.

AMUNDSEN Çalışması: Akut Miyokard İnfarktüsünde Erken PCSK9 İnhibisyonu Lipid Yönetiminde Yeni Bir Dönemin Başlangıcı mı?

Dr. Zehra Erkal

AMUNDSEN Çalışması: Akut Miyokard İnfarktüsünde Erken PCSK9 İnhibisyonu Lipid Yönetiminde Yeni Bir Dönemin Başlangıcı mı?

Dr. Zehra Erkal
SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Giriş
Akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçiren hastalarda, başarılı revaskülarizasyon ve optimal medikal tedaviye rağmen tekrarlayan aterotrombotik olay riski önemini korumaktadır. Özellikle akut koroner sendrom sonrasındaki erken dönem, artmış inflamatuvar aktivite, koroner plak instabilitesi ve rezidüel aterosklerotik hastalık yükü nedeniyle kardiyovasküler olayların yoğunlaştığı kritik bir süreçtir. Bu nedenle AMİ sonrası sekonder korunma stratejilerinin temel hedeflerinden biri, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinin mümkün olduğunca erken ve etkin biçimde azaltılmasıdır.

LDL-K düzeylerinin düşürülmesinin kardiyovasküler olayları azalttığı, statinler, ezetimib ve proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitörleriyle gerçekleştirilen geniş randomize klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, güncel klinik uygulamada önerilen LDL-K hedeflerine ulaşma oranları halen yetersizdir. Yüksek yoğunluklu statin tedavisiyle başlanıp gerektiğinde ezetimib ve ardından PCSK9 inhibitörü eklenmesine dayanan basamaklı yaklaşım, özellikle çok yüksek kardiyovasküler risk taşıyan hastalarda hedef LDL-K düzeylerine ulaşılmasını geciktirebilmektedir.

Bu noktada temel soru, lipid düşürücü tedavinin yalnızca ne kadar yoğun uygulanması gerektiği değil, aynı zamanda ne kadar erken başlanması gerektiğidir**.**
2026 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kongresi'nde sunulan ve *JAMA* dergisinde yayımlanan AMUNDSEN randomize klinik çalışması, bu soruya yanıt arayan önemli araştırmalardan biridir. Çalışmada, AMİ nedeniyle perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan yüksek riskli hastalarda, işlem öncesinde başlanan evolokumab tedavisinin standart lipid düşürücü yaklaşımla karşılaştırıldığında LDL-K hedeflerine ulaşma ve klinik sonlanımlar üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Metodoloji
PCSK9, hepatosit yüzeyindeki LDL reseptörlerinin lizozomal yıkımını artırarak dolaşımdaki LDL partiküllerinin hepatik klirensini azaltmaktadır. PCSK9'u hedefleyen monoklonal antikorlar, LDL reseptörlerinin geri dönüşümünü artırarak güçlü ve sürdürülebilir LDL-K düşüşü sağlamaktadır.
Evolokumabın kronik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda majör kardiyovasküler olayları azalttığı FOURIER çalışmasıyla gösterilmiştir. Ancak akut miyokard infarktüsünün çok erken döneminde, özellikle PKG öncesinde başlanan PCSK9 inhibisyonunun standart tedaviye ek yarar sağlayıp sağlamadığı yeterince açıklığa kavuşmamıştır.

AMUNDSEN, altı ülkede 48 merkezde yürütülen, randomize, açık etiketli ve körlenmiş sonlanım değerlendirmesine sahip faz IV bir klinik çalışmadır. Çalışmaya yüksek riskli STEMI veya NSTEMI tanısıyla başvuran toplam 2161 hasta dahil edilmiştir. Hastalar evolokumab ve standart lipid düşürücü tedavi gruplarına 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Evolokumab grubundaki hastalara PKG öncesinde 140 mg subkutan evolokumab uygulanmış ve tedavi iki haftada bir sürdürülmüştür. Her iki grupta yüksek yoğunluklu oral lipid düşürücü tedavi uygulanmış, kontrol grubunda ise kılavuz önerileri doğrultusunda takip sırasında tedavinin yoğunlaştırılmasına izin verilmiştir.
Çalışmanın primer sonlanım noktası, 12. ayda LDL-K düzeyinin 55 mg/dL'nin altında olması ve başlangıç değerine göre en az %50 azalma sağlanması şeklinde tanımlanan birleşik lipid hedefidir. Klinik sonlanım olarak ise tüm nedenlere bağlı ölüm veya planlanmamış kardiyovasküler hastaneye yatış değerlendirilmiştir.
Bu tasarımın önemli özelliği, erken dönemde başlanan güçlü kombinasyon tedavisinin, günlük klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan basamaklı lipid düşürücü yaklaşımla karşılaştırılmasıdır.

Temel Bulgular
Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 67 yıl olup yaklaşık %79'u erkekti. Hastaların %58'i STEMI, %42'si NSTEMI tanısıyla çalışmaya alınmıştı. Başlangıçtaki ortalama LDL-K düzeyi 116 mg/dL idi.
AMUNDSEN'in en dikkat çekici sonucu, evolokumabın çok erken dönemde başlanmasıyla sağlanan belirgin LDL-K azalmasıdır.

Altıncı haftada medyan LDL-K düzeyi evolokumab grubunda 16 mg/dL, standart tedavi grubunda ise 56 mg/dL olarak saptanmıştır. Aynı dönemde birleşik LDL-K hedefine ulaşma oranı evolokumab grubunda yaklaşık %91 iken standart tedavi grubunda %34 düzeyinde kalmıştır.

Bu farklılık 12. ayda da devam etmiştir. Primer sonlanım noktası evolokumab grubunda hastaların %81,6'sında, standart tedavi grubunda ise %39,6'sında sağlanmıştır. Gruplar arasındaki düzeltilmiş mutlak fark 42,4 yüzde puanı, düzeltilmiş odds oranı ise 5,54 (%95 güven aralığı 4,50–6,82; p<0,001) olarak bildirilmiştir.

Bu bulgular, akut miyokard infarktüsü sırasında başlanan PCSK9 inhibisyonunun, standart basamaklı tedaviye kıyasla LDL-K hedeflerine ulaşma olasılığını belirgin biçimde artırdığını göstermektedir.
Bununla birlikte, çalışmanın klinik sonlanımları lipid düzeylerindeki belirgin farklılığa paralel bir sonuç ortaya koymamıştır. Birinci yılda tüm nedenlere bağlı ölüm veya planlanmamış kardiyovasküler hastaneye yatış oranı evolokumab grubunda %14,6, standart tedavi grubunda %15,4 olarak bulunmuş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır (düzeltilmiş OR 0,94; %95 güven aralığı 0,73–1,19; p=0,59).

Dolayısıyla AMUNDSEN, erken evolokumab tedavisinin LDL-K hedeflerine ulaşmadaki üstünlüğünü güçlü biçimde ortaya koymasına rağmen, ilk 12 aylık takipte ilave klinik yarar gösterememiştir.

Klinik ve Patofizyolojik Yorum
AMUNDSEN çalışmasının sonuçları değerlendirilirken lipid düşürücü tedavinin biyokimyasal etkinliği ile klinik sonlanımlar üzerindeki etkisinin birbirinden ayrılması gerekmektedir.

LDL-K düzeylerinin düşürülmesiyle elde edilen kardiyovasküler yarar, yalnızca ulaşılan LDL-K konsantrasyonuna değil, aynı zamanda LDL-K düşüşünün büyüklüğüne ve düşük LDL-K düzeyine maruz kalınan süreye bağlıdır. Aterosklerotik plakların lipid içeriğinde azalma, inflamatuvar aktivitede gerileme ve plak stabilizasyonu gibi biyolojik süreçlerin klinik olaylara yansıması zaman gerektirebilir.
Bu nedenle AMUNDSEN'de altıncı haftada medyan LDL-K düzeyinin 16 mg/dL gibi oldukça düşük bir değere ulaşmasına rağmen ilk yılda anlamlı klinik yarar gösterilememesi, uzun dönem yararın bulunmadığı şeklinde yorumlanmamalıdır. Bununla birlikte, daha uzun takipte mutlaka klinik yarar ortaya çıkacağı da mevcut verilerle ileri sürülemez.

Bir diğer önemli konu, erken PCSK9 inhibisyonunun LDL-K düşüşünden bağımsız olası etkileridir. PCSK9'un aterosklerotik plak inflamasyonu ve vasküler biyolojiyle ilişkili mekanizmalarda rol oynayabileceği öne sürülmektedir. Ancak AMUNDSEN'de erken klinik sonlanımlar açısından anlamlı farklılık saptanmaması, evolokumabın akut dönemde güçlü ve hızlı ortaya çıkan bağımsız bir klinik koruyucu etkiye sahip olduğunu desteklememektedir.
Çalışmanın primer sonlanımının lipid hedef başarısı olması da klinik sonuçların yorumunda önem taşımaktadır. LDL-K hedeflerine ulaşma oranının yüksek olması tedavi stratejisinin farmakolojik başarısını gösterirken, bu sonuç doğrudan mortalite veya miyokard infarktüsü azalmasıyla eşdeğer kabul edilmemelidir.

Önceki PCSK9 Çalışmalarıyla Birlikte Değerlendirme
AMUNDSEN bulguları, PCSK9 inhibisyonuna ilişkin önceki randomize çalışmaların oluşturduğu kanıt bütünlüğü içerisinde ele alınmalıdır.

FOURIER çalışması, klinik olarak stabil aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalarda evolokumabın majör kardiyovasküler olayları azalttığını göstermiştir. ODYSSEY OUTCOMES çalışmasında ise yakın dönemde akut koroner sendrom geçirmiş hastalarda alirokumab tedavisinin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki yararı ortaya konmuştur.

Bununla birlikte, bu çalışmaların tedaviye başlama zamanları, hasta popülasyonları ve takip süreleri AMUNDSEN'den farklıdır.

EVOPACS çalışması, akut koroner sendrom nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda erken evolokumab tedavisinin LDL-K düzeylerini güçlü biçimde azalttığını ve kısa dönemde iyi tolere edildiğini göstermiştir. Ancak bu çalışma klinik olaylar açısından kesin sonuç çıkarmak üzere tasarlanmamıştır.
AMUNDSEN'in literatüre temel katkısı, erken PCSK9 inhibisyonunu daha geniş bir hasta popülasyonunda, standart basamaklı tedavi stratejisiyle karşılaştırması ve lipid hedef başarısının yanı sıra klinik olayları da değerlendirmesidir.

Bu çalışmalar birlikte ele alındığında, PCSK9 inhibisyonunun LDL-K düşürme etkinliği ve uygun yüksek riskli hastalarda uzun dönem kardiyovasküler yararı güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. Buna karşılık, AMİ sırasında PKG öncesinde rutin PCSK9 inhibitörü başlanmasının, daha geç ve endikasyona dayalı tedavi yoğunlaştırmasına kıyasla ek klinik yararı henüz kesin olarak gösterilmiş değildir.

Günlük Klinik Pratiğe Yansımaları
AMUNDSEN'in koruyucu kardiyoloji pratiği açısından en önemli mesajı, akut miyokard infarktüsü sonrası lipid düşürücü tedavinin geciktirilmemesi gerektiğidir.

Güncel Avrupa kılavuzlarında akut koroner sendrom geçiren hastalar çok yüksek kardiyovasküler risk grubunda değerlendirilmekte ve LDL-K düzeyinin 55 mg/dL'nin altına düşürülmesiyle birlikte başlangıca göre en az %50 azalma sağlanması önerilmektedir.

Ancak bu hedeflere ulaşmak için kullanılan basamaklı yaklaşım, özellikle başlangıç LDL-K düzeyi yüksek olan veya önceden lipid düşürücü tedavi kullanan hastalarda hedefe ulaşmayı geciktirebilir.
AMUNDSEN, erken yoğun kombinasyon tedavisinin bu gecikmeyi azaltabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, sonuçlar tüm AMİ hastalarına rutin olarak PKG öncesinde PCSK9 inhibitörü başlanmasını gerektiren kesin klinik kanıt olarak

değerlendirilmemelidir.

Klinik uygulamada başlangıç LDL-K düzeyi, önceden kullanılan lipid düşürücü tedavi, tekrarlayan aterosklerotik olay öyküsü, hastanın toplam kardiyovasküler riski ve hedefe ulaşma olasılığı birlikte değerlendirilmelidir.
Özellikle çok yüksek başlangıç LDL-K düzeyine sahip, maksimal tolere edilen statin ve ezetimib tedavisine rağmen hedefin üzerinde kalan veya tekrarlayan kardiyovasküler olaylar yaşayan hastalarda PCSK9 inhibitörlerinin erken dönemde değerlendirilmesi rasyonel bir yaklaşım olabilir.
Çalışma aynı zamanda taburculuk sonrası yapılandırılmış lipid izleminin önemini de ortaya koymaktadır. Standart tedavi grubunda birinci yılda birleşik LDL-K hedefine ulaşma oranının yaklaşık %40 düzeyinde kalması, mevcut tedavi stratejilerinin uygulanmasında halen önemli eksiklikler bulunduğunu düşündürmektedir.

Çalışmanın Sınırlılıkları
AMUNDSEN'in sonuçları değerlendirilirken bazı metodolojik sınırlılıklar göz önünde bulundurulmalıdır.
İlk olarak, çalışmanın açık etiketli olması özellikle hastaneye yatış gibi klinik karar süreçlerinden etkilenebilen sonlanımlar açısından potansiyel yanlılık oluşturabilir. Körlenmiş sonlanım değerlendirmesi bu riski azaltmaktadır.

İkinci olarak, primer sonlanımın biyokimyasal bir hedef olarak belirlenmesi nedeniyle çalışma, klinik olaylarda küçük veya orta büyüklükteki farklılıkları ortaya koymak için yeterli istatistiksel güce sahip olmayabilir.

Üçüncü olarak, 12 aylık takip süresi, LDL-K düşüşünün kümülatif kardiyovasküler yararını değerlendirmek açısından sınırlıdır.

Dördüncü olarak, kontrol grubunda başlangıçta ezetimib kullanımının görece düşük olması, daha erken ve sistematik statin-ezetimib kombinasyonuyla karşılaştırıldığında evolokumabın sağlayacağı ek yararın büyüklüğünü belirsiz bırakmaktadır.

Son olarak, PCSK9 inhibitörlerinin maliyeti, geri ödeme koşulları ve sağlık sistemleri üzerindeki ekonomik etkileri, erken ve yaygın kullanım stratejilerinin uygulanabilirliği açısından önem taşımaktadır.

Sonuç
AMUNDSEN çalışması, akut miyokard infarktüsü nedeniyle PKG uygulanan yüksek riskli hastalarda evolokumabın çok erken dönemde başlanmasının, standart basamaklı lipid düşürücü tedaviye kıyasla LDL-K hedeflerine ulaşma oranını belirgin biçimde artırdığını göstermiştir.

Altıncı haftada sağlanan çok düşük LDL-K düzeyleri ve birinci yılda hastaların %80'inden fazlasının birleşik lipid hedefine ulaşması, erken PCSK9 inhibisyonunun güçlü farmakolojik etkinliğini ortaya koymaktadır. Buna karşılık, ilk 12 ayda tüm nedenlere bağlı ölüm veya planlanmamış kardiyovasküler hastaneye yatış açısından anlamlı bir azalma gösterilememiştir.

Bu nedenle AMUNDSEN'in sonuçları, erken ve yoğun LDL-K düşürülmesinin önemini desteklemekle birlikte, tüm AMİ hastalarında rutin PKG öncesi PCSK9 inhibitörü başlanması için yeterli klinik kanıt olarak değerlendirilmemelidir.
AMUNDSEN'in koruyucu kardiyolojiye en önemli katkısı, LDL-K hedeflerine ulaşmanın yalnızca tedavi yoğunluğuyla değil, tedavinin başlama zamanı ve uygulanma stratejisiyle de yakından ilişkili olduğunu göstermesidir**.** Gelecekte daha uzun süreli klinik takipler ve maliyet-etkinlik analizleri, erken PCSK9 inhibisyonunun akut koroner sendrom sonrası sekonder korunmadaki yerini daha net belirleyecektir.

Kaynaklar

1. Montalescot G, et al. LDL Cholesterol Lowering With Evolocumab Before Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: The AMUNDSEN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2026. doi:10.1001/jama.2026.17302.
2. Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–1722.
3. Schwartz GG, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
4. Koskinas KC, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2452–2462.
5. Byrne RA, et al. 2023 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720–3826.
6. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2020;41:111–188.