.

H-HeFT: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Hidralazin–İzosorbid Dinitrat Tedavisi

Dr. Gözde Cansu Yılmaz

H-HeFT: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Hidralazin–İzosorbid Dinitrat Tedavisi

Hydralazine–Isosorbide Dinitrate in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: The H-HeFT Randomized Trial

Dr. Gözde Cansu Yılmaz

Giriş
Hidralazin–izosorbid dinitrat (H-ISDN) kombinasyonunun kalp yetersizliği tedavisindeki yeri uzun süredir bilinmektedir. V-HeFT çalışmaları vazodilatör tedavinin kalp yetersizliğindeki etkisini araştırmış; 2004 yılında yayımlanan A-HeFT çalışmasında ise semptomatik DEF-KY'li siyahi hastalarda standart tedaviye H-ISDN eklenmesinin mortaliteyi anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir.

Ancak A-HeFT'in üzerinden geçen yaklaşık yirmi yılda DEF-KY tedavisi önemli ölçüde değişmiş; ARNI/ACEİ/ARB, beta-bloker, mineralokortikoid reseptör antagonisti (MRA) ve SGLT2 inhibitörlerinden oluşan güncel kılavuz temelli medikal tedavi (GDMT) standart hale gelmiştir. H-ISDN'nin bu modern tedavi arka planında ve daha geniş bir DEF-KY popülasyonunda sağladığı ek klinik yarar ise net değildir.
H-HeFT çalışması, H-ISDN kombinasyonunun güncel kılavuz temelli tedavi alan kronik Def-KY hastalarında ölüm ve kötüleşen kalp yetersizliği olaylarını azaltıp azaltmadığını değerlendirmek amacıyla tasarlanmıştır.

Çalışma Dizaynı
H-HeFT; DANHEART programının bir parçası olarak Danimarka'daki 23 merkezde yürütülen, araştırmacı başlatımlı, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır.

Çalışmaya kronik semptomatik kalp yetersizliği bulunan, maksimal tolere edilen kılavuz temelli medikal tedaviyi almakta olan LVEF ≤%40, NYHA sınıf II–IV, sistolik kan basıncı ≥100 mmHg ve NT-proBNP ≥350 pg/mL olan hastalar dahil edilmiştir. Endikasyonu bulunan hastalarda ICD ve/veya CRT tedavisinin uygulanmış olması beklenmiştir.

Toplam 592 hasta H-ISDN veya plasebo grubuna 1:1 oranında randomize edilmiştir. H-ISDN grubunda tedavi hidralazin 37,5 mg + izosorbid dinitrat 20 mg günde iki kez dozunda başlanmış; tolere edilebildiği ölçüde hidralazin 75 mg + izosorbid dinitrat 40 mg günde üç kez hedef doza titre edilmiştir.

Primer sonlanım noktası; tüm nedenlere bağlı ölüm, kötüleşen kalp yetersizliği, kalp yetersizliği nedeniyle intravenöz tedavi veya metolazon gerektiren acil ayaktan başvuru, kalp transplantasyonu veya sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implantasyonundan oluşan kompozit bir sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.
Sekonder sonlanım noktaları arasında primer sonlanım noktasının ilk ve tekrarlayan olayları, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kötüleşen kalp yetersizliği olayları yer almıştır.

Çalışma başlangıçta yaklaşık 1.300 hastanın dahil edilmesi ve 391 primer olayın gerçekleşmesi hedefiyle planlanmıştır. Ancak hasta alım hızının ve olay oranlarının beklenenden düşük seyretmesi nedeniyle hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşılamamış, çalışma 592 hasta ile tamamlanmıştır.

Bulgular
Mart 2018 ile Eylül 2025 arasında toplam 592 hasta çalışmaya dahil edilmiş; 294 hasta H-ISDN, 298 hasta plasebo grubuna randomize edilmiştir.
İki grubun bazal özellikleri genel olarak benzerdi. Medyan yaş H-ISDN grubunda 69, plasebo grubunda 72 yıl; medyan LVEF her iki grupta da yaklaşık %35 idi. Hastaların büyük çoğunluğu beta-bloker kullanmakta olup ARNI, MRA ve SGLT2 inhibitörü kullanım oranları da güncel DEF-KY tedavi pratiğini yansıtır düzeydeydi.

Tablo 1. Hastaların seçilmiş bazal özellikleri

Özellik	H-ISDN (n=294)	Plasebo (n=298)
Yaş, medyan (IQR), yıl	69 (62–75)	72 (66–76)

Erkek cinsiyet	%81	%86
İskemik kardiyomiyopati	%52	%56
Atriyal fibrilasyon	%18	%22
LVEF, medyan	%35	%35
Beta-bloker kullanımı	%96	%96
ARNI kullanımı	%43	%41
MRA kullanımı	%74	%65
SGLT2 inhibitörü kullanımı	%41	%40

Primer kompozit sonlanım noktası, H-ISDN grubunda 100 hasta-yılı başına 8,6 olay, plasebo grubunda ise 9,3 olay olarak gerçekleşmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (HR: 0,90; %95 GA: 0,67–1,21). İlk ve tekrarlayan olaylar birlikte değerlendirildiğinde de anlamlı fark izlenmemiştir (oran: 0,89; %95 GA: 0,66–1,21).

Tüm nedenlere bağlı ölüm, H-ISDN grubunda hastaların %19,4'ünde, plasebo grubunda ise %24,2'sinde görülmüştür. H-ISDN lehine sayısal bir azalma izlenmesine rağmen bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (HR: 0,72; %95 GA: 0,51–1,02). Ölümcül olmayan kalp yetersizliği olayları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (HR: 1,00; %95 GA: 0,67–1,51).

Tablo 2. Primer ve seçilmiş sekonder sonlanım noktaları

Sonlanım noktası	**H-ISDN**	**Plasebo**	**Etki**
Primer kompozit sonlanım	8,6/100 hasta-yılı	9,3/100 hasta-yılı	HR: 0,90 (%95 GA: 0,67–1,21)
İlk ve tekrarlayan olaylar	9,3/100 hasta-yılı	10,9/100 hasta-yılı	Oran: 0,89 (%95 GA: 0,66–1,21)
Tüm nedenlere bağlı ölüm	%19,4	%24,2	HR: 0,72 (%95 GA: 0,51–1,02)
Ölümcül olmayan KY olayları	—	—	HR: 1,00 (%95 GA: 0,67–1,51)
6. ayda tedaviyi bırakma	%57	%28	—

Alt grup analizleri
Yaş, cinsiyet, kalp yetersizliği etiyolojisi, LVEF, eGFR, NT-proBNP, kalp hızı, sistolik kan basıncı, SGLT2 inhibitörü kullanımı, tip 2 diyabet ve vücut kitle indeksine göre yapılan alt grup analizlerinde tedavi etkisi açısından anlamlı bir etkileşim saptanmamıştır. Bu nedenle H-ISDN'den belirgin olarak daha fazla yarar gören özel bir hasta grubu tanımlanamamıştır.

Tedavi tolerabilitesi
Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri, aktif tedavi grubundaki yüksek tedavi bırakma oranıdır. Altıncı ayda H-ISDN grubundaki hastaların %57'si çalışma ilacını bırakmışken, bu oran plasebo grubunda %28 olarak bulunmuştur.

H-ISDN grubunda tedavi kesilmesinin en sık nedenleri hipotansiyon ve baş ağrısı olmuştur. Hipotansiyon nedeniyle tedavi bırakılması H-ISDN grubunda 89 hastada, plasebo grubunda 26 hastada; baş ağrısı nedeniyle bırakılması ise sırasıyla 29 ve 5 hastada görülmüştür. Bununla birlikte çalışma süresince yeni veya beklenmeyen önemli bir güvenlilik sinyali bildirilmemiştir.

Tartışma

H-HeFT, modern kılavuz temelli medikal tedavi alan geniş bir DEF-KY popülasyonunda H-ISDN kombinasyonunun klinik etkinliğini değerlendiren randomize bir çalışmadır. Primer kompozit sonlanım noktasında H-ISDN ile plasebo arasında anlamlı fark saptanmamış ve çalışma bu açıdan nötr sonuçlanmıştır.

Bununla birlikte çalışmanın sonuçları değerlendirilirken istatistiksel gücünün planlanandan düşük kaldığı dikkate alınmalıdır. Başlangıçta yaklaşık 1.300 hastanın dahil edilmesi hedeflenirken çalışma 592 hasta ile tamamlanmıştır. Bu nedenle özellikle tüm nedenlere bağlı mortalitede görülen HR 0,72 düzeyindeki sayısal azalmanın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasında yetersiz örneklem büyüklüğünün etkisi olabilir. Ancak mevcut verilerle bu bulgunun bir mortalite yararı olarak yorumlanması mümkün değildir.

H-HeFT sonuçları önceki A-HeFT verileri bağlamında değerlendirildiğinde, iki çalışma arasındaki farklı tedavi dönemleri dikkat çekmektedir. A-HeFT, yaklaşık yirmi yıl önce semptomatik siyah DEF-KY hastalarında o dönemin standart tedavisi üzerine H-ISDN eklenmesini değerlendirmiş ve belirgin bir mortalite yararı göstermiştir. H-HeFT ise ARNI, MRA ve SGLT2 inhibitörlerini de içeren, çok daha güçlü bir güncel tedavi arka planında gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle H-HeFT'in nötr sonucu, A-HeFT'te gösterilen yararı doğrudan geçersiz kılmaktan çok, modern GDMT üzerine eklenen vazodilatör tedavinin marjinal katkısının daha sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın bir diğer önemli noktası tedavi devamlılığının düşük olmasıdır. Altıncı ayda aktif tedavi grubundaki hastaların yarısından fazlasının çalışma ilacını bırakmış olması, H-ISDN'nin gerçek tedavi etkisinin ortaya konmasını güçleştirmiş olabilir. Bunun yanında yüksek tablet yükü, günde üç kez hedef doz kullanımı, hipotansiyon ve baş ağrısı gibi yan etkiler, kombinasyonun günlük pratikte uzun dönemli uygulanabilirliğini sınırlayan faktörlerdir.
Alt grup analizlerinde belirgin yarar veya zarar gösteren özel bir hasta grubunun saptanmamış olması da, tedavinin geniş DEF-KY popülasyonunda rutin olarak eklenmesini destekleyecek bir kanıt sunmamaktadır.

Sonuç

H-HeFT çalışmasında, güncel kılavuz temelli medikal tedavi alan semptomatik DEF-KY hastalarında hidralazin–izosorbid dinitrat eklenmesi, ölüm ve kötüleşen kalp yetersizliği olaylarından oluşan primer kompozit sonlanım noktasını plaseboya kıyasla anlamlı olarak azaltmamıştır. Tüm nedenlere bağlı mortalitede H-ISDN lehine sayısal bir azalma görülmekle birlikte, bu sonuç istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Çalışmanın planlanan örneklem büyüklüğüne ulaşamaması ve aktif tedavi grubundaki yüksek tedavi bırakma oranı, sonuçların yorumlanmasını sınırlamaktadır. Mevcut bulgular, güncel optimal medikal tedavi almakta olan geniş DEF-KY popülasyonunda kardiyovasküler sonlanımları iyileştirmek amacıyla H-ISDN'nin rutin olarak eklenmesini desteklememektedir.

Klinik Yorum

H-HeFT'in klinik pratiğe en önemli mesajı, yaklaşık yirmi yıl önce elde edilen H-ISDN verilerinin günümüzün DEF-KY tedavi ortamına doğrudan genellenemeyeceğini göstermesidir. ARNI/ACEİ/ARB, beta-bloker, MRA ve SGLT2 inhibitörlerinden oluşan güncel tedavi üzerine H-ISDN eklenmesiyle primer klinik sonlanımda ek bir yarar gösterilememiştir.

Bununla birlikte çalışmayı yalnızca "negatif" olarak değerlendirmek sonuçları fazla basitleştirebilir. Çalışma, planlanan 1.300 hasta yerine 592 hasta ile tamamlanmış ve beklenen olay sayısına ulaşılamamıştır. Bu nedenle özellikle tüm nedenlere bağlı mortalitede gözlenen HR 0,72 yönündeki sayısal azalmanın istatistiksel anlamlılığa ulaşmamasında yetersiz istatistiksel gücün payı olabilir. Ancak mevcut verilerle bir mortalite yararı olduğu sonucuna varmak mümkün değildir.

Çalışmanın günlük pratiğe en belirgin yansıyan bulgularından biri tedavi tolerabilitesidir. Altıncı ayda H-ISDN grubundaki hastaların %57'sinin çalışma ilacını bırakmış olması; sık dozlama, baş ağrısı ve hipotansiyon gibi faktörlerin bu tedavinin uzun dönemli kullanımını sınırlayabileceğini göstermektedir. Zaten çoklu ilaç kullanan DEF-KY hastalarında bu ek tedavi yükü ayrı bir önem taşımaktadır.

H-HeFT sonuçları, A-HeFT'te semptomatik siyah DEF-KY hastalarında gösterilen yararı doğrudan ortadan kaldırmamaktadır; iki çalışmanın hasta popülasyonları ve arka plan tedavileri belirgin şekilde farklıdır. Benzer şekilde, ACEİ/ARB/ARNI tedavisinin renal disfonksiyon, hiperkalemi veya intolerans nedeniyle kullanılamadığı seçilmiş hastalarda H-ISDN halen alternatif bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebilir. Ancak H-HeFT bu özel hasta grubundaki etkinliği değerlendirmek üzere tasarlanmadığından, çalışma sonuçlarından bu gruba ilişkin kesin bir etkinlik çıkarımı yapılamaz.
Sonuç olarak H-HeFT, güncel optimal medikal tedaviyi almakta olan geniş DEF-KY popülasyonunda H-ISDN'nin rutin ek kullanımını desteklememektedir. Çalışmanın yetersiz istatistiksel gücü ve yüksek tedavi bırakma oranı göz önüne alındığında, mortalite üzerindeki olası etkinin netleştirilmesi için daha büyük ve yeterli güce sahip randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.