.

GLADIATOR - HFpEF Çalışması: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Geranylgeranylasetone'un Diyastolik ve Mikrovasküler Fonksiyonlara Etkileri
GLADIATOR - HFpEF: Effects of Geranylgeranylasetone on Diastolic and Microvascular Function in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Dr. Anıl Şahin

GLADIATOR - HFpEF Çalışması: Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliği Hastalarında Geranylgeranylasetone'un Diyastolik ve Mikrovasküler Fonksiyonlara Etkileri

GLADIATOR - HFpEF: Effects of Geranylgeranylasetone on Diastolic and Microvascular Function in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

Dr. Anıl Şahin

Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) insidansı giderek artmasına rağmen, etkin tedavi seçenekleri halen sınırlıdır. Geranylgeranylasetone (GGA), bir anti-ülser ajanı olup hayvan modellerinde, ısı şok proteinlerinin (HSP B1 ve B5) ekspresyonunu artırarak diyastolik fonksiyonları ve sarkomer elastikiyetini olumlu etkilediği gösterilmiştir.
Olumlu güvenlik profili ve ön klinik veriler ışığında, GGA'nın etkinliğini değerlendirmek amacıyla bir faz 2 proof-of-concept çalışması olarak GLADIATOR-HFpEF çalışması planlanmıştır.

Yöntemler:
GLADIATOR, araştırıcı inisiyatifinde yürütülen, faz 2, çok merkezli, çift kör, çapraz geçişli, randomize kontrollü bir çalışmadır.
Çalışmaya ≥50 yaşındaki 43 KEF-KY hastası alınmış ve GGA veya plasebo gruplarına kendi aralarında çapraz geçişli olarak takip edilmişlerdir, takibi 39 hasta tamamlayabilmiştir. GGA ve plasebo şeklinde planlanan iki tedavi kolundan her birinin tedavi periyodu 3 ay sürmüş, iki tedavi periyodu arasında 6 haftalık bir yıkama (wash-out) süreci uygulanmıştır.
Birincil sonlanım noktaları, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu gösteren E/e' oranı ve endotelyal fonksiyonu gösteren reaktif hiperemi indeksi (RHI) olarak belirlenmiştir.

Ana Bulgular:
Tedavi sonunda E/e' oranı ve RHI değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır:
E/e' oranı: GGA vs. Plasebo: 8.31 vs. 8.07 (P=0.46)
RHI: GGA vs. Plasebo: 2.31 vs. 2.15 (P=0.92)
Hayat kalitesi anket skorlarında değişim, renal fonksiyonlar, NYHA sınıfı, 6 dakika yürüme mesafesi, NT-proBNP seviyeleri gibi ikincil etkinlik ölçütleri açısından da tedavi kolları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. GGA, daha önceki verilerle uyumlu şekilde, genel olarak iyi tolere edilmiştir ve acil servis başvurusu, KY nedenli hospitalizasyon veya ölüm gibi ciddi advers olaylar açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Sonuç:
GLADIATOR-HFpEF faz 2 çalışmasına göre, GGA'nın KEF-KY hastalarında diyastolik fonksiyon veya endotel fonksiyonu üzerinde anlamlı bir iyileştirici etkisi gösterilememiştir. Bu proof of concept çalışmasında, GGA'nın hastalık sonuçlarını değiştirmediği ve tedaviye dair anlamlı bir klinik fayda sağlamadığı sonucuna varılmıştır.

Yorum:
GLADIATOR – HFpEF çalışması sonucunda KEF-KY hastalarında geranylgeranylasetone'un diyastolik ve mikrovasküler fonksiyonlar üzerinde nötral etkileri olduğu görülmüştür.
Bu sonuçlara hasta seçiminin, tedavi şeklinin ve sonlanımların seçiminin etkisi olmuş olabilir. Araştırıcılar her ne kadar KEF-KY tanısını bir dahil etme kriteri olarak belirlemiş olsalar da özellikle çalışmaya alınan hastaların ortalama NT-proBNP düzeyleri güncel KEF-KY çalışmalarında alınan cut-off değerlerine kıyasla düşük seviyelerdedir. Öte yandan ısı şok proteinlerinin kardiyak fonksiyonlara nasıl ve ne denli etkili olduğu hala net olarak çözümlenebilmiş bir konu değildir. Bu etkinin sonuçlarını anlamak için, araştırıcılar E/e' değerlendirmeyi amaçlasalar da bu da standardize edilmiş bir değerlendirme şekli değildir. Ayrıca çalışmaya ön klinik veri olarak sunulan hayvan modelleri obez ratlar olup tam bir deneysel KY modelini temsil etmemektedir. 39 hastalık görece küçük bir popülasyonda yapılan bu çalışma sonucunda KEF-KY hastalarında GGA kullanımı, ek bir kardiyak klinik fayda ile ilişkilendirilememiştir.