



# Herediter Transtiretin Amiloidozis Hastalarında İnotersen Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği

## *Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis*

Faruk Uğur Doğan, Murat Kürtüncü

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Anahtar Kelimeler:** İnotersen, herediter transtiretin amiloidozis, polinöropati

**Keywords:** Inotersen, hereditary transthyretin amyloidosis, polyneuropathy

### Herediter Transtiretin Amiloidozis Hastalarında İnotersen Tedavisinin Etkinliği ve Güvenilirliği

Herediter transtiretin (TTR) amiloidozis (HTA) TTR proteinini kodlayan genin mutasyonu sonucunda, proteinin hatalı katlanarak ekstrasellüler alanda amiloid depozitleri şeklinde birikmesiyle karakterizedir (1). Amiloid depozitlerinin çeşitli organlarda birikmesiyle periferik nöropati, kardiyomiyopati, nefropati ve gastrointestinal disfonksiyon meydana gelebilir (2). İnotersen ise karaciğerde TTR protein üretimini azaltan bir antisense oligonükleotid molekülüdür (3).

Ackermann ve ark. (3) New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan NEURO-TTR isimli çalışmada inotersenin HTA'nın neden olduğu polinöropati üzerinde etkinliği ve güvenilirliğini araştırmışlardır. Mart 2013 ve Nisan 2017 tarihleri arasında 10 farklı ülkeden 24 merkez çalışmaya katılmıştır. Desteksiz yürüyebilen 18-82 yaş aralığındaki (evre 1) ve destekle yürüyebilen (evre 2), TTR mutasyonu olan HTA'ya bağlı polinöropatisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri; polinöropatiye neden olabilecek diğer hastalıkların olması, daha önce karaciğer transplantasyonu uygulanmış olması ve "New York Heart Association" sınıflamasında evre üç veya daha yüksek sınıfta bulunanlar olarak belirlenmiştir. Çalışma boyunca hastaların ek tedavi olarak diflunisal ya da tafamidis almalarına izin verilmemiştir.

Çalışmada hastalara ilk hafta üç kez, takip eden 64 haftada ise haftada bir kez; subkutan enjeksiyon şeklinde, 300 mg inotersen tedavisi ya da plasebo uygulanmıştır. TTR seviyesinin

düşmesine bağlı dokularda ortaya çıkabilecek vitamin A eksikliğini önlemek amacıyla hastalara günlük yaklaşık 3000 IU A vitamini de verilmiştir. Hastalar Val30Met mutasyonu taşıyıp taşıyamalarına, evre 1 veya 2 olmalarına, daha önce tedavi edilmiş olup olmamalarına ve kardiyomiyopatisi olup olmamasına göre alt gruplara ayrılmıştır.

Primer değerlendirme ölçeği olarak ise "Modified Neuropathy Impairment Score+7" (mNIS+7) ve "Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy" (QOL-DN) anketi kullanılmıştır. Her iki ölçekte daha düşük puanın daha iyi klinik ve yaşam kalitesini gösterdiği kabul edilmiştir.

Çalışmaya 172 hasta alınmıştır. Hastalar plasebo (n=60) ve inotersen (n=112) şeklinde 2 gruba randomize edilmiştir. Hastalardan 139'u çalışmayı tamamlayabilmiştir. Çalışmayı yarıda bırakmanın en önemli sebebi; inotersen grubunda ilaç yan etkileriyken (n=16), plasebo grubunda ise hastalık progresyonu (n=3) olmuştur. Altmış altı hafta sonunda inotersen grubunda plasebo grubuna göre mNIS+7 skorundaki değişim 19,7 puan, Norfolk QOL-DN ölçeğindeki değişim 11,7 puan daha düşük bulunarak inotersenin hastalık progresyonunu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. İnotersen grubunda çalışmayı tamamlayan hastaların bir kısmında ise (mNIS+7 ölçeğinde %36'sında, Norfolk QOL-DN anketinde %50'sinde) tedavi başlangıcındaki skorun değişmediği görülmüştür. Daha önce tanımlanan tüm alt gruplarda da inotersenin belirgin olarak progresyonu yavaşlattığı saptanmıştır. Ancak kardiyomiyopatiye etki açısından takip edilen "Global Longitudinal Strain" ve diğer ekokardiyografi değerlerinde her iki grup arasında

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Faruk Uğur Doğan, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 542 295 01 22 E-posta: farukugurdogan@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8088-0006

**Geliş Tarihi/Received:** 25.12.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.01.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

farklılık izlenmemiştir. İnotersenin HTA'da önemli mortalite sebeplerinden olan kaşeksiye, kilo kaybını yavaşlatarak olumlu yönde etki ettiği bulunmuştur.

Serum TTR seviyesinin 13. haftada bazal değerinin %79'una düşerek 65. haftaya kadar bu değlerde seyrettiği; ancak serum TTR seviyesindeki değişim ile kullanılan ölçeklerdeki değişim arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür.

Çalışma süresince beş ölüm meydana gelmiştir. Ölümlerin tümü inotersen grubundayken; bunların biri ağır trombotopeniye ( $<10.000/mm^3$ ) bağlı fatal intrakraniyal hemoraji sonucunda gelişmiştir. Diğer dört ölüm ise hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Hastalarda gelişen trombotopeninin glukokortikoid tedavisi ile düzelmesi ve anti-platelet immünoglobulin G saptanması nedeniyle immün mekanizma aracılığıyla meydana geldiğini düşündürmüştür. Üç hastada glomerülo nefrit saptanmış; ikisinde immüno süpresif tedaviyle böbrek fonksiyonları geri kazanılırken birinde kalıcı hemodiyaliz ihtiyacı doğmuştur.

Sonuç olarak, bu çalışmada haftalık subkutanöz inotersen tedavisinin, HTA polinöropatisinde hem klinik değlendirmede hem de hayat kalitesi ölçeklerinde faydası gösterilmiştir. Yakın takip uygulanarak trombotopeni ve glomerülo nefritin erken dönemde saptanması, bu komplikasyonların tedavisini de mümkün kılabilir. Ağırılık derecesi yüksek olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ve inotersenin kardiyomyopati üzerinde etkinliğini gösteren parametrelerin yetersizliği çalışmanın eksik yanlarıdır.

### Kaynaklar

1. Sekijima Y. Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1036-1043.
2. Plante-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol* 2011;10:1086-1097.
3. Ackermann EJ, Guo S, Benson MD, et al. Suppressing transthyretin production in mice, monkeys and humans using 2nd Generation antisense oligonucleotides. *Amyloid* 2016;23:148-157.