

# Effect of Intensive Triglyceride Lowering With Olezarsen on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Coronary Cta Substudy of The Essence-TIMI 73b Randomized Trial

Dr. Ömer Işık

Dr. Ömer Işık

## Effect of APOC3 Inhibition with Olezarsen on Coronary Atherosclerosis: Essence-TIMI 73b Imaging Study

### Çalışmanın amacı

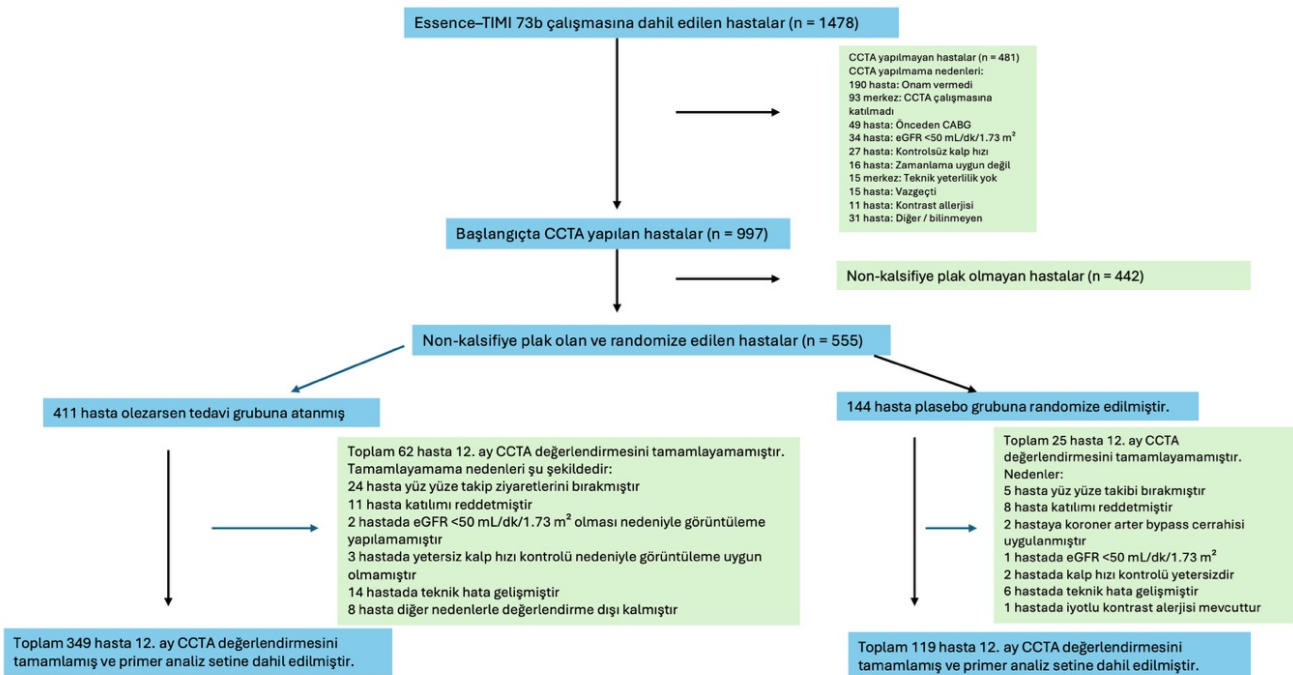
Bu çalışma, orta derecede hipertrigliseridemi olan ve büyük ölçüde standart lipid düşürücü tedavi altında bulunan hastalarda, APOC3 inhibitörü olan olezarsenin koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (CCTA) ile değerlendirilen non-kalsifiye plak hacmi üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlamaktadır.

### Metodoloji

Essence-TIMI 73b çalışması çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışma olup, orta derecede hipertrigliseridemi olan ve kardiyovasküler hastalık açısından yüksek risk taşıyan hastalarda olezarsenin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Bu ana çalışmanın bir alt kolu olarak planlanan koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi (CCTA) görüntüleme çalışmasına, başlangıçta non-kalsifiye plak varlığı saptanan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda trigliserid düzeylerinin en az 150 mg/dL olması ve hastaların mevcut standart lipid düşürücü tedavi altında bulunmaları gerekmektedir. Hastalar olezarsen veya plasebo almak üzere randomize edilmiş ve tedavi 12 ay boyunca subkutan olarak uygulanmıştır. Görüntüleme protokolü kapsamında tüm hastalara başlangıçta ve 12. ayda CCTA yapılmış, görüntüler korlenmiş şekilde merkezi bir çekirdek laboratuvarında değerlendirilmiştir.

Primer sonlanım noktası, başlangıca göre 12. ayda non-kalsifiye plak hacmindeki (non-calcified plaque volume, NCPV) yüzde değişim olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanım noktaları arasında düşük attenuasyonlu plak hacmi, fibrotik ve fibrofatty plak komponentleri ile total plak hacmindeki değişimler yer almıştır. İstatistiksel analizlerde kovaryans analizi (ANCOVA) kullanılmış ve başlangıç değerleri ile trigliserid düzeylerine göre düzeltmeler yapılmıştır.



Şekil 1. Essence-TIMI 73b çalışmasının CCTA alt analizine dahil edilen hastaların akış diyagramı. Başlangıçta CCTA yapılan hastalar arasından non-kalsifiye plak varlığı saptanan ve 12 aylık takipte tekrar görüntüleme yapılabilen hastalar analiz kohortunu oluşturmuştur.

## **Temel bulgular**

Toplam 468 hasta analiz kohortunu oluşturmuş olup, bunların 349'u olezarsen, 119'u plasebo grubunda yer almıştır. Katılımcıların medyan yaşı 63 yıl olup, yaklaşık üçte biri kadın hastalardan oluşmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu (%97) lipid düşürücü tedavi almakta, önemli bir kısmında diyabet ve bilinen koroner arter hastalığı bulunmaktadır.

Lipid parametreleri açısından değerlendirildiğinde, olezarsen tedavisinin 6. ay itibarıyla trigliserid düzeylerinde yaklaşık %64, remnant kolesterolde %72 ve apoB düzeylerinde %16 oranında anlamlı azalma sağladığı gözlenmiştir. LDL kolesterol düzeylerinde ise olezarsen ile plasebo arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Buna karşın primer sonlanım noktası olan non-kalsifiye plak hacmindeki değişim açısından olezarsen ile plasebo grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. 12 aylık takip süresinde NCPV'deki yüzde değişim iki grup arasında benzer seyretmiş, plasebo düzeltilmiş fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ( $p=0.36$ ). Benzer şekilde düşük attenuasyonlu plak hacmi, kalsifiye plak, fibrotik plak ve toplam plak hacmi gibi sekonder sonlanım noktalarında da iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir.

Alt grup analizlerinde de yaş, cinsiyet, diyabet varlığı, obezite, başlangıç lipid düzeyleri ve plak yükü gibi değişkenlere göre tedavi etkisinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, olezarsenin güçlü lipid düşürücü etkisine rağmen koroner plak progresyonu üzerinde ölçülebilir bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

## **Klinik pratiğe katkısı**

Bu çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, trigliserid ve remnant kolesterol düzeylerinde belirgin azalma sağlanmasına rağmen koroner ateroskleroz progresyonunun etkilenmemiş olmasıdır. Bu durum, aterosklerotik süreçte hangi lipoprotein fraksiyonlarının daha kritik rol oynadığına ilişkin mevcut paradigmanın yeniden değerlendirilmesini gerektirmektedir.

Birinci önemli nokta, ateroskleroz gelişiminde yalnızca lipid düzeylerinin değil, dolaşımdaki aterojenik partikül sayısının belirleyici olduğudur. Olezarsen tedavisi ile trigliserid ve remnant kolesterolde dramatik düşüş sağlanmış olsa da, apoB düzeyindeki azalma yalnızca %16 ile sınırlı kalmıştır. Oysa statinler ve PCSK9 inhibitörleri ile sağlanan %40–60 düzeyindeki apoB azalmasının plak regresyonu ile güçlü ilişkisi bilinmektedir. Bu durum, ateroskleroz patogenezinde partikül sayısının (apoB) lipid içeriğinden daha önemli olabileceğini düşündürmektedir.

İkinci olarak, çalışma süresinin 12 ay ile sınırlı olması plak değişikliklerinin ortaya çıkması açısından yetersiz kalmış olabilir. Önceki çalışmalarda intravasküler ultrason veya daha uzun süreli takiplerde plak regresyonunun daha belirgin olduğu gösterilmiştir. CCTA'nın duyarlılık sınırları da küçük değişimlerin saptanmasını zorlaştırmış olabilir.

Üçüncü önemli nokta, çalışma popülasyonunun büyük ölçüde optimal lipid düşürücü tedavi altında olmasıdır. Statin ve diğer lipid düşürücü ajanların yaygın kullanımı, plak progresyonunu zaten baskılamış olabilir ve bu nedenle ek bir tedavi etkisinin gösterilmesi güçleşmiş olabilir.

Bununla birlikte, bu çalışmanın nötr sonuçları APOC3 inhibisyonunun klinik faydasının olmadığı anlamına gelmemektedir. Nitekim ezetimib gibi bazı ajanların görüntüleme çalışmalarında sınırlı etkiler göstermesine rağmen klinik sonuçlarında fayda sağladığı bilinmektedir. Bu nedenle olezarsenin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisini değerlendirecek uzun dönem sonuç çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## **Kaynak**

1. Marston NA, Bergmark BA, Prohaska TA, Moura FA, Zimmerman A, Alexander VJ, et al. Effect of APOC3 Inhibition with Olezarsen on Coronary Atherosclerosis: Essence–TIMI 73b Imaging Study. *Circulation*.0(0).