

Evolocumab in Patients Without Significant Atherosclerosis: Results From VESALIUS-CV

Dr. Müge Tezer

Dr. Müge Tezer

Evolocumab to Reduce First Major Cardiovascular Events in Patients Without Known Significant Atherosclerosis and With Diabetes Results From the VESALIUS-CV Trial

Çalışmanın Amacı

VESALIUS-CV; daha önce miyokard enfarktüsü veya stroke geçirmemiş ancak ilk kardiyovasküler olay riski yüksek hasta grubunda, statin tedavisine eklenen bir PCSK9 inhibitörünün, majör olumsuz kardiyovasküler olay riskini azalttığını gösteren ilk sonuç çalışmasıdır (1). Çalışmanın önceden belirlenmiş bu alt grup analizinde ise, bilinen önemli ateroskleroz bulgusu olmayan diyabetik hastalarda, primer koruma amacıyla, bir PCSK9 inhibitörü olan evolocumabın tedaviye eklenerek LDL-C düzeyinde etkin bir düşüş sağlanmasının kardiyovasküler olay riski üzerine etkisi araştırılmıştır (2).

Metodoloji

VESALIUS-CV; 12 257 hasta ile, 33 ülkede 774 farklı merkezde yürütülmüş, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya LDL-C düzeyi ≥ 90 mg/dl (≥ 2.3 mmol/L), miyokard enfarktüsü ve stroke öyküsü olmayan ancak önemli oranda aterosklerozu mevcut ya da 10 yılın üzerinde diyabetes mellitus tanısı almış, insülin ile takipli ya da diyabete eşlik eden mikrovasküler komplikasyonu olan, yüksek riskli diyabetik hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmanın önceden belirlenmiş bu alt grup analizinde ise önceden revaskülarizasyon öyküsü olan, koroner arterde %50 ve üzerinde lezyonu bulunan, koroner kalsiyum skoru >100 AU olan hastalar hariç tutularak, toplamda 3655 diyabetik ve LDL-C düzeyi ≥ 90 mg/dL olan hastalar ile çalışmaya devam edilmiş, bir gruba optimal tolere edilebilen statin dozuna ilave plasebo (1806 hasta) verilirken diğer gruba statin tedavisine ilave her 2 haftada bir 140 mg subkütan evolocumab (1849 hasta) tedavisi uygulanmış ve hastalar 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmanın ortalama takip süresi 4.8 yıldır. Primer sonlanım noktalarını koroner kalp hastalığı nedeniyle ölümler, miyokard enfarktüsü, iskemik stroke (3-P-MACE) ve iskemiye bağlı arteriyel revaskülarizasyon ihtiyacı (4-P-MACE) oluşturmuştur. Sekonder sonlanım noktalarını ise tüm nedenli ölümler oluşturmuştur. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Temel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 65 ve hastaların %57'sini kadınlar oluşturmaktadır. Ortalama vücut kitle indeksi 31,4'tür. Hastaların çoğunda esansiyel hipertansiyon mevcut, neredeyse tamamı diyabet tanılıdır. Başlangıçta; hastaların %64'ü yüksek doz statin tedavisi altında olmak üzere hastaların %89'u lipit düşürücü tedavi almakta ve ortalama LDL-C düzeyi 132 mg/dL'dir.

Öncelikle evolocumab ve plasebonun 48 ve 96 haftalık takip süreleri sonunda LDL-C düzeyi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Başlangıç LDL-C değeri her iki grup için 121 mg/dl olarak belirlenmiştir. 48. haftanın sonunda evolocumab grubunda LDL-C düzeyinde %51 oranında düşüş sağlanmış ve ortalama LDL-C değeri 52 mg/dl, plasebo grubunda ise 111 mg/dl olarak ölçülmüştür. Her 2 grup arasında 48. haftanın sonunda 59 mg/dl'lik fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). 96. haftanın sonunda ise evolocumab grubunda ortalama LDL-C düzeyi 44 mg/dl; plasebo grubunda ise 105 mg/dl saptanmıştır. Evolocumab grubunda LDL-C değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu; ayrıca evolocumabın aterojenik lipoprotein (ApoB) ve diğer lipid parametrelerinin (non-HDL-C) düzeyinde de anlamlı olarak azalma sağladığı tespit edilmiştir.

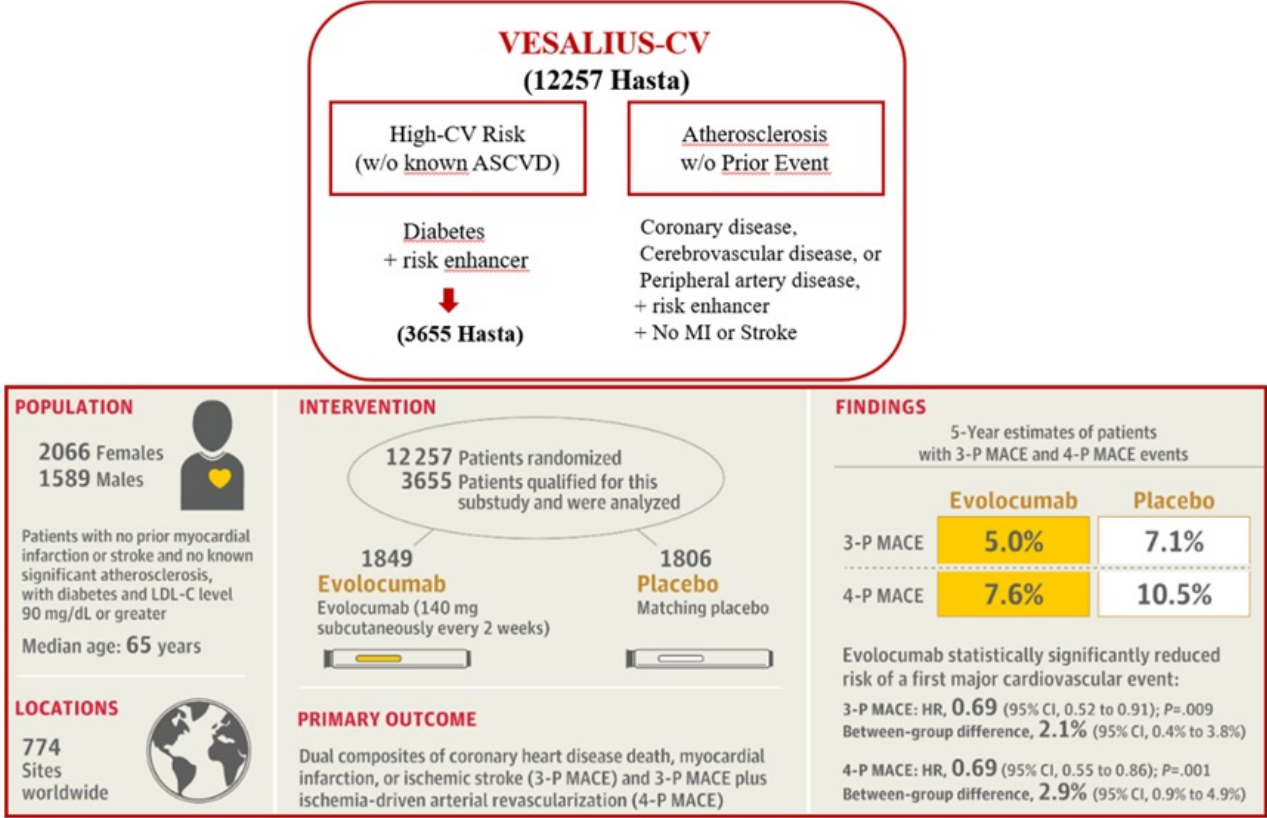
Primer sonlanım noktalarında, kardiyovasküler olaylar üzerine etkileri bakımından her iki grup arasında; kaplan meier ile hesaplanmış 5 yıllık risk oranları karşılaştırıldığında; koroner kalp hastalığı nedeniyle ölüm, miyokard enfarktüsü ve iskemik strokedan oluşan 3-P-MACE, evolocumab grubunda %5 (n=83), plasebo grubunda %7,1 (n=117) oranında gözlenmiştir (HR, 0.69 [95% CI, 0.52-0.91]; $P = 0,009$) gruplar arası risk farkı %2,1'dir [95% CI, 0.4%-3.8%]. 3-P MACE bileşenlerine iskemi ilişkili revaskülarizasyonun eklenmesi ile oluşan 4-P-MACE, evolocumab grubunda %7,6 (n=127), plasebo grubunda ise %10,5 (n=178) oranında gözlenmiştir (HR, 0.69 [95% CI, 0.55-0.86]; $P = 0,001$); gruplar arası risk farkı %2,9'dur [95% CI, 0.9%-4.9%]. Evolocumab kullanılan hasta grubunda plasebo grubuna kıyasla; majör olumsuz kardiyovasküler olaylar daha az izlenmiştir ve iki grup arasındaki bu fark ilk 1 yıldan sonra daha belirgindir. Önemli aterosklerozu olmayan hastalarda evolocumab kullanımının, ikincil sonlanım noktaları olan ayrı ayrı kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü, stroke ve iskemi ilişkili revaskülarizasyon ihtiyacında plasebo grubuna kıyasla tutarlı bir düşüş sağlayarak, kardiyovasküler ölümleri %32, tüm nedenli ölümleri ise %24 oranında azalttığı görülmüştür.

Bu çalışma analizi ile bilinen önemli aterosklerozu olmayan ve diyabeti mevcut yüksek riskli primer koruma hastalarında tedaviye eklenen bir evolocumabın, majör olumsuz kardiyovasküler olaylarda %31'lik bir azalma sağlayarak statin monoterapisine üstün olduğu gösterilmiştir. Dolayısı ile bu veriler, yüksek riskli hastalarda primer koruma amaçlı

aterosklerotik kardiyovasküler hastalık sürecinin daha erken evrelerinde statinlere ilave edilen bir PCSK9 inhibitörü ile yoğunlaştırılmış lipit düşürücü tedaviyi ve sekonder korumada olduğu gibi daha düşük LDL-C hedeflerine ulaşabilmeyi desteklemektedir.

Klinik Pratiğe Katkısı

Bugüne kadar, PCSK9 inhibitörlerinin kardiyovasküler riski azalttığına yönelik yapılmış çalışmalar, önemli bir kardiyovasküler olay geçmişi olan hastalarla sınırlı kalmıştır. VESALIUS-CV, önemli bir kardiyovasküler olay öyküsü olmayan ve bilinen önemli ateroskleroz bulgusu olmayan hastalarda PCSK9 inhibitörünün kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisini değerlendiren ilk sonuç çalışmasıdır. Bu analizin sonuçları LDL-C düzeyinin etkin bir şekilde düşürülmesinin; yalnızca yerleşik aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde değil, daha önce iskemik olay geçirmemiş veya bilinen herhangi bir ateroskleroz bulgusu olmayan ve diyabeti bulunan kardiyovasküler olay riski yüksek hastalarda primer koruma amaçlı fayda sağladığını göstermektedir.



Kaynaklar

Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, et al; VESALIUS-CV Investigators. Evolocumab in patients without a previous myocardial infarction or stroke. *N Engl J Med.* 2026;394(2):117-127.

[Nicholas A. Marston, Erin A. Bohula, Ajay K. Bhatia](#) et al; Evolocumab to Reduce First Major Cardiovascular Events in Patients Without Known Significant Atherosclerosis and With Diabetes Results From the VESALIUS-CV Trial. *JAMA.* Published Online: March 28, 2026