátou funkce *LDLRAP1* (zkratky viz box 2), při níž jsou heterozygoti přenašeči s normální hladinou LDL-C [22].

U FH jako autosomálně semidominantní poruchy [23] mají jedinci s jednou kopií patogenní varianty DNA, tj. s monoalelickou nebo heterozygotní FH (HeFH), abnormální biochemický fenotyp, někdy doprovázený typickými klinickými projevy. Jedinci s bialelickými patogenními variantami zděděnými od každého z rodičů, každou na jiném chromosomu, tj. s genotypovou HoFH, mají mnohem extrémnější odchylku hladiny LDL-C a mnohem závažnější klinické projevy již v mladším věku. Monoalelické a bialelické formy, tj. HeFH a HoFH, mají prevalenci přibližně1 z 250–300 [10,11], respektive přibližně 1 z 250 000–360 000 [24].

Většina pacientů má 2 různé patogenní varianty buď ve stejném genu (monogenní forma), nebo ve 2 různých genech (digenní forma). Kombinace (popsané v tab. 1) zahrnují bialelické varianty (identické nebo různé) v jednom genu (monogenní dědičnost) i různé bialelické varianty ve 2 různých genech (digenní dědičnost). Označení „složený heterozygot“ nebo „dvojitě heterozygotní“ forma HoFH jsou však matoucí, a proto byly zavedeny nové termíny. Při vědomí genetické komplexnosti, jak ji hlásí genetické diagnostické laboratoře, nastupuje přesnější genetická terminologie, která nahrazuje tradiční pojmy jako „jednoduchý“ nebo „pravý homozygot“, právě termíny „složený heterozygot“ a „dvojitý heterozygot“ (box 3, tab. 1). „Fenotypová HoFH“ zůstává užitečnou klinickou zkratkou při absenci genetické diagnózy.

proLékaře.cz | 16.7.2025

Schéma 1 | Algoritmus identifikace a léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie

Schéma 1A | IDENTIFIKACE fenotypové homozygotní familiární hypercholesterolemie, pokud je klinicky suspektní a genetická data nejsou k dispozici

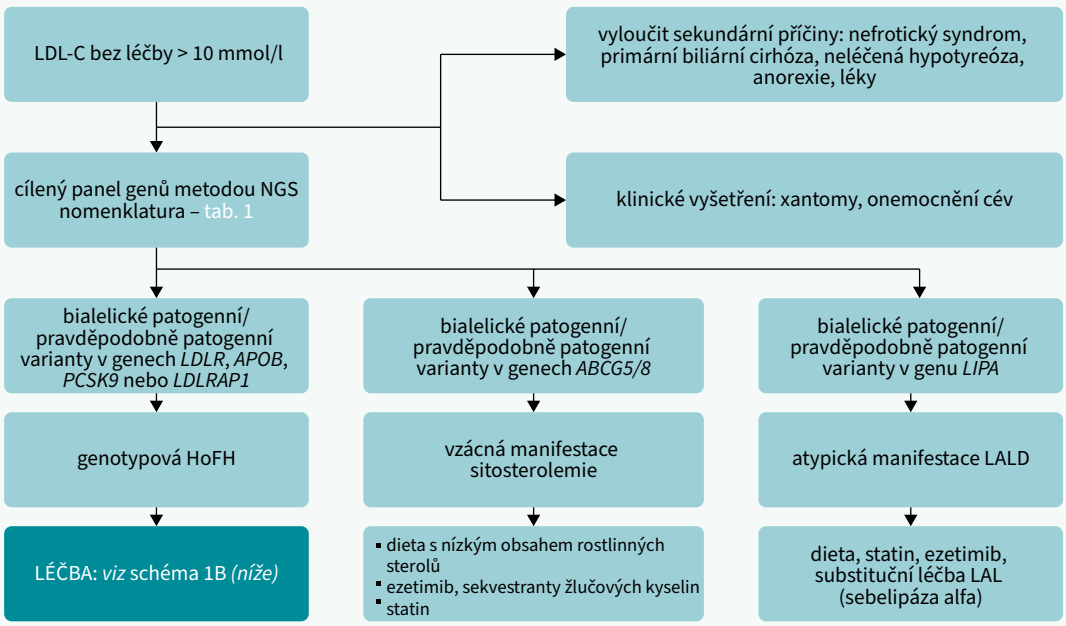
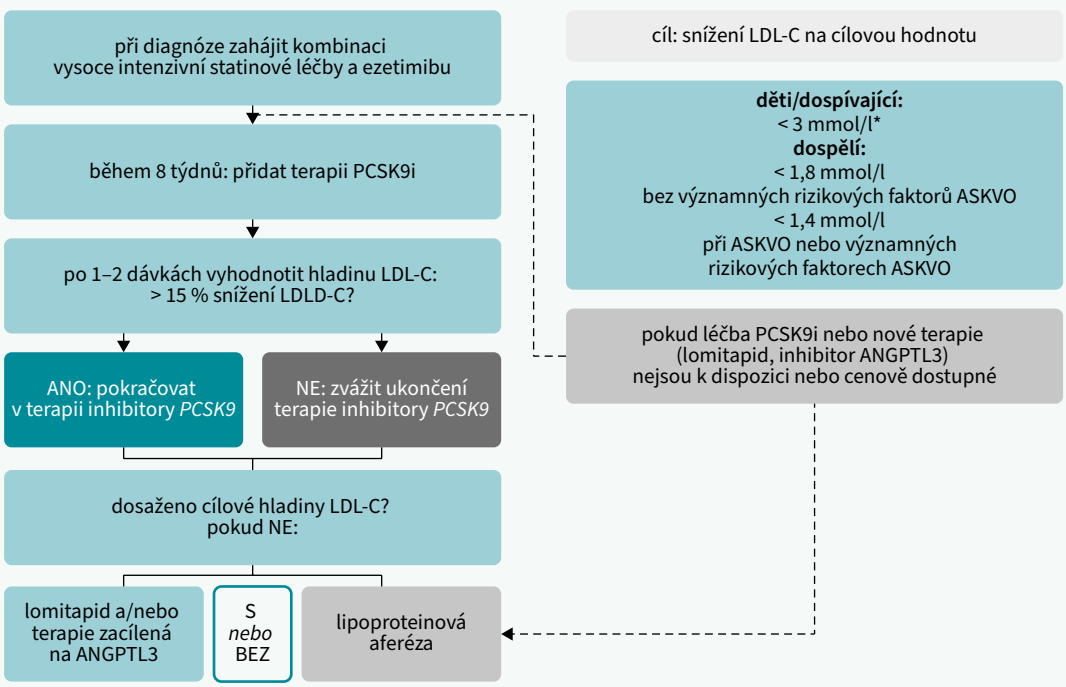


Schéma 1B | LÉČBA homozygotní familiární hypercholesterolemie (bialelické)



*možné nižší cílové hladiny podle výsledků zobrazovacích vyšetření
Transplantace jater může mít význam u pacientů se závažnou HoFH refrakterní k výše uvedeným možnostem léčby, nebo jestliže tyto možnosti nejsou k dispozici nebo cenově dostupné

ANGPTL3 – angiopoietin-like 3 **ASKVO** – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění **LALD** – deficience lyzosomální kyselé lipázy **LDL-C** – LDL-cholesterol **NGS** – sekvenování nové generace **PCSK9** – proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9

proLékaře.cz | 16.7.2025

Ve výsledcích genetického testování se varianty popisují jako benigní/pravděpodobně benigní, varianty s nejistým nebo neznámým významem (VUS), nebo patogenní/pravděpodobně patogenní [26]. Přiřazení patogenicity variantám DNA je výzvou pro současné genetiky. Při sdělování potvrzené genetické diagnózy pacientům doporučujeme zohlednit pouze varianty označené jako „patogenní/pravděpodobné patogenní“ podle kritérií American College of Medical Genetics

Tab. 1 | Moderní genetická nomenklatura klinického fenotypu homozygotní familiární hypercholesterolemie

tradiční klinická terminologie	precizní nomenklatura založená na genetice	komentáře
homozygotní familiární hypercholesterolemie (HoFH): termín zastřešující spektrum genetických diagnóz	1. bialelická semidominantní hypercholesterolemie: monogenní (defekt jednoho genu)	semidominantní znamená, že monoaleličtí (tj. heterozygotní) příbuzní mají méně závažný fenotyp
	a. definovaná příčinnými geny:	
	• *LDLR*	• 85–90 % ze všech variant
	• *APOB*	• 5–10 % ze všech variant*
	• *PCSK9*	• 1–3 % ze všech variant
	b. definovaná povahou variant	
	• 2 kopie stejné varianty (stejná varianta na obou alelách)	dříve označovaná jako „pravá“ HoFH
	• 2 různé varianty každá na 1 kopii (alele) 1 genu	dříve označovaná jako „složená heterozygotní“ FH
	2. bialelická semidominantní hypercholesterolemie: digenní (příčinou jsou defekty 2 různých genů)	semidominantní znamená, že monoaleličtí (tj. heterozygotní) příbuzní mají méně závažný fenotyp
	a. definovaná příčinnými geny:	
	• *LDLR* plus *APOB*	• 90–93 % ze všech digenních variant
	• *LDLR* plus *PCSK9*	• 2–5 % ze všech digenních variant
	• *APOB* plus *PCSK9*	• < 2 % ze všech digenních variant
	b. definovaná povahou variant	
	• 2 různé varianty každá na 1 kopii (alele) 2 různých genů	dříve označovaná jako „dvojitě heterozygotní“ FH
	3. bialelická recesivní hypercholesterolemie: defekt 1 genu	heterozygotní rodiče jsou skutečnými nositeli s normálním klinickým a biochemickým fenotypem
	a. definovaná příčinnými geny:	
	• *LDLRAP1*	u všech pacientů s tímto subtypem, < 1 % ze všech případů HoFH
	b. definovaná povahou variant	
	• 2 kopie stejné varianty (stejná varianta na obou alelách)	dříve označovaná jako „pravá“ nebo „jednoduchá“ ARH
	• 2 různé varianty každá na 1 kopii (alele) 1 genu	dříve označovaná jako „složená heterozygotní“ ARH

*V České republice je zastoupení těchto variant vyšší.

Box 3 | Zdroje genetické komplexnosti fenotypu homozygotní FH

genetická heterogenita

LDLR: varianty poškozující funkci proteinu (loss-of-fucntion): > 3000 popsaných, přítomny u 85–90 % případů

APOB: varianty poškozující vazbu na receptor jsou přítomny u 5–10 % případů*

PCSK9: varianty posilující funkci proteinu (gain-of-function) jsou přítomny u 1–3 % případů

LDLRAP1: varianty poškozující funkci proteinu jsou přítomné u < 1 % případů

různé způsoby dědičnosti

semidominantní (geny *LDLR*, *APOB* a *PCSK9*)

(pravá) autosomálně recesivní (gen *LDLRAP1*)

typy variant

obvykle popisované jako „nulové“ varianty *LDLR* (≤ 2 % funkční aktivity)

- varianty v počtu kopií (tj. rozsáhlé inzerce nebo delece genetického materiálu)
- nonsense varianty, v jejichž důsledku dochází ke zkrácení proteinu
- malé inzerce nebo delece, v jejichž důsledku dochází k posunutí čtecího rámce
- změna jednoho nukleotidu, v jejímž důsledku vzniká stop kodon

varianty ovlivňující sestřih mRNA

- několik missense variant (definovaných níže), které jsou prokazatelně „nulové“

obvykle interpretovány jako „defektní“ varianty *LDLR* (> 2–70 % funkční aktivity)

- typicky missense (tj. jednonukleotidová) varianta, která vede k záměně aminokyseliny

zkratky viz box 2 a [21]

*V České republice je zastoupení těchto variant vyšší.

proLékaře.cz | 16.7.2025

and Genomics modifikovaných pro FH [25,26]. VUS diagnózu neurčují, ale v budoucnu může dojít ke změně jejich klasifikace.

Klíčové doporučení

Pouze varianty označené jako „patogenní/pravděpodobně patogenní“ lze podle zavedených kritérií považovat za potvrzenou genetickou diagnózu HoFH.

Varianty *LDLR* jsou často klasifikovány jako „nulové“ (aktivita ≤ 2 %) nebo „defektní“ (aktivita 2–70 %) podle jejich předpokládaného dopadu na funkci receptoru. Nicméně pouze přibližně u přibližně 10 % ze všech variant byla funkce přímo testována; u většiny variant byla odvozena pomocí prediktivních algoritmů, zejména u missense variant [25]. Obecně existuje určitá korelace genotypu s fenotypem, nejextrémnější hodnoty LDL-C a nejvýraznější odpověď na farmakologickou léčbu se ukazují u nulových variant [27], avšak u individuálního pacienta nelze na základě genotypu jeho fenotyp s jistotou předpovědět.

Přínosy genetického testování u HoFH převažují nad jeho omezeními (box 4). Benefity zahrnují zejména jistotu diagnózy, přístup ke vhodné léčbě a zvýšenou komplianci. Genetické testování příležitostně odhalí kauzální varianty v genech, které normálně způsobují non-FH dyslipidemii, jako jsou defekty genů *ABCG5* nebo *ABCG8* u sitosterolemie, která má zcela odlišný způsob léčby, tj. eliminaci sterolů z potravy a podání ezetimibu místo statinů a aferézy (schéma 1A) [18]. Výsledky genetického testování však mohou být chybně pochopeny nebo interpretovány [28]. Výjimečně se u pacientů s fenotypovou HoFH podaří identifikovat pouze 1 patogenní variantu, příčinou mohou být technické důvody, interakce s dosud neobjevenými kauzálními geny nebo polygenní vliv genetického pozadí, ačkoliv u HoFH se polygenní mechanizmus nepovažuje za významný [29]. Pomocí sekvenování nové generace (NGS – Next Generation Sequencing) bylo také identifikováno několik jedinců s fenotypovou HeFH a příslušnou odpovědí na statiny, u kterých byly nalezeny 2 varianty typicky způsobující fenotypovou HoFH [30,31]. V případě rozporů má mít z hlediska léčby fenotypová diagnóza HoFH nebo HeFH prioritu nad výsledky genetického vyšetření. Pacienti a rodiny s výsledky genetického testování, které je obtížné interpretovat, by měli být odesláni na pracoviště klinického genetika nebo specialisty s rozsáhlou zkušeností v oblasti lidské genetiky a lipidologie [32].

Doporučení pro screening: zásady pro časnou identifikaci homozygotní familiární hypercholesterolemie

Časná detekce HoFH je naprosto zásadní, avšak v praxi dochází ke stanovení diagnózy příliš pozdě [32], přičemž nejvýznamnějšími příčinami jsou nízké povědomí o HoFH a nedostatečné zavedení doporučených postupů do praxe. V současnosti se doporučuje screening u dětí ≤ 2 let, pokud jsou v rodinné anamnéze přítomny předčasné ASKVO nebo hypercholesterolemie, a univerzální screening hladiny cholesterolu ve věku 5–11 let [33–35].

V rámci této aktualizace silně doporučujeme (i) screening na HoFH kdykoliv při klinicky suspektním a/nebo předčasném ASKVO; (ii) rozšíření pediatrických postupů o lipidový screening novorozenců, pokud je u obou rodičů známá HeFH nebo hypercholesterolemie bez geneticky potvrzené diagnózy HeFH nebo v regionech se silným efektem zakladatele (founder effect) a (iii) vytvoření národního screeningového programu v zemích, kde dosud chybí.

Pro zkrácení doby do stanovení diagnózy jsou důležité edukační programy především pro zdravotníky, u kterých je pravděpodobný první kontakt s pacienty s HoFH s příznaky, jako jsou např. xantomy [1]. Velmi žádoucí je spolupráce mezi pediatry, lékaři v primární péči, lipidology, kardiology a genetiky. Vhodné je vedení elektronické zdravotní dokumentace a strategie pro označení laboratorních hodnot, které svědčí pro HoFH, s odkazy na doporučené postupy a odborná pracoviště.

Box 4 | Přínosy a omezení genetického testování u HoFH

přínosy
- umožňuje stanovit definitivní diagnózu
- umožňuje objektivní vizualizaci genetické komplexnosti, která je podkladem onemocnění
- umožňuje přístup k náležité současné a přicházející nejnovější terapii a klinickým studiím
- může predikovat (do určité míry) závažnost onemocnění a léčebnou odpověď v populacích nebo kohortách pacientů
- může vyloučit fenotypově podobný stav, který vyžaduje jinou léčbu (např. sitosterolemie)
- vede k zahájení kaskádového screeningu pro vyhledání nových pacientů s HeFH nebo fenotypovou HoFH
- může usnadnit prenatální genetické poradenství
- znalost definitivní genetické příčiny může zlepšit adherenci k optimální léčbě

omezení
- dostupnost a cena
- predikování individuálního fenotypu a klinické odpovědi na základě genotypu není přímočaré
- patogenicita mnoha detekovaných variant DNA nemůže být jednoznačně stanovena
- u některých pacientů s fenotypem HoFH je detekována pouze jedna nebo dokonce žádná patogenní varianta
- někteří pacienti s bialelickými patogenními variantami vykazují fenotyp HeFH a nikoliv HoFH
- lékař musí být opatrný, aby výsledky genetického vyšetření správně interpretoval
- profesionální genetické poradenství před a po testování je žádoucí, avšak obvykle nedostupné

proLékaře.cz | 16.7.2025

V neposlední řadě je nutné HoFH považovat za onemocnění rodiny, a proto by identifikace pacienta s hodnotami LDL-C odpovídajícími fenotypové HoFH měla vést k vyhodnocení lipidů a anamnézy u rodinných příslušníků prostřednictvím „reverzního kaskádového“ testování [39]. Ideálně by postup měl být koordinován a prováděn pracovníky zkušenými v genetickém a rodinném poradenství.

Klíčová doporučení

- Pediatrická doporučení mají zahrnovat screening lipidů u novorozenců, pokud je u obou rodičů známá HeFH nebo hypercholesterolemie.
- Doporučuje se i univerzální pediatrický screening FH, který zlepší detekci HoFH.
- Pro zvýšení povědomí o HoFH jsou pro všechny zdravotníky potřebné edukační programy.

Plán péče

Naprosto zásadní je odeslání pacienta s HoFH na specializované pracoviště, na němž bude zahájena příslušná léčba a reverzní kaskádový screening. První laboratorní vyšetření má být komplexní a má zahrnovat i vyšetření lipoproteinu(a) [Lp(a)], který dále zvyšuje kardiovaskulární riziko [40]. Vliv zvýšené hodnoty Lp(a) na urychlení stenózy aortální chlopně by měl být předmětem dalších studií.

Protože většina pacientů s HoFH je diagnostikována v dětství, hrají pediatři klíčovou roli v plánování léčby, zavedení opatření životního stylu a léčbě dalších rizikových faktorů ASKVO [1]. Kardiologové (pro děti i pro dospělé) jsou integrální součástí multidisciplinárního týmu.

Vzhledem k opožděnému stanovení diagnózy a závažnosti onemocnění panel silně doporučuje vstupní kardiovaskulární zobrazovací vyšetření (box 5). Pro stanovení zátěže vyplývající z onemocnění s velkým důrazem na vysoce rizikové léze v koronárních ostiích doporučujeme echokardiogram a angiografii prováděnou pomocí nízkodávkové výpočetní tomografie (CT – Computed Tomography). Nízkodávková CT je vhodná pro detekci subklinické aterosklerózy koronárních cév a kořene aorty [41] a může pomoci při rozhodování o léčbě, protože valvulární a supravalvulární poruchy aorty progredují i při snížených hodnotách LDL-C. Zobrazovací vyšetření šlach se v rámci běžné péče nedoporučuje.

Léčba a cílové hodnoty LDL-C

Vzhledem k velmi vysokému riziku se u HoFH doporučují stejné cílové hladiny LDL-C jako pro pacienty s vysokým a velmi vysokým rizikem (schéma 1B). U dospělých s HoFH (≥ 18 let) je cílová hladina LDL-C < 1,8 mmol/l a < 1,4 mmol/l při dalších rizikových faktorech ASKVO (zvýšený Lp(a), diabetes mellitus) nebo již vyvinuté ASKVO [42]. U dětí a dospívajících je cílová hladina LDL-C < 3 mmol/l, pokud je léčba zahájena před 18. rokem a zobrazovací vyšetření neprokázalo ASKVO. Upozorňujeme, že cílové hladiny jsou extrapolovány z expertních doporučení, která nebyla testována v klinických studiích, a že dosažení cílové hladiny v reálné praxi je velmi náročné. Podle registru HICC (HoFH International Clinical Collaborators registry) dosáhne cílové hladiny LDL-C < 1,8 mmol/l pouze 12 % dospělých pacientů v zemích s vysokými příjmy [12]. Vyšší četnost dosažení cílových hodnot v budoucnu se však může zlepšit přístupem k novým způsobům terapie.

Terapeutická rozvaha se řídí hladinou LDL-C (tj. fenotypem) a nikoliv přítomností genetické diagnózy (schéma 1B). Zcela zásadní je kombinace hypolipidemických terapií, tedy farmakologických a lipoproteinové aferézy (LA) [43], sou-

Box 5 | Kardiovaskulární zobrazovací metody v péči o pacienty s HoFH

- Polyvaskulární subklinická ateroskleróza může být u HoFH přítomná v oblasti koronárních a femorálních tepen a karotid.
- Plak v karotidách je znakem časné aterosklerózy spíše než zvýšená tloušťka mezi intimou a medií v karotidě. Kvantitativní měření plaku v karotidě trojrozměrným ultrazvukem je spolehlivým ukazatelem progrese onemocnění a odpovědi na léčbu. Magnetická rezonance s vysokým rozlišením (MRI) umožňuje detekovat trombózu a plak bohatý na lipidy v karotidě.
- Pacienti s HoFH by měli podstoupit echokardiografické vyšetření srdce a aorty při vstupním vyšetření a poté jednou ročně. CT-angiografie by měla být provedena nejméně jednou po dosažení 3 let věku, protože umožňuje také rozlišení koronární ostiální stenózy (která může být asymptomatická) a aortální stenózy. Zátěžový elektrokardiogram by se měl provádět až po vyloučení koronární ostiální nebo úzké aortální stenózy.
- Kontrolní CT-angiografie se má provádět podle klinické indikace. Interval kontrol u dětí se odvíjí od stavu onemocnění při vstupním vyšetření rozsahu poklesu LDL-C, rizika radiace a ceny. Radiologická zátěž je menší u nových CT-zobrazovacích protokolů. Časné zobrazovací vyšetření může pomoci identifikovat měkký plak pro zacílení intervence a asymptomatickou aterosklerózu.
- Koronární kalciové skóre má u mladých nižší prediktivní hodnotu, protože extenzivní kalcifikace se v placích dosud nevyvinuly.
- Invazivní koronární angiografie je indikována u pacientů s příznaky, které mohou svědčit o ischemii nebo malfunkci chlopně.
- Rozsah aterosklerózy v aortě lze hodnotit pomocí MRI nebo transoezofageální echokardiografie.
- Pečlivé elektrokardiografické nebo nukleární zátěžové vyšetření je možné využít ke stanovení přítomnosti ischemie. Pro stanovení rizika je možné také využít neinvazivní měření koronární průtokové rezervy pomocí echokardiografie.

proLékaře.cz | 16.7.2025

časně s úpravou životního stylu (dieta a vyvarování se kouření). Léčbu je nutné zahájit co nejdříve, nejlépe v době diagnózy. Tato doporučení se vztahují i na léčbu dětí/dospívajících podle lokálně schválených a dostupných léčiv pro daný věk, s cílem zajistit vysokou adherenci od útlého věku (box 6).

Pacienti by měli zahájit léčbu spíše vysoce intenzivním statinem s ezetimibem, než monoterapií statinem. U většiny pacientů však bude pro dosažení cílové hladiny nutné kombinovat i další způsoby terapie. Během 8 týdnů se zváží terapie inhibitory proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9i), pokud je dostupná. Odpověď na tyto způsoby terapie je závislá na stupni reziduální aktivity LDLR (tab. 2) [44]. Monoklonální protilátky proti PCSK9 (evolokumab nebo alirokumab v dávkách schválených pro HoFH) jsou účinné u mnoha pacientů s HoFH [45–49]. Pokud u pacientů dojde k poklesu LDL-C o dalších > 15 %, je možné v terapii zaměřené na *PCSK9* pokračovat, ale pokud je odpověď menší, měl by lékař zvážit ukončení této terapie. Přestože terapie zaměřená na *PCSK9* průměrně sníží riziko příhod ASKVO přibližně o 30 %, hladina LDL-C zůstává u většiny pacientů nad stanoveným cílem. Mezi další možnosti tak patří terapie nezávislé na funkci LDLR a/nebo LA.

Nové terapie, které jsou nezávislé na funkci receptoru pro LDL

Lomitapid je perorální inhibitor mikrosomálního proteinu transferujícího triglyceridy, který narušuje syntézu lipoproteinů o velmi nízké hustotě – prekurzorů LDL [51]. V běžné praxi vede přidání lomitapidu ke standardní léčbě ke snížení hladiny LDL-C v plazmě přibližně o 60 % [52] a Lp(a) přibližně o15 % po 26 týdnech [53]. Lomitapid je lepší v získání kontroly nad LDL-C než LA [54]. Obavou zůstává steatóza jater – při zobrazovacím vyšetření jater během dlouhodobé léčby v rámci běžné péče i v klinických studiích byl pozorován střední nárůst tuku s normální tuhostí jater [56].

Další možností je zacílení na angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), který moduluje metabolizmus lipidů v lipoproteinech a má pleiotropní funkce. Monoklonální protilátka proti ANGPTL3, evinakumab, byla schválena pro léčbu pacientů s HoFH od 12 let, a to na základě výsledků studie ELIPSE HoFH, ve které evinakumab (15 mg/kg intravenózně jednou za 4 týdny) snížil LDL-C přibližně o 50 % při současném podávání maximální tolerované hypolipidemické léčby s nebo bez LA [57]. Při dlouhodobém sledování (medián 53 týdnů, maximum 132 týdnů) bylo snížení hladiny LDL-C stálé a podobné jako u dospělých a dospívajících (43 %, resp. 52 %) [58,59]. Je důležité zdůraznit, že odpověď na evinakumab nezávisela na genotypu *LDLR* [57].

Data o použití nových léčiv u dětí s HoFH jsou však omezená, a proto panel expertů podporuje urychlení registrace pro malé děti s HoFH, např. evinakumab byl nedávno ve Spojených Státech schválen pro děti ve věku 5–11 let.

Box 6 | Léčebná rozvaha u homozygotní familiární hypercholesterolemie u dětí.
Upraveno podle [50]

- při diagnóze zahájit úpravu životního stylu a zahájit léčbu statiny a ezetimibem
- při LDL-C > 8 mmol/l zvážit lipoproteinovou aferézu
- při LDL-C > 3 mmol/l zvážit nové terapie, pokud jsou k dispozici a cenově dostupné
- pokud není dostupná lipoproteinová aferéza nebo nové terapie, zvážit transplantaci jater

Lipoproteinová aferéza

LA je v kombinaci s další hypolipidemickou léčbou zásadní pro děti i dospělé s HoFH [57], a to zejména v zemích bez přístupu k novým možnostem terapie. Mezi její omezení patří dostupnost, cena a časová náročnost pro pacienta [61]. Léčba má být zahájena co nejdříve, u dětí ideálně ve 3 letech a nejpozději do 8. roku věku podle možnosti zajištění vhodného cévního přístupu. LA se obvykle provádí jednou za 2 týdny, nebo i jednou týdně. Pokud není LA dostupná, je vhodné zvážit výměnu plazmy. Podle dat z registru je LA u dospělých účinná, přináší významné klinické benefity, včetně odstranění klinických příznaků, jako jsou xantomy, a je bez významných rizik [62,63]. Tzv. rebound efekt je pomalejší u HoFH než u HeFH (až 30 dní) s průměrným snížením LDL-C o 55 % a více než 50% snížením Lp(a) [64,65].

Transplantace jater

Transplantace jater je poslední možností pro malou část pacientů s HoFH, zejména malých dětí se závažnou formou s bialelickými nulovými variantami. Nabídnout lze v případech, kdy i přes maximální léčbu dochází (i) k prokázané progresi ischemické choroby srdeční (ICHS) a při hladinách LDL-C >1,8 mmol/l, nebo (ii) při minimální nebo stabilní ICHS, avšak LDL-C >13 mmol/l. Kombinovaná transplantace játra/srdce může být indikována při rychle progredujícím onemocnění nebo při zásadním poškození srdce [2,66]. Podle více popsaných případů dochází k normalizaci hladin LDL-C během několika týdnů po transplantaci, která přetrvává až 28 let [67–70]. O vlivu transplantace na ICHS a stenózu aorty není k dispozici dostatek informací [67,68,74], i když již byly hlášeny případy regrese ICHS [68,71–73]. Přínosy transplantace je však třeba zvážit proti rizikům spočívajícím v komplikacích při zákroku, akutní nebo chronické rejekci darovaných jater a nežádoucích účincích imunosupresiv.

Autoři aktualizovaného konsenzu pro snadnější vyhodnocení výsledků této léčby silně doporučují vytvoření globálního registru pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater.

Nové přístupy v léčbě

Mezi nově vyvíjené přístupy patří inhibice PCSK9 a ANGPTL3 včetně terapie malými interferujícími molekulami RNA (siRNA). Pokroky v biotechnologiích nabízejí v budoucnu přímý trans-

proLékaře.cz | 16.7.2025

fer genů do jater a editování genů [75,76]. Transfer genů prostřednictvím adeno-asociovaných virů (AAV) je slibnou metodou v preklinických modelech HoFH. Nedávno bylo ukončeno první klinické hodnocení fáze 1/2 s transferem genu *LDLR* prostřednictvím AAV, kterého se účastnilo 9 pacientů (NCT02651675) [75]. Další slibnou metodou snížení LDL-C v preklinických modelech byla editace genů *ANGPTL3* [77] a *PCSK9* [78] metodou CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Klinické hodnocení s první léčbou založené na CRISPR – PCSK9 (VERVE-101) probíhá ve Velké Británii a na Novém Zélandu s plánovaným rozšířením ve Spojených Státech [79]. Ačkoliv jsou tyto přístupy velmi slibné, potřebná je velmi pečlivá analýza jejich střednědobé a dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti.

Klíčová doporučení pro léčbu HoFH

- Hypolipidemická léčba má být zahájena v době diagnózy a pro dosažení cílové hodnoty LDL-C je nutné kombinovat více léčiv a/nebo LA.
- Je potřeba urychlit proces registrace nových léčiv pro děti pro co nejčasnější zahájení jejich léčby s cílem snížit jejich kumulativní expozici LDL-C a zlepšit klinický stav.
- Genová terapie a editování genů prostřednictvím CRISPR jsou slibnými metodami, avšak jejich účinnost a bezpečnost musí být vyhodnocena v klinických studiích.
- Pro pacienty s HoFH je potřebná multidisciplinární péče ve specializovaných centrech, která zajistí zobrazovací vyšetření, léčbu i komplexní podporu.

Plánované rodičovství a těhotenství

S pokroky v terapii se z HoFH stává chronické zvládnutelné onemocnění, se kterým se pacienti s vyšší pravděpodobností dožívají dospělosti [27]. Pro předcházení neplánovaného těhotenství je u žen v plodném věku zásadní včasná konzultace ohledně vhodné antikoncepce. Preferovány jsou metody s minimálním rizikem z hlediska ASKVO, ačkoliv je nutné respektovat osobní preference pacientky. Diskuse ohledně plánovaného rodičovství je důležitá pro ženy i muže včetně možnosti testování cholesterolu u partnera/partnerky a genetického poradenství, protože budoucí děti budou mít nevyhnutelně (přinejmenším) HeFH.

Pro ženy s HoFH je důležitý přístup k multidisciplinárnímu týmu a integrované péči před, během a po těhotenství. Před těhotenstvím se doporučují kardiovaskulární vyšetření pro zhodnocení rizika, jako je echokardiografické vyhodnocení tlakového gradientu na aortální chlopni a kořenu a případně koronární CT-angiografie pro vyhodnocení ICHS. Ženy mají být informovány, že v těhotenství se KV-riziko zvyšuje a může být až život ohrožující. Pokud je již přítomná ICHS a/nebo patologie aortální chlopně, je třeba ženu odeslat na vysoce specializované gynekologické pracoviště pro rizikové pacientky. LDL-C se v séru může zvýšit během 2. trimestru a zejména během 3. trimestru až o 25–50 %. Ačkoliv je tento nárůst podobný u žen bez i s FH, absolutní nárůst je mnohem vyšší při FH a zejména HoFH [80]. U každé pacientky je potřebný individuální plán péče od prvního přání počít až po znovuzavedení hypolipidemické léčby.

Léčba během těhotenství a kojení je náročná, protože většina hypolipidemik, donedávna včetně statinů, je kontraindikována. Ačkoliv sekvestranty žlučových kyselin nezvyšují riziko vrozených vad, data ohledně těhotenství jsou vzácná, jejich snášenlivost obtížná a účinnost omezená. Těhotným ženám s HoFH má být proto nabídnuta LA jednou týdně, nebo jednou za 2 týdny [81,82]. Pokud není dostupná, považuje se za bezpečné pokračovat v terapii statiny, nebo znovu zahájit podávání statinů plus dalších hypolipidemik od 2. trimestru [83]. Po nedávném komplexním přehodnocení Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) doporučil změnu v kontraindikacích statinu pro těhotné, protože poměr rizik a přínosů je u žen ve vysokém riziku, jako jsou pacientky s HoFH, příznivý [84]. Znovuzavedení hypolipidemik má být u kojících žen odloženo z důvodu jejich možného vstřebávání do mateřského mléka. Pokud je kojení dlouhé, mají být rizika léčby s matkou znovu diskutována. Heterozygotním rodičům dítěte s HoFH by mělo být před plánováním dalšího dítěte poskytnuto další poradenství a péče.

Klíčová doporučení

- Ženám s HoFH má být poskytnuta integrovaná péče multidisciplinárního týmu, včetně kardiovaskulárních vyšetření před, během a po těhotenství.
- Pro minimalizaci expozice LDL-C má být během těhotenství nabídnuta LA a od 2. trimestru má být znovu zahájeno podávání statinu plus dalších hypolipidemik.

Kvalita života

V nedávné metaanalýze byl prokázán závažný dopad HoFH na celkovou kvalitu života, zejména na obecné zdraví a fyzické a sociální fungování [61]. Kvalita života může záviset na závažnosti onemocnění a způsobu léčby, zejména LA představuje významnou zátěž pro vzdělávání a zaměstnání [61,85,86]. Naopak studie z Nizozemí [87], ve které 90 % pacientů mělo pouze farmakologickou léčbu bez LA, popisuje pouze lehce sníženou kvalitu života oproti národnímu průměru. Přechodná úzkost byla hlášena při konfrontaci s důsledky HoFH, jako je objevení nebo zhoršení ASKVO. Pacientům při zvládání jejich onemocnění pomohlo poradenství ohledně plánovaného rodičovství na specializovaném pracovišti. Tyto závěry podtrhují význam specializovaných komplexních center pro podporu pacientů s HoFH a jejich rodin.

Globální perspektivy

HoFH je v celém světě velkou výzvou z důvodu nedostatečné diagnostiky a léčby. Podle registru HICC k první závažné KV-příhodě dochází ve věku 31 let (medián), přičemž u 4 % pacientů je to ještě před 18. rokem věku [12]. Nedostatečnou léčbu ještě zhoršuje nerovný přístup k ní, podle registru HICC jedinci z méně bohatých zemí měli vyšší hladinu LDL-C během léčby a utrpěli první KV-příhodu přibližně o dekádu dříve než pacienti v zemích s vyššími příjmy (prů-

proLékaře.cz | 16.7.2025

měrný věk 24,5 vs 37 let). Za rozdíly je zodpovědný žádný nebo omezený přístup k novým vysoce účinným hypolipidemikům a genetickému testování pro usnadnění identifikace méně závažných nebo extrémních fenotypů (box 7).

Tyto rozdíly se budou dále zvýrazňovat, pokud bude podávání nových terapií omezeno pouze na bohatší země. Změny ve zdravotní politice na globální a regionální úrovni jsou nezbytně nutné pro poskytnutí účinné léčby všem pacientům s HoFH co nejdříve, což je zásadní pro zlepšení jejich klinického stavu.

Box 7 | Proč potřebujeme globální pohled na HoFH: závěry z registru HICC

- nízké povědomí o HoFH
- HoFH není dostatečně diagnostikována: chybí národní screeningové programy hypercholesterolemie včetně univerzálního (celoplošného) pediatrického screeningu FH a přístup ke genetickému testování je omezený
- chybí systematická diagnostická kritéria (genetika, variabilita hladin LDL-C)
- bariéry v přístupu k terapiím: nové léky nebo lipoproteinová aferéza nejsou dostupné nebo jsou omezeně dostupné z důvodu úhrad
- v určitých oblastech je vhodné zvážit efekt zakladatele

Tab. 2 | Odpověď na statiny, ezetimib, inhibitory proprotein konvertázy subtilizinu/kexinu typu 9 (PCSK9i) je závislá na stupni reziduální aktivity receptoru pro lipoproteiny o nízké hustotě (LDLR), a naopak **odpověď na lomitapid, inhibitory angiopoietin-like proteinu 3 (ANGPLT3i) a lipoproteinovou aferézu** není na funkci LDLR závislá. Upraveno podle [44]

	reziduální funkce receptoru LDL		
	100 %	0%	
statiny	≈50 %	≈25 %	závislost na receptoru LDL
ezetimib	≈20 %	≈20 %	
PCSK9i	≈60 %	≈0 % ≈30 %	
lomitapid	≈40–60 %	≈40–60 %	bez závislosti na receptoru LDL
ANGPLT3i	≈40–60 %	≈40–60 %	
aferéza LDL	≈30–40 %	≈30–40 %	

Klíčová doporučení

- Vytvoření národních screeningových programů přizpůsobených systému zdravotnictví a kultuře dané země, které podpoří všeobecné doporučení pro časnou identifikaci pacientů s HoFH prostřednictvím univerzálního screeningu nebo systematickým kaskádovým screeningem. Pro usnadnění kaskádového screeningu doporučujeme genetické testování, avšak pokud to není možné, nebo při obavách ohledně ochrany osobních údajů, je přijatelný screening založený na zvýšených hodnotách LDL-C.
- Vytvoření edukačních programů pro zlepšení povědomí mezi zdravotníky, již od lékařských fakult, ale i mezi pacienty.
- Vytvoření doporučených postupů péče na úrovni lokální (nemocnice), regionu, vlády, které zohlední místní podmínky a zdroje, včetně přístupu na specializovaná pracoviště a dostupnosti efektivní hypolipidemické terapie, a zohlední také její cenu.

Implementace klinických doporučení

Systematické zavádění doporučených postupů do praxe je pro zlepšení péče o pacienty s HoFH sice náročné, ale nezbytné. V reálné praxi je největším problémem nedostatečný přístup k zobrazovacím vyšetřením a adekvátní kombinované terapeutické strategii (tab. 3). Dosahování cílové hladiny se pravděpodobně zlepší se zavedením nových terapií, nejdůležitější tak bude zvýšení povědomí o HoFH mezi lékaři a zlepšení přístupu k zobrazovacím vyšetřením a léčbě.

Tento konsenzus doporučuje rozmanitý přístup, včetně edukace a školení, vytváření multidisciplinárních týmů, podporu zapojení pacienta do péče, vytváření partnerství mezi vědeckými pracovišti a poskytování dostatečné úhrady za zdravotní úkony [90,91]. Zdravotní politika (podobně jako v Japonsku [92]) by se měla zaměřit na specifické potřeby dané země a zajištění péče o vzácné poruchy s cílem zlepšit a udržet efektivní postupy identifikace pacientů a úhradu moderní léčby. Registry pacientů se sledováním jejich stavu mohou poskytnout důležitou zpětnou vazbu pro použitá opatření. Kvalitní klinické registry mohou také pomoci vytvořit síť spolupracujících center klinické excelence, která mohou rovněž poskytovat doporučení pro plátce [12].

Tab. 3 | Podle výsledků z rozvinutých zemí z registru HICC vedla mnohonásobná léčba k významnému zlepšení snižování hladiny LDL-C. Více než 50 % nových pacientů, kteří užívali 5 hypolipidemických terapií, dosáhlo cílové hladiny LDL-C (definované jako < 2,5 mmol/l v primární prevenci nebo < 1,8 mmol/l v sekundární prevenci). Upraveno podle [12]

	počet hypolipidemických terapií				
	1	2	3	4	5
počet pacientů	114	185	162	37	15
% snížení hladiny LDL-C	30 %	45 %	67 %	74 %	87 %
% s dosažením cílové hladiny LDL-C	2,6 %	8,6 %	16,7 %	18,9 %	53,3 %

proLékaře.cz | 16.7.2025

Literatura

Číselná označení citované literatury odkazují na citace v originální verzi aktualizace konsenzu:

Cuchel M, 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: <https://doi: 10.1093/eurheartj/ehad197>.