.

Vupanorsen'in Statin Tedavisi Altındaki Kolesterol Yüksekliği Olan Hastalarda Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Dışı (Non-HDL) Kolesterol Seviyesi Üzerine Etkisi

Dr. Anar Mammadli

Yorumlayan: Dr. Anar Mammadli

Çalışma: Vupanorsen'in Statin Tedavisi Altındaki Kolesterol Yüksekliği Olan Hastalarda Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Dışı (Non-HDL) Kolesterol Seviyesi Üzerine Etkisi

Yayınlandığı Kongre: ACC 22

Tam Metin Linki: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266

Giriş
Anjiopoietin'e benzer protein 3 (ANGPTL3), lipaz enzimlerini inhibe ederek lipoprotein metabolizmasını bozar. ANGPTL3 geninden fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar kan trigliserit (TG) ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeylerinde düşüşe neden olur. Vupanorsen karaciğerde ANGPTL3 mRNA'sını hedef alan bir oligonükleotiddir. Faz 2a çalışmasında vupanorsen tüm dozlarda TG seviyesinde anlamlı düşüş sağlamıştır. Ayrıca yüksek dozlarda yüksek yoğunluklu lipoprotein dışı (HDL) kolesterol düzeyinde de düşüş sağlamıştır.

Amaç
Araştırmacılar bu çalışmada statin tedavi altındaki hiperlipidemik hastalarda artan dozlarda vupanorsen'in HDL dışı kolesterol, Trigliserit ve diğer lipoprotein düzeyleri üzerindeki etkisi araştırmışlardır.

Yöntem
Çalışma randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli faz 2b çalışmasıdır. Çalışmaya statin tedavisi alan, HDL dışı kolesterol düzeyi ≥100 mg/dL ve TG düzeyi 150-500 mg/dL arası olan 40 yaş ve üzeri kişiler alınmıştır. Katılımcılar 2:1:1:2:1:2:2:2 oranında plasebo ve sübkütan vupanorsen'in 7 farklı dozundan (4 haftada bir 80 mg, 120 mg veya 160 mg veya 2 haftada bir 60 mg, 80 mg, 120 mg, 160 mg) birine randomize edilmiştir. Tedavi süresi 24 hafta olmuştur. Katılımcılar son dozdan sonraki 12 hafta boyunca takip edilmişlerdir. Birincil sonlanım 24 haftalık tedavi sonunda bazal değere göre HDL dışı kolesterol değerindeki plaseboya göre düzeltilmiş yüzdesel fark olmuştur. İkincil sonlanımlar 16 haftalık tedavinin sonunda HDL dışı kolesterol değerindeki, 16 ve 24 haftalık tedavinin sonunda LDL-Kolesterol, ApoB, TG ve ANGPTL3 değerlerindeki değişim olmuştur.

Bulgular
Çalışmada toplam 286 katılımcı randomize edilmiştir. Toplam 60 kişi çalışmayı erken bırakmıştır (plasebo grubunda 2 kişi, vupanorsen grubunda 58 kişi). Bu 60 kişiden 43'ü (%71,7) çalışmayı yan etkiler nedeniyle terk etmiştir. Tüm vupanorsen dozları 24 haftalık tedavinin sonundan HDL dışı kolesterol düzeyinde %22-%27,7 arası anlamlı düşüş sağlamıştır (tüm dozlar için P <0,001). HDL dışı kolesterol düzeyi üzerindeki etki tedavinin 4 haftasında başlamış ve tedavi boyunca devam etmiştir. TG düzeyi üzerinde doza bağlı olarak %41,3-%56,8 arası düşüş izlenmiştir (tüm dozlar için P <0,001). LDL kolesterol ve ApoB düzeylerindeki değişim sınırlı kalmıştır ve doz ile etki arasında ilişki gösterilememiştir. ANGPTL3 düzeyi üzerinde doza bağlı olarak %69,9-%95,2 arası düşüş izlenmiştir (tüm dozlar için P <0,001). Çalışmada beklenmeyen veya ciddi yan etki izlenmemiştir. Vupanorsen tedavisi alanlarda AST ve ALT değerlerinde yükselme plaseboya göre daha sık görülmüştür. Karaciğer enzimlerindeki yükselme aylık toplam doz ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç
Statin tedavisi alan HDL dışı kolesterol ve TG düzeyi yüksek olan kişilerde Vupanorsen kullanılan tüm dozlarda, doz ile orantılı olacak şekilde HDL dışı kolesterol ve TG düzeylerinde plaseboya göre anlamlı azalma sağlamıştır.

Yorum
Artmış HDL dışı kolesterol düzeyinin artmış kardiyovasküler risk göstergesi olduğu tartışılmazdır. Bu çalışmanın sonucu vupanorsen'in kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisini inceleyecek klinik çalışmaların tasarlanması için gerekçe olmuştur.