

Ailevi hiperkolesterolemi tedavisinde yeni ajanlar: Lomitapide – Mipomersen

New agents in the treatment of familial hypercholesterolemia: Lomitapide vs. Mipomersen

Dr. Meral Kayıkçıoğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Özet– LDL reseptörlerinin genetik yetersizliği sonucu gelişen ailevi hiperkolesterolemi (AH), aşırı yüksek kolesterol düzeyleri ve erken yaşlarda aterosklerozla karakterize bir hastalıktır. Bu olgularda aterosklerotik kardiyovasküler olayları engelleyebilmek için erken yaştan itibaren etkin LDL-kolesterol düşüşü sağlanması gerekmektedir. Ancak başta homozigot hastalar olmak üzere LDL reseptörlerinin işlev bozukluğu nedeniyle statin vb antilipit ajanlarla hedef LDL-kolesterol düzeylerine ulaşmak neredeyse imkansızdır. LDL aferezi, ciddi AH olgularında etkin bir tedavi olmasına rağmen invazif, kronik ve zaman alıcı doğasından dolayı hastaların tedaviye uyumu düşüktür. Üstelik düzenli afereze erken dönemde bile başlansa olguların ¼'ünde ateroskleroz ilerleyebilmektedir. Klinik veriler de bu hastalarda karşılanmamış medikal gereksinimlerden dolayı yeni lipit düşürücü ajanlar gerektiğini desteklemektedir. Bu derlemede homozigot AH hastalarında, Apolipoprotein (Apo) B'yi hedefleyen yeni tedavi stratejileri ele alacaktır. MTTP inhibitörü Lomitapide ve oligonükleotid Mipomersen hakkında bilgi sağlanacaktır. Her iki ajan da Apo B üzerinden etkilediğinden LDL reseptörleri hiç olmayan homozigot hastalarda da işe yarayacağı düşünülmektedir.

Hiperkolesteroleminin aterosklerotik kardiyovasküler (KV) hastalık gelişimindeki rolünü ortaya koyan bilimsel kanıtların başında ailevi hiperkolesterolemi (AH) gelmektedir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörlerinin genetik yetersizliği sonucu gelişen AH, aşırı yüksek kolesterol düzeyleri ve erken aterosklerozla karakterize bir hastalıktır.^[1] AH'de plazma LDL-kolesterol (LDL-K) düzeyleri ne kadar yüksekse, KV hastalık o kadar erken başlamakta ve ciddi seyretmektedir. LDL-K düzeyleri aşırı (>350 mg/dL) yüksek olan homozigot AH (HoAH) hastala-

Summary– Familial hypercholesterolemia (FH) is caused by genetic deficiency of LDL receptors leading to extremely high cholesterol levels and atherosclerosis at early ages. For the prevention of early atherosclerotic cardiovascular events, effective reduction of LDL-cholesterol is necessary from the early ages. However, particularly in homozygous patients, it's almost impossible to achieve target LDL-cholesterol levels with antilipid agents including statin agents, due to the severe LDL receptor dysfunction. LDL apheresis is an effective treatment modality in severe FH patients. However, the invasive, chronic time consuming nature of this treatment decreases the compliance of these patients. Moreover, atherosclerosis progress in 25% of the patients undergoing regular and effective apheresis even though since early ages. Clinical data also indicate that there is still an unmet medical need for new effective treatments for FH patients. This review will address new therapeutic strategies targeting Apolipoprotein (Apo) B including MTTP inhibitor Lomitapide and oligonucleotide Mipomersen. As both agents are targeted against ApoB, they are expected to be effective even in receptor negative homozygous FH patients.

rında ateroskleroz ilk dekattan itibaren gelişmektedir ve etkin bir lipit düşüşü sağlanamadığı takdirde, bu hastalar 20'li en geç 30'lu yaşlarda KV olaylar sonucu ölmektedirler.^[2,3] Heterozigot AH olgularında ise LDL-K düzeyi >180 mg/dl olup, erkeklerde 30-50 yaş döneminde kadınlarda ise 40-60 yaş döneminde KV olaylar gelişmektedir.^[1-3]

Görüldüğü gibi hem heterozigot hem de homozigot olgularda klinik gidişi belirleyen plazma LDL-K düzeyleridir. Bu nedenle de LDL-K düşüşünün sağlanması tedavinin en önemli noktasıdır. Tablo 1'de

halen hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan ilaç ve yöntemler görülmektedir. Statinler de dahil olmak üzere klinik kullanımda olan kolesterol düşürücü ilaçların hepsi, LDL reseptörü (LDL-R) ekspresyonunu artırarak LDL-K düzeylerini düşürürler. AH'de ise esas patoloji, LDL-R'nin sayısal ve /veya işlevsel yetersizliğinin olmasıdır. LDL-R'deki bu sorunun kaynağı ise LDL-R'nin işlevlerini düzenleyen LDL-R, apolipoprotein B (Apo B), pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9 (PCSK9) veya nadiren LDL-R adaptör protein 1 (LDLRAP 1) proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlardır.^[4] Hastaların çoğunluğunda (%80-90) LDL-R mutasyonları söz konusudur. Bu mutasyonların varlığından dolayı, statin vb kolesterol düşürücü ilaçlar, AH olgularında istenilen etkinliği sağlayamazlar. Elde edilen LDL-K düşüşü sınırlı da olsa statin kullanımı, hem heterozigot hem de homozigot olgularda mortaliteyi azaltmaktadır.^[5] Bu ajanların kullanımı ile yaşam beklentisi 30'lu yaşlara uzamıştır, ancak bu yeterli değildir.

Son yıllarda LDL aferezi ve kombinasyon ilaç tedavileri ile de AH hastalarında sağlanan LDL-K düşüşüne bağlı anlamlı mortalite ve morbidite azalmaları bildirilmektedir. Özellikle LDL-aferezi tedavisi, başta HoAH olmak üzere bu hastalardaki halen en etkin tedavi seçeneği olarak uygulanmaktadır.^[6-8] LDL aferezi, aterojenik Apo B içeren lipoproteinlerin mekanik olarak dolaşımdan temizlenmesi temeline dayanan bir tedavi yöntemidir. 1970'lerden beri uygulanan bu yöntemde yeni teknolojik gelişmelerle kanın daha etkin ve güvenilir bir şekilde LDL-K'dan arındırılması sağlanmaktadır. Ancak, bu tedavinin HoAH'de erken mortaliteyi önleyebilmesi için çok erken yaş-

larda, kılavuzların önerisine göre 6-7 yaş döneminde başlanması gerekmektedir.^[6,7] Daha ileri yaşlarda başlanan aferez tedavisi ile ksantomalarda gerileme vb bildirilse de aort darlığına bağlı KV morbidite ve mortalite önlenmemektedir.^[2,3] Düzenli lipit

aferezi giren hastaların da %25'inde KV hastalıkta ilerleme veya yeniden gelişme bildirilmektedir.^[9] Üstelik bu durum, bazal kolesterol değerlerine göre aferez ile %45-60 azalma sağlanmasına rağmen görülmektedir. Bu durum, aferezle sağlanan lipit düşüşünün süregelen olmaması ile açıklanmıştır.^[2,3] Aferez tedavisi ile seans çıkışı düşen LDL-K düzeyleri, işlem sonrası hızla yükselmeye başlamakta ve hastadan hastaya değişmekle birlikte birkaç gün içinde eski düzeyine dönmektedir. Norveçli HoAH'li hastaları kapsayan bir izlem çalışması da tolere edilebilen en yüksek dozlarda statin, ezetimib ve haftada bir aferez tedavisi alan hastaların LDL-K seviyelerinin hiçbir zaman hedef seviyelere ulaşmadığını ve KV bulgularının artarak devam ettiğini göstermiştir.^[10] Üstelik LDL aferezi, pahalı, zor ulaşılabilir, zaman alıcı ve invaziv bir yöntemdir. Afereze uyumun düşük olması, yan etkilerin sık olması, hastaların aile, okul ve iş yaşantısının sekteye uğraması vb pek çok faktör bu tedaviden beklenen yararı kısıtlamaktadır.^[3]

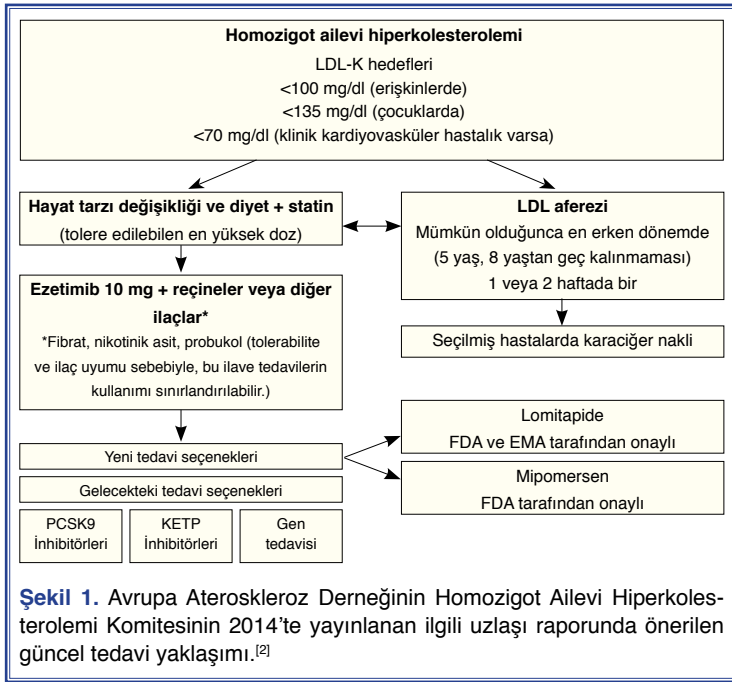
Görüldüğü gibi, lipit aferezi HoAH için en etkin tedavi olmasına rağmen, gerçek yaşamda kolay ulaşılabilir ve uyum sağlanabilir bir tedavi değildir. Benzer durum karaciğer nakli ve henüz yakın gelecekte görünmeyen gen tedavisi için de geçerlidir. Bu nedenlerle, AH hastalarında daha süregelen ve etkin lipit düşüşü sağlayacak hem de daha kolay uygulanabilir yeni tedavi seçenekleri gerekmektedir.^[2,3] Bu amaçla çok sayıda yeni molekül üzerinde yoğun araştırmalar devam etmektedir. Bu ajanlardan 3 tanesi geliştirilme aşamasından klinik kullanıma geçmiştir. Bunlar, LDL-R yıkımını önleyen PCSK9 inhibitörleri, Apo B sentezini engelleyen antisense oligonükleotidler (Mipomersen) ve mikrozomal trigliserit transfer protein

Kısaltmalar:

AH	Ailevi hiperkolesterolemi
AHBL	Ailevi hipobetalipoproteinemi
EÜTF	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
KV	Kardiyovasküler
HoAH	Homozigot AH
LDL-R	LDL reseptörleri
LDL-K	LDL-kolesterol
HeAH	Heterozigot AH
Apo B	Apolipoprotein B
PCSK9	Pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9
LDLRAP 1	LDL-R adaptör protein 1
MTTP	Mikrozomal trigliserit transfer protein
KETP	Kolesterol ester transfer proteini

Tablo 1. Kolesterol düşürücü tedaviler

1. İlaç tedavisi
Statinler
Ezetimibe
Nikotinik asit
Fibratlar
Safra asidi bağlayıcı reçineler
2. LDL-aferezi
3. Cerrahi yöntemler
Parsiyel ileal baypas
Portokaval şant
Karaciğer nakli



(MTTP) inhibitörü Lomitapide'dir.^[11] PCSK9 inhibitörleri, LDL-R sayısını artırmaya yönelik bir etki gösterdiklerinden reseptörü olan hastalarda etkili olması beklenmektedir, yani reseptör negatif HoAH hastalarının bu ilaçlardan yararlanma ihtimali düşüktür.^[12] Diğer iki ilaç grubu ise LDL-R dışı mekanizmalarla lipoprotein sentezinin inhibe edilmesini sağlamaktadırlar. Genel olarak yeni geliştirilen anti-lipit ilaçlarda LDL-K'ü düşürmek için 2 protein üzerine odaklanılmıştır: 1. LDL-K ve prekürsörü çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL)'nin yapısal esansiyel protein olan Apo B100, 2. Apo B'nin VLDL ve şilomikronlara aktarılmasını engelleyen MTTP.

Bu yazıda HoAH'de kullanımları FDA tarafından onaylanmış olan bu 2 proteine etkili yeni ilaçlar (Lomitapide ve Mipomersen) üzerine yoğunlaşmıştır. Şekil 1'de Avrupa Ateroskleroz Derneğinin HoAH Komitesinin 2014'te yayınlanan ilgili uzlaşma raporunda^[2] önerilen güncel tedavi yaklaşımında Lomitapide ve Mipomersenin yeri görülmektedir. Heterozigot hastalarda en çok gelecek vaat eden ajan grubu olarak görülen PCSK9 inhibitörleri bu yazının içeriğinin dışında olup diğer bir makalede ayrıntılı olarak ele alınmıştır.^[13]

Mikrozomal trigliserit transfer protein inhibitörü: Lomitapide

Grubunun ilk üyesi olan Lomitapide (Lojuxta®, Juxtapid®, Aegerion Pharmaceuticals, Cambridge,

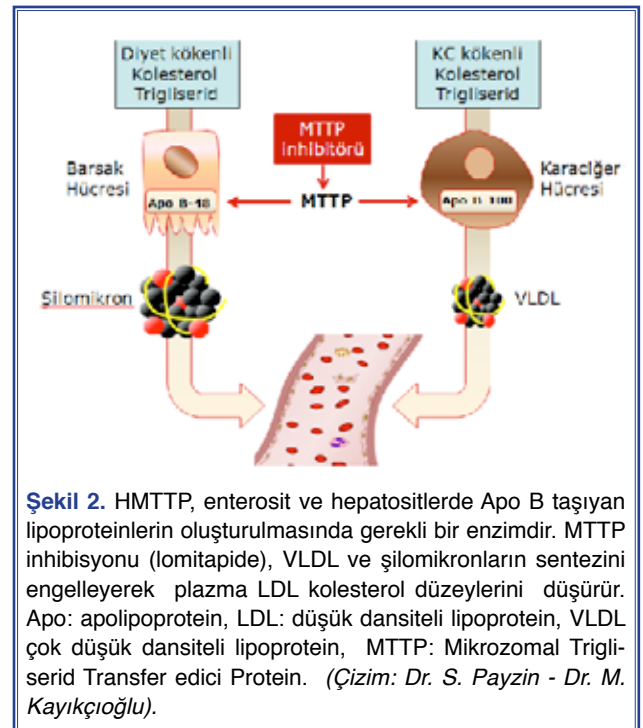
MA) barsak ve karaciğerde, MTTP'yi inhibe eder. MTTP, hücre içi lipit-transfer edici bir enzimdir. Endoplazmik retikulumda lokalizedir. Apo B içeren lipoproteinlerin oluşumu ve salınımı için gereklidir. Bu enzimin inhibisyonu, trigliserit ve fosfolipitlerin şilomikron ve lipoproteinlere (VLDL) aktarılmasına engel olur. LDL'nin öncüsü olan VLDL'nin oluşamaması LDL-K düzeylerini düşürecek. Şekil 2'de MTTP inhibisyonunun lipit düşürücü mekanizması şematize edilmiştir.

MTTP inhibisyonu ile sadece LDL-K değil, Apo B içeren tüm aterosjenik lipoproteinlerde azalma söz konusudur. Bu nedenle rezidüel risk kapsamında ele alınan hipertrigliseridemi ve miks lipit bozuklukları da Lomitapide kullanımından fayda görecektir.

MTTP inhibisyonu ile beklenen yararlı etkinin dayanağı:

Ailevi hipobetalipoproteinemi (AHBL)

Lomitapide, AHBL saptanan olguların klinik özelliklerinden hareketle geliştirilmiştir. AHBL, otozomal resesif kalıtılan nadir bir genetik durumdur. MTTP geninde mutasyon sonucu ortaya çıkar. Bu olgularda VLDL ve LDL-K düzeyleri aşırı düşüktür. Genellikle ortalama LDL-K düzeyleri 41±18 mg/dl ve Apo B



28±16 mg/dl düzeylerinde seyretmektedir. Bu olgularda Apo B düzeylerinin düşüklüğüne bağlı olarak karaciğer yağ içeriğinde (%), 2-3 kat artmakla beraber, ılımlı-orta ALT/AST yüksekliği görülür. Ancak, insülin duyarlılığında bozulma ve diyabet riski yoktur.^[14]

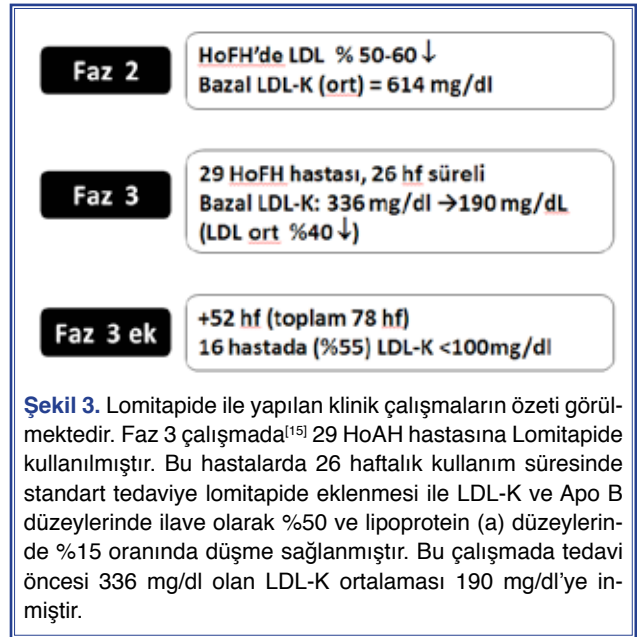
Endikasyonlar

Lomitapide, Aralık 2012'de FDA tarafından HoAH hastalarında maksimal tedavi (± aferez) ve diyetle ek olarak LDL-K, Apo B ve HDL-dışı kolesterolü düşürücü etkilerinden dolayı onaylanmıştır (2'ye karşı 13 oyla kabul). Yetim ilaç ve nadir hastalıklarda beklenildiği üzere, klinik çalışmasının çok az sayıda olması bu onay için kaygı yaratmakla birlikte, mortalitesi yüksek olan HoAH'de ciddi bir tedavi umudu teşkil ettiğinden dolayı daha fazla çalışmanın sonuçlanması beklenmeden klinik kullanımı onaylanmıştır. FDA, bu konuda temkinli davranıp, ilaçla ilgili tüm olumlu ve olumsuz sonuçları izleme almıştır. Özellikle de yan etki profili izlenmekte ve KV risk üzerine çalışmaların yapılması teşvik edilmektedir. Avrupa otoritesi EMA da, Lomitapide'i Temmuz 2013'de onaylamıştır. Lomitapide, EMA'da, erişkin HoAH hastalarının tedavisinde, düşük yağlı diyet ve diğer lipit düşürücü medikal tedavilere ek olarak, LDL aferezi ile birlikte veya bağımsız kullanımında onaylanmıştır.

Klinik çalışmalar

Lomitapide ile yapılan klinik çalışma sayısı gerçekten çok azdır. Ancak HoAH hastalarında klinik yarar/zarar dengesi göz önüne alındığında olası yararlarının ağır basması nedeniyle daha fazla çalışma sonucuna ulaşmadan kullanımı onaylanmıştır.

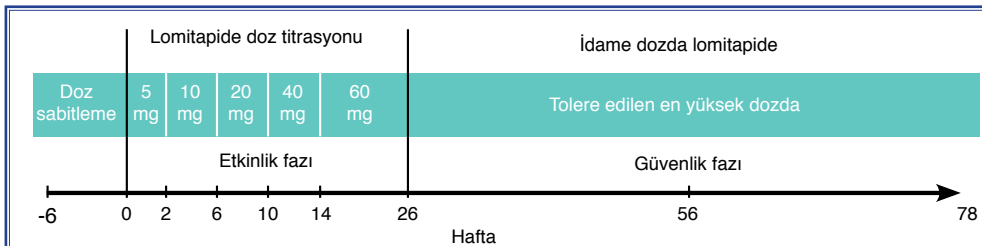
Lomitapide ile yapılan 15 tane faz-1 çalışma, 6 tane faz-2 çalışma ve bir faz-3 çalışma vardır. Şekil 3'te bu çalışmaların basit bir özeti görülmektedir.



Şekil 3. Lomitapide ile yapılan klinik çalışmaların özeti görülmektedir. Faz 3 çalışmada^[15] 29 HoAH hastasına Lomitapide kullanılmıştır. Bu hastalarda 26 haftalık kullanım süresinde standart tedaviye lomitapide eklenmesi ile LDL-K ve Apo B düzeylerinde ilave olarak %50 ve lipoprotein (a) düzeylerinde %15 oranında düşme sağlanmıştır. Bu çalışmada tedavi öncesi 336 mg/dl olan LDL-K ortalaması 190 mg/dl'ye inmiştir.

Esas HoAH'de kullanım onayını kazandıran faz 3 çalışmada 29 HoAH hastasına Lomitapide kullanılmıştır. Bu hastalarda 26 haftalık kullanım süresinde standart tedaviye lomitapide eklenmesi ile LDL-K ve Apo B düzeylerinde ilave olarak %50 ve lipoprotein (a) düzeylerinde %15 oranında düşme sağlanmıştır.^[15] Bu çalışmada tedavi öncesi 336 mg/dl olan LDL-K ortalaması 190 mg/dl'ye inmiştir. Hastaların %65inde, 26. haftada %50-%93 arasında LDL-K düşüşü gözlenmiştir. Şekil 4'te çalışmada uygulanan doz titrasyon şeması görülmektedir. Tablo 2 ve Şekil 5'te bu çalışmada elde edilen lipit düşüşleri görülmektedir. Çalışmanın bitimi ile hastalar 52 haftalık uzatma süresinde de Lomitapide etkisinde izlenmişlerdir. Böylece toplam çalışma süresi 78 haftaya tamamlanmıştır. İlacın etkinliği açık etiket uzatma fazında da korunmuştur.

Bu çalışmanın önemli bir sonucu da aferez hasta-



Şekil 4. Lomitapide faz 3 çalışmasında uygulanan doz titrasyon şeması görülmektedir. Tedaviye 5 mg/gün oral 1 tabletle başlanmış 2 haftada bir doz ikiye katlanmış ve en fazla 60 mg/gün dozuna çıkmıştır.

Tablo 2. Lomitapide kullanımı ile tedavinin 26. ve 56. haftalarında elde edilen LDL-kolesterol düşme oranları

	26. hafta (%)	56. hafta (%)
LDL kolesterol	40	44
HDL dışı kolesterol	40	44
Trigliserit	45	33
Apolipoprotein B	39	45
Lipoprotein a	39	45

larında elde edilen yararlıdır. Çalışmaya başladığında olguların 18'i (%62) LDL aferezi tedavisi altında idi. Afereze giren bu hastalarda tedaviye Lomitapide eklenmesi, yine 26 haftalık süreçte %34 olguda aferez ihtiyacını tamamen ortadan kaldırmış veya aferez sıklıklarının azaltılabilmesini sağlamıştır.^[15]

Yan etkiler

Lomitapide, barsakta da etkili olduğundan yan etki olarak ciddi diyare ve gaz yakınmasına (%27) neden olabilir. Bunu önlemek için hastaların çok sıkı, yağdan fakir (toplam enerjinin <%20'si yağdan olacak şekilde) diyet yapmaları gerekmektedir. Gerçek anlamda yağsız diyetle uyum sağlayan hastalarda bu etki tamamen ortadan kalkmaktadır.

İlacın beklenen bir yan etkisi de karaciğerde yağ içeriğinin artmasıdır. Çalışmalarda 26 haftada karaciğerde yağ miktarında %9 ve 78 haftada ise %8 artış bildirilmiştir.^[15] Şekil 6'da 78 haftalık kullanımda karaciğer yağ içeriğindeki ılımlı artış görülüyor. Lomitapide bağlı gelişen karaciğer yağlanması, kronik kul-

lanımla ilişkilidir ve geri dönüşlüdür. Bu etki aslında Apo B'yi azaltan tüm yeni antilipit ajanlarla gelişmesi beklenen bir etkidir. Lomitapide, birincil olarak sitokrom p450 (CYP3A4) üzerinden karaciğerde metabolize olur. Bu nedenle tedavi boyunca, greyfurt suyu da dahil aynı bölgeyi etkileyen ilaçların tüketilmemesine dikkat edilmelidir.

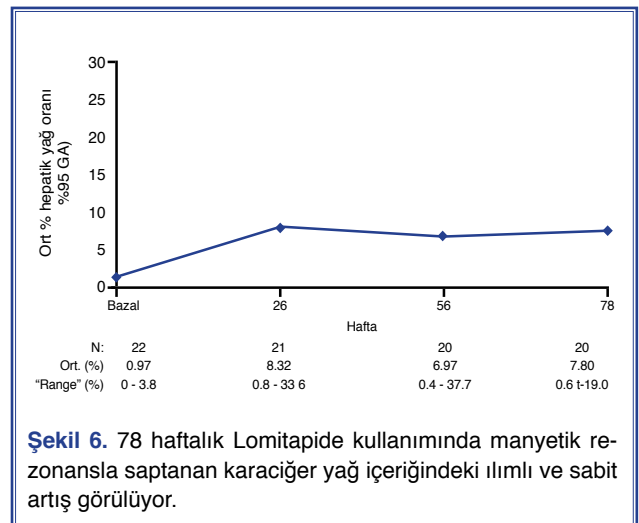
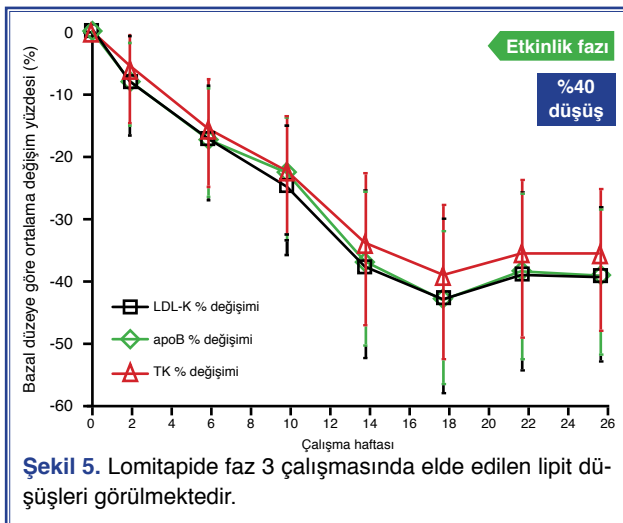
Doz

Lomitapide tedavisi, oral yolla 5 mg başlanır. Tedavi etkinliği ve yan etki durumuna göre 2 haftalık periyotlarla doz 2'ye katlanır ve en fazla 60 mg/gün dozuna çıkarılır. Lomitapide, aç karnına ve günde tek doz alınmalıdır. Bu nedenle akşam yemeğinden en az 2 saat sonra alınması önerilmektedir. Yağda eriyen vitaminlerin emilimini engellendiğinden günlük olarak 1 kapsül 400IU E vitamini ve 1 kapsül Omega 3-6-9 takviyelerinin, tedavi boyunca düzenli kullanımı gereklidir ve bu takviyelerin sabah alınması tercih edilmelidir.

Tedavinin izlemi

Tedavi öncesi düşük yağlı diyet başlanmalı ve uyum sağlanmalıdır. Karaciğer fonksiyonları (ALT/AST), bilirubin, serum albumin ve gamma GT, tedavi öncesi ölçülerek normal düzeyde ise tedaviye Lomitapide eklenmelidir. İzlemede ise ilk yıl ayda bir, sonrasında ise 3 ayda bir veya doz artımı öncesi karaciğer fonksiyonları (ALT/AST) ölçülmelidir.

Karaciğer yağlanması takibi ise tedavi öncesi ve yılda bir defa yapılmalıdır. Bunun değerlendirme yöntemleri: doku elastisitesi, "fibroscan", "acoustic radiation force impulse (ARFI)" veya manyetik rezonans elastografi olabilir.



Tablo 3. Olgu II'ye ait Lomitapide tedavisi sonucu elde edilen lipit düzeyleri

	Lomitapide dozu	T.KOL (mg/dl)	LDL-K (mg/dl)	HDL-K (mg/dl)	TG (mg/dl)
Bazal		287	238	33	78
1. ay	5 mg (İlk 2 hafta) 10 mg (Son 2 hafta)	215	170	35	49
2. ay	20 mg	194	135	53	31
3. ay	20 mg	190	134	46	49

Türkiye'de Lomitapide kullanımı

Türkiye'de halen 2 HoAH hastası "İnsani Amaçlı İlaça Erken Erişim Programı (compassionate use)" kapsamında Lomitapide kullanılmaktadır. Bu olgularla ilgili sonuçlar aşağıda özetlenmiştir.

Olgu I: 25 yaşında erkek olguda, 20 yaşında iken hiperkolesterolemi nedeniyle tetkik edilirken ciddi osteal koroner lezyonu saptanarak koroner baypas operasyonu ve aort kökünde hiperkolesterolemi sonucunda gelişen daralmaya dilatasyon uygulanmış. 4-5 yaşından beri bulguları olmasına rağmen ancak 20 yaşında tanı alan olguda maksimal doz antilipit tedaviye rağmen (rosuvastatin 40 mg/gün ve ezetimibe 10 mg/gün) T. kolesterol 462 mg/dl ve LDL-K 420 mg/dl olması nedeniyle 1 yıl sonra LDL aferezi tedavisi başlandı. Dört yıllık düzenli tedaviye rağmen anjinal yakınmaları olması ve karotis darlıklarının ciddi şekilde ilerlemesi nedeniyle olguya Lomitapide başlandı. Ancak olgu ilk 2 ay diyetle uyum sağlayamadı, karın ağrısı, diyare ve kilo kaybı gelişti. İlaça uyumu da iyi değildi, düzensiz kullanım söz konusu idi. Lipit düzeyleri ilk 2 ay anlamlı düzelmeye göstermedi. Bunun üzerine tekrar diyet ve ilacın önemi anlatıldı. Son 15 gündür diyetle uyumlu yan etkisiz olan olgu ilacı düzenli kullanmaya başladı. Henüz tedaviye uyum sonrası, lipit düzeyleri ölçülmedi.

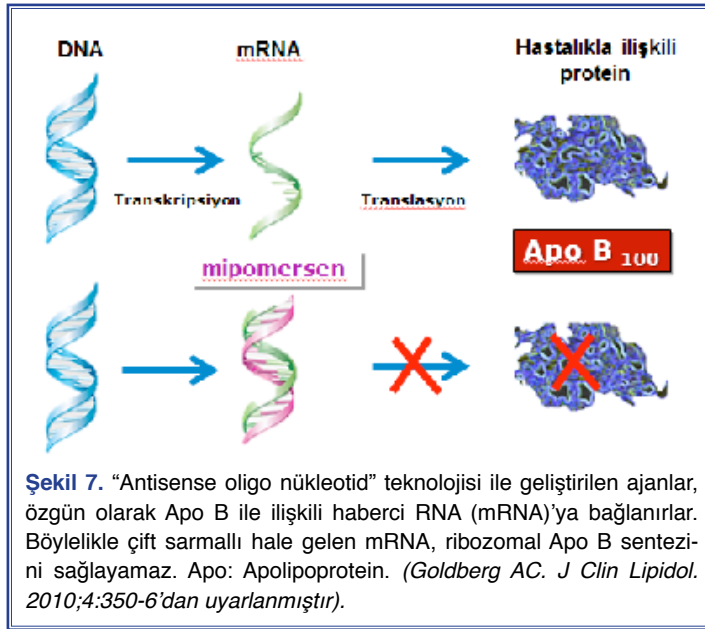
Olgu II: 20 yaşında kadın olgu, 10 yaşında iken HoAH tanısı alıyor. O dönemde total kolesterol: 759 mg/dl ve LDL-K: 359 mg/dl saptanıyor. Aynı yıl içerisinde ciddi koroner osteal lezyonlar nedeniyle koroner bypass cerrahisi uygulanıyor ve LDL aferezi başlanıyor. 10 yıldır düzenli afereze giren olguda koroner baypas greftlerden birinde tam tıkanma ve karotis aterosklerozunda ilerleme olması nedeniyle halen aldığı tedaviye (atorvastatin 80 mg + ezetimibe

10 mg) Lomitapide eklendi. Tablo 3'te hastada lomitapide tedavisi ile ulaşılan lipit değerleri görülüyor. Tedaviye başlanmadan bir gün önce LDL aferezi alındı. Henüz üçüncü ayını tamamlayan olgu, tedavinin birinci ayında hastanedeki satın alım süreçleri nedeniyle afereze giremedi. Ama LDL-K düzeyi 170 mg/dl'ye düşmüştü. İkinci ve 3. aylarda ise 20 mg/gün dozda afereze girmemeksizin LDL-K düzeyi 130 mg/dl düzeylerinde seyrediyor. Bu olguda ilaca karşı yan etki gözlenmedi. Gastrik yakınmaları da olmadı bu durum düşük yağlı diyetle uyumunun eskiden beri çok iyi olmasına bağlandı.

Bu iki olguda da görüldüğü gibi HoAH'de yeni ilaçlara gereksinim vardır. Bu yeni ilaçlardan Lomitapide başlanan 2 olguda klinik yanıt çok farklı olmuştur. Klinik etkinliği belirleyen altta yatan genetik bozukluk olabileceği gibi, düşük yağlı diyetle uyumsuzluk ve buna bağlı yan etkilerden dolayı tedaviye uyumsuzluk olabilir. Ancak tedaviye yanıt veren olgularda etkin lipit düşüşü sağlanması ve afereze gereksinimin azalması veya ortadan kalkması çok önemli bir başarıdır. Burada iki önemli nokta bu ilacın ve benzerlerinin HoAH hastalara hizmet veren merkezlerde kolay ulaşılabilir hale gelmesi ve tabii ki KV sonlanım noktalarına etkinin belirlenmesidir. Lomitapide, Türkiye'de henüz ruhsatlandırılmamıştır. TC Sağlık Bakanlığı, hasta bazlı başvuruları değerlendirmek suretiyle, endikasyon dışı kullanım onayı ile yurtdışından getirilmesine izin vermektedir.

Apo B sentezini engelleyen oligonükleotid: Mipomersen

HoAH'de kullanıma giren diğer bir yeni ajan olan Mipomersen, 20 baz dizisinden oluşan ikinci jenerasyon bir oligonükleotittir. Apo B sentezinde görevli ilgili haberci RNA'ya bağlanarak onu çift sarmallı hale



getirir. Yapısal özelliğini kaybeden haberci RNA da görevini yerine getiremez ve ribozomal Apo B sentezi engellenmiş olur. Şekil 7'de mipomersenin etki mekanizması şematize edilmiştir.^[16]

Apo B düzeylerinin azalması tüm Apo B içeren lipoproteinlerin de azalması ile sonuçlanır. Bu da sadece LDL değil diğer tüm aterojenik lipoproteinlerin

ki lipoprotein a, şilomikron kalıntıları ve VLDL artıklarının da azalması demektir. Böylelikle rezidüel risk kapsamında değerlendirilen ve LDL-K hedefe ulaşmasına rağmen artmış KV riskten sorumlu tutulan tüm aterojenik partiküllerin azalması sağlanmış olur.

Endikasyonlar

Mipomersen (Kynamro[®], Genzyme, Cambridge

Tablo 4. Mipomersen çalışmaları

Hasta özellikleri	Çalışma düzeni (süre)	Tedavi (mg/dl)	Bazal lipit değerleri (mg/hf)	Ort lipit düşüşü (%)	Kaynak
n=36 sağlıklı 30-64 yaş	R, ÇK,PS, DA / 12 hf	20, 100, 200, 400	TK: 219±27 LDL-K: 128±22	LDL-K: % 35 (100 mg) TK % 27 (200 mg) TK % 40 (400 mg)	Kestelein et al.
n=74 gönüllü, 49-65 yaş en az 3 aydır stabil tedavide	R, ÇK, PS, DA 6 kohortlar 0.5-5 hf, 1-13 hf	5 hf kohort: 30, 100, 200, 200, 300, 400 13hf	5 hf (n=12): LDL-K 135 13 hf (n=12): LDL-K 127	5 hf: % 27±11 (200 mg) 200 mg grubunda % 73 LDL <100: % 52±14 (300 mg) 13 hf: % 36±16 % (200 mg)	Akdim et al.
n=51 AH hastası yaş ort: 31 stabil tedavide	R 2:1. ÇK PS 26 hf	200	TK 502, LDL-K 440 Lp (a) 23	TK: % 21 ± 6 LDL-K: 2 % 6±3 Lp (a): % 31±8 LDL-K / HDL-K: %34.3 (95% CG)	Raal et al.
n=58 ciddi AH hastası (maksimum tedavi alan)	R 2:1, ÇK, PS 26 hf	200	LDL-K 276	LDL-K: % 36 Apo-B: % 36 Lp a %33 TK: % 28	Genzyme.
n=158 Hiperkolesterolemi (LDL-K >100) yüksek KKH riski nedeniyle maksimum doz statin alan	R 2:1, ÇK, PS 26 hf	200	LDL-K 123	LDL-K: % 37 Tedavi alanların %50'sinde LDL-K < 70 mg/dl oldu	Genzyme.

MA) Ocak 2013’de FDA tarafından HoAH’de maksimal tedavi ve diyetle ek olarak kullanım onayı almıştır (6’ya karşı 9 oyla kabul). Henüz yan etki profili ve uzun dönem klinik sonuçları görülmeden verilen bu onay da mortalitesi yüksek olan ve yeni tedavi gereksinimi yüksek olan HoAH hastalarını tedaviden mahrum etmemek için verilmiştir. Ancak FDA, “risk evaluation and mitigation strategy (REMS)” adı altında yan etki riskini izleme almıştır. İlacın, aferez hastalarında tedaviye eklenmesine yönelik çalışması olmadığından FDA, sadece afereze girmeyen hastalarda kullanımını onaylamıştır.

Klinik çalışmalar

Tablo 4’te mipomersen ile yapılmış klinik araştırmalar ve sonuçları özetlenmiştir.^[17-21] Mipomersen ile de yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Ancak yetim ilaç ve nadir hastalıklarda beklendiği üzere, çok sayıda denek üzerinde çalışma yapılması henüz imkansızdır. Bu çalışmalarda LDL-K düzeylerinde ortalama %36, Apo B’de %36 ve Lp(a)’da %33 azalma bildirilmiştir. Olguların %50’sinde LDL-K <70 mg/dl düzeyine çekilmiştir. Tüm yeni ajanlarda olduğu gibi LDL-K düşürücü etki bireysel değişkenlik göstermektedir (%2- %82 oranlarında).

Yan etkiler

Mipomersen genel olarak güvenilir, iyi tolere edilen bir ajandır. Vücutta metabolize olmadığından bilinen bir ilaç etkileşimi yoktur. Çalışmalarda statin ve ezetimib kombinasyonu ile birlikte kullanımda güvenilir saptanmış, ancak diğer ilaçlarla sonuçlar bilinmiyor. Renal atılım da yoktur. Bugüne dek bildirilmiş ciddi yan etkisi yoktur. Gebelikte grup B kategoride yer almaktadır.^[22] Mipomersen’in güvenilirlik profili 4 faz -3 klinik çalışmada 390 hastalık bir seriden gelmektedir. Sıklık sırasına göre bildirilen yan etkileri:

- Enjeksiyon yerinde kızarıklık vb (%70-84’e kadar)
- Grip benzeri semptomlar (ilk günlerde ve plasebo ile benzerdir. %30 olguda)
- Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme (%50 ALT artışı ki <3x normalin üst sınırını (NÜS) düzeyindedir ve plasebo ile benzer sıklıktadır) - Plasebo ile benzerdir daha nadiren (%8-15) ALT artışı (>3xNÜS) bildirilmiştir.^[17-21]
- Karaciğer yağlanması (%10 oranında gelişmektedir. Apo B hedefli tüm tedavilerde beklenen bir yan etkidir. Bu konuda halen manyetik rezonans

çalışmaları devam etmektedir. Bu yağlanmaya karaciğer fonksiyon testlerinde artma eşlik edebilir veya etmeyebilir.) Uzun dönem karaciğerdeki yağlanmanın sonuçları bilinmemektedir.

Kontrendikasyonları

1. Transaminaz yüksekliğine karaciğer hasarının klinik belirtileri (bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş, sarılık, yorgunluk, grip benzeri semptomlar) eşlik ediyorsa, bilirubin artışı $\geq 2x$ NÜS veya aktif karaciğer hastalığı (orta ciddi varsa- Child-Pugh B veya C) tedavi kesilmelidir. Ve bu tablonun klinik olarak nedeni saptanmadıkça mipomersen kullanılmamalıdır.
2. Bu ajana karşı bilinen aşırı duyarlılık durumu varsa,
3. LDL aferezi ile etkileşimi bilinmediğinden birlikte kullanılması önerilmemektedir.

Doz

Mipomersen, haftada bir 200 mg derialtına enjeksiyon yolu ile uygulanmaktadır. Tek doz uygulanmaktadır. Doz artırımı gerekmemektedir. Bir doz atlansa bile sonraki dozla arasında en az 3-4 gün süre olmalıdır. Enjeksiyon tekniği önemlidir. Tedavi sırasında özel bir diyetle gereksinim yoktur.

Tedavinin izlemi

Tedavi öncesi ALT, AST, alkalin fosfataz ve total bilirubin ölçülmelidir. İzlemede ise sadece ALT ve AST ölçümü önerilmektedir. Ölçümler ilk yıl ayda bir sonrasında 3 ayda bir yapılmalıdır. Tedavi sırasında bunlarda yükselme olursa NÜS>x3 doz seyrekleştirilir, klinik olarak toksite bulgusu varsa ilaç kesilmelidir.

Türkiye’de Mipomersen kullanımı

Mipomersen henüz Türkiye’de ruhsatlandırılmamıştır. Sadece TC Sağlık Bakanlığı onayı ile klinik araştırma kapsamında gönüllüler üzerinde kullanılmaktadır.

Sonuç olarak, HoAH’de Apo B’yi hedefleyen iki yeni ajan klinik kullanıma girmiştir. Etkin LDL-K sağlayan bu ajanlar HoAH’de LDL düşüşünde beklenen yararı sağlayacak gibi gözükmeyle birlikte uzun dönem KV sonlanıma etkileri ve yan etkileri açısından çalışmalara gereksinim vardır. Ancak yetim ilaçlar ve nadir bir hastalık söz konusu olduğundan sonuçların alınması zaman alacaktır.

Dr. M. Kayıkçıoğlu, Agerion, Amgen ve Sanofi-Genzyme firmalarının ilgili antilipit ajanlarla yürüttüğü çalışmalarda araştırmacıdır.

Kaynaklar

1. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003;111:1795-803. [CrossRef](#)
2. Cuchel M, Bruckert HN, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: 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 21;35:2146-57.
3. Kayıkçıoğlu M, Kısmalı E, Can L, Payzin S. Homozigot ailevi hiperkolesterolemili hastaların uzun dönem izlemi: Bir üniversite hastanesi lipit polikliniğinin 13 yıllık deneyimi *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014;42:599-611.
4. Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48:1-18. [CrossRef](#)
5. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation* 2011;124:2202-7.
6. TC Sağlık Bakanlığı, Ulusal Terapötik Aferez Rehberi 2013, sf:63-65. <http://www.saglik.gov.tr/DAGM/dosya/1-76699/h/ulusalteson.pdf>.
7. Thompson GR. Lipoprotein apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2010;21:487-91. [CrossRef](#)
8. Kayıkçıoğlu M. Uzman Yanıtları: Ailesel hiperkolesterolemide aferez tedavisi kimlere önerilmelidir? *Türk Kardiyol Dern Arş* 2013;41:182.
9. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010;208:317-21. [CrossRef](#)
10. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, Nenseter MS, Narverud I, Langslet G, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2012;6:331e9.
11. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34:962-71. [CrossRef](#)
12. Cuchel M, Blom DJ, Averna MR. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atheroscler Suppl* 2014;15:33-45. [CrossRef](#)
13. Avcı A, Demir K, Altunkeser BB. Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) ve inhibitörleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014;42(Suppl. 2):56-67.
14. Tanoli T, Yue P, Yablonskiy D, Schonfeld G. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: roles of the APOB defects, intra-abdominal adipose tissue, and insulin sensitivity. *J Lipid Res* 2004;45:941-7. [CrossRef](#)
15. Cuchel M, Meagher E, Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with HoFH: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2013;381:40-6.
16. Goldberg AC. Novel therapies and new targets of treatment for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2010;4:350-6. [CrossRef](#)
17. Ricotta DN, Frishman W. Mipomersen: a safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia. *Cardiol Rev* 2012;20:90-5.
18. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF, Su J, Bradley JD, Yu RZ, et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006;114:1729-35. [CrossRef](#)
19. Akdim F, Visser ME, Tribble DL, Baker BF, Stroes ES, Yu R, et al. Effect of mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in patients with familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2010;105:1413-9.
20. Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ, Tribble DL, Trip MD, Jukema JW, et al. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1611-8. [CrossRef](#)
21. Visser ME, Akdim F, Tribble DL, Nederveen AJ, Kwok TJ, Kastelein JJ, et al. Effect of apolipoprotein-B synthesis inhibition on liver triglyceride content in patients with familial hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2010;51:1057-62. [CrossRef](#)
22. FDA. Code of Federal Regulations Title 21. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=201.57>.