

# AEGIS-II Trial

## ApoA1 Klinik kardiyovasküler sonuçlarda (- primer sonlanım noktası) bir azalma sağlayamadı

HDL (*high-density lipoprotein*) kolesterolün temel bileşeni olan ve fazla lipidi aterosklerotik plaklardan uzaklaştıran bir insan apolipoprotein A1 (ApoA1) ürünü, AEGIS-II çalışmasında MI ve ek risk faktörleri olan hastalarda kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü (MI) veya inme gibi primer sonlanım noktalarında anlamlı bir azalma sağlamamıştır.

- Ancak çalışma, CSL112 olarak bilinen ApoA1 ürününün, sayısal olarak daha düşük kardiyovasküler ölüm ve MI oranlarıyla faydalı olduğuna dair bazı öneriler ortaya koydu.
- Ek olarak, bir araştırma analizi, başlangıçta daha yüksek LDL düzeyine sahip olan hastalarda önemli faydaları olduğunu, ancak daha düşük LDL düzeyine sahip hastalarda herhangi bir fayda olmadığını gösterdi.

### *Çalışma sonuçları ve HDL faydası üzerine....*

Çalışmanın Baş araştırmacısı, kongre sunumunda keşif analizi (*exploratory analysis*) sonuçlarının biyolojik olarak makul olduğuna inanıyor. Laboratuvar sonuçlarının primer sonlanım noktasına yansımamasının şu şekilde savundu: Eğer hastanın paterosklerotik laklarında çok fazla fazla lipit yoksa, plaklardan lipitleri uzaklaştırmaya yönelik bir tedavi işe yaramayacaktır. Çalışma sonuçları ApoA1 ve HDL plak stabilizasyonunun önerilen biyolojik etkisi ile tutarlıydı. Bu nedenle çalışma sonuçlarına rağmen HDL hipotezinin (geriye kolesterol taşınması) geçerliliği devam ediyor.

- AEGIS-II çalışmasının tüm yürütme kurulu üyeleri, bu sonuçların ApoA1 veya HDL'yi yükseltme kavramını desteklediğine inanıyor; bu, HDL hipotezinin halen canlı ve etkili olduğu anlamına geliyor, ancak görünen o ki, hastaların fayda görmesi için olguların hiperlipidemik olmaları gerekiyor.
- Bu sonuçlardan çıkarılan bir başka sonuç da LDL'yi düşürmede daha agresif olunması gerektiğidir.

Çalışma hastalarındaki ortalama LDL düzeyinin 84 mg/dL olduğu ve bunun bu grup hastalar için geçerli ABD kılavuzlarından daha yüksek olduğu belirtildi. Çalışmada bazı kişilerin statin tedavisine yanıt vermediğini ve birçok hastanın kolesterol düşürücü tedaviye rağmen hala hiperlipidemik olduğu vurgulandı. ***Çalışılan ApoA1 ürününün bu hasta grubunda faydalı olabileceği öne sürüldü.***

Çalışma sonuçları 6 Nisan'da Atlanta'daki Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) Bilimsel Oturumları 2024'te sunuldu. Ana sonuçlar aynı zamanda New England Journal of Medicine'de (NEJM) çevrimiçi olarak eşzamanlı olarak yayınlandı (özet aşağıda sunulmuştur).

## *ApoA1 Kolesterol aktif dışa-akışı (Sızıntı) 'na Aracılık Ediyor*

CSL112, IV infüzyonla verilen insan plazmasından türetilen ApoA1'dir ve daha önce kolesterol sızıntı kapasitesini taban çizgisinin dört katına çıkardığı gösterilmiştir.

- *AEGIS-II çalışması* için, akut MI, çok damar koroner arter hastalığı ve ilave kardiyovasküler risk faktörleri olan 18.219 hasta, dört haftalık 6 g CSL112 veya eşleşen plasebo infüzyonunu almak üzere randomize edildi; ilk infüzyon, MI'dan sonraki 5 gün içinde uygulandı. .

- Esas sonuç, 90. günde MI, inme veya kardiyovasküler ölümün birleşimi olan primer sonlanım noktasında anlamlı bir fark olmadığını gösterdi. Son nokta CSL112 grubunun %4,8'inde, plasebo grubunun ise %5,2'sinde meydana geldi (hazard ratio [HR]= 0,93; %95 GA, 0,81 - 1,05; P = 0,24).
- 180 günde, son nokta CSL112 grubunun %6,9'unda, plasebo alanların ise %7,6'sında meydana geldi (HR, 0,91; %95 GA, 0,81 - 1,01). 1. yılda olay oranı %9,8'e karşılık %10,5'tir (HR= 0,93; %95 GA, 0,85 - 1,02).

*Daha ileri analizler:* CSL112 grubunun plasebo grubuna göre daha az sayıda MI ve kardiyovasküler ölüm olayına sahip olduğunu, ancak daha fazla sayıda inme geçirdiğini gösterdi.

- Sadece MI'ya bakıldığında, plaseboya kıyasla CSL112 grubunda 180 günde önemli bir azalma vardı (%5,0'a karşı %5,7; HR, 0,87; %95 GA, 0,77 - 0,99; P = 0,038). ***Tedavinin özellikle erken tip 4b MI'da (stent trombozu ile ilişkili) ve daha sonra tip 1 MI'da azalma ile ilişkili olduğu görüldü.***

Primer bileşik sonlanım noktasının görülme sıklığında anlamlı bir azalma olmamasına rağmen, MI'nın bireysel bileşeni açısından önerilen biyolojik etkiyle tutarlı olabilecek pozitif bir eğilim görüldü. 6 ayda iki tedavi grubu arasında MI'da maksimum farkla birlikte, eğrilerde kademeli bir ayrılma vardı; bu, aterosklerotik plağın yeniden şekillenmesi ve ardından stabilizasyonu ile tutarlı olabilir.

Her ne kadar CSL112 grubunda plasebo grubuna göre daha fazla sayıda aşırı duyarlılık olayı rapor edilmiş olsa da (14'e karşı 4 olay) CSL112 ürünü, iki grupta benzer yan etkilerle güvenli görünüyordu.

*Aşağıda özeti sunulan NEJM yayınına eşlik eden bir başyazıda AEGIS-II çalışmasının klinik olarak anlamlı bir erken fayda göstermemesine rağmen, olası faydaya yönelik eğilim:*

Olası kolesterol dışarı akış kapasitesinin artırılması ve ters kolesterol taşınmasının, uzun vadede kullanılabilecek ilaçların "kolesterol dışarı akış kapasitesi azalmış" popülasyonlarda geliştirilip test edilmesi halinde, uzun vadeli bir strateji olarak hala potansiyele sahip olabileceğini düşündürmektedir.

## Yüksek LDL ile Fayda Anlamlı

Araştırma analizi sunulurken, CSL112'nin etkisi ile başlangıç LDL düzeyleri arasında pozitif bir etkileşim olduğuna dikkat çekildi.

- Başlangıç LDL düzeyleri 100 mg/dL'nin altında olan hastalarda, CSL112'nin herhangi bir zaman noktasında primer bileşik sonlanım noktası üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır. Bununla birlikte, başlangıçtaki LDL düzeyleri 100 mg/dL'nin üzerinde olan hastalarda CSL112, tüm zaman noktalarında primer bileşik sonlanım noktasında önemli azalmalarla ilişkilendirildi (Tablo 1).

**Tablo:** Başlangıçta LDL > 100 mg/dL Olan Hastalarda Primer Bileşik Son Nokta İnsidansı

| Zaman noktası | CSL112, % | Plasebo, % | HR (95% GA)        | P değeri |
|---------------|-----------|------------|--------------------|----------|
| 90 gün        | 3.4       | 4.9        | 0.69 (0.53 - 0.90) | .007     |
| 180 gün       | 5.3       | 7.3        | 0.71 (0.57 - 0.88) | .002     |
| 365 gün       | 7.8       | 9.9        | 0.78 (0.65 - 0.93) | .006     |

Keşifsel analizin sonuçları biyolojik açıdan anlamlıdır ancak ileriye dönük doğrulamaya ihtiyaç duyar.

Tartışmacılar HDL'nin faydasına inanmak isteyen herkes için sonuçların hayal kırıklığı olduğuna işaretti yüksek LDL düzeylerine sahip hastalarda faydayı öne süren araştırma analizi makul bir hipotezdi ancak bu tür post-hoc analizlerde her zaman yanlış pozitif sonuç riski vardır. Ayrıca yüksek LDL seviyesine sahip olmanın mutlaka lipid yüklü plakların varlığı ile ilişkili olmadığı, bu nedenle ilişkili birçok varsayımında bulunulabilir.

## **EDITORIAL: HDL Therapeutics — Time for a Curtain Call or Time to Reconceptualize?**

Christie M. Ballantyne, and Vijay Nambi, et al.

Published April 6, 2024 DOI: [10.1056/NEJMe2403036](https://doi.org/10.1056/NEJMe2403036)

## **HDL Terapötikleri - Perde Kapatma Zamanı mı, yoksa Yeniden Kavramsallaştırma Zamanı mı?**

(The AEGIS-II trial)

**Özet-** HDL kolesterol düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık olayları arasındaki ters ilişkinin tanımlanması ve HDL'nin ters kolesterol taşınmasındaki rolüne ilişkin araştırmalar, HDL kolesterolü artırmaya yönelik tedavilerin araştırılmasına yol açtı. Bununla birlikte, kolesterol-ester transfer protein inhibitörleri gibi tedaviler HDL kolesterol düzeylerini artırsa da bu tedaviler, kardiyovasküler hastalık olaylarının görülme sıklığını azaltmadı. Sonuç olarak, HDL terapötiklerinin odak noktası, HDL'nin işlevselliğini veya kalitesini iyileştirme girişimine kaydı ve kolesterol aktif dışa-akış kapasitesini ölçme ve geliştirme ve böylece ters kolesterol taşınmasını teşvik etme çabaları başlatıldı.

## **ORIGINAL ARTICLE: Apolipoprotein A1 Infusions and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction**

Michael Gibson, Danielle Duffy, Serge Korjian, M.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Gerald Chi, M.D., John H. Alexander, A. Michael Lincoff.

<https://orcid.org/0000-0001-8175-2121>, +28, for the AEGIS-II Committees and Investigators

## **Apolipoprotein A1 İnfüzyonları ve Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Kardiyovasküler Sonuçlar**

### **Özet**

**Arka plan-** Akut miyokard enfarktüsünden sonra kardiyovasküler olaylar sıklıkla tekrarlanır ve yüksek yoğunluklu lipoproteindeki ana protein olan apolipoprotein A1'in aracılık ettiği bir süreç olan düşük kolesterol aktif dışa-akışı (efflux), artan kardiyovasküler olay riskiyle ilişkilendirilmiştir. CSL112, kolesterolün dışarı akma kapasitesini artıran, plazmadan türetilen insan apolipoprotein A1'dir. CSL112 infüzyonlarının akut miyokard enfarktüsü sonrasında tekrarlayan kardiyovasküler olay riskini azaltıp azaltamayacağı belirsizdir.

**Metodlar-** Akut miyokard enfarktüsü, çok damar koroner arter hastalığı ve ek kardiyovasküler risk faktörleri olan hastaları kapsayan uluslararası, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma yürütüldü. Hastalar rastgele olarak dört haftalık 6 g CSL112 infüzyonu veya eşleşen plasebo alacak şekilde atandı; ilk infüzyon, akut miyokard enfarktüsü için ilk tıbbi temastan sonraki 5 gün içinde uygulandı. Primer son nokta, randomizasyondan 90 günlük takip süresine kadar miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölümün bir bileşimidir.

**Bulgular-** Çalışmaya toplam 18.219 hasta dahil edildi (CSL112 grubunda 9112 ve plasebo grubunda 9107).

90 günlük takipte primer son nokta olay riskinde gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (CSL112 grubunda 439 hasta [%4,8] ve plasebo grubunda 472 hasta [%5,2]; HR= 0,93; %95 güven aralığı [GA], 0,81 ila 1,05; P=0,24), 180 günlük takipte (622 hasta [%6,9] ve 683 hasta [%7,6]; HR= 0,91; 95 % GA, 0,81 - 1,01) veya 365 günlük takipte (885 hasta [%9,8] vs. 944 hasta [%10,5]; HR= 0,93; %95 GA, 0,85 - 1,02). Olumsuz olay yaşıyan hastaların yüzdesi iki grupta benzerdi; CSL112 grubunda daha yüksek sayıda aşırı duyarlılık olayı rapor edildi.

*Sonuçlar*- Akut miyokard enfarktüsü, çok damar koroner arter hastalığı ve ek kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalar arasında, dört haftalık CSL112 infüzyonu, 90 gün boyunca plaseboya kıyasla miyokard enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler nedenlerden ölüm riskidaha düşük bir riskle sonuçlanmadı.