.

Yüksek Kardiyovasküler Risk Altındaki Hastalarda Hipertrigliseridemi tedavisinde Olezarsen

Dr. Ahmet Karaduman

Hazırlayan: Dr. Ahmet Karaduman

Çalışmanın Adı:
Yüksek Kardiyovasküler Risk Altındaki Hastalarda Hipertrigliseridemi tedavisinde Olezarsen

Yayınlandığı Kongre:ACC 2024
Link: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(24)00473-2/abstract

Tam metin aynı zamanda New England Journal of Medicine'de yayımlandı.

Giriş:

Trigliseritlerin ve trigliseritten zengin lipoproteinlerin seviyelerinin azaltılması, karşılanmamış bir klinik ihtiyaç olmaya devam etmektedir. Olezarsen, trigliserid düşürmede genetik olarak onaylanmış bir hedef olan apolipoprotein C-III (APOC3) için mRNA'yı hedef alan bir antisens oligonükleotiddir.

Yöntem:

Bu faz 2b, randomize, kontrollü çalışmada, 150 ila 499 mg/dL arasında trigliserid düzeyine sahip orta düzeyde hipertrigliseridemisi olan ve yüksek kardiyovasküler riski olan veya ≥500 mg/dL trigliserid düzeyine sahip ciddi hipertrigliseridemisi olan yetişkinleri, 1:1 oranında 50 mg veya 80 mg kohortuna ayrıldı. Daha sonra, her kohort içinde hastaları aylık subkutan olezarsen veya eşleştirilmiş plasebo almak üzere 3:1 oranında ayrıldı. Birincil sonlanım, baz çizgisinden 6 aya kadar trigliserid düzeyindeki değişim yüzdesiydi ve her olezarsen grubu ile plasebo arasındaki fark olarak rapor edildi. Ana ikincil sonlanımlar, APOC3, apolipoprotein B, non–yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyelerindeki değişikliklerdi.

Bulgular :

Toplam 154 hasta, Kuzey Amerika'daki 24 merkezde randomize edildi. Hastaların ortanca yaşı 62 yıl ve ortanca trigliserid düzeyi 241,5 mg/dL idi. Olezarsen'in 50 mg ve 80 mg dozları, plasebo ile karşılaştırıldığında sırasıyla trigliserid düzeylerini %49,3 ve %53,1 oranında azalttı (her iki karşılaştırma için de P<0,001). Plasebo ile karşılaştırıldığında, her olezarsen dozu ayrıca APOC3, apolipoprotein B ve non-HDL kolesterol düzeylerini de anlamlı şekilde azalttı, LDL kolesterol düzeyinde anlamlı bir değişiklik olmadı. Üç grupta advers olaylar ve ciddi advers olayların riskleri benzerdi. Klinik olarak anlamlı karaciğer, böbrek veya trombosit anormallikleri nadirdi ve üç grupta benzer riskler görüldü.

Sonuçlar:

Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda öncelikle orta düzeyde hipertrigliseridemisi olan hastalarda olezarsen; trigliserid, apolipoprotein B ve non-HDL kolesterol düzeylerini anlamlı şekilde azaltmış olup, önemli bir güvenlik endişesi belirlenmemiştir.

Yorum:

Olezarsenin 50 mg'lık dozu ile 80 mg'lık dozu arasındaki TG seviyelerindeki azalma arasındaki fark nispeten küçüktür, ancak 80 mg'lık doz apoC3'te daha büyük bir azalmaya yol açmıştır. Ek olarak apoB düzeylerindeki azalma, ateroskleroza katkıda bulunan tüm lipid parçacıklarında bulunması nedeniyle ilgi çekicidir. Araştırmada ilacın, kalp krizi veya felçle doğrudan ilişkili olan apoB'yi doğrudan azaltması özellikle cesaret vericidir. Şiddetli hipertrigliseridemisi olan hastalar da dahil olmak üzere olezarsen ile ilgili faz 3 çalışmaları devam etmektedir.