

Gelecekteki Lipit Tedavi Stratejileri: HDL mi Yoksa Apo A1 mi?

Dr. Uğur Aksu

Gelecekteki Lipit Tedavi Stratejileri: HDL mi Yoksa Apo A1 mi?

Hazırlayan: Dr. Uğur Aksu

ESC 2024 Kongresi – Öne Çıkan Çalışmalar

HDL, aterosklerotik hastalığı önlemede kritik bir rol oynar. Bu, anti-inflamatuar özelliklerine ve fazla kolesterolü periferik dokulardan uzaklaştırıp karaciğere taşıyan bir mekanizma olan ters kolesterol taşınması üzerindeki olumlu etkisine atfedilir. Bununla birlikte ESC kongresinde sunulan Portekiz merkezli bir çalışma HDL düzeylerinin aşırı yüksekliklerinin, özellikle kadınlarda olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olabileceğini göstermiştir. HDL düzeyi <40 ya da >80 olan bireylerde tüm nedenlere bağlı ölüm anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Şekil-1). Çin merkezli bir çalışmada ise HDL aracılı kolesterol akış kapasitesinin HDL düzeylerinden bağımsız olarak hızlı plak progresyonuna neden olabileceğini göstermiş ve HDL düzeyinden fonksiyonel HDL ölçümlerinin plak progresyonu ile daha iyi korele olabileceğini öne sürmüştür.

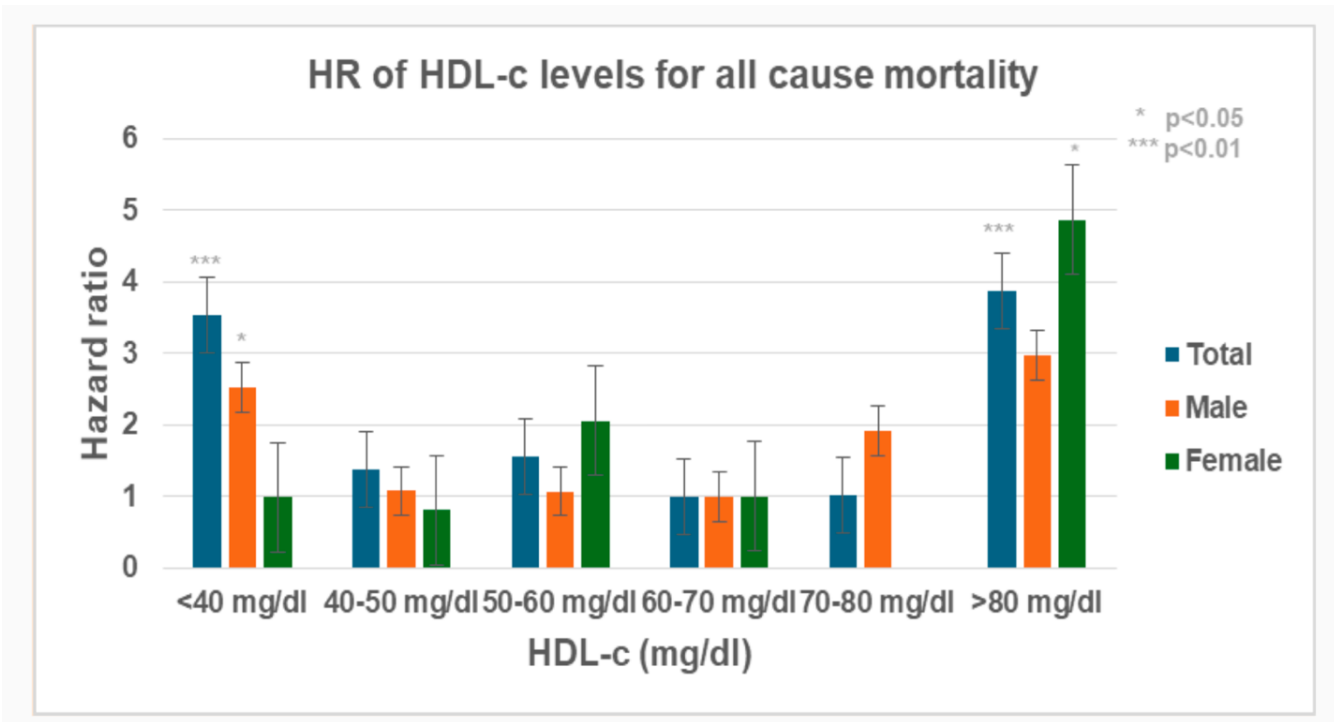
Apolipoprotein A1 (ApoA1); şilomikron ve VLDL'de tespit edilmesine karşın HDL'nin ana bileşenlerinden biridir ve HDL'nin kardiyovasküler olaylar üzerine olan olumlu etkilerinden sorumlu baş moleküldür. ApoA1, lesitin kolesterol asil transferaz için bir kofaktör olarak dokulardan karaciğere kolesterol akışını düzenler. ApoA1'in, LDL-K'nin intravasküler aterosklerotik plak oluşumu ve endotel hasarı üzerindeki olumsuz etkilerini azaltabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Genel popülasyonda yapılan bir çalışma, ApoA1 seviyelerinin KAH'lı hastalarda daha düşük olduğunu ve düşük ApoA1 seviyelerinin KAH varlığı ve şiddetiyle bağımsız olarak ilişkili olduğu bulunmuştur.

HDL düzeyini artırıcı tedavilerin advers olay gelişimini azaltmamasından ve HDL'nin aktif bileşeninin Apo A1 olması onun kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel bir ilaç olarak kullanılabilirliği hipotezini ortaya atmıştır. AEGIS -I çalışmasında (faz-2b) 4 haftalık infüzyon dozunun karaciğer ve renal fonksiyon bozukluğuna yol açmadığı ve plazma kolesterol düşüşü sağladığı gösterilmiş ve bu araştırmacıları ümitlendirmiştir. MI'lı yüksek riskli hastalarda Apo A1 infüzyonunun koroner olayları azaltabileceği hipotezi ortaya atılarak AEGIS-II çalışması dizayn edilmiştir. AEGIS-II çalışması, 18.219 yüksek riskli akut MI hastasını 4 haftalık Apo A1 infüzyonuna veya plaseboya randomize eden uluslararası, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır.;

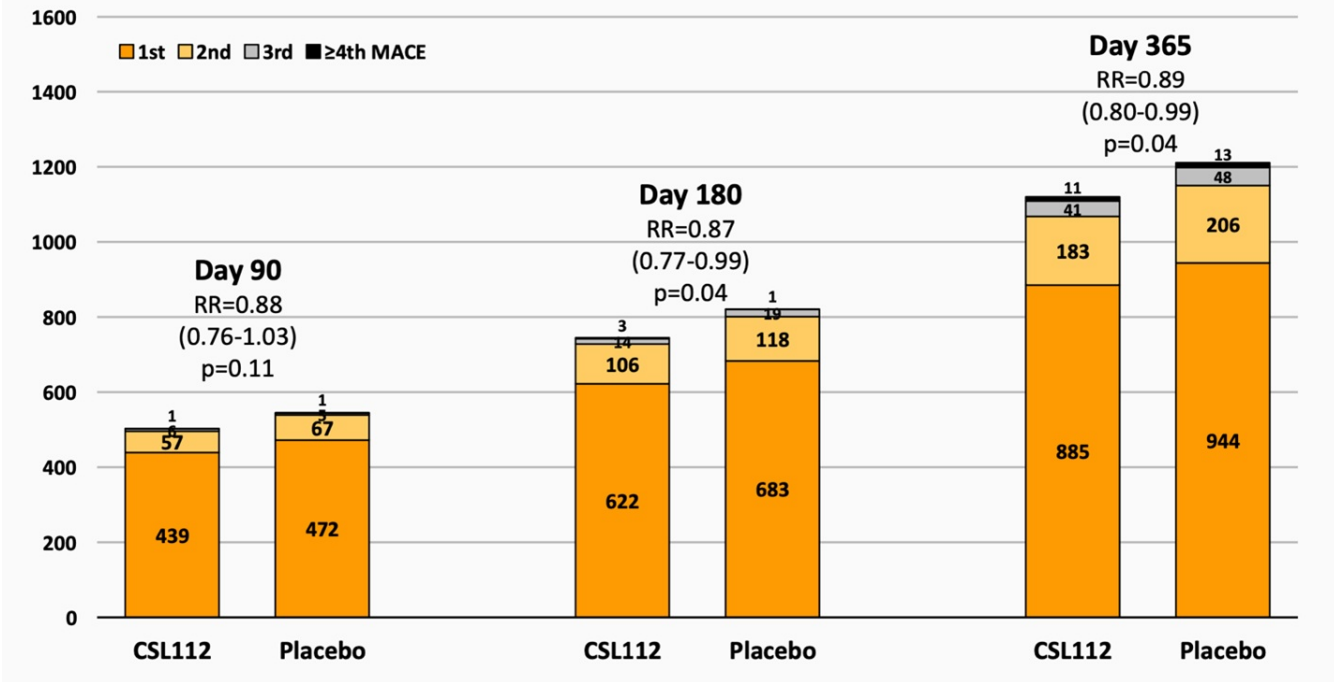
AEGIS-II çalışmasında, birincil çalışma son noktalarının oluşumunu önemli ölçüde azaltmasa da Apo A1 infüzyonlarıyla tedavi edilen hastalarda plaseboya kıyasla kardiyovasküler ölüm ve MI, tip-1 MI ve stent trombozuyla ilişkili MI oranları sayısal olarak daha düşük bulunmuştur. Özellikle LDL düzeyi 100 mg/dl ve üzeri olanlarda Apo A1 infüzyonunun etkili olduğu belirtilmiştir. Yazarlar bu bulguyu plak stabilizasyonu ile ilişkilendirmiştir ve bu durumun prospektif validasyonunun gerektiğini vurgulamışlardır. ESC kongresinde sunulan AEGIS-II çalışmasının açıklayıcı (explanatory) analizinde Apo A1 infüzyonu sonrası 1 yıllık takipte nonfatal iskemik olaylar incelenmiştir. Hem 180 hem de 360 günlük takipte iskemik olaylar plaseboya göre Apo A1 kolunda daha az görülmüştür (Şekil-2). Çalışmanın limitasyonları arasında iskemik olayların az görülmesi ve bir iskemik olayın diğerinden bağımsız olmadığı ve olay geçirinca hastanın ilaç kullanımını bırakabileceği limitasyon olarak yazarlar tarafından öne sürülmüştür.

Apo A1 infüzyonu; AEGIS- II çalışmasında bize kısmen umut verici bir tedavi olarak karşımıza çıksa da bu konuda prospektif uzun dönem takipli randomize çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikârdır.

Şekil 1: HDL düzeylerine göre total mortalite oranları



Şekil 2: AEGIS II çalışmasının 90 günlük, 180 günlük ve 365 günlük iskemik olayları



Kaynaklar

- Gibson CM, Korjian S, Tricoci P, Daaboul Y, Alexander JH, Steg PG, Lincoff AM, Kastelein JJ, Mehran R, D'Andrea D, Merkely B, Zarebinski M, Ophius TO, Harrington RA. Rationale and design of Apo-I Event Reduction in Ischemic Syndromes I (AEGIS-I): A phase 2b, randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial to investigate the safety and tolerability of CSL112, a reconstituted, infusible, human apoA-I, after acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2016 Oct;180:22-8. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.017. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27659879.
- Small AM, Pournamdari A, Melloni GEM, Scirica BM, Bhatt DL, Raz I, Braunwald E, Giugliano RP, Sabatine MS, Peloso GM, Marston NA, Natarajan P. Lipoprotein(a), C-Reactive Protein, and Cardiovascular Risk in Primary and Secondary Prevention Populations. *JAMA Cardiol.* 2024 Apr 1;9(4):385-391. doi: 10.1001/jamacardio.2023.5605. PMID: 38353970; PMCID: PMC10867772.
- Gibson CM, Duffy D, Korjian S, Bahit MC, Chi G, Alexander JH, Lincoff AM, Heise M, Tricoci P, Deckelbaum LI, Mears SJ, Nicolau JC, Lopes RD, Merkely B, Lewis BS, Cornel JH, Trebacz J, Parkhomenko A, Libby P, Sacks FM, Povsic TJ, Bonaca M, Goodman SG, Bhatt DL, Tendera M, Steg PG, Ridker PM, Aylward P, Kastelein JJP, Bode C, Mahaffey KW, Nicholls SJ, Pocock SJ, Mehran R, Harrington RA; AEGIS-II Committees and Investigators. Apolipoprotein A1 Infusions and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2024 May 2;390(17):1560-1571. doi: 10.1056/NEJMoa2400969. Epub 2024 Apr 6. PMID: 38587254.

