.

ESC 2024'ün Işığında: Yeni Nesil Lipid Düşürücü Tedaviler

Dr. Ajar Koçak

ESC 2024'ün Işığında: Yeni Nesil Lipid Düşürücü Tedaviler

Hazırlayan: Dr. Ajar Koçak

Giriş

2024 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kongresi'nde, lipid bozuklukları, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (ASKH) ve ilişkili metabolik durumları hedefleyen birçok yenilikçi tedaviye ilişkin güncellemeler paylaşıldı. Bu yazıda, CETP inhibitörleri, oral PCSK9 inhibitörleri, lipoprotein(a) ve trigliserit yüksekliğini hedefleyen yeni ajanlar da dahil olmak üzere en son yenilikleri inceleyeceğiz.

1. CETP İnhibisyonu: Yeni Bir Ufuk

Kolestril ester transfer proteini (CETP) inhibisyonu, lipid yönetiminde uzun süredir tartışılan bir strateji olmuştur. ESC 2024'te sunulan en son sonuçlar, yeni bir CETP inhibitörü olan Obicetrapib'in lipid düşürme ve kardiyovasküler risk yönetiminde umut verici sonuçlar gösterdiğini ortaya koymuştur (1). Obicetrapib, ROSE çalışmasında 8 haftalık süre boyunca 5 mg veya 10 mg dozlarında uygulandığında, plaseboyla karşılaştırıldığında ortalama LDL konsantrasyonunda %51'e varan anlamlı bir azalma sağlamıştır (2). ROSE 2 çalışmasında ise, Obicetrapib'e ek olarak ezetimib tedavisi uygulandığında, LDL <55 mg/dL hedefine ulaşan hasta oranının %87,1 olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca, kan basıncında artış ve kas ağrısı gibi yan etkiler açısından plasebo ile benzer bir profiline sahip olduğu belirtilmiştir.

LDL azaltımının ötesinde, CETP inhibitörlerinin kardiyovasküler olayları doğrudan azaltmadaki etkinliği, devam eden CVOT-PREVAIL çalışmasında değerlendirilmektedir. Bu çalışmanın sonuçları, Obicetrapib'in klinik kullanım için onay alabilecek umut verici bir ajan olabileceğini düşündürmektedir (4). Tüm bu bulgular, Obicetrapib'in LDL hedeflerine ulaşamayan hastalar için mevcut tedavi boşluğunu doldurma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir.

2. PCSK9 İnhibitörleri: Yeni nesil oral tedaviler

MK-0616, oral yolla alınabilen yeni bir PCSK9 inhibitörü olarak, enjeksiyon gerektiren mevcut PCSK9 inhibitörlerine kıyasla daha kullanışlı bir alternatif sunmaktadır. Bu özellik, hasta uyumunu artırabilir ve PCSK9 inhibitörlerinin daha geniş hasta popülasyonlarına ulaşmasını sağlayabilir (5). Faz 2 klinik çalışmalarda, MK-0616 plaseboya kıyasla LDL seviyelerini başlangıç değerlerinden %60,9'a varan oranlarda azaltarak, ASKH riski yüksek ve ek LDL düşürmeye ihtiyaç duyan hastalar için önemli bir tedavi seçeneği olma potansiyeline sahiptir (6). Bu ilacın Faz 3 tedavi etkinliği ve güvenliği çalışmaları ise devam etmektedir.

3. PCSK9-adnectin inhibitörleri

PCSK9-adnektin inhibitörleri, PCSK9 proteinini hedef alarak kolesterol düşürmeye yönelik adnektin molekülleriyle çalışan bir inhibitör türüdür. Bu grupta yer alan lerodalcibep, kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan hastalarda değerlendirilen yeni bir moleküldür. LIBerate-HR Faz 3, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 52 hafta boyunca uygulanan tedavi sonucunda, plaseboya kıyasla LDL seviyelerinde %56,19 oranında azalma sağlanmıştır. Ayrıca, Apo B, Lp(a) ve trigliserid seviyelerinde de anlamlı düşüşler gözlemlenmiş, HDL-C seviyelerinde ise %6,5 oranında bir artış elde edilmiştir.

4. Lp(a) düşürücü tedaviler

Yükselmiş lipoprotein(a) [Lp(a)], ASKH için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Olpasiran'ın Lp(a) seviyeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma tasarlanmıştır. Çalışmada, serum Lp(a) seviyeleri >70 mg/dL olan ve ASKH geçmişi bulunan 18-80 yaş arası hastalar değerlendirilmiştir. Olpasiran, 10 mg, 75 mg veya 225 mg dozlarında 12 ya da 24 haftada bir subkutan olarak uygulanmış; tedavi süresi 48 hafta olarak belirlenmiştir. Birincil sonlanım noktası, tedavi başlangıcından 36. haftaya kadar Lp(a) konsantrasyonundaki yüzdelik değişimdir. Çalışma sonuçlarına göre, olpasiran doz-bağımlı olarak Lp(a) seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. 36. haftada plaseboya kıyasla Lp(a) konsantrasyonunda %70,5 ile %101,1 arasında azalma gözlemlenmiştir. Özellikle 225 mg dozunda, Lp(a) seviyelerinde %100,9'a varan azalmalar kaydedilmiştir. Bu sonuçlar, olpasiran'in yüksek Lp(a) seviyeleri olan ve ASKH riski taşıyan hastalarda etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir (8).

5. Trigliserit Hedefleyen Tedaviler

Hipertigliseridemi, optimal statin tedavisi gören hastalarda bile artan kardiyovasküler riske neden olmaktadır. 2024 ESC kongresi, apolipoprotein C-III (ApoC-III) hedefleyen ajanlarla ilgili güncellemeler sundu, bu ajanlar trigliserit seviyelerini önemli ölçüde düşürmeyi başardı (9-13).
Üç farklı klinik çalışma, ailesel şilomikronemi sendromu, şiddetli hipertrigliseridemi (TG ≥500 mg/dL) veya ailesel parsiyel

lipodistrofi olan hastalara, volanesorsen haftada 300 mg dozunda uygulanmış ve tedavi başlangıcından 3 ay sonraki TG düzeylerindeki değişim değerlendirilmiştir. Bu çalışmlaarın sonuçlarında, volanesorsen TG seviyelerinde plaseboya kıyasla sırasıyla %77, %71,2 ve %88 oranında düşüş gözlenmiştir (9-11).

Bir diğer molekül olan Olezarsen, çift kör, randomize bir klinik çalışmada değerlendirildi. Çalışma, TG seviyeleri 150-499 mg/dL olan ve kardiyovasküler riski yüksek ya da TG seviyeleri ≥500 mg/dL olan hastalarda gerçekleştirilmiştir. Olezarsen, 50 mg veya 80 mg dozlarında ayda bir subkutan uygulanmış ve tedavi süresi 12 ay olarak belirlenmiştir. Birincil sonlanım noktası, tedavi başlangıcından 6 ay sonra TG seviyelerindeki değişim olup, her bir olezarsen doz grubu plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre, olezarsen, TG seviyelerinde 6 ay sonunda plaseboya kıyasla %49,3 ila %53,1 oranında bir düşüş sağlamıştır (13).

6. Bempedoik Asit: Statin intoleransı olan hastalar için bir alternatif

Bempeoik asit, yüksek kardiyovasküler riski ve statin intoleransı olan hastaları içeren çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 CLEAR çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu araştırmada çalışma grubuna 180 mg bempeoik asit verilip 40,6 ay boyunca takip edilmiştir. Bempeoik asit, plaseboya kıyasla %13 oranında MACE azalması gösterilmiştir (14). Bu sonuçlar, bempeoik asitin kardiyovasküler riskleri azaltmada etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Sonuç

ESC 2024, yeni oral tedaviler, enjeksiyon alternatifleri ve genetik hedefli ileri tedavilerle lipid yönetiminde yeni bir dönemi başlattı. Bu yenilikler, LDL, Lp(a) ve trigliserit hedeflerine ulaşmakta zorlanan hastalar için umut veriyor ve uzun vadeli kardiyovasküler sonuçları önemli ölçüde iyileştirecek. Bu tedavilerin klinik pratiğe entegre edilmesiyle, kardiyovasküler önleme ve tedavi alanında köklü bir değişim bekleniyor.

Kaynaklar:

1. Kastelein JJP, Hsieh A, Dicklin MR, Ditmarsch M, Davidson MH. Obicetrapib: Reversing the Tide of CETP Inhibitor Disappointments. Curr Atheroscler Rep. 2024 Feb;26(2):35-44.
2. Nicholls SJ, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Lipid lowering effects of the CETP inhibitor obicetrapib in combination with high-intensity statins: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2022;28(8):1672-1678.
3. Ballantyne CM, Ditmarsch M, Kastelein JJ, et al. Obicetrapib plus ezetimibe as an adjunct to high-intensity statin therapy: A randomized phase 2 trial. *J Clin Lipidol*. 2023;17(4):491-503.
4. Cardiovascular Outcome Study to Evaluate the Effect of Obicetrapib in Patients With Cardiovascular Disease (PREVAIL). ClinicalTrials.gov identifier number: NCT05202509. Last updated on 2024/06/04. https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05202509.
5. ohns DG, Campeau LC, Banka P, et al. Orally Bioavailable Macrocyclic Peptide That Inhibits Binding of PCSK9 to the Low Density Lipoprotein Receptor. *Circulation*. 2023;148(2):144-158.
6. Ballantyne C.M., Banka P., Mendez G., Garcia R., Rosenstock J., Rodgers A., Mendizabal G., Mitchel Y., Catapano A.L. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023;81:1553–1564.
7. Klug EQ, Llerena S, Burgess LJ, et al. Efficacy and Safety of Lerodalcibep in Patients With or at High Risk of Cardiovascular Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024;9:800-7.
8. O'Donoghue ML, Rosenson RS, Gencer B, et al. Small Interfering RNA to Reduce Lipoprotein(a) in Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022;387(20):1855-1864.
9. Witztum, Joseph L., et al. "Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome." *New England Journal of Medicine* 381.6 (2019): 531-542.
10. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):264-275.
11. Oral EA, Garg A, Tami J, et al. Assessment of efficacy and safety of volanesorsen for treatment of metabolic complications in patients with familial partial lipodystrophy: Results of the BROADEN study: Volanesorsen in FPLD; The BROADEN Study. *J Clin Lipidol*. 2022;16(6):833-849.
12. Alexander, Veronica J., et al. "Volanesorsen to prevent acute pancreatitis in hypertriglyceridemia." *The New England journal of medicine* 390.5 (2024): 476-477.
13. Bergmark BA, Marston NA, Prohaska TA, et al. Olezarsen for Hypertriglyceridemia in Patients at High Cardiovascular Risk. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1770-1780.
14. 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.