

# Intensive Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targeting in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease

Dr. İpek Aydın

## Dr. İpek Aydın

### Intensive Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targeting in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease (Ez-PAVE Trial)

#### Çalışmanın Amacı

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı (ASKVH) olan bireyler, gelecekte gelişebilecek kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk altındadır ve bu hastalarda sekonder korunmanın temel hedeflerinden biri LDL kolesterol düzeylerinin etkin şekilde düşürülmesidir. LDL kolesterol ile kardiyovasküler risk arasındaki güçlü nedensel ilişki ve lipid düşürücü tedavilerin sağladığı klinik fayda iyi bilinmekle birlikte mevcut randomize çalışmaların çoğu belirli LDL hedef düzeylerini doğrudan karşılandıktan ziyade tedavi ajanlarının etkisini değerlendirmiştir. Son yıllarda kılavuzlarda önerilen LDL kolesterol hedefinin <70 mg/dL'den <55 mg/dL'ye düşürülmesine rağmen, bu daha düşük hedefin klinik sonuçlar üzerindeki etkisini doğrudan inceleyen randomize kontrollü çalışmalar sınırlıdır. Bu durum, kılavuz önerileri ile klinik uygulama arasında önemli bir boşluk oluşturmaktadır. Bu bağlamda Ez-PAVE çalışması, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde LDL kolesterolün <55 mg/dL hedeflenmesinin, <70 mg/dL hedefi ile karşılaştırıldığında majör kardiyovasküler olayları azaltmada daha üstün olup olmadığını değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır. Ayrıca çalışma, daha agresif lipid düşürücü stratejinin güvenlik profilini ve hedefe ulaşmada kullanılan tedavi yaklaşımlarının klinik uygulanabilirliğini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

#### Metodoloji

Ez-PAVE çalışması, Güney Kore'de 17 merkezde yürütülen, prospektif, açık etiketli, randomize ve superiority tasarımı bir klinik çalışmadır. Çalışmaya, 19–80 yaş aralığında aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı bulunan 3048 hasta dahil edilmiştir. Hastalık tanımı; geçirilmiş akut koroner sendrom, stabil anjina, koroner veya diğer arteriyel revaskülarizasyon öyküsü, inme/geçici iskemik atak ya da periferik arter hastalığı varlığına dayandırılmıştır. Başlıca dışlama kriterleri arasında ise; statin tedavisi olmaksızın LDL kolesterol düzeyinin <70 mg/dL olması, aktif karaciğer hastalığı veya anlamlı transaminaz yüksekliği, statin ya da ezetimibe karşı aşırı duyarlılık, solid organ transplantasyonu, gebelik veya laktasyon, yaşam beklentisinin 3 yıldan kısa olması ve düzenli takip olanağının bulunmaması yer almaktadır.

**Uygun hastalar, 1:1 oranında LDL kolesterol hedefi <55 mg/dL (intensif tedavi grubu) veya <70 mg/dL (konvansiyonel tedavi grubu) olacak şekilde randomize edilmiştir. Randomizasyon; akut koroner sendrom öyküsü, diyabet varlığı ve başlangıç LDL kolesterol düzeyine göre tabakalandırılmıştır. Buna ek olarak, hastalar ikinci bir randomizasyon ile statin monoterapisi veya statin + ezetimib kombinasyon tedavisine atanmış; statin monoterapisi kolunda yer alan hastalar ise rosuvastatin veya atorvastatin kullanımı açısından yeniden randomize edilmiştir. Bu çok katmanlı randomizasyon stratejisi, tedavi dağılımının dengelenmesini sağlamak ve LDL hedeflerine daha hızlı ulaşılmasını kolaylaştırmak amacıyla planlanmıştır.**

**Her iki grupta da temel tedavi statinler olup, hedef LDL düzeyine ulaşmak amacıyla tedavi kademeli olarak intensifiye edilmiştir. Bu kapsamda öncelikle statin dozu artırılmış, ardından ezetimib eklenmiş ve gerekli durumlarda PCSK9 inhibitörlerine geçilmiştir. Tedavi kararları klinisyen inisiyatifine bırakılmış olmakla birlikte, temel hedef LDL düzeyine etkin ve güvenli şekilde ulaşılmıştır. Hedefe ulaşan hastalarda tedavinin sürdürülmesi veya doz azaltımı yine klinik değerlendirmeye göre belirlenmiştir. Bu yönüyle çalışma, katı protokollerden ziyade gerçek yaşam pratiğini yansıtan pragmatik bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır.**

Hastalar başlangıçta, 1. ayda ve 1., 2. ve 3. yıllarda takip edilmiş; her vizitte klinik durum, tedavi kullanımı, lipid profili ve advers olaylar değerlendirilmiştir.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, randomizasyondan sonraki 3 yıl içerisinde kardiyovasküler ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, nonfatal inme, herhangi bir revaskülarizasyon veya unstabil anjina nedeniyle hastaneye yatıştan oluşan kompozit sonlanım olarak tanımlanmıştır.

Sekonder sonlanımlar, etkinlik ve güvenlik başlıkları altında değerlendirilmiştir. Etkinlik analizlerinde primer sonlanım bileşenleri ayrı ayrı incelenmiş; ayrıca tedavi etkisinin farklı klinik sonuçlar üzerindeki tutarlılığını değerlendirmek amacıyla önceden tanımlanmış ek kompozit sonlanımlar kullanılmıştır. Bu kapsamda; kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve inmeden oluşan üçlü sonlanımın yanı sıra, bu sonlanıma revaskülarizasyon ve/veya tüm nedenlere bağlı ölümün eklendiği daha geniş kompozit sonlanımlar analiz edilmiştir. Ayrıca hedef LDL kolesterol düzeyine ulaşma oranı, tedavi değişikliği

gereksinimi ve PCSK9 inhibitörü kullanım sıklığı değerlendirilmiştir. Güvenlik analizlerinde ise lipid düşürücü tedaviye bağlı metabolik ve sistemik advers etkiler incelenmiştir.

Analizler intention-to-treat popülasyonunda gerçekleştirilmiştir. Zaman bağımlı olaylar Kaplan–Meier yöntemi ile değerlendirilmiş ve gruplar log-rank testi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi etkisi Cox orantısal risk modeli ile hesaplanan HR ve %95 GA ile gösterilmiştir. Tüm testler iki yönlü olup,  $p < 0,05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## Temel Bulgular

Ocak 2021–Temmuz 2022 arasında Güney Kore’de 17 merkezde toplam 3048 hasta, intensif ( $< 55$  mg/dL) ve konvansiyonel ( $< 70$  mg/dL) LDL kolesterol hedefleme stratejilerine randomize edilmiştir (sırasıyla  $n = 1526$  ve  $n = 1522$ ). Medyan 3 yıllık takip süresince takip kaybı oldukça düşük (%0.2) bulunmuştur. Başlangıç klinik özellikleri iki grup arasında dengeli olup, ortalama yaş  $64.4 \pm 9.0$  yıl ve kadın oranı %20.9’dur. Hedef odaklı tedavi yaklaşımı kapsamında statin intensifikasyonu uygulanmış; gerektiğinde ezetimib ve sınırlı düzeyde PCSK9 inhibitörleri tedaviye eklenmiştir. Başlangıçta hastaların %91.4’ü statin kullanmakta olup, bunların yarısından fazlası orta yoğunlukta statin almaktadır.

Üç yıl sonunda medyan LDL kolesterol düzeyi intensif tedavi grubunda 56 mg/dL, konvansiyonel tedavi grubunda 66 mg/dL olarak saptanmış; hedef LDL düzeyine ulaşma oranı sırasıyla %60.8 ve %68.1 olmuştur.

Primer sonlanım (kardiyovasküler ölüm, nonfatal miyokard infarktüsü, nonfatal inme, revaskülarizasyon veya unstabil anjina nedeniyle hastaneye yatış) açısından intensif tedavi stratejisi konvansiyonel tedaviye kıyasla anlamlı üstünlük sağlamış (%6.6’ya karşı %9.7; HR 0.67; %95 GA:0.52–0.86;  $p = 0.002$ ) ve bu faydanın özellikle nonfatal miyokard infarktüsü ile revaskülarizasyon oranlarındaki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. 3 yıllık takipte intensif tedavi stratejisi ile bir majör kardiyovasküler olayın önlenmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı (number needed to treat, NNT) 32 olarak hesaplanmıştır. Sekonder sonlanımlar bu bulguları destekler nitelikte olup, kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve inmeden oluşan üçlü kompozit sonlanım intensif tedavi grubunda daha düşük bulunmuştur (%2.3’e karşı %3.6).

Güvenlik açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiş, ancak serum kreatinin artışı intensif tedavi grubunda daha düşük oranda saptanmıştır. Bununla birlikte intensif tedavi grubunda hastaların yaklaşık %39’unun hedef LDL düzeyine ulaşamaması, non-statin tedavilerin sınırlı kullanımı ile ilişkili olup daha erken ve yaygın kombinasyon tedavisinin potansiyel ek fayda sağlayabileceğini düşündürmektedir. Üç yıl sonunda yüksek yoğunluklu statin kullanım oranları intensif ve konvansiyonel tedavi gruplarında sırasıyla %48.4 ve %32.3 olarak saptanmış, ezetimib kullanımı ise her iki grupta yüksek oranlara ulaşmıştır (%66.6 ve %56.7). Buna karşılık, PCSK9 inhibitörü kullanımı her iki grupta da oldukça sınırlı kalmıştır (%2.3 ve %0.9).

## Klinik Pratiğe Katkısı:

Ez-PAVE çalışması, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde LDL kolesterol hedeflerinin yalnızca teorik öneriler olmadığını, bu hedeflere aktif ve sistematik biçimde ulaşmanın klinik sonuçları anlamlı düzeyde iyileştirdiğini göstererek literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmaktadır. LDL kolesterol düzeyinin  $< 55$  mg/dL olacak şekilde daha yoğun hedeflenmesi, konvansiyonel yaklaşıma kıyasla kardiyovasküler olaylarda (ölüm, MI, inme, revaskülarizasyon) %33 oranında anlamlı bir risk azalması ile ilişkilendirilmiştir. Böylece sekonder korunmada daha düşük LDL hedeflerinin klinik faydası doğrudan ortaya konmuştur. Bu bulgular, lipid yönetiminin “statin başla ve sürdür” yaklaşımından uzaklaşıp, hedef odaklı ve dinamik bir tedavi stratejisine evrilmesi gerektiğini vurgulayarak güncel dislipidemi kılavuzlarını güçlü biçimde desteklemektedir.

Klinik uygulama açısından bu çalışma, tedavi intensifikasyonunun geciktirilmemesi gerektiğini ve özellikle erken dönemde ezetimib gibi non-statin ajanların eklenmesinin hedef LDL düzeyine ulaşmada belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir. Elde edilen bulgular, “hedefe yönelik tedavi” (treat-to-target) yaklaşımının üstünlüğünü ortaya koyarken, intensif tedavi grubunda dahi hastaların önemli bir kısmının hedef LDL düzeyine ulaşamaması, gerçek yaşam pratiğinde lipid yönetiminin hâlen suboptimal olduğunu ve daha proaktif, kombinasyon temelli stratejilere ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, non-statin tedavilerin sınırlı kullanımı da dikkate alınması gereken önemli bir sorundur.

Güvenlik profili açısından, her iki grup arasında benzer sonuçların elde edilmesi (yeni diyabet gelişimi, kas semptomları veya transaminaz yükselmesi gibi), daha agresif LDL düşürmenin klinik tereddütlere yol açmaması gerektiğini ortaya koymaktadır. Hatta yoğun grupta kreatinin yüksekliği riskinin anlamlı derecede daha düşük saptanması (%1.2 vs. %2.7), bu yaklaşımın renal fonksiyonlar üzerinde de potansiyel koruyucu etkileri olabileceğini düşündürmektedir.

İki grup arasında medyan LDL düzeyinde yalnızca yaklaşık 10 mg/dL fark bulunmasına rağmen majör kardiyovasküler olaylarda %33 rölatif risk azalımı gözlenmesi dikkat çekicidir. Bu beklenenden daha büyük etkinin; yüksek tedavi uyumu, ezetimib ile kombinasyon tedavisinin yaygın kullanımı ve olası popülasyon özellikleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bulgular, sekonder korunmada daha düşük LDL hedeflerinin klinik faydasını desteklemekte ve “daha düşük LDL daha iyidir” yaklaşımını güçlendirmektedir. Sonuç olarak Ez-PAVE çalışması, lipid yönetiminin statin merkezli sabit bir yaklaşımdan çıkarak, erken ve proaktif tedavi intensifikasyonunu içeren hedef odaklı dinamik bir modele evrilmesi gerektiğini güçlü biçimde ortaya koymaktadır.

## Kaynaklar:

1. Lee YJ, Lee SJ, Kim JW, et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol targeting in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. N Engl J Med. 2026. doi:10.1056/NEJMoa2600283
2. Probstfield JL, Branch KRH. Paving the road toward targeted lipid lowering. N Engl J Med. 2026;

