

## Davetli Editöryal Yorum / Invited Editorial

### Daha düşük daha iyi mi? En düşük en iyi mi?

#### Is lower better? Is lowest the best?

Dr. Lale Tokgözoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

**K**ardiyovasküler (KV) hastalıklar, dünyada ölümlerin bir numaralı nedeni olmaya devam etmektedir.<sup>[1]</sup> İyi tanımlanmış bir risk faktörü olan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün (LDL-K) ateroskleroz patogeneğinde bizzat etken olduğu kanıtlanmış bir gerçektir.<sup>[2]</sup> Aterosklerotik damar hastalığı önlenmesinde LDL-K düzeyini %30–50 kadar düşüren statinlerin kullanımının KV olayları önemli derecede azalttığı kanıtlanmıştır. Yapılan meta-analizler, LDL-K düzeyi düştükçe, majör KV olayların da orantılı olarak azaldığını göstermiştir.<sup>[3,4]</sup> Statin çalışmalarında ve IMPROVE-IT<sup>[5]</sup> çalışmasında LDL-K düzeylerini 50 mg/dL altına kadar düşürmekle yararın devam ettiği gösterilmiştir; ama daha fazla düşürmenin yararı bilinmemektedir.

Proprotein konvertaz subtilisin keksin tip 9'u (PCSK9) inhibe eden monoklonal antikolar, LDL reseptörünün yıkımını engelleyerek LDL-K düzeylerinde %60'lara varan düşüş sağlar. Bu grupta PCSK9'a karşı insan monoklonal antikorları olan evolocumab ve alirocumab ve insanlaştırılmış antikor olan bococizumab vardır. Bu ajanların klinik bir fayda sağlayıp sağlamadığı yakın zamana kadar bilinmemekteydi; ancak uzatılmış izlem çalışmalarından OSLER<sup>[6]</sup> ve ODYSSEY LONG TERM<sup>[7]</sup>'de KV olayları azalttıkları gözlemlendi. 2016 yılında yayınlanan GLAGOV çalışması,<sup>[8]</sup> çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir şekilde statinlere ek olarak verilen evolocumabın intravasküler ultrasonografi ile değerlendirilen

aterom volümündeki yüzde değişimine olan etkisini incelemiştir. Bu çalışmada yalnızca statin (+plasebo) alan hastaların LDL-K değerleri 93 mg/dL iken, statine ek olarak evolocumab alan hastalarda bu değer 36.6 mg/dL'ye kadar düşmüştür (p<0.001). LDL-K'deki bu ek düşüş kendini aterom volümünde de göstermiştir. Yalnızca statin alan hastalarda yüzde aterom volümü nominal değişimi %0.05 artarken, statinlere ek olarak evolocumab alan hastalarda %0.95 azalmıştır (p<0.001).

Bu konuda sonlanan ilk randomize kontrollü çalışma olan FOURIER<sup>[9]</sup> çalışması sonuçları son ACC kongresinde açıklanmıştır. Daha önce miyokart enfarktüsü veya iskemik inme geçiren ya da periferik arter hastalığı olan ve optimal statin tedavisine rağmen LDL-K seviyesi 70 mg/dL veya daha fazla olan yaklaşık 27.500 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada, evolocumab LDL-K seviyesini 92 mg/dL'den 30 mg/dL'ye düşürmüştür (p<0.001). Birincil son noktalar KV ölüm, miyokart enfarktüsü, inme, kararsız anjina'ya bağlı hastaneye yatış ve koroner revaskülarizasyon olarak belirlenmiş olup, evolocumab tedavisi birincil son nokta riskini istatistiksel anlamlı bir biçimde %15 kadar azaltmıştır (1344 hastaya [%9.8] karşın 1563 hasta [%11.3]; "hazard" oranı, 0.85; %95 güven aralığı, 0.79–0.92; p<0.001).

#### Kısaltmalar:

K	Kolesterol
KV	Kardiyovasküler
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
PCSK9	Proprotein konvertaz subtilisin keksin tip 9



İkincil son noktalar olarak KV ölüm, miyokart enfarktüsü ve inme seçilmiştir. Evolocumab ikincil son noktalarda da %25 azalma sağlamıştır (816 hastaya [%5.9] karşın 1013 hasta [%7.4]; “hazard” oranı, 0.80; %95 güven aralığı, 0.73–0.88;  $p<0.001$ ). Diğer statin ve ezetimib çalışmalarında olduğu gibi yarar altıncı aydan itibaren görülmeye başlanmıştır ve zaman geçtikçe birincil son noktadaki risk azalması artmıştır (ilk yılda %12 [%95 güven aralığı, 3–20], ilk yıldan sonra %19 [%95 güven aralığı, 11–27]). Bu çalışma esnasında geçirilen olay sayısının beklenenden fazla olması nedeniyle çalışma erken sonlandırılmış olup ortalama takip süresi 2.2 yılda kalmıştır. Takibin kısa kalması zaman içinde artacak olan yararın görülmesini engellemiştir. Mortalite yararının gösterilmesi için ise bu süre çok kısadır. CTT çalışmasında statinlerle iki yılda elde edilen risk azalması ile evalokumab ile iki yılda elde edilen risk azalması benzerdir. Üstelik FOURIER çalışmasındaki hastalar, hem yüksek doz statin almaktadır, hem de başlangıç LDL-K değeri zaten düşüktür. Başlangıç LDL-K değeri daha yüksek hastalarda daha fazla risk azalması beklenmektedir. Bu çalışmanın bize gösterdiği bir önemli nokta da temel yararın LDL-K düzeylerini düşürmekten geldiği, lipoprotein(a)’yı %27 civarında düşürmenin ek bir yarar getirmediği şeklindedir.

Hastaların dörtte birinde LDL-K, 20 mg/dL altına inmiştir. Buna rağmen iki grup arasında yan etki (yeni başlayan diyabet ve nörokognitif işlev bozuklukları dahil) bakımından bir fark görülmemiş olup yalnızca evolocumab alan hastalarda enjeksiyon yeri reaksiyonları daha sıktır (%2.1 ve %1.6). Hiçbir hastada ilaca karşı nötralizan antikor gelişmemiştir. Monoklonal antikorlar normal şartlarda kan-beyin bariyerini geçemediğinden kognitif fonksiyona ve beyne bir etkilerinin olması beklenmemektedir. FOURIER çalışmasına katılan hastaların 1974 tanesinin dahil edildiği EBBINGHAUS<sup>[10]</sup> çalışmasında, çalışma başlangıcında, 24., 48. ve 96. haftalarda ve çalışma sonunda “Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery” ölçeği ile kognitif işlevler çok detaylı bir şekilde değerlendirilmiştir. Evolocumab tedavisinin ve LDL-K düzeyini 25 mg/dL altına düşürmenin yukarıda sayılan nörokognitif parametrelerde herhangi bir sorun oluşturmadığı saptanmıştır.

Yine ACC kongresinde açıklanan farklı bir PCSK9 inhibitörü ile yapılan SPIRE çalışmaları da bu konuda ilave bilgiler sağlamıştır.<sup>[11]</sup> İnsanlaştırıl-

mış bir monoklonal antikor olan bococizumaba karşı nötralizan antikorların gelişmesi tedavinin etkinliğini belirgin olarak düşürmüştür. Buna rağmen SPIRE 2 çalışmasında bococizumabın KV olayları azalttığı görülmüştür.

Optimal tedavi üzerine verilen evalokumab ile LDL-K’nın daha da düşürülmesinin KV olayları azaltığının görülmesi bu çalışmayı önemli bir kilometre taşı yapmıştır. IMPROVE-IT ile başlayan tartışmalar LDL-K düzeyinde 70 mg’ın da altına inmenin yararını göstermiştir. FOURIER’de ise bir adım daha ileri gidilmiştir ve çok daha düşük düzeylerde hala yarar olduğu kanıtlanmıştır. Yıllarca daha düşük daha iyidir kavramı konuşulurken bu çalışmadan sonra en düşük en iyidir kavramı konuşulmaya başlanmıştır. Ancak bu hedeflerin yalnız çok yüksek riskli hastalar için olduğunu unutmamak gerekir.

Her çalışma gibi bu çalışma da birçok soruyu yanında getirmiştir: LDL-K düzeyini kimde nereye kadar düşürelim? Kılavuzlardaki hedefler değişmeli mi? Uzun izlem çalışmasında bu yarar devam edecek mi? İlave yan etkiler çıkacak mı? Maliyet yararlanım oranları ne düzeyde olacak?

Peki, bu çalışmaların şimdilik klinik uygulamaya yansımaları ne olmalıdır? Elimizde optimal tedavi üzerine verildiğinde LDL-K düzeylerini ve KV olayları azaltan güvenli bir tedavi yöntemi vardır. Özellikle çok yüksek riskli hastalar için kılavuzda belirlenen LDL-K hedefine ulaşmakta önemli yararı olacağı düşünülmektedir. Tedavi yararı beş yıla ekstrapole edildiğinde tedavi için gereken hasta sayısı (number needed to treat) 30 civarında beklenmektedir. Uzun izlem ve maliyet yararlanım çalışmaları tedavi görecekte hasta yelpazesini ne kadar genişletebileceğimizi gösterecektir.

**İlgi çakışması (conflict of interest):** Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Merck, Amgen, Astra, Novartis, Abbott, Daiichi Sankyo, Pfizer, Actelion, Servier, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Bayer, GlaxoSmithKline, Menarini, Kowa, Aegerion, Recordati ve Synageva’dan onur ve veya danışmanlık ücretleri almıştır.

## KAYNAKLAR

1. WHO Cardiovascular Diseases. <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs317/en/> (access date: 11 March 2017).
2. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Coronary heart disease in the Framingham study. Am J Public Health Nations Health

- 1957;47:4–24.
3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
  4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–81.
  5. Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA, De Ferrari GM, Park JG, Murphy SA, et al. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol* 2017 Mar 14.
  6. Koren MJ, Giugliano RP, Raal FJ, Sullivan D, Bolognese M, Langslet G, et al. Efficacy and safety of longer-term administration of evolocumab (AMG 145) in patients with hypercholesterolemia: 52-week results from the Open-Label Study of Long-Term Evaluation Against LDL-C (OSLER) randomized trial. *Circulation* 2014;129:234–43.
  7. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489–99.
  8. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373–84.
  9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017 Mar 17.
  10. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Schneider J, Wang H, et al. Design and rationale of the EBBINGHAUS trial: A phase 3, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the effect of evolocumab on cognitive function in patients with clinically evident cardiovascular disease and receiving statin background lipid-lowering therapy-A cognitive study of patients enrolled in the FOURIER trial. *Clin Cardiol* 2017;40:59–65.
  11. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017 Mar 17.