

Olezarsen in patients with hypertriglyceridemia at high cardiovascular risk: Rationale and design of Essence-TIMI 73b trial

Dr. Simay Erdal Sayın

Çalışmanın Adı: Olezarsen in patients with hypertriglyceridemia at high cardiovascular risk: Rationale and design of Essence-TIMI 73b trial

Yayınlandığı Kongre: ESC Congress 2025

Link: <https://esc365.escardio.org/presentation/312173>

Hazırlayan: Dr. Simay Erdal Sayın

Giriş:

Yüksek trigliserit seviyeleri ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür. Ancak mevcut tedavilerle elde edilen trigliserit düşüşü miktarı sınırlıdır ve trigliserit düşürmenin ateroskleroz üzerindeki etkisi belirsizdir. Olezarsen, trigliserit temizlenmesinin inhibitörü olan apolipoprotein C-III (ApoC-III) mRNA'sını hedefleyen bir antisens oligonükleotittir. Apo C-III; lipoprotein lipaz inhibisyonu ve diğer mekanizmaları ile dolaşımdaki trigliserit miktarını arttırmakta olup inhibisyonu aracılığı ile trigliserit, trigliseritten zengin lipoproteinler (TRLs) ve Apo B azalmakta ve böylelikle düşük kardiovasküler risk ile ilişkilendirilmektedir.

Amaç:

Çalışmanın amacı, kardiyovasküler risk faktörlerine sahip orta seviye (200-499 mg/dL) hipertrigliseridemisi olan ve yüksek seviye (≥ 500 mg/dL) hipertrigliseridemisi olan hastalarda olezarsenin zaman içerisindeki trigliserit seviyesinde ve bunun koroner plak yükü ve karakteristiği üzerindeki değişimini, etkinlik ve güvenliğini değerlendirmektir.

Yöntemler:

Essence-TIMI 73b, randomize, çift kör, plasebo kontrollü faz 3 çalışmasıdır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 160 merkezden 1,478 hasta randomize edilmiştir. Hastalarda iki aşamalı randomizasyon planlanmıştır. İlk olarak 1:3 oranında 50 mg veya 80 mg olezarsen alacak olan kohortlar belirlenmiş olup sonra her kohortta 3:1 oranında olezarsen veya plaseboya randomize edilmiştir. Tedavi 12 ay sürmekte olup 4 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmıştır, sonrasında 13 hafta güvenlik takibi yapılmaktadır. Primer sonlanım noktası başlangıçtan 6 aya kadar trigliserit seviyelerindeki yüzdelik değişimdir. Yaklaşık 1000 hastada koroner BT anjiyografi alt çalışması yapılarak 12 ayda kalsifiye olmayan plak hacmindeki değişim değerlendirilmektedir.

Bulgular:

Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 63, %39'u kadın, %71'i hispanik olmayan beyazdır. Hastaların %60'ında diyabet, %42'sinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık mevcuttur. Başlangıç medyan trigliserit seviyesi 249 mg/dL'dir. Hastaların %9'unda trigliserit seviyesi ≥ 500 mg/dL'dir. Hastaların %97'si lipid düşürücü tedavi (%82'si statin) almaktadır. Koroner BT alt çalışmasına katılan 1000 hastanın 555'inde (%55) ölçülebilir kalsifiye olmayan koroner plak bulunmuştur.

Sonuçlar:

Essence-TIMI 73b çalışması üç ana kategoride sonlanım noktası belirlemiştir. Birincil sonlanım noktası olarak olezarsen alan ve plasebo gruplarındaki 6 aylık trigliserit seviyesi yüzdelik değişimidir. İkincil sonlanım noktaları ise 6 ve 12. ay sonunda <150 mg/dL trigliserit seviyesine ulaşan hasta oranları ve çeşitli lipid parametrelerindeki (apoC-III, VLDL-C, remnant kolesterol, non-HDL-C, HDL-C, apoB, LDL-C) değişimleri kapsamaktadır. Keşfedici sonlanım noktaları ise kardiyovasküler olaylar (kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü, iskemik inme ve herhangi bir arteriyel revaskülarizasyon), glisemik ölçümleri, koroner BT anjiyografide non kalsifiye koroner plak hacmi değişiklikleri içermektedir, ancak bu sonuçların detayları henüz tam olarak rapor edilmemiştir.

Yorum:

Günümüzde LDL düşürücü ajanlar sayesinde aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini azaltabiliyor olsak da trigliseritten zengin lipitler (TRLs) nedeniyle halen bu risk varlığını devam ettirebilmektedir. ApoC-III'ü hedefleyerek trigliseritten zengin lipoproteinlerin temizlenmesini kolaylaştırmak, trigliserit seviyelerini düşürmek ve kardiyovasküler riski azaltmak için umut verici bir tedavi stratejisidir. Daha önce yapılan 2 adet faz 2 çalışmalarında olezarsenin trigliserit miktarını 6 ve 12 ay içerisinde büyük oranda azalttığı görülmüştür. Bir başka çalışmada olezarsen ve plozasiranın apolipoprotein B (Apo B) büyük oranda azalttığı ve böylece atherojenik partiküllerin temizlendiğini göstermiştir. Koroner BT anjiyografi yardımı koroner plak yükü haricinde plak karakteristiği değişimi gözlemlenir. Bu çalışma, trigliserit metabolizmasını hedef alan RNA tedavisi çalışması olup, olezarsenin ateroskleroz progresyonunu yavaşlatıp yavaşlatmadığını ve klinik sonuçları iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmesi açısından önemlidir. Bu araştırma olezarsenin kardiyovasküler klinik faydası için önemli kanıtlar sunma potansiyeline sahiptir.