.

Uzun Süreli Finerenon Tedavisi Sonrasında İlaç Kesiminin Etkileri: FINEARTS-HF Çalışması Sonrası Körlenmiş Takip Aşaması

Blinded Drug Withdrawal of Finerenone after Long-Term Treatment in the FINEARTS-HF Trial

Dr. Anıl Şahin

Uzun Süreli Finerenon Tedavisi Sonrasında İlaç Kesiminin Etkileri: FINEARTS-HF Çalışması Sonrası Körlenmiş Takip Aşaması
Blinded Drug Withdrawal of Finerenone after Long-Term Treatment in the FINEARTS-HF Trial
Dr. Anıl Şahin

Kalp yetersizliği (KY) kılavuzları, hastalığın seyri boyunca olumsuz sonlanımları önlemek amacıyla KY tedavisinin süresiz olarak sürdürülmesini önermektedir. Her ne kadar klinik pratikte birçok nedenle KY tedavilerine ara vermek veya sonlandırmak gerekse de bu durumun sonlanımlar ile olan ilişkisini gösterecek çalışmalar sınırlıdır. Bu bilgi eksikliğini gidermek için, FINEARTS-HF (FINerenone trial to investigate Efficacy and sAfety superioR to placebo in paTientS with Heart Failure) çalışması kapsamına körlenmiş bir ilaç bırakma fazı dahil edilmiştir.

FINEARTS-HF, NYHA sınıf II–IV semptomları olan, EF ≥ %40, yapısal kalp hastalığı kanıtı ve yüksek NT-proBNP düzeyleri bulunan hafif azalmış (HEF-KY) veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu (KEF-KY) 6001 hastayı içeren, çift kör, plasebo kontrollü, faz 3 bir randomize kontrollü çalışmadır. Hastalar, eGFR düzeyine göre ayarlanmış finerenon (maksimum 20 veya 40 mg/gün) veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Medyan takip süresi 2,6 yıldır. FINEARTS-HF çalışmasının sonucunda EF ≥ %40 olan hastalarda, Finerenon kullanan hasta grubunda kötüleşen kalp yetersizliği olayları ve kardiyovasküler nedenlerden kaynaklanan ölümlerin toplam birleşik oranı plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur.

Çift kör tedavi süresi sonunda takibe devam eden 3742 hasta için çalışmada kullanılan plasebo veya Finerenone tedavisi sonlandırılmış ve 30 günlük bir izlem süreci başlatılmıştır. Bu süreçte hastalar önceki tedavi gruplarına kör kalmaya devam etmiş ve 30±5 gün sonunda advers olaylar değerlendirilmiştir. Körlenmiş ilaç kesilme fazındaki temel güvenlik sonlanımı, ciddi kardiyovasküler advers olaylar veya ölüme yol açan herhangi bir advers olay olarak tanımlanmıştır.

Ana Bulgular:

İlaç kesilme fazına katılan hastaların başlangıç özellikleri Finerenon (n=1890) ve plasebo (n=1852) grupları arasında benzerdi.

	Finerenone (n=1890)	**Plasebo (n=1852)**
Yaş (yıl)	71±10	71±10
Kadın Cinsiyet	%45	%45
BMI (kg/m2)	30±6	30±6
Sistolik KB (mm Hg)	130±15	130±15
Potasyum (mmol/L)	4.4±0.5	4.4±0.5
eGFR (mL/min/1.73 m2)	65±19	65±20
NT-proBNP (pg/mL)	913 (415-1682)	856 (380-1634)
LVEF (%)	53±8	53±8
Diyabet	%39	%38

Atriyal Fibrilasyon	%38	%36
KY nedenli hospitalizasyon öyküsü	%59	%57
Loop diüretik	%86	%85
B-Bloker	%85	%87
ARNI	%9	%8
SGLT-2i	%13	%15

Plasebo grubunda ilaç kesilme öncesi ve sonrası dönemlerde sonlanımı açısından anlamlı bir fark izlenmedi (HR: 1.20; %95 CI: 0.60–2.41).
Ancak finerenon grubunda, ilaç kesilme sonrası bu risk anlamlı olarak arttı (HR: 2.80; %95 CI: 1.44–5.45; zaman-tedavi etkileşimi için P=0.006).

İlaç kesilme öncesinde Finerenon, plaseboya kıyasla kardiyovasküler olay riskini azaltmaya devam ediyordu (HR: 0.65; %95 CI: 0.41–1.05). Ancak ilaç kesilme fazında Finerenon grubunda olay riski, plasebo grubuna göre daha yüksekti (HR: 1.85; %95 CI: 1.03–3.34; P=0.006).

Sonuç:
FINEARTS-HF çalışmasının ilaç kesilme analizine göre, LVEF ≥ %40 olan hastalarda tedavi kısa süreli olarak kesildiğinde Finerenon tedavisinden elde edilen fayda azalmaktadır ve ciddi advers olay riski plasebo grubuna kıyasla anlamlı şekilde artmaktadır. Bu veriler, kardiyovasküler risk azaltımında uzun vadeli kazanımları en üst düzeye çıkarmak için kalp yetersizliği tedavisinin sürdürülmesi gerekliliğini vurgulayan mevcut kılavuzları desteklemektedir.

Yorum:
Finearts -HF çalışması LVEF %40 ve üzeri olan hasta grubunda Finerenon'un hard-endpointler üzerindeki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmanın sonucunda bu hasta grubunda Finerenon'un özellikle kötüleşen KY nedenli hospitalizasyonu önlemede plaseboya üstünlüğü kanıtlanmıştır. Araştırıcılar çalışma bittikten sonra takibe devam etmeyi kabul eden hastalarda ilacı kesip 30 günlük takip aşamasını planlamışlardır. 'Blinded Withdrawal Trial' denilen bu çalışma tipi son yıllarda başta EMPEROR çalışması olmak üzere birçok büyük randomize kontrollü çalışma sonrasında karşımıza çıkmaktadır. İlacın kesilip takibe devam edildiği bu süreçte çalışma gruplarının körlüğünün bozulmaması önemli bir noktadır. Ayrıca çalışmaya devam kararı hastaların kabul etme durumuna bağlı olduğu için çalışma gruplarının benzerliği de bozulabilir. Ancak bu çalışmanın ilacı kesme döneminde de her iki grup bazal demografik özellikler açısından benzer görünmektedir. Bu çalışmada 30 günün sonunda Finerenon kesilen grupta sonlanımların başlangıca göre ve hatta plaseboya göre bile daha fazla oranda olması önemli bir noktadır. Bu durum KY tedavisinin uzun soluklu olması ve mümkün olan her hastada kesintisiz olması gerektiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca tedavinin kesilmesi sonrası 'rebound etki'ye benzer bir etkinin görülmesi de dikkat çekicidir.