

Lomitapidi

Lojuxta 5 mg, 10 mg ja 20 mg kova kapseli, Aegerion Pharmaceuticals SAS

Lojuxta-valmistetta käytetään homotsygoottista familiaalista hyperkolesterolemiaa sairastavien potilaiden hoidossa muun hoidon lisänä pienentämään LDL-kolesterolipitoisuutta. Lääke on tehokas mutta aiheuttaa useimmilla käyttäjillä maksaan ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Homotsygoottinen familiaalinen hyperkolesterolemia (FH) on hyvin harvinainen perinnöllinen sairaus, johon liittyy erittäin suuri LDL-kolesterolipitoisuus (Raal 2012). Hoitamaton tauti voi aiheuttaa vaikean ateroskleroosin jo varhaislapsuudessa. Hoitona käytetään yleensä statiineja, kolesterolin ja sappihappojen imeytymistä estäviä lääkkeitä sekä LDL-afereesiä. Hoitovaste vaihtelee taudin aiheuttavan mutaation tyypistä riippuen, mutta yleensä ei päästä lähellekään LDL-kolesterolin tavoitepitoisuutta.

Lomitapidi pienentää LDL-kolesterolipitoisuutta estämällä lipoproteiinien muodostumista uudella mekanismilla. Se on tehokas mutta aiheuttaa paljon ruoansulatuskanavaan ja maksaan kohdistuvia haittavaikutuksia, minkä vuoksi käyttö on rajattu homotsygoottisen FH:n hoitoon muun lipidilääkityksen ja/tai LDL-afereesin lisänä. Rasva-aineenvaihduntahäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava hoito ja valvottava sitä.

Haittavaikutusten vähentämiseksi lomitapidi aloitetaan pienellä 5 mg:n annoksella, jota suurennetaan asteittain 2–4 viikon välein enimmäisannokseen 60 mg kerran vuorokaudessa. Lääkkeen ottaminen tyhjään mahaan illalla ja vähärasvainen ruokavalio parantavat siedettävyyttä.

Farmakologia

Lomitapidi on mikrosomaalisen kuljettajaproteiinin (MTP:n) estäjä. MTP:llä on keskeinen tehtävä apo B:tä sisältävien lipoproteiinien muodostumisessa maksassa ja suolistossa. MTP:n estäminen vähentää lipoproteiinien erittymistä ja niiden pitoisuutta verenkierrossa mutta aiheuttaa rasvan kertymistä etenkin maksasoluihin.

Lomitapidi imeytyy suolistosta hyvin, mutta runsaan ensikierron metabolian vuoksi sen hyötyosuus on pieni, keskimäärin 7 %. Näennäinen jakautumistilavuus laskimonsisäisen annon jälkeen on suuri, noin 1 200 litraa. Eläimillä lomitapidin pitoisuus maksassa oli yli 200 kertaa suurempi kuin pitoisuus plasmassa, ja ihmisillä asia lienee samoin. Kuljetusproteiinien merkitystä lomitapidin jakautumiseen ei tunneta. Eliminaation puoliintumisaika on keskimäärin 29 tuntia eli lääke kumuloituu elimistöön.

Lomitapidi metaboloituu suurimmaksi osin CYP3A4:n välityksellä, eikä voimakkaita tai keskivoimakkaita CYP3A4:n estäjiä saa käyttää samanaikaisesti. Jos potilas käyttää heikkoa CYP3A4:n estäjää, lomitapidin annosta on pienennettävä. CYP3A4:n indusoijat luultavasti heikentävät lomitapidin tehoa, mutta kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Metaboliitit eivät tietyvästi vaikuta lipidiaineenvaihduntaan. Lomitapidi erittyy pääasiassa metaboliitteina, kaksi kolmasosaa ulosteiden mukana ja kolmasosa virtsaan.

Lomitapidi on CYP3A4:n estäjä, ja simvastatiinin enimmäisannos samanaikaisessa käytössä on 40 mg. Vaikutus muiden statiinien eliminaatioon on pienempi, mutta niidenkin käyttäjiä on syytä muistuttaa myopatian oireista. Lomitapidi on myös P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjä in vitro, ja se voi lisätä P-gp:n substraattien imeytymistä ja estää niiden eritystä. Kliinisessä yhteisvaikutustutkimuksessa lomitapidi suurensi varfariinin pitoisuutta plasmassa noin 30 %, ja K-vitamiinin heikentyneen imeytymisen vuoksi vaikutus veren hyytymiseen voi olla tätäkin merkittävämpi.

Teho

Lomitapidin teho osoitettiin yhden tutkimushaaran sisältävässä avoimessa tutkimuksessa (UP1002/AEGR-733-005), johon osallistui 29 homotsygoottista FH:ta sairastavaa potilasta (Cuchel 2013). Lähtötilanteessa 27 potilasta käytti statiineja suurimmalla siedetyllä annoksella, 22 käytti etsetimibiä, 18 kävi LDL-afereesissa ja muutama käytti niasiinia tai sappihapon takaisinimeytymistä estävää lääkettä. Aiempaan hoitoon lisättiin lomitapidi aloitusannoksella 5 mg/vrk, jota suurennettiin 2–4 viikon välein suurimpaan siedettyyn annokseen asti. Osallistujille annettiin ohjeet noudattaa vähärasvaista ruokavaliota (< 20 % energiasta rasvasta) ennen lomitapidin aloittamista ja tutkimuksen ajan.

LDL-kolesterolipitoisuus pieneni 26 hoitoviikossa keskimäärin 3,8 mmol/l (95 %:n luottamusväli –5,0...–2,5 mmol/l) eli 40,1 % lähtötilanteesta (ITT-populaatio, last observation carried forward). VLDL-kolesterolipitoisuus pieneni keskimäärin 29 %, triglyseridipitoisuus 45 % (mediaani) ja HDL-kolesterolipitoisuus 7 %. Saavutettu lomitapidiannos oli keskimäärin 39,4 mg/vrk. Viiden potilaan annos jäi 5–10:een mg/vrk, jonka teho oli vaatimaton. Annos 20 mg/vrk pienensi LDL-kolesterolipitoisuutta keskimäärin noin 30 % ja annos 60 mg/vrk noin 55 %. Vuoden jatkoseurannassa lääkkeen teho pysyi lähes yhtä hyvänä.

Lomitapidin vaikutusta kardiovaskulaariseen sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen ei ole selvitetty.

Haittavaikutukset

Merkittävimmät lomitapidin haittavaikutukset ovat rasvan kertyminen maksasoluihin ja aminotransferaasiarvojen suureneminen, mikä liittyy lääkkeen vaikutusmekanismiin. Tutkimuksessa UP1002/AEGR-733-005 maksan rasvapitoisuutta seurattiin magneettikuvauksin. Se suureni keskimäärin 8 %-yksikköä 26 viikon hoidon aikana, muutamalla potilaalla yli 20 %-yksikköä. Rasvoittuminen ei kuitenkaan näyttänyt etenevän vuoden jatkohoidon aikana, ja se vaikutti korjaantuvan hoidon lopettamisen jälkeen. Aminotransferaasipitoisuudet, etenkin ALAT, suurenivat noin kolmasosalla potilaista yli kolme kertaa viitealueen ylärajaa suuremmiksi. Pitkäaikaisen hoidon vaikutusta maksan rakenteeseen ei tiedetä. Lojuxtan valmisteyhteenvedossa on yksityiskohtaiset ohjeet maksan toiminta- ja kuvantamistutkimusten toteuttamisesta hoidon aikana.

Yleisimmät haittavaikutukset kohdistuvat ruoansulatuskanavaan. Niiden yleisyys ja vaikeusaste riippuvat annoksesta. Siksi lääkitys tuleekin aloittaa pienellä annoksella, jota suurennetaan 2–4 viikon välein siedettävyyden mukaan. Hoidon siedettävyyttä parantavat vähärasvainen ruokavalio ja lääkkeen ottaminen tyhjään mahaan iltaisin, vähintään 2 tuntia aterian jälkeen. Näistä varotoimista huolimatta tutkimuksessa

UP1002/AEGR-733-005 potilaista 80 % ilmoitti haittatapahtumana ripulia, 65 % pahoinvointia ja 35 % oksentelua. Neljä potilasta (14 %) keskeytti tutkimuksen ruoansulatuskanavan haittojen vuoksi, ja 41 % potilaista ei saavuttanut tavoiteannosta tai keskeytti hoidon väliaikaisesti.

Lomitapidi heikentää rasvaliukoisten ravintoaineiden imeytymistä. Potilaiden on käytettävä hoidon aikana vähintään E-vitamiinia ja välttämättömiä rasvahappoja sisältävää ravintolisää.

Lomitapidi on vasta-aiheinen raskauden aikana. Eläinkokeissa todettiin teratogeenisuutta ja sikiötoksisuutta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Koska lomitapidi aiheuttaa usein ripulia ja oksentelua, ehkäisytablettien teho voi olla heikentynyt ja lisäehkäisyä on käytettävä tarvittaessa.

Lomitapidin tehoa ja turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten potilaiden hoidossa ei ole tutkittu, joten käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella.

Pohdinta

Tavanomaisiin hoitomuotoihin lisätty lomitapidi on tehokas homotsygoottista FH:ta sairastavien potilaiden hoidossa (Raal 2013). Se aiheuttaa kuitenkin maksaan ja ruoansulatuskanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia suurimmalle osalle käyttäjistä, ja potilaita on seurattava tarkkaan hoidon aikana. Lomitapidin käyttö heterotsygoottisen FH:n tai lievemmän hyperkolesterolemian hoidossa ei ole asianmukaista.

Juha Vakkilainen
LT, klinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdessä 11.4.2014.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Cuchel M, ym. 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; 381: 40–6.

Raal FJ. Lomitapide for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2013; 381: 7–8.

Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 262–8.
