

HFA 2021'de açıklanan klinik çalışmalar : Late Clinical Trials 3

Doç. Dr. Tolga Sinan Güvenç

Late Clinical Trials 3

1. Effect on maximal functional capacity of betablockers withdrawal in heart failure with preserved ejection fraction and chronotropic incompetence:

- Son yıllarda kalp yetersizliği tanı ve tedavisinde gerçekleşen devrimsel nitelikteki gelişmelere karşın, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) için halen etkin olduğu kanıtlanmış bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır ve bu hastalarda medikal tedavinin ana bölümünü halen diüretikler oluşturmaktadır. KEF-KY'li hastaların büyük bir bölümü, eşlik eden endikasyonlar (hipertansiyon ve/veya iskemik kalp hastalığı) sebebi ile beta-bloker tedavisi almaktadır ve bazı çalışmalarda bu oran 75%'e kadar ulaşabilmektedir. Ancak beta-blokerlerin negatif kronotropik etkileri sebebi ile KEF-KY hastalarında fonksiyonel kapasitede azalmaya yol açabilecekleri düşünülmektedir. Bu hipotezi değerlendiren PRESERVE-HF çalışmasına kronotropik inkompetansı olan ve beta-bloker kullanan 52 KEF-KY hasta alınmıştır. Bu hastaların yarısına (n=26) beta bloker tedavi verilirken diğer koldaki hastalarda beta-bloker tedavisi durdurulmuş ve 15 gün sonra kardiyopulmoner stres testi yapılarak zirve O₂ kullanımı ve tahmin edilen zirve O₂ yüzdesindeki değişiklikler karşılaştırılmıştır. 15 günün sonunda ise, başlangıçta beta bloker kullanan hastalarda beta bloker kullanımı durdurulmuş ve diğer koldaki hastalara yeniden beta-bloker tedavi başanmıştır. Hastaların ortalama yaşı 74.5 yıldır, hastaların 31%'i kadındır ve 18 hastada (34.6%) fonksiyonel sınıf NYHA 3 ve üzeridir. Başlangıçta ger iki grupta da kronotropik index (CI) azalmış olup 0.62'nin altındadır. Beta blokerler kesilince, zirve kalp hızında ortalama 30 vuru/dakikalık bir artış kaydedilmiştir. Çalışmanın her iki evresi için de, beta-blokerlerin durdurulduğu kolda zirve O₂'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiş olup bu bulgu yaş, cinsiyet, etiyoloji veya altta yatan ritme göre değişkenlik göstermemiştir.
- Bu bulgular, KEF-KY'si olup beta bloker kullanan ve kronotropik inkompetansı olan hastalarda, bu tedavinin durdurulması ile kısa dönem takipte zirve O₂ kullanımının artabileceğini göstermektedir. Ancak bu sonuçlar yorumlanırken, çalışma bulgularının çok kısa bir süreyi kapsadığı, çalışmaya alınan hasta sayısının son derece sınırlı olduğu ve seçilmiş bir popülasyonu temsil ettiği unutulmamalıdır.

2. Effect of Dapagliflozin vs Plasebo on Symptoms and Six-Minute walk Distance in patients with Heart Failure:

- SGLT-2 inhibitörleri, son yıllarda kalp yetersizliği tedavisi algoritmasına katılan ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olan hastalarda gerek mortaliteyi ve hospitalizasyonları, gerekse de semptomları azalttığı için temel tedavilerden bir tanesi hale gelen ilaçlardır. Ancak KEF-KY olan hastalarda bu grup ilaçların semptomlara veya yürüme mesafesine olan etkisini ya da KEF-KY olan hastalarda yürüme mesafesine olan etkisini araştıran çalışma yoktur. DETERMINE çalışmaları, bir SGLT-2 inhibitörü olan dapagliflozin'in kalp yetersizliği olan hastalarda semptomlara ve yürüme mesafesine etkisini değerlendirmek için düzenlenmiş bir grup çalışmadır. Çalışmalar, azalmış ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan iki kol şeklinde düzenlenmiş ve her iki çalışmaya da NT-proBNP'de artış olan, renal fonksiyonları normal veya hafif-orta derecede azalmış ve 6 dakikalık yürüme mesafesi 100-425 m arasında değişen kronik kalp yetersizliği hastaları alınmıştır. DEF-KY grubunda şart olarak ejeksiyon fraksiyonunun 40% veya altında olması aranırken **KEF-KY grubunda ejeksiyon fraksiyonu 40% üzerindeki hastalar dâhil edilmiştir.** DEF-KY kolunda 313 hasta, KEF-KY koluna 504 hasta randomize edilmiştir ve hastalar 16 hafta boyunca takip edilmiştir. Yürüme süresi 6 dakika yürüme testi ile, semptomlar Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) ile değerlendirilmiştir. Ek olarak hastaların bir kısmında "sedanter olmayan" sürenin ölçümü için giyilebilir bir aktivite monitörü kullanılmıştır. KEF-KY grubunda ortalama yaş dapagliflozin grubunda 68 yıl, plasebo grubunda 67 yıl olup her iki grupta da hastaların çoğunluğunu erkek ve fonksiyonel sınıf 2 hastalar oluşturmaktaydı. Dapagliflozin grubunda hem ortalama KCCQ değerindeki artış hem de KCCQ ile değerlendirilen orta veya ileri derecede düzelme plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olarak görülmüş olup 6 dakika yürüme testinde dapagliflozin ile plaseboya göre anlamlı bir fark görülmemiştir. KEF-KY grubunda ortalama yaş dapagliflozin kolunda 72.0 yıl ve plasebo kolunda 71.7 yıl olup her iki grupta da hastaların çoğunluğunu erkek ve fonksiyonel sınıf 2 hastalar oluşturmaktaydı. **Her iki kolda da hastaların bir kısmını recovered ejeksiyon fraksiyonlu hastalar oluşturmaktaydı.** Bu grup hastalarda KCCQ skorundaki ve 6 dakika yürüme testi mesafesinde her iki grup arasında anlamlı bir değişiklik izlenmedi. Her iki çalışma grubunda da güvenlik ile ilgili herhangi bir beklenmeyen etki görülmemiştir.
- Özetle, bu çalışmanın DEF-KY kolundan elde edilen bulgular beklentiler ile uyumludur ancak 6 dakika yürüme testi ile ilgili bulgular dapagliflozinin etkisizliğinden ziyade daha büyük olasılıkla testin yetersizliğini işaret etmektedir. Ancak KEF-KY'deki bulgular, SGLT-2 inhibitörlerinin KEF-KY tedavisindeki yerini sorgulatacak cinstendir.

3. BAROSTIM therapy in patients with HFREF: A patients level metaanalysis of randomized trials

- HOPE4HF ve Pivotal: BeatHF çalışmaları bu metaanalize alınmıştır.
- En son klinik veriler BAROSTIM terapisinin DEF-KY hastalarında güvenli ve etkili olduğunu, aynı zamanda CRT'si olmayan hastalarda NT-proBNP seviyelerinde düşmeyi sağladığını göstermektedir.
- Bu yeni metaanaliz sınıf III semptomatik, CRT'si olan veya olmayan, tüm NT-proBNP seviyelerinde DEF-KY

hastalarının BAROSTIM terapisinden faydalanacağını göstermektedir.

- Aynı zamanda kadınlarda hem semptomlarda hem de NT-proBNP seviyelerinde anlamlı düzelmeler olduğunu göstermiştir.
- Bu metaanaliz; geniş bir kohortta BAROSTIM terapisinin etkinlik ve güvenilirliğini göstermesiyle; DEF-KY hastalarında KY semptomlarını düzelmesini sağlamada BAROSTIM'in yeni bir opsiyon olduğunu düşündürmektedir.