

Global Çalışmada, PCSK9 İnhibitörü İlk Kardiyovasküler Olaya Karşı Önemli Koruma Sağlıyor

(The VESALIUS-CV trial)

PCSK9 inhibitörü **Evolokumab**'ın birincil majör olumsuz kardiyovasküler olayın (MACE) önlenmesi için yapılan ilk küresel randomize çalışmasında, daha önce sekonder korunmada görülenle benzer büyüklükte göreceli bir risk azalması bulundu.

- VESALIUS-CV çalışması, 4,6 yıllık takip süresinin medyanında, ikili bileşik birincil MACE sonlanım noktaları için sırasıyla %19 ve %25 (her ikisi için de $P < .001$) oranında risk azalması gösterdi. Bunlara, her nedene bağlı ölümlerde %20'lik bir azalma ($P = .0005$) eşlik etti; bu sonuç, önceden belirlenmiş bileşik sonlanım noktaları arasında olmadığı için "nominal" olarak nitelendirildi. Bu çalışmada MACE'deki azalma, daha önce bir olay geçirmiş olsun ya da olmasın, yüksek riskli hastalarda yoğun LDL-C düşüşünü desteklemektedir.

Bulgular, Amerikan Kalp Derneği'nin 2025 Bilimsel Oturumları'nda sunuldu ve aynı anda The New England Journal of Medicine'de yayımlandı.

'Sahte İkilik'

Sonuçlar, geleneksel olarak yüksek riskli hastaları, daha önce miyokard enfarktüsü veya başka bir MACE türü geçirmemiş olanlardan ayıran "yanlış ikileme" meydan okuyor. Yeni veriler, "hastalığın daha erken dönemlerinde bile daha yoğun lipid düşürmenin iskemik olayları azaltmak için daha iyi olduğunu" gösteriyor.

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) bir süreç olarak düşünülebilir ve olaylar hastalığın kötüleşmesini tanımlar, ancak farklılaşmasını tanımlamaz.

- VESALIUS-CV sonuçları, yüksek riskli hastalarda LDL-K'nin agresif bir şekilde düşürülmesinin, daha önce bir olay olsun veya olmasın hastalığın seyrini değiştirdiğini göstermektedir.
- Yeni veriler, "hastalığın daha erken dönemlerinde bile daha yoğun lipid düşürmenin iskemik olayları azaltmak için daha iyi olduğunu" gösteriyor.

Çalışma hastaları ve Sonuçlar

- VESALIUS-CV'ye, her 2 haftada bir 140 mg evolokumab (Amgen) veya subkutan yoldan plasebo almak üzere 1:1 oranında randomize edilen 12.257 hasta dahil edildi.
- VESALIUS-CV katılımcıları, 33 ülkedeki 774 kayıt merkezinde rastgele atandı. Medyan başlangıç LDL-K değeri 122 mg/dL idi (katılım için > 90 mg/dL gerekiyordu). Medyan yaş 66 idi.
- Koroner arter hastalığı, ASKVH, periferik arter hastalığı veya yüksek riskli diyabet teşhisi konmuş hastalar çalışmaya uygundu, ancak daha önce herhangi bir ASKVH olayı geçirmemiş hastalar hariç tutulmuştu.
- Çift sonlanım noktalarından biri, miyokard enfarktüsü (MI), koroner kalp hastalığı kaynaklı ölüm veya iskemik inme ile tanımlanan üç noktalı MACE idi.
- Takip sonunda olay oranı, evolokumab grubunda %6,2, plasebo kolunda ise %8 olarak bulunmuş ve %25 oranında göreceli risk azaltımı sağlamıştır (HR, 0,75; %95 GA, 0,65-0,86).

- Çift birincil sonlanım noktalarından ikincisi, diğer üçüne iskemik kaynaklı arteriyel revaskülarizasyonun eklenmesiyle oluşturulan dört noktalı MACE idi.
- Evolokumab ve plasebo gruplarında sırasıyla %13,4 ve %16,2 olay oranları, %19 oranında risk azaltımı sağlamıştır (HR, 0,81; %95 GA, 0,73-0,89).

Lipid Hipotezinin Doğrulanması

Riskteki azalmalar, 25 yıldan uzun bir süre önce açıklanan ve LDL-K'deki her kademeli azalmayı, olay riskinde orantılı bir azalmayla ilişkilendiren lipid hipoteziyle tamamen tutarlıdır. LDL-K düzeyleri, çalışma süresince plasebo kolunda mütevazı bir düşüş gösterirken, evolokumab kolunda ani bir düşüş göstermiş ve 48. haftada plaseboya göre 63 mg/dL'lik bir ortanca mutlak azalmaya ve plaseboya göre ortanca %55'lik bir azalmaya ulaşmıştır (P < .0001).

Evolokumab kolunda 48. haftada ulaşılan ortalama LDL-K yaklaşık 45 mg/dL idi ve çalışmanın geri kalanında bu seviyede kaldı. Plasebo grubunda ortalama LDL-K 90 mg/dL'nin altına düşmedi. VESALIUS-CV'deki lipit düşürücü ve risk azaltıcı etki oranı, onlarca yıldır diğer lipit düşürücü ajanlarla yürütülen çalışmalarla neredeyse aynıydı.

Yorumlar & Görüşler

Araştırmacılar, %11'lik risk azaltımının (HR, 0,89; P = ,39) istatistiksel olarak anlamlı olmadığı koroner kalp hastalığından ölüm haricinde, bileşik sonlanım noktalarındaki diğer tüm olayların önemli ölçüde azaldığını buldular.

Önceden belirlenmiş ikincil sonlanım noktaları olarak kullanılan çeşitli olay kombinasyonları da aynı şekilde azaldı. Her ne kadar hepsi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, evolokumab ile plaseboya kıyasla tüm alt gruplarda olaylarda daha büyük bir azalma görüldüğü bildirildi.

ASKVH'nin korunmasında, yüksek etkili statin çalışmaları ilk olarak birçok kılavuzda bildirilen 70 mg/dL LDL-K hedeflerine yol açmıştır. PCSK9 inhibitörlerinin piyasaya sürülmesinin ardından hedefler 55 mg/dL'ye düşürülmüştür. Son zamanlarda, bazı Avrupa kılavuzları aşırı risk altında olanlar için 40 mg/dL hedefi öngörmektedir. VESALIUS-CV verileri, birincil önlemedeki mevcut LDL-K hedeflerinin de daha düşük olması gerektiğini göstermektedir.

- MI veya başka bir kardiyovasküler olay öyküsü olan hastalarda ("sekonder korunma") risk azalmasına kıyasla, "bu "primer korunma" kohortunda da benzer bir etki görülüyor.

Bir başka PCSK9 inhibitörü olan alirocumab'ın sekonder korunma ODYSSEY OUTCOMES çalışmasında bildirilen tüm nedenlere bağlı ölüm riskindeki "nominal azalma", şimdi VESALIUS-CV'de de yankılanıyor.

MACE'nin sekonder önlenmesi için, giderek daha güçlü lipit düşürücü ajanlarla yapılan çalışmaların ardından hedef LDL-C kademeli olarak düşürülmüştür.

VESALIUS-CV denemesi "uygulamada çığır açıcı" nitelikte olup, klinisyenlerin MACE'nin ilerlemesi durumunda bile ilerleyici kardiyovasküler hastalık sürecinde erken müdahaleye odaklanmalarını sağlayacağını öne sürmektedir.

Ayrıca, inclisiran gibi LDL-C'yi orantılı şekilde düşüren diğer ilaçların da aynı tür fayda sağlayacağı öngörülmüştür. Bu sonuçların genelleştirilemeyeceğini düşünmek için hiçbir neden yok.

Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke

Erin A. Bohula, M.D., D.Phil., Nicholas A. Marston, M.D., M.P.H., Ajay K. Bhatia, M.D., Ph.D., Gaetano M. De Ferrari, M.D., Lawrence A. Leiter, M.D., Jose C. Nicolau, M.D., Jeong-Gun Park, Ph.D., , for the VESALIUS-CV

Published November 8, 2025

DOI: [10.1056/NEJMoa2514428](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2514428)

Daha Önce Miyokard Enfarktüsü veya İnme Geçirmemiş Hastalarda Evolokumab

Özet

Arka plan- Proprotein konvertaz subtilisin-keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörü evolokumab, daha önce miyokard enfarktüsü, inme veya semptomatik periferik arter hastalığı geçirmiş hastalarda majör advers kardiyovasküler olay (MACE) riskini azaltır. Evolokumabın daha önce miyokard enfarktüsü veya inme geçirmemiş hastalarda MACE riski üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

Metodlar- Ateroskleroz veya diyabet hastası olan ve daha önce miyokard enfarktüsü veya inme geçirmemiş, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesi desilitrede en az 90 mg olan hastalarda evolokumab ile uluslararası, çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma yürütüldü. Hastalar, 2 haftada bir 140 mg dozda evolokumab veya plasebo almak üzere 1:1 oranında rastgele atandı.

İki birincil sonlanım noktası, koroner kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü veya iskemik inmeden kaynaklanan ölüm (3 puanlı MACE) ve 3 puanlı MACE veya iskemiye bağlı arteriyel revaskülarizasyon (4 puanlı MACE) bileşimiydi.

Sonuçlar- Toplam 12.257 hasta rastgele olarak evolokumab (6129 hasta) veya plasebo (6128 hasta) almak üzere atandı ve etkinlik analizlerine dahil edildi. Hastaların ortanca yaşı 66 idi, %43'ü kadın ve %93'ü beyazdı.

Medyan takip süresi 4,6 yıldır. Evolokumab grubunda 336 hastada (5 yıllık Kaplan-Meier tahmini, %6,2) 3 noktalı MACE olayı meydana gelirken, plasebo grubunda bu sayı 443 (%8,0) idi (tehlike oranı, 0,75; %95 güven aralığı [GA], 0,65-0,86; $P<0,001$). Evolokumab grubunda 747 hastada (5 yıllık Kaplan-Meier tahmini, %13,4) 4 puanlık MACE olayı meydana gelirken, plasebo grubunda bu sayı 907 (%16,2) olarak gerçekleşti (thazard ratio= 0,81; %95 GA, 0,73-0,89; $P<0,001$).

Güvenlik olaylarının sıklığında gruplar arası bir fark olduğuna dair bir kanıt görülmedi.

Açıklamalar- Evolocumab ile PCSK9 inhibisyonu, ateroskleroz veya diyabetli ve daha önce miyokard enfarktüsü veya inme geçirmemiş hastalarda plaseboya kıyasla ilk kardiyovasküler olay riskinin daha düşük olmasına yol açtı

