.

HFA 2021'de açıklanan klinik çalışmalar : Late Clinical Trials 2

Prof Dr Özlem Yıldırımtürk

Late Clinical Trials 2

1 . Improving cognitive function in patinets with heart failure- The Cognitive Training in Heart Failure Study (CogTrain-HF)

Kalp yetersizliği olan hastaların %25-75'inde bilişsel fonksiyonlarda bozulma gözlenir. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma hasta-hekim ilişkilerinde bozulma, kişisel bakımda bozulma, hastaneye yatış sıklığında ve mortalitede artışa yol açar. Tipik olarak bilişsel fonksiyonların bozulması ile beraber; amaca yönelik davranış ve düşünme (bilişsel esneklik, çalışma hafızası vb), kısa dönem hafıza, dikkat ve hareket hızında bozulma izlenir. Yapılan çalışmalarda bilişsel fonksiyonların çeşitli bilgisayarlı eğitimler ile artırılabildiği gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı bilgisayarlı eğitimler ile birincil sonlanım olan eğitimin bilişsel esneklik ve çalışma hafızası üzerinde iyileşme etkisini değerlendirmektir. Eşlik eden diğer birincil sonlanımı eğitilmiş ve eğitilmemiş bilişsel yeteneklerdeki gelişme (birleşik hafıza, yürütücü fonksiyonlar, dikkat, hareket hızı ve akıl yürütme) ile transfer etkisidir. Çalışmanın ikincil sonlanım noktası eğitimsiz bu transfer etkisinin 3 ve 6 ayda sürekliliğinin değerlendirilmesidir.

Çalışmaya NYHA II-II olan ve EF<%45 olan hastalar dâhil edilmiştir. Son 3 ay içerisinde hastaneye yatan, CRT-D implantasyonu yapılan, demans ve depresyonu olan hastalar çalışmadan dışlanmış. Hastalar 6 aylık bir süreçte 10 vizitte değerlendirilmişler. Çalışmadaki hastalar girişim grubu, sham girişim grubu ve kontrol grubu olarak üçe ayrılmışlardır. Başlangıçta hastalara 11 bilişsel test yapıldı. 6500'den fazla hasta taranmış ve 107 hasta çalışmaya randomize edilmiştir.

Hastaların bazal karakteristikleri açısından fark gözlenmemiş. Üçüncü haftada bilişsel esneklikte anlamlı (p:0.003) ve çalışma hafızasında (verbal ve vizüel) (p<0.001) anlamlı düzelme sağlanmıştır. Dördüncü haftaya da eşlik eden birincil sonlanımda transfer etkisinde birleşik skorda orta derecede iyileşme sağlanmıştır (Cohen's d:0.56 (%95 GA:0.12-0.99)) Üç ay sonunda bu etki devam etmiştir. Ancak 6 ay sonra bu etki büyük oranda kaybolmuştur.

Bu çalışma bilişsel fonksiyonların bilgisayarlı yürütme fonksiyonlarındaki eğitimler ile artırılabildiğini göstermiştir. Bu eğitimin etkisi 6 ayda sadece kısmen devam etmiştir. Bu etkinliğin başka çalışmalar ile değerlendirilmesi ve evde yapılabilecek daha basit eğitimlerle yapılabiliyor olması yanı sıra kliniğe yansımasının görülmesi olup olmayacağının değerlendirilmesi gerekmektedir.

2 . AFFIRM-HF-based multinational cost-effectiveness analysis of ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency in an acute heart failure setting

Demir eksikliği sıklığının, kronik kalp yetersizliği (KY) olan hastalarda %50'ye, akut kalp yetersizliği olan hastalarda ise %80'e kadar yükselebildiği tahmin edilmektedir. Kalp yetersizliği hastalarında eşlik eden demir eksikliği kötü fonksiyonel durum ve olumsuz sonlanım riskinde artış ile ilişkilidir.

AFFIRM-HF çalışması ferrik karboksi-maltozu (FKM) plasebo ile karşılaştıran çok merkezli ve Vifor Pharma sponsorluğunda yapılmış bir çalışmadır. Akut KY ile hastaneye yatırılan, serum ferritin düzeyi<100 ng/mL ya da TSAT<%20 ile beraber ferritin 100-299 ng/mL olan, LVEF<%50, Hb≥8 ile ≤15 g/dL olan hastalar çalışmaya dâhil edilmişlerdir. Birincil sonlanım noktası olarak 52 haftaya kadar total KY sebepli hastaneye yatışlar ve kardiyovasküler ölüm birleşimi alınmıştır. İkincil sonlanım noktaları olarak ise total KY sebepli hastaneye yatışlar, kardiyovasküler ölüm, kardiyovasküler ölüm veya KY sebepli ilk hastaneye yatış, kardiyovasküler ölüm ve kardiyovasküler sebepli hastaneye yatış birleşik sonlanımı, KY sebepli hastaneye yatış veya kardiyovasküler ölüme bağlı kaybedilen gün sayısı, bazal KCCQ-12 OSS ve CSS skorlarına göre değişiklik olarak belirlenmiştir.

Birincil sonlanımda plasebo kolunda 372 olay, FKM kolunda 293 olay meydana gelmiştir (RR:0.79, p=0.059). Total kalp yetersizliği sebepli hastaneye yatışlara bakıldığında ise; FKM ile 100 hastada 11 olayın engellendiği görülmüştür (RR:0.74, %95 GA: 0.58-0.94, p=0.013). Bazalde KCCQ skoru yaklaşık 40 civarında iken 6 haftada anlamlı artış oluğu gözlenmiştir. Hastaların yaşam boyu değerlendirildiğinde FKM tedavisinin 1000 hastada 199 daha az KY sebepli hastaneye yatış sağlayacağı düşünülmektedir. Maliyet etkinlik hesabı yapıldığında; KCM tedavisinin çeşitli ülkelerde (İngiltere, ABD, İsviçre ve İtalya) yüksek derecede etkin (maliyet hesaplarına göre yarar sağlayan) ve dominant (maliyet hesabına göre yarar sağlayan ve ek sağlık yararı sağlayan) olduğu tespit edilmiştir. Alt gruplarda maliyet etkinlik hesabı yapıldığında LVEF<%25 olan hastalarda maliyet etkin olduğu gösterilmiştir.

Ferrik karboksi-maltoz tedavisinin demir eksikliği olan KY hastalarında İngiltere ve ABD'de tasarruf sağlayan bir tedavi ve İtalya'da maliyet-etkin bir tedavi olduğu hesaplanmıştır. Maliyetlerdeki yarar öncelikle KY sebepli hastaneye yatışların azalması ile sağlanmıştır. Bu bağlamda değerlendirildiğinde; FKM tedavisi hasta sonlanımlarını azaltmak, sağlık sistemine

olan yükü azaltmak için akut KY ile başvuran hastalarda iyi tolere edilen ve etkili bir tedavi olduğu söylenebilir.

3. Vericiguat in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction : insights from the VICTORIA (VeriClguaT glObal study in subjects with HFrEF)

Vericiguat cGMP yapımını artırarak vazodilatasyon ile birlikte hemodinamide düzelme sağlarken, anti-inflamatuvar etkinlik gösterir. Fibrozis oluşumunu ve yeniden şekillenmeyi azaltır. VICTORIA çalışmasında kronik kalp yetersizliği olan ancak kötüleşen kalp yetersizliği olan hastalar dahil edilmişti. Vericiguat standart tedaviye eklendiğinde birincil sonlanım noktalarında anlamlı azalma sağladığı gösterilmişti (HR:0.90, %95 GA:0.82-0.98, p=0.02).

Bu kongrede VICTORIA-AF çalışması sunuldu. Atriyal fibrilasyonun düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda kötü sonlanım için bağımsız bir öngördürücü olduğu bilinmektedir. Kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan ilaçlar AF sıklığını azaltabilir. Ancak kılavuzlarda hastalarda AF varlığına göre farklı tedavi önerleri sunulmamaktadır. VICTORIA çalışmasında AF sıklığı %45'dir. Bu çalışmada randomizasyon öncesi var olan ya da sonradan gelişen AF olan hastalarda klinik sonlanımlar ile AF ilişkisinin değerlendirilmesi ve vericiguat tedavisinin etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar bilinen AF'si olmayanlar, aralıklı AF'si olanlar ve randomizasyon esnasında AF'si olanlar olarak 3 kategoride incelendirler. İlk iki gruptaki hastalarda randomizasyondan sonra AF gelişmesi de değerlendirildi. 5010 hastanın ritmi başlangıçta değerlendirilmişti. AF'si olmayan hastalar %53'ünü oluştururken, %20'sinde aralıklı AF vardı. Herhangi AF'si olan hastaların daha yaşlı, daha sıklıkla erkek, NYHA III-IV fonksiyonel sınıfında daha fazla olan, renal fonksiyonları kötü, geçirilmiş inme sıklığı fazla, MAGGIC skoru yüksek, daha az diyabetik ve NT-proBNP düzeyleri daha yüksek olan hastalar olduğu gözlendi. AF varlığı ile sonlanımlar arasında ciddi bir fark gözlenmemekle birlikte aralıklı AF'u olan hastalarda uyarlanmış analizde kardiyovasküler ölüm sıklığı artmıştır. Randomizasyon sonrası AF 10,8 ay gibi kısa bir sürede %9.4 oranında gözlenmiştir. Vericiguat ile plasebo grupları arasında AF gelişimi açısından anlamlı fark yoktur. Her iki grupta da randomizasyon sonrası AF gelişen hastalarda hem birincil hem de ikincil sonlanım noktaları açısından risk artışı söz konusudur. Randomizasyon sonrası AF gelişen hastalarda birincil sonlanım açısından uyarlanmış HR:2.16 (%95 GA: 1.76-2.67) olarak hesaplanmıştır.

Kalp yetersizliği hastalarında yaklaşık 10 aylık süreçte 10 hastadan birinde AF geliştiği gözlenmiştir. Vericiguat tedavisinin yararlı etkileri AF gelişiminden bağımsız olarak devam ettiği gözlenmiştir.