.

FAIR-HF2 (DZHK05) Çalışması
Transferrin Satürasyonuna Göre Stratifiye Edilmiş Kalp Yetersizliği ve Demir Eksikliği Olan Hastalarda Ferrik Karboksimaltozun Etkinliği
Efficacy of Ferric Carboxymaltose in Heart Failure and Iron Deficiency Stratified By Transferrin Saturation

Dr. Çağatay Tunca

FAIR-HF2 (DZHK05) Çalışması

Transferrin Satürasyonuna Göre Stratifiye Edilmiş Kalp Yetersizliği ve Demir Eksikliği Olan Hastalarda Ferrik Karboksimaltozun Etkinliği

Efficacy of Ferric Carboxymaltose in Heart Failure and Iron Deficiency Stratified By Transferrin Saturation

Dr. Çağatay Tunca

Giriş:
Kalp yetersizliği (KY), dünya genelinde artan prevalansı ve yüksek morbidite-mortalite oranları ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Demir eksikliği, KY hastalarının yaklaşık %40-50'sinde görülmekte olup, hem sistolik hem de diyastolik KY alt tiplerinde bağımsız bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir. Demir eksikliği, semptom şiddeti, fonksiyonel kapasite azalması, egzersiz intoleransı ve yaşam kalitesinde düşüş ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle demir eksikliğinin tespiti ve uygun şekilde tedavisi, KY yönetiminde giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Mevcut kılavuzlar, özellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düşük (HFrEF) hastalarda intravenöz ferrik karboksimaltoz (FCM) tedavisinin önerilmesini destekleyen çeşitli randomize çalışmalara dayanmaktadır. Ancak kardiyovasküler ölüm ve hastaneye yatış gibi "sert sonlanımlar" üzerine etkisi hâlâ tartışmalı olup, bu konuda yüksek kaliteli ve uzun dönemli verilere ihtiyaç vardır. Ayrıca demir eksikliğini tanımlamak için kullanılan kriterlerin (özellikle TSAT düzeyi) klinik öngörü gücü ve tedaviye yanıtla ilişkisi netleşmemiştir. FAIR-HF2 çalışması, bu sorulara yanıt vermek amacıyla tasarlanmış büyük, prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmada, intravenöz FCM tedavisinin kardiyovasküler sonlanımlar üzerindeki etkisi değerlendirilmiş; özellikle transferrin satürasyonu <%20 olan alt gruptaki hastalarda tedavi yanıtı ayrıca analiz edilmiştir. Bu yönüyle FAIR-HF2, hem tedavi etkinliği hem de hasta seçimi açısından önemli bilgiler sunmayı amaçlamaktadır.

Amaç:
Sistolik kalp yetersizliği (EF ≤ %45) ve demir eksikliği olan hastalarda intravenöz ferrik karboksimaltozun, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış gibi klinik sonlanımlar üzerindeki etkisini değerlendirmek ve bu etkinliği TSAT düzeyine göre alt grup analizleriyle incelemek.

Yöntem:
FAIR-HF2 çalışması, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III klinik araştırmadır. Çalışmaya sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ≤ %45 olan, semptomatik sistolik KY bulunan ve demir eksikliği tanısı konan toplam 1.105 hasta dahil edilmiştir. Demir eksikliği, serum ferritinin <100 µg/L veya ferritin 100–299 µg/L olup transferrin satürasyonunun (TSAT) <%20 olması şeklinde tanımlanmıştır. Hemoglobin aralığı 9.5–14.0 g/dL olan hastalar kabul edilmiştir.

Hastalar, 1:1 oranında intravenöz ferrik karboksimaltoz (FCM) veya plasebo grubuna randomize edilmiştir. FCM grubu, düzeltici tedavi olarak başlangıçta 2000 mg'a kadar (2x1000 mg) ferrik karboksimaltoz almış, ardından her 4 ayda bir 500 mg idame dozu ile tedaviye devam edilmiştir. Ortalama takip süresi 21.3 ay (minimum 8 ay, maksimum 30 ay) olarak gerçekleşmiştir.

Primer sonlanım noktaları şunlardır:

1. Kardiyovasküler ölüm veya ilk kalp yetersizliği hastaneye yatışı (time-to-first event).
2. Yineleyen KY nedeniyle hastaneye yatışlar (recurrent events).
3. TSAT <%20 olan hastalarda kardiyovasküler ölüm veya ilk hastaneye yatış.

Sekonder sonlanım noktaları arasında; NYHA fonksiyonel sınıfında değişim, yaşam kalitesi (EQ-5D), hasta tarafından bildirilen genel sağlık durumu (PGA), 6 dakika yürüme testi (6MWT) ve laboratuvar demir parametrelerinde (TSAT ve ferritin) değişim yer almaktadır.

Bulgular:
Toplam 1.105 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, 558'i FCM grubuna, 547'si ise plasebo grubuna randomize edilmiştir. Gruplar başlangıç özellikleri açısından benzerdi. Tüm çalışma popülasyonunda FCM tedavisi, kardiyovasküler ölüm veya ilk

kalp yetersizliği hastaneye yatışı birleşik sonlanımını anlamlı düzeyde azaltmıştır. Bu sonlanımda yaklaşık %21'lik göreli risk azalımı elde edilmiştir. Yineleyen kalp yetersizliği hastaneye yatış oranı FCM grubunda daha düşük olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. TSAT <%20 olan alt grupta FCM tedavisi, kardiyovasküler ölüm veya ilk hastane yatışını azaltma eğilimi göstermiştir; bu fark istatistiksel anlamlılık sınırında kalmış, ancak klinik olarak dikkat çekici bulunmuştur.

Sekonder sonlanım noktalarında, FCM tedavisi ile yaşam kalitesinde (EQ-5D) ve hasta tarafından bildirilen genel sağlık durumunda (PGA) anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır. Fonksiyonel kapasiteyi değerlendiren 6 dakika yürüme testinde özellikle TSAT <%20 olan grupta anlamlı iyileşme eğilimi gözlenmiştir. Ayrıca demir parametreleri incelendiğinde, hem TSAT hem de ferritin düzeylerinde FCM tedavisi ile anlamlı ve sürekli artışlar elde edilmiştir. Bu bulgular, intravenöz demir tedavisinin biyokimyasal hedeflere ulaşmada etkili olduğunu ve özellikle demir eksikliği belirgin olan hasta alt gruplarında klinik yarar sağlama potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Çalışma genelinde tedavinin güvenli ve tolere edilebilir olduğu izlenimi verilmiştir.

Sonuç ve Yorumlar

FAIR-HF2 çalışması, semptomatik sistolik kalp yetersizliği ve demir eksikliği bulunan hastalarda intravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisinin, kardiyovasküler ölüm ve kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış oranlarını azaltma potansiyelini ortaya koymuştur. Her ne kadar tüm primer sonlanımlar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da, özellikle TSAT <%20 alt grubunda klinik faydaya işaret eden eğilimler dikkate değerdir. Ayrıca tedavinin, yaşam kalitesi, fiziksel performans ve demir parametreleri üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir. FAIR-HF2 sonuçları, önceki büyük çalışmalardan (AFFIRM-AHF, IRONMAN, CONFIRM-HF) elde edilen bulgularla tutarlılık göstermektedir. Meta-analiz sonuçları da intravenöz demir tedavisinin tekrarlayan hastaneye yatışlar ve kardiyovasküler mortaliteyi azaltabileceğini desteklemektedir. Bu çalışma aynı zamanda TSAT <%20 eşiğinin demir eksikliğini tanımlamada ve hasta seçiminde kullanılabilirliğini güçlendirmektedir. Ancak özellikle kadın hastalarda elde edilen sonuçların daha ayrıntılı analizlere ihtiyaç duyduğu ve uzun dönemli tedavi stratejilerinin netleştirilmesi gerektiği de vurgulanmaktadır. FAIR-HF2, intravenöz demir tedavisinin klinik pratiğe entegrasyonunu destekleyen güçlü ve güncel bir kanıt sağlamaktadır.