

REDUCE-IT trial

Lp (a) Daha Yüksek KVH Olayları ile İlişkilidir Bağlı; icosapent ethyl (IPE) ile Risk Azaltma

Yeni bir analiz, statin tedavisi alan yüksek trigliserit düzeylerine sahip yüksek riskli hastalarda başlangıç lipoprotein a veya Lp(a) düzeylerinin olumsuz majör kardiyovasküler olaylar (OMKO) ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ileri sürdü.

REDUCE-IT çalışmasından elde edilen verilerin post hoc analizi olan raporda , omega-3 yağ asidi eikosapentaenoik asidin (EPA) rafine edilmiş bir versiyonu olan İkosapent etil'in (IPE; Vascepa, Amarin) bir Lp (a) seviyeleri aralığında bu riskte azalma ile ilişkilendirilmiştir .

- IPE'nin faydası Lp(a) konsantrasyonlarına göre değişmez.

Bulgular 25 Mart 2024'te Journal of the American College of Cardiology'de çevrimiçi olarak yayınlandı (özetini aşağıda verilmiştir). Ayrıca, 6-8 Nisan'da yapılacak yıllık Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) Bilimsel Oturumu 2024'te de sunuldu.

- Çok merkezli REDUCE-IT, kardiyovasküler hastalığı (KVH) veya diyabeti ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra statin tedavisine rağmen yüksek trigliserid düzeyleri olan kişilerde IPE'yi plaseboyla karşılaştırdı. Primer sonuçlar, IPE'nin plaseboya kıyasla azalmış OMKO ile ilişkili olduğunu gösterdi. Her ne kadar çeşitli mekanizmalar söz konusu olsa da, Lp(a) ile ilişkili oksidasyonun körelmesi yararın oluşmasında muhtemelen bir miktar rol oynamaktadır.

Bir statin veya proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 inhibitörünü test eden klinik araştırmalar, Lp(a)'nın kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir, ancak bu çalışmalara dahil edilmek için temel kriter, yüksek LDL kolesterolüdür.

REDUCE-IT'in benzersiz yanı, ***başlangıçta deneklerin oldukça iyi kontrol edilen LDL'ye sahip olmaları ancak trigliseritlerinin yüksek olması gerektiğidir.***

- Bu yeni analiz, REDUCE-IT'den ortalama yaşları yaklaşık 64 olan ve başlangıç Lp(a) değerlendirmeleri bulunan 7026 hastayı içeriyordu. Medyan başlangıç konsantrasyonu **11,6 mg/dL** idi. Katılımcılar ortalama 4,9 yıl boyunca takip edildi.
- Bilinmek istenen: Başlangıçtaki Lp(a) konsantrasyonları ile OMKO arasındaki ilişkinin nispeten bu benzersiz hasta popülasyonunda devam edip etmediğini ve IPE'nin tedavi faydasının Lp(a) konsantrasyonları arasında tutarlı olup olmadığını.
- İlk ve toplam OMKO'nin sonucu, KV hastalıktan ölümü, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü (MI), ölümcül olmayan inmeyi, koroner revaskülarizasyonu ve kararsız anginayı içeriyordu. Veriler ilk ve toplam OMKO ile anlamlı ilişkiler gösterdi (P < .0001). Çalışma, ***başlangıç Lp(a) değeri arttıkça OMKO riskinin de arttığını gösteriyor. Yani ,***

tedavi atamasından bağımsız olarak başlangıç Lp(a) değerinin OMKO için prognostik olduğu gerçeğini ortaya koyuyor

Lipoproteın (a)'nın Eşik Etkisini Uzaklaştırma

- Araştırmacılar, Lp (a) konsantrasyonu 50 mg/dL ve üzeri olan ve 50 mg/dL'nin altında olan insan alt gruplarını inceledi; 50 mg/dL'nin bir tür eşik etkisi olduğu düşünülüyor.

Bu şekilde , eşik düzeyi kavramının ortadan kaldırılmasına yardımcı olunur, muhtemelen bir eşik yerine , sürekli bir ilişkiden bahsedilebilir. Durum böyle iken klinisyenler sonuçta Lp(a) seviyelerini yine de mümkün olduğu kadar düşük tutmak isterler ve bunu yapmak için çeşitli hedefe yönelik ilaçları geliştirildi.

Aşağıdaki özeti sunulan makalenin Editoryelinde: Lp(a)'nın riskle yakından ilişkili olduğu ve keyfi 50 mg/dL eşiğinin daha fazla incelenmesi gerektiğini gösteren giderek artan literatür bulunduğuna dikkat çekildi.

- IPE ile ilişkili azalmış KV riskin Lp(a) seviyeleri arasında tutarlı olmasına rağmen, **mutlak olay oranları** Lp(a) < 50 mg/dL olanlarla karşılaştırıldığında Lp(a) ≥ 50 mg/dL olanlarda nispeten yüksek kalmıştır.

REDUCE-IT katılımcılarının yalnızca %86'sını içerdiğinden ,analiz genel çalışma popülasyonunun rastgele olmayan bir alt kümesini temsil ediyordu, ancak dahil edilen ve hariç tutulanların görünüşte benzerdi. Ayrıca çalışma katılımcılarındaki Lp(a) düzeylerinin hem tedavi veya hem de plasebodan anlamlı etkilenmediğine ve Lp(a)'nın sonuçlarla ilişkisinin EPA düzeylerinden etkilenmediğine dikkat çektiler.

Lipoprotein(a) Blood Levels and Cardiovascular Risk Reduction With Icosapent Ethyl

Michael Szarek, Deepak L. Bhatt, Michael Miller, Eliot A. Brinton, Terry A. Jacobson, Jean-Claude Tardif, Christie M. Ballantyne, R. Preston Mason, Steven B. Ketchum, Armando Lira Pineda, Ralph T. Doyle, Ph. Gabriel Steg, and **the REDUCE-IT Investigators**

J Am Coll Cardiol. Mar 25, 2024. Epublished [DOI: 10.1016/j.jacc.2024.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.016)

Lipoprotein(a) Kan Düzeyleri ve Icosapent Etil ile Kardiyovasküler Riskin Azaltılması

Özet

Arka plan- Yüksek lipoprotein(a) (Lp[a]) konsantrasyonları, iyi kontrol edilen düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerinin varlığında bile artan kardiyovasküler olay riskiyle ilişkilidir, ancak bireydeki riski azaltan çok az tedavi belgelenmiştir.

Amaç- REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial*) çalışmasının bu post-hoc analizinin amacı, çeşitli Lp(a) seviyelerinde ikosapent etilin (IPE)'nin kardiyovasküler faydasını araştırmaktır.

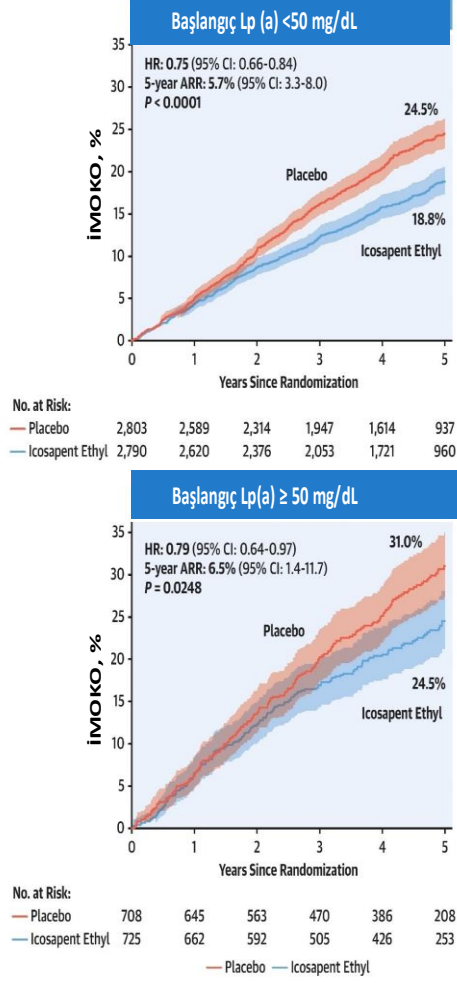
Metodlar- Belirlenmiş kardiyovasküler hastalığı olan veya ≥ 50 yaşında, diyabetli ve ≥ 1 ek risk faktörü olan, açlık trigliseridi 1,69 ila 5,63 mmol/L ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü 1,06 ila 2,59 mmol/L olan statin tedavisi alan toplam 8.179 katılımcı, günde iki kez 2 g IPE veya eşleşen plasebo alacak şekilde randomize edildi. Sürekli başlangıçtaki Lp (a) kütle konsantrasyonu ile ilk ve toplam (ilk ve sonraki) MACE riski arasındaki ilişkilerin yanı sıra, Lp (a) konsantrasyonları ≥ 50 veya < 50 mg/dL olanlar arasında IPE'nin ilk MACE (*major adverse cardiovascular events [olumsuz majör kardiyovasküler olay]*) üzerindeki etkileri analiz edildi.

Bulgular- Başlangıçta Lp(a) değerlendirmeleri olan 7.026 katılımcı (randomize edilenlerin %86'sı) arasında medyan konsantrasyon 11,6 mg/dL (Q1-Q3: 5,0-37,4 mg/dL) idi.

- Lp(a) ilk ve toplam MACE ile anlamlı ilişkilere sahipken ($P < 0,0001$), IPE ile olay azalmaları Lp(a) aralığı boyunca değişmedi (etkileşim $P > 0,10$): IPE, konsantrasyonları ≥ 50 ve < 50 mg/dL olan alt gruplarda ilk MACE'yi önemli ölçüde azalttı.

Sonuçlar- Statin tedavisi alan yüksek trigliserit düzeylerine sahip katılımcılar arasında başlangıç Lp(a) konsantrasyonu MACE için prognostikti. Daha da önemlisi, IPE, klinik olarak anlamlı yükselmeler de dahil olmak üzere bir dizi Lp(a) seviyesinde MACE'yi tutarlı bir şekilde azalttı.

**Santral Çizim: Başlangıç Lipoprotein (a) ile tahmin edilen
İlk olumsuz majör kardiyovasküler olay**



Szarek M, et al. J Am Coll Cardiol. 2024;10.1016/j.jacc.2024.02.016