

# הטיפול בהיפרלידמיה משפחתית הומוזיגוטית - Familial Hypercholesterolemia [HoFH]

## נכתב על ידי:

ד"ר רונן דורסט  
פרופ' אבישי אליס  
ד"ר חופית כהן  
ד"ר דב גביש  
ד"ר דניאל שור

## בשם:

החברה הישראלית למניעה וטיפול בטרשת עורקים

ס פ ט מ ב ר 2 0 2 0



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה

בשם החברה הישראלית למניעה וטיפול בטרשת עורקים

הומוזיגוטים למחלת היפרכולסטרולמיה משפחתית, לוקים במחלה תורשתית גנטית נדירה, הגורמת לעלייה קיצונית ברמת הכולסטרול בדם. שכיחות המחלה באוכלוסייה בעולם המערבי מוערכת בכ- 1:1,000,000 אם כי, הערכות שונות מצביעות על כך, כי במקומות בהם ישנם שיעור מוגבר של נישואי קרובים, כדוגמת ישראל, השכיחות גבוהה יותר. החולים במחלה זו לוקים בפגם גנטי, הגורם לחסר מלא או חלקי של הקולטן לחלקיק ה-LDL אשר נמצא על פני התאים בגוף. עקב כך, נגרמת קליטה מופחתת של הכולסטרול אל תוך התאים ועלייה ניכרת של רמתו בדם. הסיכונים המשמעותיים של המחלה כוללים התפתחות מואצת ומוקדמת של תהליכי טרשת עורקים (אתרוסקלרוזיס) אשר גורמת למחלות לב וכלי דם בגילאים צעירים ועלולה להתבטא במוות פתאומי, אירועים כליליים, אוטמים בשריר הלב, שבץ מוחי ופגיעות מערכתיות שונות אחרות הקשורות לפגיעה באספקת הדם לרקמות הגוף. כמו כן, חולים אלו נוטים להתפתחות מוקדמת של היצרות המסתם האאורטלי והסינוסים הקורונריים של הלב. ללא טיפול הולם מינקותם חולי HoFH מפתחים מחלה קרדיווסקולרית בגיל צעיר ואף נפטרים מכך.

בחולי HoFH, טרשת עורקים ומחלות לב וכלי דם מתפתחות בגיל מוקדם מאוד, **בדרך ככלל, בילדות או בגיל ההתבגרות**. המחלה מתגלה לראשונה באיחור משמעותי, בגיל ממוצע של 12.5 שנים, בחולים שאינם מטופלים.

הטיפול בחולי HoFH הינו מורכב עקב תגובה לא מספקת לטיפול תרופתי מקובל בהיפרכולסטרולמיה. הקו הטיפולי הראשון הוא טיפול בסטטינים ואזטרול, אם כי, מידת ההשפעה של תרופות אלו מוגבלת. לאחרונה, הצטרפו לאפשרויות הטיפוליות התרופות אוולוקומב (evolocumab) תרופה שמורכבת מנוגדן חד שבטי, כנגד האנזים PCSK9, וכן Lomitapide, שמעכבת את ה-microsomal triglyceride transfer protein (MTP), אנזימים הגורמים לירידה בהפרשת VLDL מהכבד. בנוסף, קיימת האפשרות המכאנית של סילוק חלקיקי ה-LDL באופן מכאני מהדם על ידי ביצוע אפרזיס (APHERESIS). מטרת נייר העמדה היא להמליץ על מידרג טיפולי בחולים אלו המתבסס על זמינות הטיפול, עלותו והנתונים בספרות לגבי יעילותו.

## מדרג המהלך הטיפולי בחולי HoFH:

סיכום הטיפולים הקיימים ומידת יעילותם

Table 1  
Mechanisms of actions of lipid-lowering therapies

Lipid-lowering therapy	Mechanism of action	LDL-lowering response in patients with HoFH
Conventional therapies		
Statins	Competitively inhibit HMG CoA reductase reducing endogenous cholesterol synthesis (LDL up-regulator)	Up to 28 %
Ezetimibe	Inhibits cholesterol absorption	<10 %
Bile acid sequestrants	Decrease reabsorption of bile acids and reduce cholesterol content in hepatocytes	<10 %
Niacin	Decrease VLDL synthesis	<10 %
LDL apheresis	Removes LDL particles from the circulation using dextran sulphate or heparin	20–40 %
Novel treatment options		
Lomitapide	Inhibits microsomal triglyceride transfer protein, thereby interfering with the assembly of lipoproteins	50 % (in combination with conventional therapies including LDL apheresis) [17]
Mipomersen	Inhibits apoB synthesis	25 % (in combination with conventional therapies excluding LDL apheresis) [21]
PCSK9 inhibitors (evolocumab, alirocumab, bococizumab)	Inhibits PCSK9, which regulates recycling of the LDLR (LDL up-regulator)	23 % (for evolocumab in combination with conventional therapies excluding LDL apheresis) [49]

## מאפייני התרופות לטיפול בחולי HoFH:

1. **מעכבי HMG-CoA reductase (Statins):** הטיפול בסטטינים מפחית את רמות ה-LDLc בטווח שבין 0% ל-48%, כשהממוצע הוא 15% בחולים שליליים לרצפטור ל-LDLc וירידה של 26% בחולים עם פגיעה חלקית בתפקוד הרצפטור.
2. **Ezetimibe:** צפוייה להוריד את רמות ה-LDLc בחולים אלה בכ-15%-10% בלבד מעבר לטיפול בסטטינים.
3. **Lipoprotein Apheresis:** כאמור אפרזיס של ליפופרוטאינים הוא טיפול מכאני, לא תרופתי, המפחית בכ-40%-60% את רמות ה-LDLc. הטיפול יעיל אך רמות ה-LDLc עולות במהרה חזרה עד כ-50% מהרמה שלפני תחילת הטיפול לאחר מספר ימים ו-90% מהרמה שלפני תחילת הטיפול תוך 14 ימים. לכן, על מנת להשיג טיפול יעיל, מומלץ לבצע אפרזיס באופן חוזר לפחות אחת לשבוע. יש להבדיל טיפול זה מפלסמה פרזיס, שהוא טיפול בהחלפת הפלסמה במלואה. אנו ממליצים על שימוש באפרזיס סלקטיבי של LDL לחולי HoFH במידת הניתן.
4. **Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK-9) inhibitors:** Evolocumab השייך לקבוצת מעכבי PCSK9 אושר לאחרונה לטיפול בחולים עם HoFH. ההשפעה מתבססת על הגברת הביטוי בממברנות התאים, לקולטן לחלקיק ה-LDLc ולכן, פעילות התרופה תלויה בפעילות שארייתית של הקולטן. בחולי HoFH בהם הקולטן ל-LDLc חסר לחלוטין או לא פונקציונלי למעכבי PCSK9 יש השפעה מוגבלת. טיפול זה מוריד ב-20% לערך את רמות ה-LDLc בדם.
5. **Lomitapide (Lojuxta\Juxtapid):** התרופה היא מעכבת של האנזים Microsomal triglyceride Transfer Protein (MTP), הנמצא בחלל הרשת האנדופלזמטית בתא. עיכוב זה מונע את הייצור של ליפופרוטאינים המכילים ApoB בתאי המעי והכבד, אשר בתורו מוביל לעיכוב בייצור של Chylomicron ו-VLDL. עיכוב זה בסינתזת VLDL מביא לירידה ברמות ה-LDLc בפלזמה. הטיפול בתרופה כרוך בדיאטה ייעודית דלת שומן המפחיתה את תופעות הלוואי. ונעשה בטיטרציה איטית של המינונים. טיפול זה עשוי להוריד עד 50% מרמות ה-LDLc. השימוש בתרופה מחייב דיאטה הדוקה דלת שומן שההיענות לה מוגבלת (נכון לשנת 2020 התרופה אינה בסל הבריאות).
6. **Mipomersen:** הוא אוליגונוקלאוטיד (antisense oligonucleotide) המעכב את יצירת אפוליפופרוטאין B100 ועל ידי כך מונע יצירת ליפופרוטאינים אתרוגנים כדוגמת LDL ו-VLDL בכבד. התרופה אינה נמצאת בשימוש קליני רחב בעולם.
7. **השתלת כבד:** השתלת כבד, מוצעת בספרות בתור אפשרות לרפא את חולי HoFH ורצוי, שתבוצע בשלב מוקדם, ככל האפשר, כדי למנוע סיבוכים בכלי הדם. אפשרות טיפול זו מוגבלת בשל מחסור באיברים להשתלה, והצורך בתרופות לדיכוי מערכת החיסון לכל החיים, שלאחר ההשתלה, אשר עלול להאיץ התפתחות מחלות לב וכלי דם.

## ההמלצות של החברה הישראלית לטרשת עורקים לטיפול ה-FH הומוזיגוטי:

- אנו מאמצים את המלצות ההמלצות של ה-National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (האיגוד הבריטי לרפואה ומצויינות) אשר המליץ על מדרג הטיפול הבא:
- א. הטיפול בהיפרכולסטרולמיה הומוזיגוטית יתבצע במרכזים המתמחים בנושא זה.
  - ב. אם הועלה חשד לאבחנה, יש לבצע אבחון גנטי למחלה.
  - ג. יש לבדוק את בני המשפחה מדרגה ראשונה לנשאות למחלה.
  - ד. יעד הטיפול בכולסטרול הוא על פי דרגת הסיכון וההנחיות של ה-EAS (Atherosclerosis Society European)<sup>(45)</sup>.
  - ה. הקו הטיפולי הראשון הוא מינון מירבי של סטטינים בשילוב עם אזטרול. המטרה היא הפחתה של לפחות 50% ברמות ה-LDLc מערכי הבסיס.
  - ו. בחולים אשר אינם מגיעים ליעד הטיפולי של רמות הכולסטרול יש להוסיף Evolocumab לטיפול.
  - ז. בחולים אשר אינם מגיעים ליעד הטיפולי תחת טיפול ב-Evolocumab יש להתחיל טיפול באפרזיס. אנו קוראים למשרד הבריאות לעדכן את תמחור אפרזיס סלקטיבי של LDL שהוא מתאים יותר לחולים אלו ואינו בשימוש פעמים רבות עקב עלותו הגבוהה.
  - ח. במטופלים הנזקקים לביצוע של אפרזיס, יש להוסיף Lomitapide על מנת להפחית את תכיפות ביצוע הליך זה.

## References:

1. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. Nov 15 2011;124(20):2202–2207.
2. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDLc catabolism. *Journal of lipid research* Apr 2009;50 Suppl:S172–177.
3. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. Jun 2011;5(3 Suppl):S1–8.
4. NICE clinical guidance 71: Identification and management of familial hypercholesterolaemia. August 2008. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12048/41697/41697.pdf>
5. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial H. 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
6. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262–268.
7. Raal FJ, Kurtz C, Honarpour N et al. Cardiovascular event rates in HoFH: trial assessing long-term use of PCSK9 inhibition in subjects with LDLc genetic disorders (TAUSSIG) interim study results. EAS 2016
8. GR Thompson. Managing homozygous familial hypercholesterolaemia from cradle to grave. *Atherosclerosis Supplements* 2015; 18: 16–25
9. Borberg H. 2009. 26 Years of LDLc – Apheresis: A review of experience. *Transfusion and Apheresis Science* 48 2):203 – 206
10. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. Jul–Aug 2012;6(4):331–339.
11. Cuchel, M., Meagher, E. A., du Toit Theron, H., Blom, D. J., Marais, D. A., Hegele, R. A., et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single arm, open-label, phase 3 study. *The lancet* 2012, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0)
12. Cuchel, M., Blow D., Averna M., et al. Sustained LDLc-lowering and stable hepatic fat levels in patients with homozygous familial hypercholesterolemia treated with the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor, lomitapide: results of an ongoing, long-term extension study. AHA 2015
13. Blom DJ, Averna M, Meagher E, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Lomitapide for the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results of the Phase 3 Extension Trial *Circulation* 2015. Presented at the American Heart Association 2015 Scientific Sessions, November 7–11, 2015, Orlando, FL.
14. Phillips H, Ager M, Hutchings A. Achievement of EAS target with lomitapide, a MTP inhibitor n HoFH, EAS 2016
15. L. D'Erasmus, A.B. Cefalu, D. Noto et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real world clinical experience in Italy. Lomitapide in Homozygous FH. Paper submitted for publication in *Journal Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*.
16. Underberg J., Cannon C., Larrey D., et al. Global Real-World Data on the Use of Lomitapide in Treating Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER), Two-Year Data. *Circulation* 2016. Presented at AHA 2016, American Heart Association, New Orleans, Louisiana, USA. Poster 3037
17. Cuchel et al. Inhibition of Microsomal Triglyceride Transfer Protein in Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 148–156
18. Blom DJ., Fahad ZA., Kastelein JP et al. LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design. *J Clin Lipidol* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2015.11.011>
19. France M et al. HEART UK statement on the management of homozygous familial hypercholesterolaemia in the United Kingdom DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.017.)

20. Arca M et al. POSITION PAPER Nuove terapie ipolipemizzanti per i pazienti con ipercolesterolemia familiar. Position Paper della Società Italiana per lo studio della Arteriosclerosi. ISSN 2240-4821. Suppl. 2 / 2016)
21. Stefanutti C, Morozzi C, Di Giacomo S, Sovrano B, Mesce D, Grossi A. Management of homozygous familial hypercholesterolaemia in real-world clinical practice: a report of seven Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis, *J Clin Lipidol* 2016, doi: 10.1016/j.jacl.2016.02.009.
22. Roeters van Lennep J., Aversa M., Alonso R. Treating homozygous familial hypercholesterolemia in a real-world setting: Experiences with lomitapide. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 607-617.
23. Leipold R, Raal FJ, Ishak J, Phillips H, Jakouloff D, Deanfield J. Potential efficacy of lomitapide, a MTP (microsomal triglyceridtransfer protein) inhibitor, on survival in homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH) - results of an event modelling analysis. ISPOR 2016.
24. Duell PB, et al. *J Clin Lipidol* 2016
25. Ager M, Hutchings A, Phillips H. Reducing low density lipoprotein cholesterol (LDLc) in homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) with a microsomal triglyceride transfer protein (MTP) inhibitor may reduce CV events. ESC 2016
26. Navarese EP, Kołodziejczak M, Schulze V et al Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Int Med.* 2015;163:40-51. doi:10.7326/M14-2957
27. Underberg J., Cannon C., Larrey D., et al. Global Real-World Data on the Use of Lomitapide in Treating Homozygous Familial Hypercholesterolemia: The Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER), Two-Year Data. *Circulation* 2016. Presented at AHA 2016, American Heart Association, New Orleans, Louisiana, USA. Poster 3037
28. Harada-Shiba et al. Efficacy and safety of lomitapide in Japanese patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *J Atheroscler Thromb* 2017. Published on line Feb 2, 2017
29. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *European heart journal* 2014. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehu058
30. Real J, et al. Management of homozygous familial hypercholesterolaemia in two brothers. *BMJ Case Rep* 2018. doi:10.1136/bcr-2017-222155
31. Leipold R, Raal FJ, Ishak J, et al. The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia: A modelling analysis. *Eur J Prevent Cardiol.* 2017. DOI: 10.1177/2047487317730473
32. Thompson G, Seed M, Naoumova R et al. Improved cardiovascular outcomes following temporal advances in lipid-lowering therapy in a genetically- characterised cohort of familial hypercholesterolaemia homozygotes. *Atherosclerosis* 2015, 248: 328 - 333
33. Bruckert E, Kalmykova O, Bittar R et al. Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France. *Atherosclerosis* 2017, 257; 130-137
34. Stefanutti et al. Towards an international consensus - integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol.* 2017 Jul - Aug; 11(4):858-871.e3. doi: 10.1016/j.jacl.2017.04.114. Epub 2017 Apr 25. Review
35. Dominique Larrey, James Underberg, Christopher Cannon, Lukas Makris, Agnieszka Jurecka, Dirk Blom. Long -Term liver safety of Lomitapide in patients with homogygus familial hypercholesterolemia: Three-year data from the Lomitapide observational worldwide evaluation registry (LOWER)
36. Stefanutti et al. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia e A post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis* 2015 , 240; 408-414
37. Meral Kayikcioglu et al. A nation-wide survey of patients with homozygous familial hypercholesterolemia phenotype undergoing LDLc-apheresis in Turkey (A-HIT 1 registry). *Atherosclerosis* 2018, 270; 42-48
38. Dirk J. Blom, Marina Cuchel, Miranda Ager and Helen Phillips. Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:96
39. Atsushi Nohara, Yoshihiko Otsubo, Koji Yanagi, Masayuki Yoshida, Katsunori Ikewaki, Mariko Harada-Shiba and Agnieszka Jurecka. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J Atheroscler Thromb*, 2018; 25: 000-000

40. Simona Sperlonganoa, Felice Gragnanoa, Francesco Natalea, Laura D'Erasmob, Claudia Concilioa, Arturo Cesaroa, Enrica Goliaa, Mario Criscia, Rossella Sperlonganoa, Fabio Fimiania, Mariagiovanna Russoa, Marcello Arcab, Giuseppe Limongellia and Paolo Calabro. Lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: cardiology perspective from a single-center experience. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2018; Vol 19 No 3 1558-2027
41. James Underberg, Christopher P. Cannon, Dominique Larrey, Lukas Makris, Agnieszka Jurecka, Dirk Blom. Long-Term Safety and Efficacy of Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Three-Year Data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER)
42. Giammamnco A, Cefalu AB, Noto D, Aversa MR. Therapeutic options for homozygous familial hypercholesterolemia: the role of Lomitapide. *Curr Med Chem* Jan 2019;26:1-9
43. Frederick J. Raal, G. Kees Hovingh, Alberico L. Catapano. Familial hypercholesterolemia treatments: Guidelines and new therapies. *Atherosclerosis*. 2018;277:483-492
44. Walter Alexander. Meeting Highlights: The International Liver Congress 2018: P&T®. June 2018; Vol. 43 No. 6
45. François Mach 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020



ההסתדרות הרפואית בישראל – החברה לחקר, מניעה וטיפול בטרשת העורקים  
Israel Medical Association - Society for Research, Prevention and Treatment of Atherosclerosis

המכון לאיכות  
ברפואה



ההסתדרות הרפואית בישראל  
המכון לאיכות ברפואה