

TITRATION Study A 12-week, multicentre, randomised, double-blind, safety evaluation of a 3- versus 6-week up-titration regimen of LCZ696 in patients with HFrEF

Prof. Dr. Yüksel Çavuşođlu

PARADIGM-HF çalışması, enalapril 2x10 mg ile karşılaştırıldığında LCZ696 2x200 mg ile kardiyovasküler (KV) ölüm veya kalp yetersizliğine (KY) bağlı hospitalizasyonun %20 ($p=0.0000002$), tek başına KV ölümlerin %20 ($p=0.00004$), tek başına KY hospitalizasyonun %21 ($p=0.00004$) ve tüm nedenli ölümlerin %16 ($p<0.0001$) azaldığını ve ARNI'nin (LCZ696) KY tedavisinde ACEİ yerine kullanılması gereken yeni bir ilaç olduğunu ortaya koymuştu. PARADIGM-HF çalışmasında randomizasyon öncesi run-in periyodunda, ACEİ/ARB kullanmakta olan olgular da, enalapril 2x5-10 mg ve ardından LCZ696 önce 2x100 mg sonra 2x200 mg kullanılarak, söz konusu doz ve rejimleri tolere eden olgular çalışmaya alınmış, yaklaşık 2000 olgu run-in periyodunda elenerek randomize edilememişti. Bir başka deyişle stres testini geçen olgular çalışmaya dahil olmuştu. Ayrıca PARADIGM-HF çalışmasında ACEİ/ARB naif hasta yoktu. Yatan ve ayaktan olgular ile ACEİ/ARB naif olguları da içine alacak şekilde gerçek yaşamdaki hasta profilinde LCZ696'in hedef doza çıkma oranları ve tolere edilebilme oranlarını incelemek amacıyla TITRATION çalışması planlandı.

TITRATION çalışmasında, 2x50 mg'dan başlanarak 2x200 mg doza 6 haftada ulaşılan strateji (konservatif strateji, $n=251$) ile 3 haftada ulaşılan strateji (agresiv strateji, $n=247$)'nin güvenlik ve tolerabilitesi karşılaştırıldı. PARADIGM-HF'den farklı olarak çalışmaya ACEİ/ARB naif hastalar ile hastanede yatmakta olan hastalar da dahil edildi. Bunu dışında çalışmaya dahil edilme kriterleri hemen hemen PARADIGM- HF dahil edilme kriterleri ile benzerdi (kan basıncı >100 mmHg, potasyum <5.2 mEq, eGFR >30 ml/dk, LVEF ≤ 35 ve NYHA II-IV). Başlangıçta tüm olgular 5 gün süreyle 2x50 mg LCZ696 aldılar. Sonrasında konservatif strateji grubunda 2 hafta 2x50 mg devam edildi sonra doz 3 hafta 2x100 mg çıkıldı ve sonrasında 2x200 mg çıkılarak 12. haftaya kadar devam edildi. Agresiv strateji grubunda 5 günlük 2x50 mg doz sonrası 2 hafta 2x100 mg ve sonrasında 2x200 mg çıkılarak 12.haftaya kadar devam edildi.

Tedavi sırasında agresiv strateji ile konservatif strateji arasında semptomatik hipotansiyon (%9.7 ve %8.4), renal disfonksiyon (%7.3 ve %7.6), hiperpotasemi (%7.7 ve %4.4) anjiyoödem (%0.0 ve %0.8), kan basıncı <95 mmHg düşme oranı (%8.9 ve %5.2), serum potasyumu >5.5 mEq (%7.3 ve %4), serum potasyumu ≥ 6 mEq (%1.2 ve %0.4), serum kreatininin >3 mg çıkması (%0.4 ve %0) ve serum kreatininin bazale göre >2 kat artış oranı (%0.8 ve %0.4) açısından istatistiksel bir fark yoktu. Tüm çalışma grubunda, "Tedavi Başarısı" olarak tanımlanan 2x200 mg doza ulaşarak 12 hafta boyunca doz azaltılması veya ilaca ara verilmesi gerekmeyen olgu oranı %75.9 idi. "Tolerabilite" olarak tanımlanan, doz azaltılması veya ilaca ara verilmesine bakılmaksızın en az 2 hafta süreyle 2x200 mg doz alarak çalışmayı tamamlama oranı ise %79.7 olarak bulundu. Tedavi başarısı agresiv ve konservatif strateji gruplarında benzerdi (%77.8 ve %84.3, $p=0.078$). Tolerabilite de aynı şekilde 2 strateji grubunda benzerdi (%83 ve %87.3, $p=0.207$). Ancak Tedavi Başarısı, daha önce düşük doz ACEİ/ARB kullanan olgularda konservatif strateji ile agresiv stratejiye göre daha başarılı bulundu (%84.9 ve %73.6, $p=0.030$). Bu sonuç daha önce ACEİ/ARB tedavisini ancak düşük dozlarda tolere edebilen olgularda yavaş uptitrasyonun yapılması gerektiğine işaret etmektedir.

TITRATION verileri, tedavi stratejisi ve öncesinde kullanılan ACEİ/ARB dozuna bakılmaksızın olguların %76'ında 2x200 mg dozuna çıkılabildiğini ve devam edilebildiğini göstermektedir. Olguların bir bölümünde doz azaltımı veya ilaca ara verilmesi gerekse bile hedef doza ulaşılabilir.

Bu sonuçlar, LCZ696'in daha önce ACEİ/ARB kullanan ve kullanmayan olgularda, agresiv veya konservatif strateji ile hedef doza çıkabilme oranının gerçek yaşamdaki olgu grubuna çok benzer hasta grubunda oldukça kabul edilebilir düzeyde olduğunu ortaya koymuştur.