

ARISE-HF Çalışması

Dr. Taner Şen

Hazırlayan: Dr. Taner Şen

ARISE-HF Çalışması

Diabetik Kardiyomiyopati (DbKMP), Tip 2 Diyabet (T2D) olan insanların %18-24'ünü etkileyen bir evre B Kalp Yetmezliği (EBKY) formudur ve şu anda onaylanmış herhangi bir tedaviye sahip değildir, bununla birlikte evre C Kalp Yetmezliğine ilerleme riski yüksektir. DbKMP'de ve diğer diyabetik komplikasyonlarda temel bir altta yatan mekanizma, poliol yolunun hiperaktivasyonudur. Hiperklirik ve iskemik koşullarda, Aldoz Redüktaz (AR) etkisiyle poliol yolunun aktivasyonu, osmotik stres, hücre ölümü ve diyabetik komplikasyonlara yol açan hücrel sorbitol birikimine neden olur.

Diabetik Kardiyomiyopati ile ilgili 6 gerçek

1. Tip 2 diabetes mellitusu (DM) olan her 5 hastadan birinde DbKMP gelişiyor.
2. DbKMP kalbin pompa kabiliyetini bozan ilerleyici bir hastalıktır.
3. DbKMP gelişme riski yaşlı, uzun yıllardan beri DM'si olan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde daha yüksektir.
4. DBKMP kalp yetersizliğinin fatal formlarına ilerleyebilen ciddi bir durumdur.
5. Glukoz seviyelerini düşürmek diyabet yönetiminin önemli bir parçası olmasına karşın, DbKMP gibi diyabetin komplikasyonlarını önlemek için yeterli olmayabilir.

DbKMP tedavisinde FDA onaylı bir ilaç yoktur.

AT-001, yeni bir AR inhibitörüdür. AT-001, önceki AR inhibitörlerine kıyasla artmış özgüllük, bağlanma ve seçiciliği göstermiştir ve bu da yan hedefli etkiler ve/veya etkinlik eksikliği ile ilişkilendirilmiştir. ARISE-HF çalışması, DbKMP/EBKY'li hasta grubunda AT-001'in etkinliğini ve

güvenliğini değerlendirmek için tasarlanmış küresel bir klinik çalışmadır.

Çalışma Dizaynı

Çalışma 2 plasebo kontrollü bölümden oluşmaktadır; çalışma katılımcıları bölüm A'dan bölüm B'ye kesintisiz olarak devam etmekte ve çalışma ilacının veya plasebonun ilk dozunun uygulanmasından itibaren orijinal tedavi devam etmektedir.

Bölüm A, AT-001'in birincil son nokta, temel ikincil son noktalar ve güvenlik değerlendirmeleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için taramadan 27. Ay ziyaretine (randomizasyondan sonraki 27 ila 30 ay arasında gerçekleşebilir) kadar devam eder.

Bölüm B, AT-001'in güvenlik değerlendirmeleri ile birlikte ek ikincil ve araştırma son noktaları üzerindeki etkisini değerlendirmek için Bölüm A'nın tamamlanmasından sonra çalışmanın kapanışına veya tedavi sonrası takip ziyaretine (hangisi daha sonra gerçekleşirse) kadar ≥ 12 aylık bir uzatma sürecidir.

Çalışma metodolojisi

ARISE-HF çalışması, DbKMP'li hastalarda kardiyak fonksiyonel kapasitedeki azalmayı iyileştirmek veya önlemek için plaseboya karşı iki doz yeni aldoz redüktaz inhibitörünün (AT-001) güvenliğini ve etkinliğini değerlendiren küresel bir faz 3 randomize çalışmadır. DbKMP, yüksek kardiyak biyobelirteçler ve/veya kardiyak yapısal/fonksiyonel anormalliklerin varlığı ile birlikte, kardiyopulmoner egzersiz testinde (KPET) öngörülen normalin %75'inin altında tepe VO₂ alımı olarak tanımlanan bozulmuş kardiyak fonksiyonel kapasite ile tanımlandı.

Araştırmada, 18 Eylül 2019'dan 31 Ekim 2022'ye kadar 62 merkez hastaları tarandı ve Evre B kalp yetmezliği (KY) olan ve egzersiz kapasitesi 1:1:1 azalmış 691 katılımcıyı günde iki doz plasebo, düşük doz AT-001 (1.000 mg) veya yüksek doz AT-001 (1.500 mg) almak üzere randomize edildi.

Dahil edilme kriterleri

1. Tip 2 DM
2. Yaş ≤ 60 yaş

veya ≥ 40 - <60 yaş ilave 1 risk faktörü: kontrolsüz diyabet (HbA1c $>7.5\%$), uzun diyabet süresi (≥ 10 yıl), artmış HsTnT (>15 pg/ml (E) ve >10 pg/ml (K)), obezite (VKİ >30 kg/m²), renal bozukluk (eGFR <60 ml/dk/1.73 m²), önceki diyabetik nöroopati veya retinopati tanısı

Ve

3. NT-proBNP>125.pg/ml(≥ 100 pg/ml eğer >30kg/m²)
4. Ekokardiyografik olarak

1. SVEF \geq %45 ve aşağıdakilerden en az ikisi
2. Global uzunlamasına gerilim (GLS) bozulması
3. Sol ventrikül hipertrofisi(SVH)
4. Sol atriyal genileme (SAG)
5. Diyastolik disfonksiyon (DD)
6. Artmış sağ ventrikül basıncı (SğVB)

5.Kardiyopulmoner egzersiz testi (KPET) ile gösterilmiş

1. Zirve oksijen alımı (Vo₂) <%75
2. Respiratuvar değişim oranı (RDO) \geq 1.05

HsTnT; yüksek duyarlıklı troponin, HbA1c: Hemogloblin A1c, E; erkek, K; kadın: SVEF; sol ventrikül enjeksiyon fraksiyonu:

Dışlama Kriterleri

1. Daha önce tanı konmuş semptomatik kalp yetersizliği tanısı
2. AKS, PKG, KABG, KAH öykü
3. Ciddi kapak hastalığı veya klinik olarak önemli aritmi
4. Konjenital, infektif, toksik (örn. Kemoterapi),postpsrtu, infiltratif ve hipertrofik kardiyomiyopati
5. VKİ > 40kg/ m²
6. Kıvrım diüretik kullanımı
7. Hemogloblin<10g/dl
8. ALT, AST veya total bilirubin (Gilbert hariç)>1.5 X ULN artış
9. eGFR<45ml/dk/1.73 m²
10. iAKR>300mg/g
11. SKB > 140mmHg veya DKB \geq 90 mmHg

AKS; akut koroner sendrom, PKG; perkütan koroner girişim, KABG; koroner arter bypass greftleme, KAH; koroner arter hastalığı, VKİ; vücut kitle indeksi, ALT; alanin transaminaz, AST; Aspartat transaminaz, GFR; glomeruler filtrasyon hızı, iAKR; idrar albumin kreatinin oranı, SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı

Birincil son noktalar sonlanımlar: Kardiyopulmoner egzersiz testi

15. Ayda ve 27. Ayda KPET

İlaç ve kontrol grubu arasında pikVO₂ farkı 1.2ml/kg/dk \pm SD

İkincil son noktalar

-Semptomatik kalp yetersizliğine ilerleme

- o KV ölüm
- o KY nedeniyle hastaneye yatış
- o Acil KY viziti
- o Yeni KY tanısı(kıvrım diüretik başlamayı gerektiren)

-NT-proBNP değerlerinde değişiklik

- Modifiye Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)(mKCCQ) skorunda değişiklik
- Klinik olarak zirve VO₂ ciddi azalma gösteren hasta yüzdesi (örf >%6)
- 27. Ayda bazal göre GLS, SVH, SAG, E/E' ve SğVSB değerlerinde değişiklik
- DbKMP de kötüleşme yaşayan hasta yüzdesi
 - o NTproBNP de önemli artış (%20) veya
 - o mKCCQ skorunda önemli azalma (en az 5 puan)

KV; kardiyovasküler, KY; kalp yetersizliği,

Bulgular

DbKMP'li 691 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %50'si kadındı ve ortalama yaş 67,5 idi. Kaydedilen hastaların diyabet süresi 14 yıldır ve başlangıçta çok iyi glisemik kontrol vardı (HbA1c %6,99). Katılımcıların yaş ortalaması 67,5 olup %50,4'ü kadın, %82,5'i beyazdı. Ortalama vücut kitle indeksi 30,6 kg/m², diyabet süresi 14,5 yıldır, başlangıç HbA1c %6,98'di ve %76'sında hipertansiyon vardı; çalışma kollarında yaklaşık %38'i bir SGLT2 inhibitörü veya GLP-1RA alıyordu.

Medyan NT-proBNP 71 ng/L ve hs-cTnT 9 ng/L idi. Kayıt sırasında değerlendirilen ekokardiyografik anormallikler arasında en sık görülenler anormal global uzunlamasına gerilim ve bozulmuş diyastolik gevşeme idi. Günlük fiziksel aktivitede önemli bir azalma gözlemlendi (ortalama PASE skoru 154,3 \pm 89,6). Kayıt sırasında kardiyak fonksiyonel kapasitede anlamlı bozulma mevcuttu.. Zirve VO_{2c} 15,7 \pm 3,8 ml/kg/dak idi.

Sonuçlar

Başlangıçtaki zirve VO₂, tedavi kollarında ortalama 15,7 mL/kg/dakika idi. 15. ayda zirve VO₂'deki orantılı değişimin birincil son noktası, plasebo grubunda -0,34 mL/kg/dakika (p=0,005) ile karşılaştırıldığında yüksek doz grubunda -0,03 mL/kg/dakika (p=0,21) idi. Plasebo ve yüksek doz AT-001 arasındaki LS-ortalama değişim farkının birincil son noktası 0,30 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,19).

SGLT2 inhibitörü veya GLP-1RA almayan hastaları inceleyen önceden belirlenmiş bir alt grup analizi, 15 ayda zirve VO₂'nin 0,54 mL/kg/dakika azaldığını, zirve VO₂'de ise 0,08 mL/kg/dakikalık bir iyileşme olduğunu buldu. Yüksek doz AT-001 (LS-ortalama fark, 0,62; p=0,04; etkileşim p değeri=0,10).

Sonuçlar ayrıca düşük doz AT-001 grubu ile plasebo grubu arasında zirve VO₂'nin ikincil son noktasında benzer bir düşüş (-0,29 mL/kg/dakika) olduğunu gösterdi (fark için p=0,84). Genel olarak, plasebo grubunun %41,8'inde ve yüksek doz AT-001 grubunun %36,2'sinde zirve VO₂'de \geq %6'lık bir düşüş gözlemlendi (odds oranı [OR], 0,80; p=0,29); SGLT2 inhibitörü veya GLP-1RA almayan hastalar arasında fark sırasıyla %46,0 ve %32,7 idi (OR, 0,56; p=0,04). NT-proBNP ile ilgili olarak gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

ARISE-HF çalışmasının yorumları

Birincil son noktalar istatistiksel anlamlılığın altında kalsa da, bu sonuçlarda AT-001'in diyabetik kardiyomiyopati üzerindeki etkilerini daha fazla değerlendirmeye yönelik heyecanı artıran cesaret verici sinyaller var. Bu sonuçlar aynı zamanda diyabetli hastalarda KY riskinin daha erken tanınmasına ve durum açıkça KY ilerlemeden önce tedavinin başlatılmasına odaklanmaya devam etmenin önemine de işaret ediyor.

Januzzi ve arkadaşları, başlangıçta SGLT2 inhibitörü veya GLP-1RA almayan hastalarda (çalışma popülasyonununun %62'si), AT-001 tedavisinin 15 ayda daha iyi egzersiz kapasitesi ile ilişkili olduğunu yazdı (alt grup analizi). Bu bulgunun araştırma amaçlı olmasına rağmen böyle bir bulgunun dikkate değer olduğunu ve AT-001'in DbKMP'li belirli hastalarda ilgili sonuç ölçümü üzerinde bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, Kronik DM hastalarında KY riskinin azaltılmasının aciliyeti göz önüne alındığında, AT-001'in HF riskini azaltmadaki potansiyel rolü konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Referanslar

1. Januzzi, J. L., Del Prato, S., Rosenstock, J., Butler, J., Ezekowitz, J., Ibrahim, N. E., Lam, C. S. P., Marwick, T., Wilson Tang, W. H., Liu, Y., Mohebi, R., Urbinati, A., Zannad, F., & Perfetti, R. (2024). Characterizing diabetic cardiomyopathy: baseline results from the ARISE-HF trial. *Cardiovascular diabetology*, 23(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s12933-024-02135-z>
2. Januzzi, J. L., Jr, Butler, J., Del Prato, S., Ezekowitz, J. A., Ibrahim, N. E., Lam, C. S. P., Lewis, G. D., Marwick, T. H., Rosenstock, J., Tang, W. H. W., Zannad, F., Lawson, F., Perfetti, R., & Urbinati, A. (2023). Rationale and design of the Aldose Reductase Inhibition for Stabilization of Exercise Capacity in Heart Failure Trial (ARISE-HF) in patients with high-risk diabetic cardiomyopathy. *American heart journal*, 256, 25–36.
3. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2024/04/02/17/02/mon-830am-arise-hf-acc-2024>.
4. https://www.appliedtherapeutics.com/wp-content/uploads/2019/12/CVCT_2019_Poster_Final.pdf