

# VESALIUS-CV: Önceki MI veya İnme Olmadan Yüksek Riskli Hastada Evolocumab

Dr. Erdal Belen

## VESALIUS-CV: Önceki MI veya İnme Olmadan Yüksek Riskli Hastada Evolocumab

Prof. Dr. Erdal Belen  
SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

### Çalışmanın kısa özeti

VESALIUS-CV, ateroskleroz bulgusu veya yüksek riskli diyabeti olan; ancak daha önce miyokard infarktüsü (MI) ya da inme geçirmemiş hastalarda PCSK9 inhibitörü evolocumabın klinik olayları azaltıp azaltmadığını test eden, çift kör, randomize, plasebo kontrollü büyük bir sonlanım çalışmasıdır. Çalışma, klasik anlamda ikincil korunmaya girmeyen fakat aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski belirgin yüksek olan popülasyonda yoğun LDL-K düşürmenin klinik karşılığını göstermesi açısından önemlidir.

Toplam 12.257 hasta 1:1 oranında evolocumab 140 mg iki haftada bir veya plaseboya randomize edilmiştir. Dahil edilen hastalarda LDL-K  $\geq 90$  mg/dL, non-HDL-K  $\geq 120$  mg/dL veya ApoB  $\geq 80$  mg/dL kriterlerinden en az biri bulunmaktaydı.

Erkeklerde yaş aralığı 50–79, kadınlarda 55–79 yıl olarak tanımlanmıştır. Popülasyonun yaklaşık üçte ikisinde koroner, serebrovasküler veya periferik ateroskleroz; yaklaşık üçte birinde ise belirgin ateroskleroz olmaksızın yüksek riskli diyabet vardı. Başlangıç medyan LDL-K 122 mg/dL idi; hastaların %92'si lipid düşürücü tedavi, %87'si statin, %68'i yüksek yoğunluklu statin ve yalnızca %20'si ezetimib alıyordu.

Primer sonlanım noktaları iki bileşik sonlanımdan oluşuyordu: 3 noktalı MACE (koroner kalp hastalığına bağlı ölüm, MI veya iskemik inme) ve 4 noktalı MACE (3 noktalı MACE'ye iskemik inme eklenmesi). Medyan izlem yaklaşık 4,6 yıldır. Evolocumab, 3 noktalı MACE riskini %25, 4 noktalı MACE riskini %19 azalttı. Lipid alt çalışmasında 48. haftada LDL-K medyanı evolocumab grubunda 45 mg/dL iken plasebo grubunda 109 mg/dL kaldı; plaseboya göre LDL-K'de yaklaşık %55'lik göreceli düşüş ve 63 mg/dL mutlak fark bildirildi.

### Sonuçların klinik anlamı

Çalışmanın ana mesajı şudur: LDL-K düşüşü yalnızca önceki MI veya inme sonrası değil, ateroskleroza veya yüksek riskli diyabeti olan seçilmiş hastalarda ilk majör kardiyovasküler olayların önlenmesinde de klinik faydaya dönüşmektedir. Bu bulgu, “olay olduktan sonra agresif tedavi” yaklaşımından “çok yüksek risk belirginleştğinde daha erken agresif LDL-K düşürme” yaklaşımına geçişi desteklemektedir.

Bununla birlikte sonuçlar genel toplum taraması ya da düşük-orta riskli primer korunma popülasyonu için doğrudan genellenmemelidir. VESALIUS-CV hastaları yüksek riskli, başlangıç LDL-K değeri yüksek ve çoğu zaten lipid düşürücü tedavi altında olan bir gruptur. Dolayısıyla günlük pratikte bu çalışmayı, özellikle görüntüleme veya klinik bulgularla ateroskleroza gösterilmiş, yüksek riskli diyabeti olan ya da maksimal tolere edilen statin  $\pm$  ezetimibe rağmen LDL-K hedefinin üzerinde seyreden hastalarda düşürmek daha doğru olacaktır.

“VESALIUS-CV, önceki kalp krizi veya inme öyküsü olmayan ve zaten yüksek yoğunluklu lipid düşürücü tedavi alan hastalarda, PCSK9 inhibitörlerinin —ve daha genel olarak statin dışı tedavilerin— kardiyovasküler olayları azaltabildiğini gösteren ilk çalışma olarak öne çıkmaktadır.”

### Güçlü yönler

Birincisi, çalışma büyük ölçekli, randomize ve çift kör tasarıma sahiptir; bu durum seçim ve gözlemci yanlılığını azaltır. İkincisi, klinik sonlanım odaklıdır; yalnızca LDL-K düşüşü değil, MI, inme, koroner ölüm ve revaskülarizasyon gibi hasta açısından anlamlı olaylar değerlendirilmiştir. Üçüncüsü, izlem süresi PCSK9 çalışmaları için görece uzundur ve tedavi etkisinin zaman içinde klinik sonlanıma yansımaya olanak tanımıştır. Dördüncüsü, ateroskleroz spektrumunun daha erken evresinde bulunan ancak yüksek mutlak riske sahip hastalarda kanıt boşluğunu doldurması nedeniyle pratiği etkileyebilecek niteliktedir.

### Eksik ve tartışmalı yönler

En önemli tartışma noktası arka plan lipid tedavisinin optimizasyonudur. Hastaların %68'inin yüksek yoğunluklu statin kullanması güçlü bir yön gibi görünse de, ezetimib kullanımının yalnızca %20 olması dikkat çekicidir. Bu nedenle “plasebo kolu tedavisizdi” demek doğru değildir; fakat “her iki kolda da güncel agresif LDL-K hedefleri açısından basamaklı tedavi tam uygulanmamış olabilir” yorumu yapılabilir. Randomizasyon nedeniyle ezetimib kullanımında iki grup arasında belirgin dengesizlik bildirilmemiştir; sorun plasebo koluna özgü değil, tüm popülasyonun arka plan tedavi yoğunluğu ile ilgilidir. İkinci sınırlılık, popülasyonun demografik dağılımıdır; çalışma katılımcılarının büyük çoğunluğu beyaz ırktandı. Üçüncü olarak, maliyet-etkinlik ve geri ödeme gibi sağlık sistemi değişkenleri çalışma içinde yanıtlanmamıştır. Dördüncü olarak, başlangıçta hastaların küçük bir bölümünün lipid düşürücü tedavi almıyor olması, gerçek yaşamı yansıtsa da “önce statin ve

ezetimib tam uygulanmalı mıydı?” sorusunu gündemde tutmaktadır.

### **Günlük pratikte nasıl kullanılmalı?**

VESALIUS-CV sonrasında pratik yaklaşım, statin tedavisinin yerine PCSK9 inhibitörü koymak değil, risk temelli basamaklı yoğun LDL-K düşürme stratejisini güçlendirmek olmalıdır. Önce yaşam tarzı, yüksek yoğunluklu veya tolere edilen maksimum statin; ardından hedefe ulaşamıyorsa ezetimib; buna rağmen LDL-K yüksek kalıyorsa ve hasta yüksek/çok yüksek risk profilindeyse PCSK9 inhibitörü gündeme alınmalıdır. Bu çalışma, özellikle önceki MI veya inme öyküsü olmayan fakat ateroskleroz kanıtı bulunan ya da yüksek riskli diyabeti olan hastalarda PCSK9 inhibitörü eklemenin klinik olay azaltımı sağlayabileceğini göstermektedir.

### **Kaynaklar**

1. Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. N Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2514428.
2. American College of Cardiology. VESALIUS-CV: Evolocumab vs. Placebo in Patients Without Previous MI or Stroke. 8 Kasım 2025.
3. Residual Risk Reduction Initiative. VESALIUS-CV: Adding evolocumab to standard lipid lowering therapy prevents a first major cardiovascular event in high-risk patients. Kasım 2025.
4. Amgen Türkiye. REPATHA 140 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır kalem: Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatı.
5. İlaç fiyat/ürün veri kaynakları. REPATHA 140 mg/mL kullanıma hazır kalem: aktif ürün ve fiyat/geri ödeme kaydı; güncel SUT/SGK kontrolü önerilir.