.

Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients (CLEAR-OUTCOMES)

Prof. Dr. Barış GÜNGÖR

Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients (CLEAR-OUTCOMES)

Hazırlayan: Prof. Dr. Barış GÜNGÖR

ÇALIŞMA SORUSU

Statinler, ezetimibe ve PCSK9i monoklonal antikor tedavilerinin, etkili LDL-K düşürücü etkileri sayesinde kardiyovasküler sonlanımları iyileştirdiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Güncel tedavi kılavuzları, sekonder korunma hastalarında LDL-K < 55 mg/dL ve başlangıç değerlerine göre >%50 düşüş sağlayan yüksek yoğunluklu statin tedavilerini sınıf I öneriyle önermektedir. Statin intoleransı, etkin LDL-K düşüşü sağlanmasına engel, sık görülen bir klinik problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda %3-5 oranında belirtilmekle birlikte gerçek yaşam kayıt çalışmalarında statin intoleransı sıklığı %30'a kadar çıkmaktadır. Bempedoik asit (BA), hepatositlerde kolesterol sentezini ATP citrate lyase enzimi inhibisyonuyla yapar. Mono formunda %25, statinle kombine %18 ve ezetimibe kombinasyonuyla %35 LDL-K düşüşü sağlamaktadır. Sadece hepatositlerde bulunan ACSVL1 izoenzimi ile aktif forma dönüşerek etki gösterir. Kaslarda aktif formuna dönüşemediğinden statinlerde görülen kas yan etkileri daha az görülen yeni bir oral lipid düşürücü ajandır.

ÇALIŞMA TASARIMI

Çok merkezli, randomize, çift kör plasebo kontrollüdür. Statin intoleransı kanıtlanmış veya statin kullanmak istemediğini beyan etmiş, ASKVH tanısı olan veya ASKVH riski yüksek 13.970 hasta BA 180 mg 1x1 oral vs. plasebo kollarına randomize edilmiştir.

Birincil sonlanım noktası: Kardiyovasküler nedenlerden ölüm, nonfatal miyokard enfarktüsü, nonfatal inme veya koroner revaskülarizasyonu içeren dörtlü bileşik sonlanım.

İkincil sonlanım noktası: Kardiyovasküler nedenlerden ölüm, nonfatal inme veya nonfatal miyokard enfarktüsü, fatal veya nonfatal miyokard enfarktüsü ve koroner revaskülarizasyon yer almaktadır.

SONUÇLAR

6992 hasta BA grubu ve 6978 plasebo grubu olmak üzere toplam 13970 hasta randomize edilmiş ve ortanca 40,6 ay takip edilmiştir. Hastaların %70'ine ASKVH ve %45,6'sında diyabet tanısı mevcuttur. Vücut kitle indeksleri ortalama 30 kg/m2'dir. Hastaların %22'si düşük doz statin ve %11,5'i ezetimib kullanmaktaydı. Başlangıç LDL-K değeri ortalama 139.0±35 mg/dL olarak raporlanmıştır. BA kolunda 6. ayda LDL-K ve hs-CRP seviyeleri plasebo koluna sırasıyla %20,3 ve %21,6 daha düşük gerçekleşmiştir.

Birincil sonlanım sıklığı, BA tedavisi alan grupta plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük gerçekleşmiştir (819 hasta [%11,7] vs. 927 [%13,3]; HR, 0,87; %95 GA, 0,79 ila 0,96; P = 0,004). Benzer şekilde ikincil sonlanımlardan olan; fatal veya nonfatal miyokard infarktüsü insidansı (HR: 0,77; %95 GA, 0,66 ila 0,91; P = 0,002); koroner revaskülarizasyon (HR 0,81; %95 GA, 0,72 ila 0,92; P = 0,001) insidansları BA tedavisiyle anlamlı olarak daha düşük gerçekleşmiştir. Ancak, BA'nın ölümcül veya ölümcül olmayan inme, kardiyovasküler nedenli ve tüm nedenli ölümler üzerine anlamlı etkisi görülmedi. BA tedavi kolunda %10,8 (plaseboyla benzer oranda) hasta ilaç yan etkisi nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Ancak, serum kreatinin, ürik asit ve hepatik enzim yükselmesi; gut ve kolelitiazis insidanları BA grubunda daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %3,1'e karşı %2,1 ve %2,2'ye karşı %1,2).

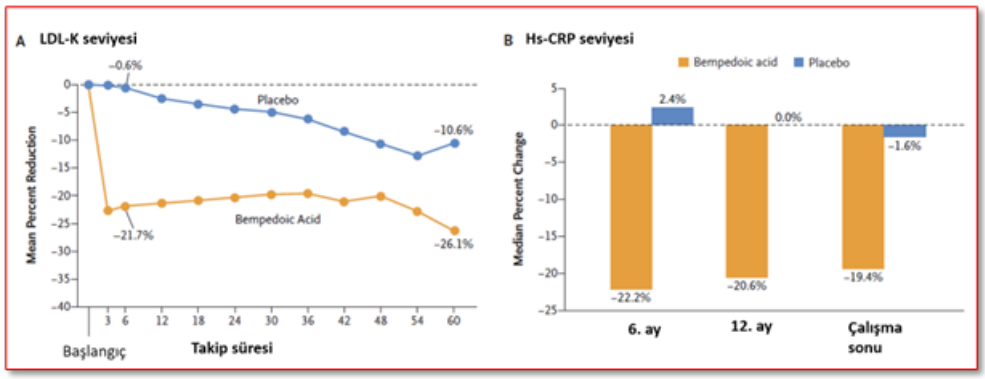
KLİNİK ANLAM

Güncel çalışmalar apoB düşüren tedavilerin ASKVH ilişkili sonlanımları iyileştirdiğini göstermektedir. Statin dışı tedaviler kombinasyon ve hedef LDL-K değerlerine ulaşmak için çok değerli olmakla birlikte statinler birincil ve ikincil korunmada halen

ilk sıra ilaçlardır. Statin intoleransı nedeniyle statin kullanamayan veya tolere edilen maksimal doz statine rağmen LDL-K hedeflerine ulaşılamayan hastalarda kombinasyon tedavileri endikedir. IMPROVE-IT, FOURIER ve ODYSSEY-OUTCOMES çalışmaları ile statin dışı ilaçlarla kombinasyon ile ek klinik fayda sağlanabileceği gösterilmiştir. CLEAR-OUTCOMES çalışması, ilk defa statin intoleransı olan hastalarda, BA tedavisinin majör advers kardiyovasküler olay riskini (kardiyovasküler nedenlerden ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme veya koroner revaskülarizasyon) azalttığını göstermiştir.

CEVAP BEKLEYEN SORULAR

Bempedoik asit tedavisi 2020 yılında, FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır. CLEAR-OUTCOMES çalışması sonuçlarına göre kardiyovasküler hastalık riskini azaltma indikasyon başvuru yapılmıştır. Statinler ve statin dışı diğer lipid düşürücü ilaçlarla kombinasyona uygundur. Mono formunda, düşük düzeyde LDL-K düşürücü etkiye sahiptir. BA + ezetimib tek hap kombinasyonu orta LDL-K düşürücü etkisiyle statinin toleransı hastalarında klinik fayda sağlayacak bir tedavi seçeneğidir. Ancak, kas ağrısı, ürik asit / hepatik enzim yükselmesi, gut ve kolelitiazis insidansında artışa yol açma riski klinik kullanımını kısıtlayabilir.



Referans

Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 2023;388(15):1353-1364. doi:10.1056/NEJMoa2215024