

Yeni İlaç, Lp(a) Düzeylerini Başarıyla Düşürüyor

(*KRAKEN Faz 2 trial*)

Genetik olarak belirlenen Lipoprotein (a) Düzeyleri Artık Düşürülebiliyor

2. Faz 2 KRAKEN çalışmasının sonuçları, yeni bir oral ilaç olan **Muvalaplin**'in yüksek lipoprotein(a) veya Lp(a) düzeylerini güvenli ve etkili bir şekilde düşürdüğünü gösteriyor.

- Lp(a) kolesterol konsantrasyonları genetik olarak belirlenir ve yaşam boyunca sabit kalır. 125 nmol/L veya daha yüksek seviyeler pıhtılaşmayı ve iltihabı teşvik ederek kalp krizi, felç, aort stenozu ve periferik arter hastalığı riskini önemli ölçüde artırır. Bu, nüfusun yaklaşık %20'sini, özellikle de Siyah Afrikalı ve Güney Asyalı kökenli insanları etkiler.
- Şu anda Lp(a)'yı düşüren onaylı bir tedavi bulunmamaktadır. Birkaç enjekte edilebilir tedavi şu anda klinik deneylerde, ancak muvalaplin tek oral seçenektir. Yeni ilaç, Lp(a) partikülünün iki parçası arasındaki bağı bozarak Lp(a) seviyelerini düşürür.

The KRAKEN Trial

- KRAKEN çalışmasında, dünyanın dört bir yanından çok yüksek Lp(a) düzeylerine (> 175 nmol/L) sahip 233 yetişkin, 12 hafta boyunca günde üç doz muvalaplin (10, 60 veya 240 mg) veya plaseboya rastgele atandı.
 - Araştırmacılar, Lp(a) seviyelerini standart bir kan testi ve kandaki sağlam Lp(a) parçacıklarının seviyelerini özel olarak ölçmek için tasarlanmış yeni bir testle ölçtüler. Standart test, Lp(a)'ya ek olarak, ilaca bağlı olan bileşenlerinden biri olan **apolipoprotein A** parçacıklarını tespit eder ve bu da Lp(a) azalmalarının hafife alınmasına yol açabilir.
 - Muvalaplin grubunda Lp(a) düzeyleri geleneksel kan testi ile ölçüldüğünde plasebo grubuna göre %70,0'a kadar daha düşüktü ve yeni test ile ölçüldüğünde ise %85,5'e kadar daha düşüktü. Katılımcıların yaklaşık %82'si geleneksel kan testiyle ölçüldüğünde 125 nmol/L'den düşük bir Lp(a) seviyesine ulaştı ve yeni test kullanıldığında %97'si bu seviyeye ulaştı. 60 veya 240 mg muvalaplin alan hastalarda Lp(a) seviyelerinde benzer azalmalar görüldü ve bu azalmalar 10 mg grubunda görülen azalmalardan daha fazlaydı. İlaç güvenliydi ve genellikle iyi tolere edildi.
 - *KRAKEN bulguları Amerikan Kalp Derneği (AHA) Bilimsel Oturumları 2024'te sunulurken, aynı anda JAMA'da çevrimiçi olarak yayınlandığında söylendi(yayının özeti aşağıda sunuldu).*

Lp(a) düzeyleri yaşam tarzı veya diyetteki değişikliklerden veya statinler gibi geleneksel lipid düşürücü tedavilerden etkilenmez. Yüksek Lp(a) seviyeleri, diğer riskler azaltıldığında bile önemli kardiyovasküler risk oluşturur. Bu nedenle muvalaplin, daha önce tedavi edilemeyen bir rahatsızlığı tedavi etmek için oldukça umut verici bir yaklaşım olarak açıklandı.

Sonuçları doğrulamak ve Lp(a)'yı azaltmanın kardiyovasküler sonuçları da iyileştirip iyileştirmediğini belirlemek için daha çeşitli hasta popülasyonları içeren daha büyük ve daha uzun çalışmalara ihtiyaç vardır. Muvalaplin, Lp(a) seviyelerini düşürmede etkili bir yaklaşım gibi görünse de, Lp(a) düşürmenin daha az miyokart infarktüsü ve inme ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağını incelenmesi gerekiyor.

Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a)A Randomized Clinical Trial

Stephen J. Nicholls, MBBS, PhD¹; Wei Ni, PhD²; Grace M. Rhodes, PhD²; et al Steven E. Nissen, MD³; Ann Marie Navar, MD, PhD⁴; Laura F. Michael, PhD²; Axel Haupt, MD, PhD²; John H. Kregg, MD²

JAMA. Published online November 18, 2024. [doi:10.1001/jama.2024.24017](https://doi.org/10.1001/jama.2024.24017)

Lipoprotein(a)'nın Düşürülmesi İçin Oral Muvalaplin, Randomize Klinik Bir Çalışma

Özet

Önem- Muvalaplin lipoprotein(a) oluşumunu engeller. 14 günlük bir faz 1 çalışması muvalaplinin iyi tolere edildiğini ve lipoprotein(a) seviyelerini %65'e kadar azalttığını göstermiştir. Yüksek kardiyovasküler risk taşıyan bireylerde muvalaplinin daha uzun süre uygulanmasının lipoprotein(a) seviyeleri üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır.

Amaçlar- Muvalaplinin lipoprotein(a) düzeylerine olan etkisini belirlemek ve güvenlik ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek.

Tasarım, Ortam ve Katılımcılar- Faz 2, plasebo kontrollü, randomize, çift kör çalışma; 10 Aralık 2022 ile 22 Kasım 2023 tarihleri arasında Asya, Avrupa, Avustralya, Brezilya ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 43 merkezde lipoprotein(a) konsantrasyonları 175 nmol/L veya daha fazla olan, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı, diyabeti veya ailevi hiperkolesterolemisi olan 233 katılımcıyı içermektedir.

Müdahaleler Katılımcılar- 12 hafta boyunca günde 10 mg/gün (n=34), günde 60 mg/gün (n=64) veya günde 240 mg/gün (n=68) dozlarında oral yoldan uygulanan muvalaplin veya plasebo (n=67) almaya rastgele atandılar.

Ana Sonuçlar ve ltler- Birincil son nokta: 12. haftada lipoprotein(a) molar konsantrasyonunda plaseboya göre ayarlanmış bazal değerden yüzdelik değişimdi; bu değişim, sağlam lipoprotein(a)'yı ölçmek için bir test ve geleneksel bir apolipoprotein(a) tabanlı test kullanılarak yapıldı.

Sekonder son noktalar: Apolipoprotein B ve yüksek hassasiyetli C-reaktif proteindeki yüzdelik deęiřimi içeriyordu.

Sonuçlar- alışma katılımcılarının ortanca yaşı 66 idi; %33' kadındı; ve %27'si Asyalı, %4' Siyah ve %66'sı Beyaz olarak tanımlandı.

Muvalaplin, 10 mg/gün, 60 mg/gün ve 240 mg/gün dozlarında sırasıyla sağlam bir lipoprotein(a) analizi kullanılarak %47,6 (95% CI, %35,1-%57,7), %81,7 (95% CI, %78,1-%84,6) ve %85,8 (95% CI, %83,1-%88,0) ve apolipoprotein(a) bazlı bir analiz kullanılarak %40,4 (95% CI, %28,3-%50,5), %70,0 (95% CI, %65,0-%74,2) ve %68,9 (95% CI, %63,8-%73,3) oranında plaseboya göre ayarlanmış lipoprotein(a) azalmalarına yol açtı.

Apolipoprotein B'de doza bağlı azalmalar sırasıyla 10 mg/gün, 60 mg/gün ve 240 mg/gün dozlarında %8,9 (95% CI, -2,2% ila 18,8%), %13,1 (95% CI, 4,4%-20,9%) ve %16,1 (95% CI, 7,8%-23,7%) olarak gözlemlendi. Yüksek hassasiyetli C-reaktif proteinde hiçbir değişiklik gözlenmedi.

Hiçbir dozajda güvenlik veya tolere edilebilirlik endiřesi gözlenmedi.

Sonuçlar ve önem- Muvalaplin, sağlam lipoprotein(a) ve apolipoprotein(a) tabanlı analizler kullanılarak ölçülen lipoprotein(a)'yı azalttı ve iyi tolere edildi. Muvalaplinin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi daha fazla araştırma gerektirmektedir.