

Effect of evolocumab on saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery (NEWTON-CABG CardioLink-5): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Dr.Fatih Cihat Büyükbaş

Hazırlayanlar: Dr.Fatih Cihat Büyükbaş

Çalışmanın adı: Effect of evolocumab on saphenous vein graft patency after coronary artery bypass surgery (NEWTON-CABG CardioLink-5): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Yayınlandığı kongre: ESC CONGRESS 2025 MADRID

Giriş:

Koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisinde sıkça kullanılan greft tipi safen ven greftleri (SVG) olup, bu greftlerin erken dönemde tıkanma oranları oldukça yüksektir. 1 yıl içinde yaklaşık %20'si tamamen tıkanmakta, 10 yıl içinde ise bu oran %50'yi aşmaktadır. LDL kolesterolün (LDL-C) aterosklerotik hastalık üzerindeki etkisi iyi bilinmektedir; ancak SVG tıkanmalarındaki rolü belirsizdir. Bu çalışmada, güçlü bir LDL-C düşürücü olan evolocumab (PCSK9 inhibitörü) ile erken dönemde LDL-C düşürmenin SVG açıklığı üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Amaç:

CABG sonrası dönemde, yoğun LDL-C düşürücü tedavinin (evolocumab ile), safen ven greft hastalığı (SVG stenozu veya oklüzyonu) gelişimini azaltıp azaltmadığını değerlendirmek.

Yöntemler:

Çalışma, 17 Haziran 2019 ile 10 Kasım 2022 tarihleri arasında Kanada, ABD, Avustralya ve Macaristan'da bulunan 23 merkezde yürütülen, çok merkezli, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir klinik araştırmadır. Koroner arter bypass greftleme (CABG) ameliyatını takip eden 21 gün içinde başvuran, en az iki safen ven grefti (SVG) yerleştirilmiş ve 18 yaşını doldurmuş hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm katılımcılar orta veya yüksek doz statin tedavisi altındaydı ya da bu tedaviye randomizasyondan önce başlamıştı. LDL kolesterol düzeyi için herhangi bir giriş kriteri tanımlanmamıştır. Katılımcılar, bilgisayar destekli sistemle 1:1 oranında 140 mg subkutan evolocumab veya plasebo alacak şekilde rastgele atanmış, ilk doz randomizasyondan sonraki üç gün içinde uygulanmıştır. Tedavi, iki haftada bir olacak şekilde toplam 24 ay sürdürülmüştür. Uygulamalar araştırma personeli tarafından ya da uygun eğitim almış hasta veya bakıcı tarafından gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar 3, 6, 12, 18 ve 24. aylarda izlenmiş, klinik olaylar ve tedavi değişiklikleri bu ziyaretlerde kaydedilmiştir. Birincil sonlanım noktası, 24. ayda yapılan koroner BT anjiyografi veya gerekli durumlarda gerçekleştirilen invaziv anjiyografi ile değerlendirilen ve %50 veya daha fazla darlık gösteren SVG oranı, yani vein graft disease rate (VGDR) olarak belirlenmiştir. Tüm görüntüleme verileri, tedavi gruplarına kör olan uzmanlar tarafından, University of British Columbia Kardiyovasküler Görüntüleme Araştırma Laboratuvarı'nda merkezi olarak analiz edilmiştir. İkincil sonlanım noktaları arasında tamamen tıkanmış greft oranı, en az bir grefti tamamen tıkalı olan hasta oranı ve kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve revaskülarizasyon gibi olayları içeren hiyerarşik bileşik analizler yer almıştır. Etkinlik analizleri, çalışmada en az bir doz tedavi almış ve 24. ayda en az bir değerlendirilebilir SVG'si olan katılımcıları içeren modified intention-to-treat (mITT) popülasyonu üzerinden yapılmıştır. Ölümler greft değerlendirmesini engellediği için, ciddi advers olaylar ve kardiyovasküler sonuçlar tüm tedavi almış katılımcılardan oluşan güvenlik popülasyonu ile analiz edilmiştir. İkili sonlanımlar lojistik regresyon modelleriyle değerlendirilmiş, birden fazla ölçüm içeren sonlanımlarda generalized estimating equations (GEE) yöntemi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ve lipid düzeylerindeki değişiklikler ise Wilcoxon testi ile analiz edilmiştir.

Bulgular:

Toplam 5564 kişi tarandı ve bunlardan 782'si uygun bulunarak çalışmaya dahil edildi. Bu katılımcılardan 389'u evolocumab grubuna, 393'ü ise plasebo grubuna rastgele atandı. En az bir değerlendirilebilir safen ven grefti (SVG) bulunan ve araştırma ilacının en az bir dozunu almış toplam 554 kişi, modifiye niyetle tedavi (mITT) analizine alındı. Katılımcıların medyan yaşı 66 idi ve büyük çoğunluğu erkekti (%85). İrk dağılımı ağırlıklı olarak beyaz bireylerden oluşuyordu. Katılımcıların yaklaşık %85'inde hipertansiyon, %41'inde diyabet mevcuttu. Neredeyse tamamı (%99) orta veya yüksek dozda statin tedavisi alıyordu. Cerrahilerin %94'ü kardiyopulmoner bypass eşliğinde yapılmıştı ve hastalara ortalama 2–3 arasında SVG yerleştirilmişti.

Sonuçlar:

Evolocumab, çalışmaya dahil edilen hastalarda LDL kolesterol düzeylerini anlamlı ölçüde düşürmesine rağmen, 24 ay sonunda safen ven grefti (SVG) açıklığı üzerinde olumlu bir etki göstermemiştir. Evolocumab grubunda LDL-C seviyelerinde %52,4 oranında düşüş sağlanmasına rağmen, SVG hastalık oranı plasebo grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklılık göstermemiştir. Değerlendirilen greftlerin %21,7'sinde (149/686) $\geq$ 50 darlık saptanırken, plasebo grubunda bu oran %19,7 (127/644) olarak belirlenmiştir ($p=0,44$). Tam tıkanmış greft oranı her iki grupta da yaklaşık %16 olup, en az bir SVG'si tamamen tıkanmış olan hasta oranı evolocumab grubunda %30, plasebo grubunda ise %28 olarak tespit edilmiştir. Sekonder sonlanım noktaları ve hiyerarşik bileşik sonlanımlar açısından da gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

Kardiyovasküler olaylar açısından bakıldığında, miyokard enfarktüsü, inme, yeniden revaskülarizasyon ve ölüm gibi majör klinik olayların insidansı düşük olup her iki grupta da benzer seyretmiştir. Evolocumab tedavisi genel olarak iyi tolere edilmiş; ciddi tedaviye bağlı advers olay oranları her iki kolda %10 düzeyinde gerçekleşmiştir ve çalışmaya bağlı ölüm bildirilmemiştir.

Yorum:

Bu çalışmanın sonuçları, LDL kolesterolünü yoğun şekilde düşürmenin, bypass ameliyatından sonraki ilk iki yılda safen ven greftlerinin açık kalmasına anlamlı bir katkı sağlamadığını göstermiştir. Evolocumab tedavisiyle kolesterol düzeyleri belirgin şekilde azalsa da, greftlerde daralma ya da tıkanma oranı plasebo grubuyla benzer bulunmuştur.

Bu durum, erken dönemdeki greft tıkanmalarının sadece kolesterol yüksekliğiyle açıklanamayacağını göstermektedir. Erken SVG başarısızlığı genellikle mekanik sorunlar, damar duvarında kalınlaşma (intimal hiperplazi) ya da pıhtı oluşumu gibi farklı nedenlerle ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, kolesterol düşürücü tedaviler bu süreçleri önlemede yetersiz kalabilir.

Literatürde daha önce yapılan bazı küçük çalışmalar da benzer sonuçlar vermiştir. Bu çalışma ise, daha büyük bir hasta grubuyla ve güçlü bir tedavi ajanıyla bu konuyu netleştirmiştir. Bu bulgular, greftlerin daha uzun süre açık kalmasını sağlamak için farklı tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. Özellikle damar içi iltihaplanma, pıhtı oluşumu ya da doku yenilenmesi gibi süreçleri hedefleyen yeni yöntemlerin araştırılması önem kazanmaktadır.

Bununla birlikte, LDL kolesterolünün düşürülmesinin kalp hastalığı riskini azaltmadaki genel faydası değişmemektedir. PCSK9 inhibitörleri bu açıdan hâlâ önemli bir yere sahiptir. Ancak bu çalışma, erken greft başarısızlığına karşı tek başına yeterli olmadıklarını ortaya koymuştur.