

EMPHASIS-HF: Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure: An analysis of the 'high risk groups'

Yard.Doç. Dr. Taner Ulus

AHA 2010 kongresinde açıklanan EMPHASIS-HF çalışmasının sonuçları, sistolik disfonksiyona bağlı NYHA II kalp yetersizliği (KY) bulunan olgularda standart KY tedavisine (ACEI/ARB, Beta bloker, diüretik) eplerenon eklenmesi ile kardiyovasküler ölüm veya hospitalizasyonun %37, tüm nedenlere bağlı ölümlerin %24, tüm nedenlere bağlı hospitalizasyonun %23 ve KY bağlı hospitalizasyonun %42 azaldığını göstermişti. Aynı çalışmanın yüksek risk grubuna giren seçilmiş hastaları içeren ve Ağustos 2011 tarihli ESC Hot Line II oturumunda sunulan subgrup analizleri, eplerenon'un kardiyovasküler ölüm veya hospitalizasyondan oluşan primer son noktayı; 75 yaş üstü bireylerde %34 ($p=0,0044$), diyabetiklerde %46 ($p<0,0001$), glomerüler filtrasyon hızı (GFR) <60 ml/dk/1.73 m² olanlarda %38 ($p=0,0001$), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) <30 olanlarda %35 ($p<0,0001$) ve ortalama sistolik kan basıncı (KB) <123 mmHg olanlarda %37 ($p<0,0001$) oranında azalttığını ortaya koydu. Bu sonuçlar, eplerenonun hafif semptomu olan KY hastalarındaki faydalarının seçilmiş yüksek risk grubundaki bireylerde de devam ettiğini göstermektedir.

EMPHASIS-HF çalışmasına; >55 yaş, NYHA II, SVEF ≤ 30 , ACEI ve beta bloker tedavisi almakta olan, son 6 ay içinde hospitalize edilmiş ya da BNP düzeyi >250 pg/ml olan 2737 hafif kalp yetersizliği bulunan olgular alınmış, potasyumu >5 mmol/l ve GFR <30 ml/dk/1.73 m² olan olgular ise çalışma dışı tutulmuştu. Olgulara standart KY tedavisi üzerine randomize olarak 25-50 mg eplerenon ya da plasebo eklenmişti. İstatistiksel analizlerde eplerenon lehine belirgin anlamlı yarar saptandığından ortalama 21 aylık takip süresinde iken Mayıs 2010'da çalışmaya hasta alımı durdurulmuş idi. Ayrıca hastalar ortalama 7 aylık ilave çift kör tedavi verilerek primer son nokta gelişimi açısından izlendi.

Çalışmaya alınan hastalarda, ACEI kullanım oranı >95 , beta bloker kullanım oranı >85 ve diüretik kullanım oranı >85 gibi maksimal düzeylerde idi. Olguların ortalama yaşı 68 yıl, ortalama SVEF %26, ortalama potasyum düzeyleri 4.3 idi. Standart tedaviye ilave eplerenon alan olgularda plasebo ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler (KV) nedenli ölüm veya KY bağlı rehospitalizasyon olarak belirlenen primer son noktada %37 rölatif risk azalması ($p<0,0001$), sekonder sonlanım noktaları olarak belirlenen tüm nedenlere bağlı ölümlerde %24 ($p<0,081$), KV nedenli ölümlerde %24 ($p<0,01$), tüm nedenlere bağlı hospitalizasyonda %23 ($p<0,0001$) ve KY bağlı hospitalizasyonda %42 ($p<0,0001$) rölatif risk azalması sağlanmış idi.

Mayıs 2011 ESC-HFA kongresinde sunulan subgrup analizlerinde, eplerenon ile mortalite ve hastaneye yatışlara ilave olarak yeni atriyal fibrilasyon/flutter (AFF) gelişiminin de azaldığını ve eplerenon ile elde edilen klinik yararların AFF bulunan olgu grubunda da gerçekleştiğini gösteriyordu.

Ağustos 2011 ESC- Hot Line II oturumunda çalışmanın 75 yaş üstü, diyabetik hastalar, GFR <60 ml/dk/1.73 m² olanlar, SVEF <30 olanlar ve ortalama sistolik KB <123 mmHg olan bireyleri içeren yüksek risk gruplarındaki subgrup analiz sonuçları açıklandı. Primer son nokta gelişiminde; 75 yaş üstünde eplerenon alan bireylerde (330 olgu) plaseboya göre (327 olgu) %34 (HR: 0.66, $p=0,0044$), diyabetiklerde eplerenon kullanımıyla (459 olgu) plaseboya göre (400 olgu) %46 (HR: 0.54, $p<0,0001$), GFR <60 ml/dk/1.73 m² olanlarda eplerenon kullanımıyla (439 olgu) plaseboya göre (473 olgu) %38 (HR: 0.62, $p=0,0001$), SVEF değeri <30 olup eplerenon alanlarda (934 olgu) plaseboya göre (978 olgu) %35 (HR:0.65, $p<0,0001$) ve ortalama sistolik KB değeri <123 mmHg olup eplerenon alanlarda (669 olgu) plaseboya göre (683 olgu) %37 (HR:0.63, $p<0,0001$) rölatif risk azalması bulundu (Tablo 1).

İlave olarak bahsedilen subgrupların hepsinde eplerenon kullanımıyla plaseboya göre tüm nedenlerden hospitalizasyon ve KY nedenli hospitalizasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı risk azalması saptandı ($p<0,01$).

Bahsedilen subgrupların hepsinde eplerenon kullanımıyla plaseboya göre hiperkalemi ($K^+>5.5$ mmol/l) gelişme insidansında anlamlı artış bulundu ($p<0,05$). Diğer yandan, eplerenon kullanımıyla ciddi hiperkalemi gelişimi ($K^+>6.0$ mmol/l), ilacın kesilmesine neden olan ya da hastane yatışı gerektiren hiperkalemi gelişimi, ya da hastane yatışı gerektiren böbrek fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Bu çalışma raporunda ayrıca Eplerenonun primer son nokta üzerine olan yararlı etkisinin 7 aylık ilave takip süresi boyunca da anlamlı olarak devam ettiği bildirildi (HR 0.66, $p<0,0001$).

Bu sonuçlar, sistolik disfonksiyona bağlı hafif KY bulunan NYHA II olgularda standart tedaviye eklenen eplerenonun seçilmiş yüksek risk grubundaki bireylerde de KV mortalite veya KY nedeniyle hastane yatışları üzerine faydalı etkisinin olduğunu ve 7 aylık ilave izlem süresi boyunca da bu faydalı etkinin devam ettiğini gösteriyor. Bu bulgularda aldosteron antagonistlerinin hafif semptomları olan sistolik KY hastalarında kullanımı için ek bir destek sağlıyor.

Tablo 1: EMPHASIS-HF: Yüksek risk gruplarında Eplerenonun primer sonlanım noktası üzerine olan etkileri

	Eplerenon (n)	Plasebo (n)	Risk Oranı	p
--	---------------	-------------	------------	---

Yaş >75	78 (%23.6)	107 (%32.7)	0.66 (0.49-0.88)	0.0044
Diyabetik hastalar	99 (%21.6)	141 (%35.3)	0.54 (0.42-0.70)	< 0.0001
GFR <60 ml/dk/m2	107 (%24.4)	163 (%34.5)	0.62 (0.49-0.79)	0.0001
SVEF <%30	180 (%19.3)	267 (%27.3)	0.65 (0.54-0.78)	< 0.0001
Sistolik KB <123 mmHg	138 (%20.6)	201 (%29.4)	0.63 (0.51-0.79)	< 0.0001

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, KB: kan basıncı. Primer sonlanım noktası: Kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm veya kalp yetersizliğine bağlı hastane yatışının olması.