. ESC Congress, 2018 Munih, 25-29 August 2018

ATTR-ACT - Muticentre randomized placebo-controlled trial evaluating the efficacy of tafamidis on mortality, cardiovascular hospitalization and quality of life in patients with hereditay and wild type transthyretin amyloid

Dr. Hakan Altay

Transthyretin Amyloid Kardiyomiyopatisi ‘wild tip’ transthyretin amyloid fibrillerinin myokardda birikmesi ile oluşan bir hastalıkdır. Transthyretin(TTR) geninde mutasyona bağlı otosomal dominant geçişli herediter form ATTRm veya ‘wild type’ transthyretin (ATTRwt) protein birikimine bağlı eski terim ile senile sistemik amyloidoz veya yeni olarak ATTRwt’e yol açıyor. Geç başlangıçlı bir hastalık olup genellikle 60 yaş sonrası kalp yetersizliği (KY) semptomları ile kendini gösterir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEFKY) vakalarının %13’ü, ciddi aort darlıklarının %16’sı, hipertrofik kardiyomiyopati düşünülen vakaların %5’inin ATTRwt amyloidoz olduğu düşünülüyor. Tanı konulduktan sonra ortalama ömür 3,6 yıldır ve ölümlerin çoğu ani ölüm veya KY’ne bağlı olmaktadır. Bu hastalıkta şu ana kadar kılavuzlarca önerilen bir tedavi olmamakla birlikte destek tedavisi veriliyor. Tafamidis, transthyretinin thyroxine bağlayıcı tarafına seelktif olarak bağlanarak transthyretin tetramerinin monomer dissosiye olmasını inhibe ederek amyloidogenezi engelliyor.

Çalışmaya yaşları 18-90 arasında olup transthyretin amyloid kardiyomiyopati(ATTRm veya ATTRwt) tanısı konmuş ve aynı zamanda KEFKY olan (Sol ventrikül hipertrofisi(septum kalınlığı<1.2 mm, son 12 ayda KY ile yatış olan veya KY semptomları ile birlikte NT-proBNP> 600 pg/ml) 448 hasta randomize edildi. 30 ay boyunca bir gruba tafamidis 80 mg, bir gruba 20 mg ve kontrol grubuna plasebo verildi. Birincil sonlanım noktaları tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler nedenli(KV) hastane yatışları idi. Sekonder sonlanım noktaları arasında 6 dakikalık yürüme testi ve KCCQ anketi ile bakılan hayat kalitesi bulunmaktaydı. Tüm nedenlere bağlı mortalite tafamidis alan hastalarda plaseboya göre daha az gözlenmiştir (HR:0,70;595 CI 0,51-0,96). KV nedenli hastane yatşları da tafamidis grubunda daha azdı(RRR: 0,68;%95 CI 0,56-0,81). Kaplan-Meier survi eğrilerinde mortalite yararının tafamidis ile 18 aylık tedavi sonrası belirmeye başladığı izlenmiştir. İkincil sonlanım noktaları açısından değerlendirme yapılduığında hem 6 dakikalık yürüme mesafesinde azalma hem de KCCQ anketindeki hayat kalitesinde düşme tafamidis alanlarda daha az gözlendi. Güvenlik açısından bakıldığında yan etkiler tafamidis ve placebo grubunda benzer idi.

Sonuç olarak transthyretin amyloid kardiyomiyopatisi olan hastalarda tafamidis sert noktalar olan tüm nedenlere bağlı mortalite ve KV nedenli hastane yatışlarını azaltırken aynı zamanda fonksiyonel kapasite ve hayat kalitesinde kötüleşmeyi de engelledi.