

# **CLEAR Outcomes:** Statin İntoleransı İçin Bempedoik Asit İle Pozitifler ve Önlemler

New Orleans'ta 2023 ACC toplantısının ilk gününde, statin-intoleransı olan hastalarda plasebo kontrollü CLEAR Outcomes çalışmasının ayrıntıları öğrenildi.

## ***Statin İntoleransı için Bempedoik Asit Pozitifleri***

Antilipidemik tedavi alanının yaklaşık 14.000 hastayı içeren başka bir kardiyovasküler sonuç çalışmasına sahip olan önemli bir araştırmadır. Statin ilaçları ile kardiyak olayları azaltmak için yüksek bir çita belirlendi, bu nedenle bir ilacın sadece kolesterol seviyelerini düşürmesi yeterli değil. Hiçbir çalışma mükemmel değildir, ancak bunun gibi büyük çalışmalar gerekli ve öğreticidir.

Bempedoik asitten LDL-C düzeylerinde yaklaşık %20'lik azalma, KV ölümü, miyokard enfarktüsü (MI), inme veya koroner revaskülarizasyon primer son noktasında istatistiksel olarak anlamlı %13'lük bir azalmaya çevrilmiştir (HR, 0.87; %95 GA, 0.79 - 0.96; P = .004).

Bu sonuç bir sinyal, gürültü değildir:

- Kaplan-Meier eğrileri, 4 yıldan biraz daha kısa takip süresi boyunca zamanla istikrarlı bir şekilde ayrıldı. Daha düşük bu LDL-K seviyelerine maruz kalmanın faydalarının zamanla arttığı fikriyle tutarlıdır. Daha uzun bir çalışma muhtemelen daha fazla fayda sağlayabilir.
- Koroner revaskülarizasyonun daha zayıf uç noktasını hariç tuttuğunuzda, üç bileşenli KV ölüm, MI ve inme bileşimi bempedoik asitle %15'lik biraz daha büyük bir azalmaya sahipti.
- *Daha fazla sinyal:* Bempedoik asit ayrıca C-reaktif proteini de azaltmıştır. Bir inflamasyon markerini azaltmanın önemi bilinmemektedir, ancak bir iyimser, ilacın LDL-C azaltmasının ötesinde pleiotropik etkilere sahip olduğunu düşünebilir.

CLEAR Sonuçlarına kayıtlı hastaların yaklaşık yarısını kadın hastalar oluşturuyordu. Bu, dış (ksternal) geçerliliği artırır.

- Bempedoik asit, yalnızca karaciğerde bulunan bir enzim tarafından dönüştürülmesi gereken bir ön- ilaçtır. Statinlerin aksine, bempedoik asit adalede aktif olmayacaktır. CLEAR Sonuçları, kas semptomlarında hiçbir farklılık göstermedi.
- Çalışmada ilacın güvenliği iyi görünüyordu: Başlıca yan etkiler genel olarak çoğunlukla plasebo ile görülenlere benzerdi. Bununla birlikte, bempedoik asit grubunda daha yüksek oranlarda ürik asit (ve gut), kolelitiazis, hafif hepatik enzim yükselmeleri (%4,5'e karşı %3) ve böbrek yetmezliği (%11,5'e karşı %8,6) vardı.

Özetle, bempedoik asit, yüksek kolesterolü olan statin intoleransı olan hastalara, güvenlik konusunda büyük endişeler olmaksızın ölümcül olmayan kardiyak sonuçları en azından mütevazı bir şekilde düzeltebilen bir ilaç sunar.

## ***CLEAR Sonuçları Önlemler ve Belirsizlikler***

Etki boyutu küçüktü. Bu en büyük problem primer son noktadaki istatistiksel olarak anlamlı %13'lük azalma, yaklaşık 4 yıl boyunca ölümcül olmayan sonuçlarda mütevazı bir %1,6'lık mutlak risk azalmaya dönüştü. Vasküler hastalık için yerleşik veya yüksek risk taşıyan 65 yaşında (ortalama) katılımcılar olmasına rağmen, daha düşük KV ölüm veya tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarına doğru bir eğilim bile yoktu. MI ve inmenin önlenmesi değerli bir hedeftir, ancak bu etkinin hayatta kalmayı bir plaseboya göre düzelterek kadar güçlü olması istenir. Daha uzun bir çalışma, bir ölüm faydasını göstermiş olabilir. Statin intoleransının tanımı bu çalışmanın çevirisini zorlaştırmaktadır. Kanıtlar bize plaseboya dirençli statin intoleransının nadir olduğunu söylüyor. Pragmatizm bize statin intoleransının gerçek olduğunu söyler. Klinisyenler, birçok çalışmada sonuçları kanıtlanmış bir ilaç olan statinlerle daha fazla zorlamak veya bir çalışmada mütevazı faydaları olan daha pahalı bir ilaç olan bempedoik asit arasındaki ikilemle boğuşmak zorunda kalacaklar.

- *Bempedoik asit, diğer statin dışı seçeneklerle nasıl karşılaştırılabilir mi?*- Enjekte edilebilir proprotein Konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9 [convertase subtilisin/kexin type 9]) inhibitörlerine tercih edilebilir, çünkü maliyeti daha düşüktür ve oral bir ilaçtır. Ancak Ezetimibe daha çetin bir rakiptir. IMPROVE-IT'de, statinlere eklenen Ezetimib, (çok benzer) bir bileşik sonlanım noktasında %6'luk bir azalma ile sonuçlanmıştır; bu, CLEAR Sonuçlarında görülen %13'lük azalmanın yaklaşık yarısıdır. Ancak başlangıç LDL-C düzeyi önemlidir. LDL'ye atfedilebilen risk yüksek başlangıç seviyelerinde daha fazladır. CLEAR Outcomes'daki başlangıç LDL-C, IMPROVE-IT'dekinden çok daha yüksekti (139'a karşı 94 mg/dL). Ezetimib, CLEAR Sonuçlarındakine benzer hastalarda kullanılmış olsaydı, bempedoik asit ile benzer performans göstermiş olabilir.

Bempedoid asit le görülen yan etkiler Gut ve safra taşıını önemsememek yanlıştır. Bu olumsuz etkilerin daha yüksek oranları, gürültü değil, sinyal gibi görünmektedir. Kolesterol düşürücü ilaçlar, yalnızca alındığında işe yarayan korunma haplarıdır. Uyum, insanları “daha iyi hissettirmeyen” ilaçlar için her zaman daha zordur, bu nedenle (acı verici) herhangi bir yan etki, zaten düşük olan uyum oranlarını azaltabilir.

Hemorajik inme, bempedoik asit grubunda 2.2 kat daha fazlaydı (20'ye karşı 9 olay). Bu muhtemelen gürültüdür, sinyal değildir. Ancak üven aralıkları 1.0 ile kesişmez (bu etkisi olmadığını gösterir).

### ***CLEAR sonuçlarının Yorumu***

Modern kardiyolojinin ağır basan teması, başarının yeni atılımlar için bir rüzgar olduğudur. Daha iyi tedavilerin korunma çıtasını yükselttiği kavramı unutulmamalıdır. ***Bir hasta için gelecekteki kardiyak olayların önlenmesi önemli bir hedef olduğunda, statinler şiddetle tercih edilmelidir.***

Statin yan etkileri konusu gündeme geldiğinde, statinlerin plaseboya dirençli yan etkilerine dair kanıt eksikliği tartışılırken daha olumlu davranılabilir. Bu nedenle bizi çok daha güçlü kanıta dayalı ilaçlar olan statinleri kullanmaya teşvik edeceğinden Bempedoik asitin Atorvastatine göre daha yüksek maliyeti (ilaç tercihini azaltacağından) olumlu düşünülebilir.

CLEAR Outcomes, büyük bir çalışmadan elde edilen sonuç verilerini sağlayarak, kanıta dayalı bir klinisyenin işini daha da zorlaştırdı.

## Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

Steven E. Nissen, A. Michael Lincoff, Danielle Brennan, Kausik K. Ray, Denise Mason, John J.P. Kastelein, Paul D. Thompson,

Peter Libby, Leslie Cho, Jorge Plutzky, Harold E. Bays, Patrick M. Moriarty, et al., for the **CLEAR Outcomes** Investigators

March 4, 2023

DOI: [10.1056/NEJMoa2215024](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024)

## Statin İntoleransı Olan Hastalarda Bempedoik Asit ve Kardiyovasküler Sonuçlar

### Özet

**Başlarken-** Bir ATP sitrat liyaz inhibitörü olan bempedoik asit, LDL kolesterol seviyelerini düşürür ve kasla ilişkili olumsuz olayların düşük insidansı ile ilişkilidir; kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki etkileri belirsizliğini koruyor.

**Metodlar-** Kabul edilemez yan etkiler nedeniyle statin alamayan veya almak istemeyen (“statine tolerans göstermeyen” hastalar) ve kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan veya bu hastalık için yüksek risk taşıyan hastaları içeren çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yürütüldü. Hastalara günde 180 mg oral bempedoik asit veya plasebo verildi.

- Primer son nokta, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme veya koroner revaskülarizasyon olarak tanımlanan majör kardiyovasküler olayların dört bileşenli bir bileşimiydi.

**Sonuçlar-** Toplam 13.970 hastaya randomizasyon uygulandı; 6992 bempedoik asit grubuna ve 6978 plasebo grubuna atanmıştır. Medyan takip süresi 40.6 aydı.

- Başlangıçtaki ortalama LDL kolesterol seviyesi her iki grupta da desilitrede 139.0 mg idi ve 6 ay sonra, seviyedeki azalma bempedoik asit ile plaseboya kıyasla desilitrede 29.2 mg daha fazlaydı; yüzde azalmalarda gözlemlenen fark, bempedoik asit lehine yüzde 21,1 puan olmuştur.

- Primer son nokta olayının insidansı, bempedoik asit ile plaseboya göre önemli ölçüde daha düşüktü (819 hasta [%11,7] - 927 [%13,3]; HR (hazard ratio)= 0,87; %95 güven aralığı [GA], 0,79 - 0,96; P =0,004), kardiyovasküler nedenlerinden, ölümcül olmayan inmeden veya ölümcül olmayan miyokart infarktüsünden (Mİ) oluşan bir bileşik ölüm insidansında olduğu gibi (575 [%8,2] - 663 [%9,5]; HR= 0,85; %95 GA, 0,76 - 0,96; P= 0,006); ölümcül veya ölümcül olmayan Mİ (261 [%3,7] - 334 [%4,8]; HR= 0,77; %95 GA, 0,66 - 0,91; P=0,002); ve koroner revaskülarizasyon (435 [%6,2] ve 529 [%7,6]; HR= 0,81; %95 GA, 0,72 - 0,92; P=0,001).
- Bempedoik asidin ölümcül veya ölümcül olmayan inme, kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm ve herhangi bir nedene bağlı ölüm üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır.
- Serum kreatinin, ürik asit ve hepatik enzimde küçük artış insidanslarında olduğu gibi gut ve safra taşı insidansı plaseboya göre bempedoik asitle daha yüksek olmuştur (sırasıyla %3,1'e karşı %2,1 ve %2,2'ye karşı %1,2). seviyeler.

**Yorumlar-** Statin intoleransı olan hastalar arasında, bempedoik asit ile tedavi, daha düşük majör kardiyovasküler olay riski (kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme veya koroner revaskülarizasyon) ile ilişkilendirilmiştir.