.

PANORAMA-HF çalışması (Birincil sonuçlar): LV sistolik disfonksiyonu olan pediatrik hastalarda ARNI

Dr. Anıl Şahin

Dr. Anıl Şahin

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı

Bir anjiyotensin-neprilisin reseptör inhibitörü olan Sacubitril/Valsartan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olan erişkin hastaların tedavisinde yerleşik bir tedavi haline gelmiştir, ancak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüne göre faydaları çocuklarda araştırılmamıştır. PANORAMA-HF, sol ventrikül sistolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetersizliği olan 1 ay ila 18 yaş arasındaki pediatrik hastalarda, enalaprile ile kıyasla sacubitril/valsartan tedavisinin farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerini, güvenlik ve etkililiğini araştıran bir çalışmadır.

Çalışma iki bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde, hastalar 3 yaş grubuna göre sınıflandırılarak (Grup 1: 6 ila <18 yaş; Grup 2: 1 ila <6 yaş; Grup 3: 1 ay ila <1 yaş) artan sacubitril/valsartan dozlarının farmakokinetik ve farmakodinamiği değerlendirilmiştir. Grup 1 ve 2'de sacubitril/valsartan için maksimum günde 3.1mg/kg, Grup 3'te ise maksimum 1.6mg/kg doza çıkılmıştır. Çalışmanın ikinci bölümünde ise, uygun hastalar sacubitril/valsartan veya enalapril'e randomize edilerek 52 haftalık takipte etkinlik ve güvenlik araştırılmıştır. Tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla yeni bir birincil son nokta tanımlanmıştır (Global rank endpoint score). Bu tanımlamaya göre hastalar ölüm, mekanik yaşam desteğinin başlatılması, acil kalp nakli planlaması, KY'de kötüleşme, fonksiyonel kapasite ölçümleri ve hasta tarafından bildirilen KY semptomları gibi klinik olaylara göre puanlanmış ve sıralanmışlardır. Çalışmaya alınan hastalarda 187'si sacubutril/valsartan grubuna, 188'i ise enalapril grubuna randomize edilmiştir

Çalışmanın sonuçları bakıldığında primer sonlanımlar açısından tedavi grupları arasında sayısal olarak sacubutril/valsartan lehine görünüm olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (HR:0.52 [95% CI:0.47-0.58], p=0.42). Yaş grupları arasında sacubutril/valsartan ve enalapril arasında anlamlı bir fark yoktur. Tedavi grupları arasında 52. haftada NYHA'da başlangıca göre değişiklikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (OR:1.07, 95% CI: 0.68-1.68, p=0.76). 52 haftanın sonunda enalapril grubuna göre sacubutril/valsartan grubunda, hasta veya ebeveyn tarafından bildirilen PedsQL skorlarında başlangıca göre sayısal olarak daha yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan değişiklikler saptanmıştır. 52. haftada tedavi grupları arasında PGIC (Patient Global Impression of Change) skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmemesine rağmen, sonuçlar sayısal olarak sacubitril/valsartan'ı desteklemektedir ve istatistiksel farka doğru bir eğilim vardır (OR:1.35, 95% CI: 0.91-2.00, p=0.13). Çalışma boyunca her iki tedavi kolunda NT proBNP'de klinik olarak anlamlı düşüşler görülmüştür. 52 hafta sonunda NTproBNP düzeylerinde enalapril koluna kıyasla sacubutril/valsartan kolunda daha hızlı ve sayısal olarak daha fazla azalma olmuştur. Ancak gruplar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Tedaviyle ortaya çıkan advers olayların (TEAE) sıklığı genel olarak genel popülasyonla tutarlı bulunmuştur (88.8% vs 87.8%, sac/val vs enalapril). Ciddi ve hayatı tehdit edici yan etkiler açısından gruplar arası farklılık saptanmamıştır.

PANORAMA-HF çalışması, bugüne kadar yapılmış en büyük randomize, aktif kontrollü pediatrik KY çalışmasıdır. Sacubitril/valsartan ile tedavi sonuçlarında enalapril ile arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Sacubitril/valsartanın güvenlik profili yetişkinlerdeki verilerle tutarlıdır ve enalapril ile karşılaştırılabilirdir. Sacubitril/valsartan, PANORAMA-HF çalışmasının 12 haftalık ara sonuçlarına dayalı olarak pediatrik hastalarda (>1 yaş) sistemik sol ventrikül disfonksiyonu ile semptomatik kalp yetersizliği tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır.