

הטיפול בהומוזיגוטים של היפרcoleסטרולמיה משפחתית – נייר עמדה מטעם החברה הישראלית למניעת וטיפול בטרשת עורקים

חויפות כהן^{1*}רונן דורטט^{2*}אביישי אליס³דב גביש⁴דניאל שור⁵^{*} לשני המחברים הראשוניים תרומה
זהה למאמנו.¹ מרכז הליפידים על שם שטרטבורגר ז"ל, מרכז
רפואית שיבא, תל השומר, רמת גן² קרדיולוגיה והמרכז לחקר, מניעה וטיפול
בטרשת עורקים, מרכז רפואי הדסה, עין כרם,
ירושלים³ מחלקה לבנית ו/ בית חולים בילינסון, מרכז
רפואית רabin, פתח תקווה⁴ הייחודה לחקר קרדיווסקלורי מכון הלב, בית
חולים ולפסון, חולון, מרפאה קרדיוימטבולית
בבית חולים שער צדוק, ירושלים⁵ המרכז לחקר, מניעה וטיפול בטרשת עורקים,
מרכז רפואי הדסה, עין כרם, ירושלים

תקציר

הומוזיגוטים של היפרcoleסטרולמיה משפחתית לוקים במחלה תורשתית נדירה, הגורמת לעלייה קיצונית ברמת הכלוליטרול בدمם. החוליםים במחלה זו לוקים בפגם גנטי, הגורם לליקוי בתפקודו של הקולולן לחלקיק LDL. בעוד שশכיחות המחלת בעולם היא 1:1,000,000, השכיחות באוכלוסייה גבולה יותר. הטיכונים המשמעותיים של המחלת כוללים התפתחות מואצת ומוקדמת של תהליכי טרשת עורקים, ותחולאה ותמותה מוחלטת לב וכלי דם מהעשור הראשון של חייהם. יש צורך בטיפול תרופתי מוגבר מגיל צעיר, לאיזון מתאים ככל האפשר של ערכי הכלוליטרול בפלסמה של חוליים אלו, לצורך מצמצום והטייפול הבא: הטיפול של חוליים אלו. לפיקח, אנו ממליצים על המדריך האבחוני והטיפולי הבא: הטיפול בהיפרcoleסטרולמיה homozigotica يتבצע במרוצזים המתמחים בנושא זה. אם הועלה חשד קליני ביוכימי לאבחנה, יש לבצע אבחון גנטי למחלת וכן סיור בקרב בני המשפחה ראשונה לנשאות למחלת. עד הטיפול בכלוליטרול נקבע על פי דרגת הסיכון והනוחיות של החバラ האירופאית לטרשת עורקים (EAS). הSKU התרופתי העיקרי הראשון הוא מינון מרבי של סטטינים במשלב עם אוטיםיב, כאשר המטרה היא הפחתה של 50% לפחות בטרשת LDL בפלסמה מעורכי הבסיס. באלו שאים מגיעים ליעד הטיפול של רמות הכלוליטרול, יש להוסfür נוגדן כנגד PCSK9 Evolocumab לטיפול. חוליים אשר אינם מגיעים ליעד הטיפול תחת טיפול ב- Evolocumab מוגנים להלן אפריז. במטופלים הנזקקים לביצוע אפריז, יש להוציא Lomitapide מעקב MTP, על מנת להפחית את תכיפות הביצוע של הליך זה.

מילות מפתח: היפרcoleסטרולמיה משפחתית; כולוליטרול; מחלות לב וכלי דם; אפריז; טרשת עורקים.

key words: Familial hypercholesterolemia; Low-density lipoprotein; Cardiovascular disease; Atherosclerosis; Apheresis.

קיצורים:

FH - Familial hypercholesterolemia-FH.

HoFH - Homozygote Familial hypercholesterolemia.

LDL - low-density lipoprotein.

LDL-c - Low-density lipoprotein cholesterol.

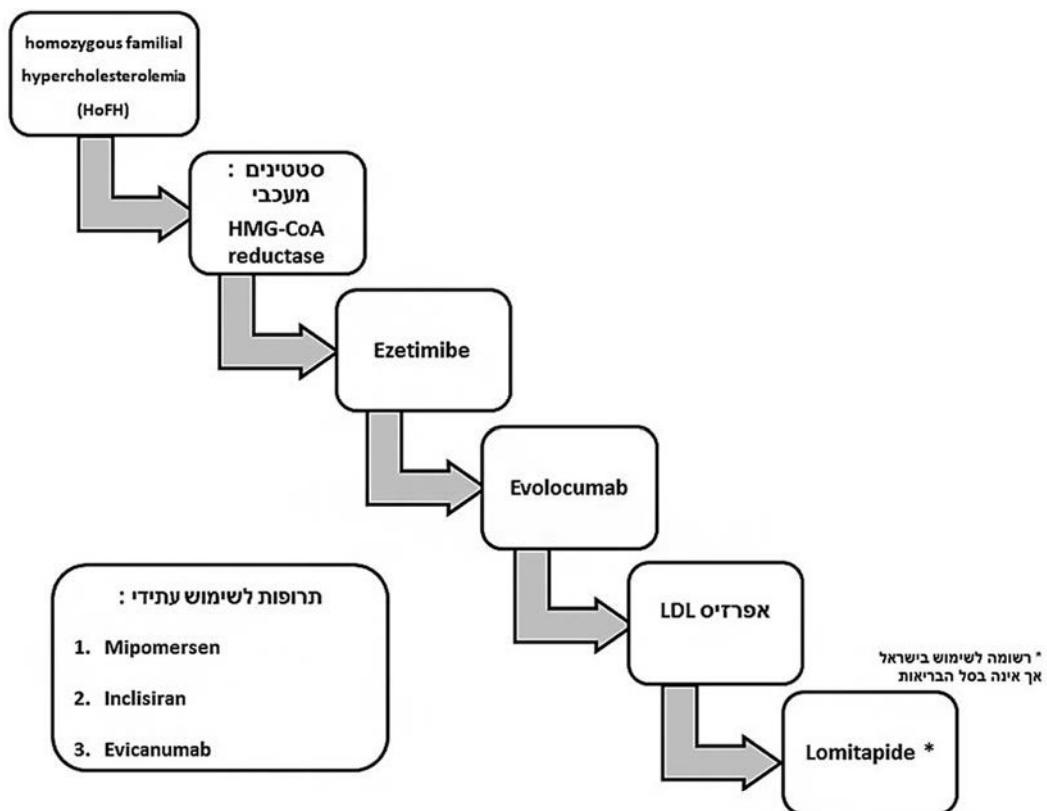
MTP - Microsomal triglyceride transfer protein.

PCSK9 - Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

ישראל, השכיחות גבוהה יותר [3,2]. החוליםים במחלה זו לוקים בפגם מוליך הגורם לחסר מלא או חלקי של הקולולן לחלקיק LDL או פגם מוליך הגורם לליקוי בתפקודו של הקולולן LDL. בעקבות זאת, נגרמת קליטה מופחתת של חלקיק LDL אל תוך התאים ועליה נিירת של רמת הכולוליטרול בפלסמה. הטיכונים המשמעותיים של המחלת כוללים התפתחות מואצת ומוקדמת של תהליכי טרשת

הקדמה

הומוזיגוטים של מחלת היפרcoleסטרולמיה משפחתית לוקים במחלה תורשתית נדירה, הגומת לעלייה קיצונית ברמת הכלוליטרול בדם [1]. שכיחות המחלת באוכלוסייה בעולם המערבי היא 1:1,000,000, אם כי נוכחות של שיעור מוגבר של נישואין קרוביים, כדוגמת



תרשים 1: מדרג טיפול מוצע בהומוזיגוטים של AH

סיכום הטיפולים הקיימים ומידת UILותם בחוליה HoFH

1. מעכבי HMG-CoA reductase - Statins: הטיפול בסטטינים מפחית את רמות ה-LDL בטוחה שבין 0% ל-48%, כשההמוצע הוא 15% בחולים שליליים לפחות LDL, וירידה של עד 26% בחולים עם פגיעה חרלקית בחפקוד הקולטי ו[1].

Ezetimibe: פעילות תרופה זו היא דרך הפחתה של ספיקת הcolesterol בתאי המעי, אשר צפוייה להווריד את רמות ה- LDL בחולמים אלה ב-10%-15% בלבד מעבר לטיפול בסטטיינים [9].

Lipoprotein Apheresis: אפרזיס של ליפופרוטטאים 3. הוא טיפול מכני, לא תרופתי, המפחית בשיעור של LDL 40%-60% את רמות ה- LDLc . הטיפול יעיל מאוד, אך רמות ה- LDLc עלות במחירה חזרה, עד לשיעור של כ-50% מהרמה שלפני תחילת הטיפול לאחר מספר ימים, ובשיעור של 90% מהרמה שלפני תחילת הטיפול תוך שבועיים בלבד. לכן, על מנת להציג טיפול יעיל, מומלץ לבצע אפרזיס באופן חוזר לפחות שבוע. יש להבדיל טיפול זה מפלסMRI, שהוא טיפול בהחלפת הפלסמה במלואה. אנו ממליצים על שימוש באפרזיס סלקטיבי של LDL לחולי HoFH בכל שנייתן. [11]

4. אבולוקומאָב (Evolocumab): שייך לקבוצת מעכבי

עורקים עם ביוטי קלייני של מחלות לב וכלי דם בגילם צעירים ומנות קודיאלי פתאומי, התפתחות מוקדמת של היצרות מסתם הוותן והסינוסים הכליליים בלב [3]. ללא טיפול הולם מגיל צעיר HoFH כרוכה בתחלואה קודיאלית ותמותה ניכרת, ותהליכי טרשת עורקים הוגמו בחולים אלו בילדות המוקדמת או בגיל ההתבגרות. אף על פי כן, המחלת מתגלה לאשונה באיחור משמעותי, בגיל ממצוע של 12.5 שנים, בחולים שאינם מטופלים [4].

הטיפול בחולה HoFH הוא בעיתי ומורכב, עקב התגובה לא מספקת לטיפול התרופתי המקבול להיפרcolesterololemיה. קו הטיפול הראשון הוא מתן סטטינים, מעכבי האנזים HMG-CoA reductase במשלב עם Ezetimibe. יחד עם זאת, מידת ההשפעה של תרופות אלו מוגבלת ב-HoFH [4]. לאחרונה, הטרופו לאפשריות הטיפולות תרופות חדשות: אולוקומב, שהוא נוגן חד ש贬, נגד האנזים evolocumab (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) PCSK9 [5] ו-Lomitapide המעכבת את פעילותו של חלבון מפתח ביצירור ליפופroteinאים בכבד ובמעי - MTP-microsomal. בנוסף, קיימת אפשרות triglyceride transfer protein [6]. בוסף, קיימת אפשרות של סילוק מכאנី חלקיקי LDL על ידי ביצוע הליך אפרזיס (Apheresis) [7]. מטרת ניר העמדה זה היא להמליץ על מdroג טיפול בחולים אלו המתבסס על זמינות הטיפול, עלותנו והנתוניות בספורט לגבייעילותו [8-10].

טבלה 1: דרכי טיפול להומוזיגוטים של היפרcolesterolמיה משפחתית

קובץ	השuttleת CBD	בשימוש קליני לעתים רוחקות	LDL אפרזיס	Evolocumab	Ezetimibe	סטטינים
מנגנון פעולה						
עיכוב LDL-CoA reductase (HMG-CoA reductase) הפקחת ייצורコレsterol אנדוגני, הגברת של קליטות LDL ע"י הקולטן שלו	ראה בטקסט					
עיכוב ספיגה שלコレsterol בתאי המעי	פחות מ-10 אחוז					
מעכב של האנזים 9 PCSK9-propionate convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) הקשור למוטבולים של הקולטנים LDL	כ-20 אחוז					
ספרה מינית של חלביקי LDL וסילוקם מהפלסמה	40 אחוז					
עיכוב של חלביקי MTP-Microsomal triglyceride transfer protein (MTP) והפקחת בייצור של חלביקים המכילים APO B 100	מעל 50 אחוז (בשילוב עם אפרזיס)					
מעכב את יצירת החלבון אפוליפופרוטאין 100 B100 – מפעחת ייצור חלביקי LDL-1 VLDL CBD. נמצא בשימוש קליני לעתים רוחקות.	25 אחוז – (בשילוב עם תרופות ולא אפרזיס)					
בשימוש קליני לעתים רוחקות	70-75 אחוז	השתלה CBD				

oligonucleotide B100 וכך מונע יצירת ליפופרוטאים אטרוגניים כדוגמת LDL ו VLDL CBD. התרופה אינה נמצאת בשימוש קליני רחוב בעולם (אינה רשומה לשימוש בישראל ואינה נמצאת בסל הבריאותאות) [16].

7. **השתלה CBD:** השתלה CBD, מוצעת בספרות בתווך אפשרות לרפא את חולי HoFH, ורוצוי שתבוצע בשלב מוקדם ככל האפשר כדי למנוע סיבוכים בכלי הדם. אפשרות טיפול זו מוגבלת במחסור באיברים להשתלה, והצורך בתרופות לדיכוי מערכת החיסון לכל החיים לאחר השתלה. טיפול זה עלול להאיץ את התפתחותן של מחלות לב וכלי דם [17].

PCS99 ואושר לאחרונה לטיפול בחולי HoFH. השפעה מתבוססת על הגברת הביטוי בממברנות התאים לקולטן לחלביק ה- LDL, וכן פעילות התרפופה תלולה בפעולות שאריתית של הקולטן. בחולי HoFH CBD חסר לחולטן או אין מתפקיד, מעכבי PCS99 יש השפעה מוגבלת. כאשר יש פעילות PCS99 שאריתית תיתכן השפעה בטיפול עם מעכבי PCS99 עד ירידת של 20% ברמות LDL בפלסמה [12].

5. **لومיטפיד (Lojuxta/Juxtapid) (Lomitapide):** הטרופה זו מעכבת את פעילות מוגליט (Microsomal triglyceride Transfer Protein (MTP)) הנמצא בחלל הרשות האנדופולזמי בתא. שימוש זה מונע את הייצור של ליפופרוטאים

■ היפרcolesterolמיה משפחתית מתבטאת בעליה ניכרת של רמותコレsterolם בדם, בקרוב ההומוזיגוטים.

■ הסיכוןים העיקריים של המחלת נובעים מהתפתחות מואצת של תהליכי טרשת עורקים ועקב כך תחולואה ותמותה ממחלות לב וכלי דם החל מהעשור הראשון לחיים.

■ נדרש טיפול תרופתי מוגבר מגיל צעיר, לפि מדרג טיפול מוגדר, לצמצום הסיכון הקרדיוסקופרי של חולים אלו.

המכילים ApoB בתאי המעי והכבד, אשר בתווך מוביל לעיכוב בייצור של חלביקי Chylomicron ו- VLDL. עיכוב זה בייצור (синיות) VLDL מביא לירידה ברמות LDL בפלסמה. השימוש בתרפופה מהייב משטר תזוני דל שמן קפדי, שההיענות לו מוגבלת ונушה בכיוול (titration) איטי של המינונים לצורך סבילות והפקחתה של השפעות לוואי. לומיטפיד מפחיתה את רמות LDL בשיעור של עד 50%. התרופה רשומה לשימוש בישראל אך אינה בסל הבריאותות (נכון לשנת 2020) [13-15]. antisense) : Mipomersen antisense) : mipomersen

טיפולים ניסיוניים ועתידיים

• **אינקליסירן (Inclisiran)** היא מולקולה של PCSK9 CBD, וניתנת בהזרקה תת-עורית אחת לחצי שנה. יעילותה הוגדרה בסדרה של מחקרים ה- ORION, עם הפחתה בערכיוコレsterol בפלסמה בשיעור של 50% בקרב אוכלוסיות מוגנות, כולל נשים של FH [18]. בקרב HoFH פורסם באחרונה מחקר על ארבעה נבדקים, עם נסיגת משמעותית של ערבי LDL בפלסמה [19]. כתע מתבצעים מחקרים לבבי יעילה ובקבב הומוזיגוטים של FH (5 ORION), והשפעתה על תמותה ותחולואה קרדיוסקולרית (4 ORION). אינקליסירן הוגשה לאישור על ידי FDA וצפואה להיות מאושרת בשנת 2021.

• **איבינקומאב (Evinacumab)** הוא נוגדן נוגדן חד שבטי (מוניוקלוני) (ANGPTL3) גנוגן ח- angiopoietin-like protein (3), שהוא חלבון בעל מושגים של ליפופרוטאים וליפויים. במחקריהם של שני ושלישי הוגדרה יעילותם בהפקחת ערבי LDL בחולי HoFH [20], ובאחרונה הוגש לאישור FDA. אין עדין נתונים לגבי השפעה על תמותה ותחולואה קרדיוסקולרית לגבי איבינקומאב.

8. בחולים שאינם מגיעים ליעד הטיפול תחת טיפול באבולוקומאכ, יש להתחיל טיפול באפרזיס.
9. אנו קוראים למשרד הבריאות לעדכן את תמחור אפרזיס סלקטיבי של LDL שהוא מתאים יותר לחולים אלו ואינו בשימוש פעמים רבות עקב עלותו הגבוהה.
10. במטופלים הנזקקים לביצוע של אפרזיס, יש להוסיף לומיטיפיד על מנת להפחית את תכיפות הביצוע של הליק זה.

מחברת מכוונת: חופית כהן
מרכז הליפידים על שם ברוך שטרסבורג ז"ל
מרכז רפואי שבא
תל השומר, רמת גן
טלפון: 03-5304582
fax: 03-5304431
דוא"ל: Hofit.Cohen@sheba.health.gov.il

**סיכום המלצות של החברה הישראלית
לטרשת עורקים למדרג טיפול בטיפול
בhomozigוטים של FH:**

1. הטיפול בהיפרcolesterolmia הומוזיגוטית יתבצע במרכיזם המתמחים בנושא זה.
2. אם הועלה חשד לאבחנה, יש לבצע אבחון גנטי למחלה.
3. יש לבדוק את בני המשפחה מדרגה ראשונה לנשאות למחלה.
4. יעד הטיפול בcolesterol הוא על פי דרגת הסיכון וההנחיות של החברה האירופאית לטרשת עורקים [9]. European Atherosclerosis Society
5. קו הטיפול הראשון הוא מינון מרבי של סטטינים בשילוב עם אזטימיב.
6. המטריה היא הפחתה של לפחות 50% בرمות הLDL-מערכិ הבסיס.
7. בחולים שאינם מגיעים ליעד הטיפול של רמות הcolesterol יש להוסיף אבולוקומאכ לטיפול.

ביבליוגרפיה

1. *Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP & al, Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2011;5(3 Suppl):S1-8.*
2. *NICE's Guideline Updates Team (UK). Familial hypercholesterolaemia: identification and management: Evidence reviews for case finding, diagnosis and statin monotherapy. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2017 Nov.*
3. *Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN & al, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014 ;35:2146-2157.*
4. *GR Thompson. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. Atheroscler Suppl. 2015; 18: 16-25.*
5. *Raal FJ, Hovingh GK, Blom D & al, Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017; 5(4):280-290.*
6. *Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H & al, Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet. 2013 5; 381(9860):40-46.*
7. *Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB& 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(4):331-339.*
8. *France M, Rees A, Datta D& al, HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom. Atherosclerosis. 2016;255:128-139.*
9. *Mach F, Baigent C, Catapano AL, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 1;41(1):111-188.*
10. *Frederick J. Raal, G. Kees Hovingh, Alberico L. Catapano. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. Atherosclerosis. 2018;277:483-492.*
11. *Kayikcioglu M, Tokgozoglu L, Yilmaz M & al, A nationwide survey of patients with homozygous familial hypercholesterolemia phenotype undergoing LDL-apheresis in Turkey (A-HIT 1 registry). Atherosclerosis. 2018; 270:42-48.*
12. *Landmesser U, Chapman MJ,*

- Farnier M & al, European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J. 2017 Aug 1;38(29):2245-2255.*
13. *Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S & al, Management of homozygous familial hypercholesterolemia in real-world clinical practice: a report of seven Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis, J Clin Lipidol 2016,*
14. *Underberg JA, Cannon CP, Larrey D & al, Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). J Clin Lipidol. 2020 19:S1933-2874(20)30251-8.*
15. *Giammamco A, Cefalu AB, Noto D, Averna MR. Therapeutic options for homozygous familial hypercholesterolemia: the role of Lomitapide. Curr Med Chem 2019;26:1-9*
16. *Parham JS, Goldberg AC. Mipomersen and its use in familial hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2019; 20(2):127-131.*
17. *Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y & al, Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2019 1;26(2):121-127.*
18. *Ray KK, Wright RS, Kallend D & al, Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 020;382(16):1507-1519.*
19. *G. K.Hovingh, N.E. Lepor, D. Kallend & al, Inclisiran Durably Lowers Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Expression in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. The ORION-2 Pilot Study. Circulation 2020; 141, (22):1829-1831.*
20. *Banerjee P, Chan KC, Tarabocchia M & al, Functional Analysis of LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor) Variants in Patient Lymphocytes to Assess the Effect of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With a Spectrum of LDLR Activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019; 39(11):2248-2260.*

כrown קה

 **צريقת מוצרי חלב מפחיתה את הסיכון לנפילות ושברים בקשישים****שביריים**

מ"ג ביום ונשארה כזו בקבוצות הבקרה. בקבוצת המחקר אשר קיבלת תפריט עשיר בסידן, צريقת הסידן היומית במשך שתי שנות המחקר עلتה ליותר מאשר 1,100 מ"ג. צريقת החלבון בתחלת המחקר הייתה 59 גרם ליום ונשארה כזו בקבוצת הבקרה, בקבוצת המחקר הצריכה עלה ל-72 גרם בשנות המחקר. כעבור שנתיים, בקבוצת המחקר שקיבלה תוספת של מוצרי חלב נמצאה ירידה של 11% בנפילות (57% לעומת 62%), ירידה של 33% בשברים (5.2% לעומת 3.7%), וירידה של 46% בשברים בעורר הירך (2.4% לעומת 1.3%). לא נמצא בתמזהה (<https://www.medscape.com/viewarticle/937409>).

שרירות עטיה

מחקר קליני מבוקר אשר הוזג במפגש השנתי של American Society of Bone and Mineral Research (ה-ASBMR) הראה, כי צريقת מוצרי חלב כגן חלב, גבינה ווגורט עשויה להוות דרך פשוטה וזולה לחיזוק העצמות ומינעת נפילות באנשים מבוגרים החיים במוסדות. במחקר הוכלו דיררים בגיל 60 שנים מ-30 מוסדות שונים מזון במלבורו, אוסטרליה. מחצית מהחולים (3,300 דיררים) קיבלו תפריט עשיר במוצרי חלב שככל 3.5 מנתות (3,900) קיבלו תפריט עם 2 מנתות של מוצרי חלב ביום ומחצית (3,900) קיבלו תפריט עם 2 מנתות של מוצרי חלב ביום (קבוצת הבקרה). גיל ממוצע בשתי קבוצות המחקר היה 87 שנים, אשר כלל 70% נשים. מידע על נפילות ושברים נלקח מדיוחים מהמוסד הנבדק ומבתי החולים. בתחילת המחקר צريقת הסידן היומית של הדיררים הייתה