

Pediyatrik Homozigot FH'de Lomitapide umut veriyor

Karaciğerde lipoprotein üretimini azaltan Lomitapid, dolaşımdaki lipitlerde büyük düşüşler gösteren bir çalışmanın sonuçları pediatrik HoAH (homozygous familial hypercholesterolemia)'ın yönetilmesine yardımcı olabildiğini öne sürdü.

Araştırma, 23 Mayıs'ta 91. Avrupa Ateroskleroz Topluluğu (EAS) Kongresi'nde sunuldu.

Lomitapid, apolipoprotein B içeren lipoproteinlerin karaciğer ve bağırsaklarda toplanmasında ve salgılanmasında anahtar rol oynayan mikrozomal trigliserit transfer proteinini inhibe eder. ilaç çok önemli olarak LDL kolesterol reseptöründen bağımsız hareket eder.

Aralık 2012'de ABD de FDA tarafından 'Juxtapid' adı altında satılan HoFH'li yetişkinlerde kullanım için onaylanan ve Avrupada markası 'Lojuxta' olarak EMA (European Medicines Agency) tarafından da onaylandı.

- Mevcut çalışma, 5-17 yaşları arasında HoAH'li 40'tan fazla çocuk ve genci kapsıyordu; denekler 24 hafta boyunca ilaçla tedavi edildiler; bu
- LDL kolesterolün neredeyse %54 azalmasıyla sonuçlandı, böylece olguların yaklaşık %42'si hedef seviyelere ulaştı.
- İlaç ayrıca diğer anahtar lipidlerde en az %50'lik belirgin azalmalar ile ilişkilendirilmiştir.
- Bununla birlikte, hastaların %67'si ayrıca gastrointestinal yan etkiler yaşadı ve yaklaşık %25'inde karaciğer enzimlerinin seviyeleri yükseldi.

Yorum & Görüşler

erken Prematüre KAH olayların önlenmesi - HoFH'nin Erken Teşhisi Zorunludur

Bu çalışmanın Bulguları ve bu hastalarda erken başlayan ve hızlı ilerleyen daha yaygın prematüre koroner arter hastalığı (KAH) dikkate alındığında "HoAH'nin erken teşhis ve tedavisinin zorunlu olduğunu gösteriyor. Bu sonuçların bu hasta grubuna yeni bir umut getirdiği düşünülüyor. Ayrıca bu tedavi sadece hastaların değil, bu sorununun yönetimi ile ilgili tüm ailelerin yaşam kalitesini artırılacağı düşünülebilir. Ancak, uzmanlar lomitapid'in yan etki profili hakkında biraz endişeli olunması gerektiği konusunda uyardı, önerilen güvenlik verilerini biraz daha derinlemesine görülmelidir:

- Karaciğer enzimlerindeki yaklaşık %25'lik artışlar vurgulanarak bunun ne anlama geldiği ve uzun vadede nasıl sonuçlanacağı henüz bilinmiyor.

Araştırmacılar, Lomitapidin ötesinde, HoAH yönetiminde olasılık gösteren ve pediatrik popülasyonda potansiyel olarak kullanılabilen ANGPTL3 (*angiopoietin-like 3 protein*)

inhibitörleri ve yukarı yönlü (upstream) üretimi hedefleyen siRNA (*small interfering [kırıkan]*) bileşikleri gibi başka ilaçların da olduğuna dikkat çekti.

Yaşamı Sınırlayıcı Durum

Sunum sırasında, HoAH'ın tahmini prevalansının yaklaşık 1 milyon kişide 3 olan ve tedavi edilmeyen hastalarda sadece 18 yıllık bir yaşam beklentisi olan aşırı nadir, yaşamı sınırlayıcı bir durum olduğu söylendi.

Pediyatrik HoAH hastalarında lomitapid kullanımına ilişkin vaka serileri, yetişkinlerde görülenlerle tutarlı cesaret verici sonuçlar göstermiştir, birçok kişinin LDL kolesterol hedefine ulaşabildiği ve aferezi durdurabildiği veya azaltabildiğini kaydedildi.

- Daha fazla araştırma yapmak için bir faz 3 tek kollu açık etiketli çalışma yürütülmüştür:
 - Taramanın ardından, HoAH'lı 46 çocuk ve genç, besin takviyeleri ile az yağlı bir diyetle alındıkları 6 ila 12 haftalık bir hazırlık dönemine tabi tutuldu. Beklendiği gibi Lomitapid ile yağ absorpsiyon kapasitesi azaltılıyor, dolayısı ile takviyeler ve az yağlı diyet gereklidir.
 - Bunlardan 43 katılımcı daha sonra, maksimum tolere edilen doza kadar doz artışına tabi tutulmadan önce üç dozdan biriyle başladıkları 24 haftalık bir tedavi dönemine girdi. Bunu, maksimum tolere edilen dozda devam ettikleri 80 haftalık açık etiketli bir güvenlik aşaması ve ardından bir takip dönemi izledi.

Mevcut sunum , katılımcıların ortalama yaşının 10,7 olduğunu ve %55,8'inin kadın olduğunu gösteren etkinlik aşamasına odaklandı.

- Sonuçlar, lomitapid'in LDL kolesterol seviyelerinde başlangıçta 435,8 mg/dL'den 24. Haftada 176,5 mg/dL'ye önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi; bu, %53,5'lik bir genel azalmaya karşılık geldi ($P < .0001$).
- Bu, hastaların %41,9'unun 24 haftalık tedavi döneminin bir noktasında <135 mg/dL olan EAS LDL kolesterol hedefine ulaştığı anlamına geliyordu.
- Yaşa göre tabakalandırıldığında: Başlangıç ile 24. Hafta arasındaki azalma 5-10 yaş arası 20 çocukta 538,5 mg/dL ila 207,2 mg/dL veya %56,5, ve 11-17 yaş arası 23 hastada 346,5 mg/dL ila 149,9 mg/L veya %50,9 olmuştur. Sonuçların genç grupta biraz daha iyi olduğu , çünkü hastalığın bu aşamasında gençleri yaşlı gruba göre daha az tedavi gördükleri açıklandı.
- Lomitapid'in, HDL olmayan kolesterolde %53,9 azalma ($P < ,0001$), toplam kolesterolde %50,1 düşüş ($P < ,0001$) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterolde %50,2 düşüş ($P < ,0001$) dahil olmak üzere diğer lipid markerlerinde önemli azalmalar ile ilişkili olduğunu gösterdi.
- Sonuçlar, hastaların %93'ünün tedaviye bağlı yan etkiler yaşadığını, %11,6'sının ciddi olaylara ve %4,7'sinin çalışmanın kesilmesine yol açan olaylara sahip olduğunu gösterdi. Bir (%2.3) majör olumsuz kardiyak olay meydana geldi, ancak ölüm olmadı. Bu rakamlara rağmen yan etkilerin çoğunlukla hafif veya orta düzeyde olduğu söylendi.

- Yine de hastaların çoğunda (%67), "genel olarak, az yağlı diyetle bağılılık eksikliği ile ilişkili" gastrointestinal yan etkiler görüldü.
- Aspartat aminotransferaz seviyeleri hastaların %23'ünde yükselirken, %28'inde "orta" olarak tanımlanan alanin aminotransferazda yükselmeleri vardı.
- Bunlardan 43 katılımcı daha sonra, maksimum tolere edilen doza kadardoz artışına tabi tutulmadan önce üç dozdan biriyle başladıkları 24 haftalık bir tedavi dönemine girdi. Bunu, maksimum tolere edilen dozda devam ettikleri 80 haftalık açık etiketli bir güvenlik aşaması ve ardından bir takip dönemi izledi.

Mevcut sunum , katılımcıların ortalama yaşının 10,7 olduğunu ve %55,8'inin kadın olduğunu gösteren etkinlik aşamasına odaklandı.

- Sonuçlar, lomitapid'in LDL kolesterol seviyelerinde başlangıçta 435,8 mg/dL'den 24. Haftada 176,5 mg/dL'ye önemli bir azalma ile ilişkili olduğunu gösterdi; bu, %53,5'lik bir genel azalmaya karşılık geldi ($P < .0001$).
- Bu, hastaların %41,9'unun 24 haftalık tedavi döneminin bir noktasında <135 mg/dL olan EAS LDL kolesterol hedefine ulaştığı anlamına geliyordu.
- Yaşa göre tabakalandırıldığında, başlangıç ile 24. Hafta arasındaki azalma 5-10 yaş arası 20 çocukta 538,5 mg/dL ila 207,2 mg/dL veya %56,5 ve 11-17 yaş arası 23 hastada 346,5 mg/dL ila 149,9 mg/L veya %50,9 olmuştur.
- Sonuçların genç grupta biraz daha iyi olduğu , çünkü bunların hastalığın bu aşamasında yaşlı gruba göre daha az tedavi gördüklerini açıklandı.

- Lomitapid'in, HDL olmayan kolesterolde %53,9 azalma ($P < ,0001$), toplam kolesterolde %50,1 düşüş ($P < ,0001$) ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) kolesterolde %50,2 düşüş ($P < ,0001$) dahil olmak üzere diğer lipid markerlerinde önemli azalmalar ile ilişkili olduğunu gösterdi.
- Sonuçlar, hastaların %93'ünün tedaviye bağlı yan etkiler yaşadığını, %11,6'sının ciddi olaylara ve %4,7'sinin çalışmanın kesilmesine yol açan olaylara sahip olduğunu gösterdi. Bir (%2.3) majör advers kardiyak olay meydana geldi, ancak ölüm olmadı. Bu rakamlara rağmen yan etkilerin çoğunlukla hafif veya orta düzeyde olduğu söylendi.
- Yine de hastaların çoğunda (%67), "genel olarak, az yağlı diyetle bağılılık eksikliği ile ilişkili" gastrointestinal yan etkiler görüldü.
- Aspartat aminotransferaz seviyeleri hastaların %23'ünde yükselirken, %28'inde "orta" olarak tanımlanan alanin aminotransferazda yükselmeleri vardı.