

Vericiguat for patients with heart failure and reduced ejection fraction across the risk spectrum: an individual participant data analysis of the VICTORIA and VICTOR trials

Prof Faiez Zannad, MD PhD^a f.zannad@chru-nancy.fr · Prof Christopher M O'Connor, MD^b · Prof Javed Butler, MD^{c,d} · Ciaran J McMullan, MBBCh^e · Prof Kevin J Anstrom, PhD^f · Irina Barash, MD^e · et al. Show more

Published Online August 30, 2025 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01682-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01682-4)

Özet

Arka plan: VICTORIA çalışmasının tamamlanmasının ardından, vericiguat, kötüleşen kalp yetmezliği ve düşük ejeksiyon fraksiyonu (KYdEF) tedavisi için onaylanmış ve Avrupa ve Kuzey Amerika kılavuzlarında sınıf IIb önerisi almıştır. Sonraki VICTOR çalışmasında, HFrEF'li ve yakın zamanda kötüleşme olmayan hastalarda vericiguat kullanımı değerlendirilmiştir. VICTORIA ve VICTOR çalışmalarından hasta düzeyindeki verilerin birleştirilmiş analizleri yoluyla vericiguat'ın klinik sonuçları üzerindeki etkisini değerlendirme amaçlandı.

Metodlar: Bu önceden belirlenmiş, birleştirilmiş bireysel katılımcı düzeyindeki analiz, iki denemeden elde edilen veriler üzerinde yürütülmüştür: 25 Eylül 2016 ile 2 Eylül 2019 tarihleri arasında 42 ülkede aktif olan VICTORIA ve 2 Kasım 2021 ile 5 Şubat 2025 tarihleri arasında 36 ülkede aktif olan VICTOR.

- VICTORIA çalışmasına, KYdEF'de son dönemde kötüleşme (son 6 ay içinde kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış veya son 3 ay içinde ayaktan intravenöz diüretik kullanımı olarak tanımlanır) ve NT-proBNP konsantrasyonlarında artış olan yetişkin (≥ 18 yaş) katılımcılar dahil edildi;
- VICTOR çalışması benzer uygunluk kriterlerine sahipti, ancak katılımcıların kalp yetmezliğinde son dönemde kötüleşme yoktu. Her iki çalışmadaki katılımcılar, uygun şekilde güncel, kılavuza dayalı kalp yetmezliği tedavisi aldı. Birincil sonuçlar noktası, kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan bileşik bir sonuç noktasıydı (ayrıca bireysel olarak değerlendirildi).

Bulgular: 11.155 hastadan (VICTORIA çalışmasında 5050 ve VICTOR çalışmasında 6105) alınan veriler birleştirilmiş analize dahil edildi.

Primer sonuç noktası olan kardiyovasküler ölüm veya kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, vericiguat grubundaki 5579 hastanın 1446'sında (%25,9) ve plasebo grubundaki 5576 hastanın 1556'sında (%27,9) meydana geldi (hazard ratio [HR] 0,91 [95% CI 0,85–0,98]; $p=0,0088$), kardiyovasküler ölüm (0,89 [0,80–0,98]; $p=0,020$) ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış (0,92 [0,84–1,00]; $p=0,043$) gibi bireysel bileşenlerde ilk olaylar olarak benzer azalmalar görüldü.

Yorum ve Yanıt: Vericiguat, güncel kılavuzlara göre tıbbi tedavi alanlar da dahil olmak üzere, geniş bir klinik şiddet aralığındaki KYEF'li hastalarda kalp yetmezliği nedeniyle

hastaneye yatış ve kardiyovasküler ölüm riskini azaltmıştır. Vericiguat, KYdEF'li seçilmiş hastalar için ek bir tedavi seçeneği olarak uygun olabilir.

Çalışmanın 2025 ESC kongresi ve

[www. Medscape.com/Cardiology](http://www.Medscape.com/Cardiology) (Ted Bosworth August 31, 2025) **Yorumları**

Vericiguat, mevcut tedaviye ek olarak her nedene bağlı ölümlerde azalma olduğunu gösteren bir meta-analiz temelinde, ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezliği için kılavuz odaklı tıbbi tedaviye dahil edilmeye adaydır. Tüm kanıtlar, bunun hayat kurtarıcı bir ilaç olduğunu ve ejeksiyon fraksiyonu düşük kalp yetmezliğinde (KYdEF) standart tedavinin bir parçası olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. KYdEF'li tüm hastaları kastetse de, bu endikasyon için daha önce onaylanmış çözünür bir guanilat siklaz uyarıcısı (sGC) olan Vericiguat, ayakta tedavi gören bir popülasyonda yapılan yeni bir çalışmada primersonlanım noktasını kaçırdı.

Bu çalışma, kılavuz kaynaklı tıbbi tedaviye (KYTT) ek olarak, plaseboya kıyasla ikincil bir sonlanım noktası olan her nedene bağlı ölümden azalma bulmuştur. Ancak, randomize çalışmaların geleneksel yorumlarına göre, sekonmder sonlanım noktaları yalnızca primer sonlanım noktasına ulaşamadığında hipotez üreten olarak kabul edilir.

Birleştirilmiş Veriler KYdEF Spektrumu Boyunca Etkinliği Gösteriyor.

Ancak, bu çalışma daha önce yayınlanan VICTORIA çalışmasıyla birleştirildiğinde, fayda, VICTOR çalışmasındaki gözden kaçan primer sonlanım noktası da dahil olmak üzere birden fazla sonlanım noktasında tutarlıydı. VICTOR ve VICTORIA verilerinin birleştirilmesi önceden belirlenmişti.

VICTOR çalışması ve VICTOR ile VICTORIA'nın meta-analizi, 30 Ağustos'ta Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2025 yıllık kongresinde sunuldu ve The Lancet'te yayınlandı (özet yukarıda sunuldu).

VICTOR ve VICTORIA neredeyse aynı şekilde tasarlanmıştı, ancak katılım kriterleri farklıydı. 2020'de yayınlanan VICTORIA çalışmasına, son 6 ay içinde hastaneye yatırılmış veya son 3 ay içinde bu rahatsızlık nedeniyle intravenöz diüretik almış kalp yetmezliği hastaları dahil edildi. VICTOR çalışmasında, yakın zamanda hastaneye yatış (< 6 ay) veya IV diüretik (< 3 ay) dışlama kriterleri olduğundan, bu çalışma ilacın kalp yetmezliğinin erken evrelerindeki etkilerini test etti.

Bulgularının ESC'deki sunumunda, VICTOR'un yakın zamanda kötüleşme olmayan ayaktan KYdEF'li hastalarda vericiguat'ın etkisini değerlendirmek üzere tasarlandığını söyledi. VICTOR'a kayıtlı hastaların neredeyse yarısı

kalp yetmezliği nedeniyle daha önce hastaneye yatırılmamıştı ve %30'una henüz diüretik başlanmamıştı.

VICTOR ve VICTORIA'daki hastalar, optimize edilmiş çağdaş KYTT'ye ek olarak, rastgele vericiguat veya plasebo gruplarına atandı. Bu rejimin beta blokerler (%94,4), mineralokortikoid reseptör antagonistleri (%70,2), sakubitril-valsartan (%56) ve SGLT2 inhibitörleri (%59,1) olarak tanımlanan her bir bileşenini kullanan VICTOR'daki hasta oranının, kalp yetmezliği çalışmaları arasında şimdiye kadarki en iyisi olduğu söylendi.

Kardiyovasküler ölüm veya kötüleşen kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan ortak primer bileşik sonlanım noktasında, hazard ratio (HR) göre %10 risk azalması, 10,8 aylık ortalanca takipten sonra VICTORIA'da istatistiksel öneme ulaştı (HR, 0,90; P = ,02), ancak 18,3 aylık ortalanca takipten sonra VICTOR'da anlamlılığın altında kaldı (HR= 0,93; P = ,22).

VICTOR'da Her Nedene Bağlı Ölüm Oranı Azaldı

ESC'de sunulan verilerin dökümüne göre, VICTOR'daki fayda eksikliği, nispeten stabil hastalığı olan bir popülasyonda kalp yetmezliğinin kötüleşmesine karşı koruma eksikliğine bağlanabilir.

VICTORIA'nın aksine, risk azaltımları, izole olarak ele alındığında primer bileşik son noktalardan hiçbirini için istatistiksel öneme ulaşmazken, kardiyovasküler ölümdeki azalma VICTOR'da istatistiksel öneme ulaştı (HR, 0,83; P = .02). Ancak, hastaneye yatış için gösterilen olay eğrileri, takip sonuna doğru vericiguat lehine olsa da (HR= 0,95; P = .509), çoğunlukla üst üste bindirilebilirdi.

VICTOR ve VICTORIA'da vericiguat'tan elde edilen faydaya ilişkin benzer bir eğilime dayanarak, meta-analizin KYDEF şiddeti yelpazesi boyunca verileri bir araya getirmek için yürütüldüğü açıklandı.

- Birleştirilmiş verilerden elde edilen kümülatif kanıtlar, vericiguat'ın mevcut KYTT'ye ek olarak geniş bir KYDEF aralığında her nedene bağli ölüm, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskini azalttığını göstermektedir.
- Meta-analizde, vericiguat, KYTT'ye ek olarak plaseboya kıyasla tüm nedenlere bağli ölüm oranında önemli bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (HR= 0,90; P = ,025). Bu bulgu, VICTOR çalışmasında gözlemlenen %16'lık azalmayla (HR= 0,84; P = ,02) tutarlıdır. Her iki çalışmada da vericiguat iyi tolere edilmiştir. VICTORIA çalışmasında, her iki çalışmada da en sık görülen yan etki olan hipotansiyon, vericiguat alan hastaların %9,1'inde ve plasebo grubundaki hastaların %7,9'unda görülmüştür (P = ,12).

- VICTOR alışmasında NT-proBNP'nin 6000 pg/mL'den yüksek olması, nceki VICTORIA analizlerine dayanarak bir çalışma hariç tutmasıydı ve bu analizler, bu seviyenin üzerinde azalan bir fayda olduğunu gösteriyordu.
- NT-proBNP'nin etkisi meta-analizde değerlendirildiğinde, vericiguat'ın yüksek seviyelerdeki etkisinin azaldığı doğrulandı. daha yüksek konsantrasyonda azalan yanıtın nedeninin hala belirsizdir. Yüksek NT-proBNP düzeylerinde fayda kaybı "kafa karıştırıcı" olabilir. Bir neden, siklik guanilat siklaz uyarımı ile NT-proBNP arasındaki etkileşim olabilir. Vericiguat'ın KYdEF şiddeti aralığında sonuçları iyileştirdiği ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarındaki azalma da dahil olmak üzere faydalarının KYTT'ye ek olarak elde edildiğine dair kanıtlardan etkileyicidir. řu ana kadar KYdEF için KYTT'ye eklenen her ajan ile bir ölüm oranı faydası gösterildiği belirtildi.