.

Sekonder Korunmada LDL Kolesterol Hedefi ve Başlangıç Tedavi Stratejisi: Ez-PAVE'den Güncel Bulgular

Doç. Dr. Ajar Koçak

Sekonder Korunmada LDL Kolesterol Hedefi ve Başlangıç Tedavi Stratejisi: Ez-PAVE'den Güncel Bulgular

Doç. Dr. Ajar Koçak
Ufuk Üniversitesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKH) olan bireylerde LDL kolesterolün (LDL) düşürülmesi, sekonder korunmanın temel taşlarından biridir. Ancak klinik pratikte iki farklı soru gündeme gelmektedir: LDL için hangi hedefe ulaşılmalı ve bu hedefe ulaşmak üzere tedaviye nasıl başlanmalıdır? Ez-PAVE çalışması, ACC 2026'da sunulan ilk sonuçları ve Kasım 2026'da AHA Scientific Sessions'ta açıklanan ikinci analiziyle her iki soruya da randomize veriler sunmaktadır.

Çalışma Tasarımı: İki Randomizasyon, İki Klinik Soru
Güney Kore'deki 17 merkezde yürütülen açık etiketli, randomize Ez-PAVE çalışmasına belgelenmiş ASKH'sı bulunan 3.048 hasta alındı. Ortalama yaş 64,4 yıl, kadın oranı %20,9'du. Çalışmanın 2×2 faktöriyel tasarımında hastalar önce yoğun LDL hedefine (<55 mg/dL; n=1.526) veya konvansiyonel hedefe (<70 mg/dL; n=1.522), ardından başlangıçta statin–ezetimib kombinasyonuna (n=1.525) veya statin monoterapisine (n=1.523) randomize edildi. İzlemde ilaçlar, atanmış LDL hedefine ulaşmak üzere protokole göre değiştirilebildi. Medyan takip üç yıldı.

Her iki karşılaştırmada da primer sonlanım; kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokart enfarktüsü (Mİ), fatal olmayan inme, herhangi bir revaskülarizasyon veya kararsız angina nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan bileşik sonlanımdı.

ACC 2026: Daha Düşük LDL Hedefinin Klinik Karşılığı
New England Journal of Medicine'da yayımlanan ana analizde takip boyunca medyan LDL, yoğun hedef grubunda 56 mg/dL, konvansiyonel grupta 66 mg/dL idi. Üç yıllık primer sonlanım sırasıyla %6,6 (100 hasta) ve %9,7 (147 hasta) olarak gerçekleşti (HR 0,67; %95 güven aralığı 0,52–0,86; p=0,002). Böylece yoğun hedef stratejisiyle göreli riskte yaklaşık %33, mutlak riskte 3,1 yüzde puanlık azalma görüldü; üç yıllık yaklaşık tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (NNT) 33 olarak hesaplanabilir.

Yarar özellikle fatal olmayan Mİ ve revaskülarizasyon bileşenlerinde belirgindi. Bununla birlikte bu sonuçlar, tek başına kardiyovasküler mortalitede azalma gösterildiği şeklinde yorumlanmamalıdır. Önceden tanımlanmış güvenlilik sonlanımları genel olarak benzerdi.

AHA 2026: Tedaviye Kombinasyonla Başlamak Üstün mü?

7 Kasım 2026'da AHA Scientific Sessions'ta sunulan ve eş zamanlı olarak Circulation'da yayımlanan önceden planlanmış ikinci randomizasyon analizinde, başlangıçta statin–ezetimib kombinasyonu ile statin monoterapisi karşılaştırıldı. Üç yıllık primer sonlanım kombinasyon grubunda %8,5 (128 hasta), monoterapi grubunda %7,9 (119 hasta) idi (HR 1,07; %95 güven aralığı 0,83–1,37; p=0,596). Başlangıç kombinasyonunun klinik olayları azaltmada istatistiksel üstünlüğü gösterilemedi.

Buna karşılık kombinasyonla daha düşük LDL düzeylerine ulaşıldı: Yoğun hedef kolunda medyan 53'e karşı 62 mg/dL; konvansiyonel hedef kolunda 63'e karşı 70 mg/dL. Başlangıçta yalnız statin verilen hastaların %34,3'üne (yoğun hedef) ve %24,8'ine (konvansiyonel hedef) takipte ezetimib eklendi. Daha sıkı LDL hedefinin klinik yararı başlangıç rejiminden bağımsız olarak benzerdi (etkileşim için p=0,583).
Güvenlilik, Sınırlılıklar ve Klinik Yorum

Başlangıç tedavisi karşılaştırmasında güvenlilik sonuçları benzerdi. Bununla birlikte çalışma açık etiketliydi; revaskülarizasyon ve hastaneye yatış gibi karar duyarlı bileşenler bu bağlamda değerlendirilmelidir. İkinci randomizasyonun örneklem büyüklüğü küçük klinik farkları saptamak için özel olarak hesaplanmamıştı. Ayrıca üç yıllık izlem, yalnızca Güney Kore'den hasta alınması ve kadınların sınırlı temsili genellenebilirliği kısıtlamaktadır.

Ez-PAVE'nin iki analizi birlikte okunduğunda temel ayrım nettir: Daha yoğun LDL hedefinin üstünlüğü gösterilmişken, hedefe yönelik titrasyon yapılan koşullarda başlangıçta kombinasyon tedavisinin üstünlüğü gösterilememiştir. Bu ikinci sonuç, iki başlangıç stratejisinin eşdeğer olduğunu veya kombinasyonun gereksiz olduğunu kanıtlamaz. Özellikle hedefin oldukça üzerinde LDL düzeyi bulunan ya da hızlı ve güçlü düşüş gerektiren hastalarda erken kombinasyon akılcı olabilir. Buna karşılık düzenli lipid izlemi ve zamanında tedavi yoğunlaştırması sağlanabiliyorsa statinle başlayıp gerektiğinde ezetimib eklemek de makul bir yaklaşımdır.
Sonuç olarak Ez-PAVE'nin pratik mesajı yalnızca "hangi ilaçla başlamalı?" sorusunda değil, hedefin doğru belirlenmesi, ulaşılması ve korunmasındadır. Sekonder korunmada ölçülen LDL düzeyine göre gecikmeden tedaviyi optimize etmek, başlangıç rejiminden daha belirleyici bir klinik strateji olarak öne çıkmaktadır.

Referans: *Lee YJ, Lee SJ, Kim JW, et al. Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2026;394:1365–1375.*