.

Kalp Yetersizliğinde SGLT2 İnhibitörü Alımını Artırmaya Yönelik Dijital Uygulama Stratejisi: EMAIL-HF Çalışması

Dr. Ali Rıza Bitiktaş

Kalp Yetersizliğinde SGLT2 İnhibitörü Alımını Artırmaya Yönelik Dijital Uygulama Stratejisi: EMAIL-HF Çalışması

Digital Implementastion Strategy to Increase SGLT2 Inhibitor Uptake in Heart Failure: Study Design of EMAIL-HF

Dr. Ali Rıza Bitiktaş

Arka Plan
Dünya çapında 64 milyondan fazla kişiyi etkileyen kalp yetersizliği (KY), yüksek ölüm ve hastalık oranları, düşük yaşam kalitesi ve sağlık hizmetlerinin fazla kullanımı ve yüksek maliyetlerle ilişkili önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 (SGLT2) inhibitörleri olan dapagliflozin ve empagliflozin, KY hastalarında hastaneye yatışları ve ölümleri önemli ölçüde azaltır ve bu ajanlar, KY tedavisi için onaylanmıştır ve uluslararası klinik uygulama kılavuzları tarafından önerilmektedir.

Yaygın kılavuz önerilerine rağmen, KY olan uygun hastaların önemli bir bölümünün SGLT2 inhibitörleri ile tedavi edilmediği gösterilmiştir. Danimarka'nınki gibi kapsamlı ve kamu tarafından finanse edilen sağlık sistemlerinde bile, gerçek dünya reçete verileri, SGLT2 inhibitörü kullanımının, KY hastalarında, kılavuz hedeflerinin gerisinde kalabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmanın temel amacı, KY için yeni bir tedavi seçeneği olarak SGLT2 inhibitörlerinin faydalarını açıklayan bir bilgilendirme mektubu ve bu tür bir tedavi için klinik değerlendirmeye katılmaya davet içeren dijital bir stratejinin, 6 aylık bir süre içinde, KY olan uygun hastalarda SGLT2 inhibitör tedavisinin uygulanmasını artırıp artırmayacağını değerlendirmektir.

Metodoloji-Çalışma Tasarımı
EMAIL-HF, kayıtlı bir KY tanısı (son 10 yıl içinde) olan ve Danimarka'nın belli bir bölgesinde yaşayan hastaları (toplamda yaklaşık 2 milyon vatandaş) içeren, kayıt tabanlı, randomize, kontrollü, paralel gruplu bir klinik çalışmadır.

Hastalar ülke çapındaki sağlık kayıtlarından belirlenir ve Danimarka'nın zorunlu devlet dijital mektup sistemi (Dijital Posta) aracılığıyla 1:1 oranında randomize edilerek, kalp yetmezliği için yeni bir tedavi seçeneği olarak SGLT2 inhibitörleri hakkında bilgi ve tıbbi değerlendirme daveti içeren bir mektup alırlar. Kontrol grubuna randomize edilen hastalar olağan bakımı alacak ve dijital mektup almayacaklardır. Basitleştirilmiş çalışma tasarımı ise Şekil 1'de gösterilmiştir.

Şekil 1: Çalışma tasarımı

Dahil edilme kriterleri
Danimarka'da ikamet eden ve son 10 yıl içinde kayıtlı KY tanısı almış, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan (LVEF) bağımsız olarak, 20 yaş ve üzeri tüm Danimarka sakinleri, SGLT2 inhibitörü tedavisine henüz başlamamış olanlar (tip 2 diyabet veya kronik böbrek hastalığı gibi diğer endikasyonlar için bile olsa).

Dışlama kriterleri
Danimarka'nın zorunlu dijital posta sisteminden (Dijital Posta) muafiyet, tip 1 diyabet, ketoasidoz öyküsü, uzun süreli diyaliz alan kronik böbrek hastalığı, huzurevi sakinleri, demans ve son bir yıl içinde yeni başlayan kanser yer almaktadır.

Randomizasyon
Mayıs 2023 ile Haziran 2024 arasında her ay, dahil edilme kriterlerini karşılayan ve herhangi bir dışlama kriteri bulunmayan tüm KY hastaları, Danimarka sağlık kayıtları aracılığıyla gerçek zamanlı olarak belirlendi. Rastgele seçilen 200 ila 1000 hastadan oluşan bir grup, 1:1 oranında müdahale veya kontrol grubuna randomize edildi ve toplam 5996 hasta kaydedildi (Haziran 2024). Büyük örneklem boyutu nedeniyle tabakalandırma yapılmadan basit randomizasyon kullanıldı.

Sonlanım Noktaları
Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan sonraki 6 ay içinde dapagliflozin veya empagliflozin reçetesi alan hasta oranındaki gruplar arası farktır.
İkincil sonlanım noktası, ilk kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış veya herhangi bir nedenden kaynaklanan ölüme kadar geçen sürenin birleşik değeridir.

Bulgular
Hastaların demografik bilgileri, eşlik eden hastalıkları, laboratuvar testleri ve eş zamanlı tıbbi tedavileri de dahil olmak üzere önceden belirlenmiş temel özellikleri, Danimarka ulusal sağlık kayıtlarından elde edilmiş ve Tablo 1'de listelenmiştir.

Tablo 1: Temel Özelliklerin Önceden Belirlenmiş Tanımları

Özellikler	ICD-10 / ATC Kodu	Tip	Zaman Aralığı
Hastalık (ICD-10)			
Tip 2 diyabet	ATC: A10BICD: DE11	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Hipertansiyon (ATC)	C03, C07, C08 ve C09	≥2 ilaç sınıfına ait ≥1 reçete	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Dislipidemi (ATC)	C10	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
İskemik kalp hastalığı	I20–I25	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Miyokard enfarktüsü	I21	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Kardiyomiyopati / Cihaz (ICD/CRT)	I42–I43	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Atriyal fibrilasyon	I48	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Diğer aritmiler	I44–I47 ve I49	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Kalp kapak hastalığı	I34–I37	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Akciğer kalp hastalığı	I26–I28	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Serebrovasküler hastalık	I60–I69	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Periferik vasküler hastalık	I70 ve I74	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Doğuştan kalp hastalığı	Q20–Q26	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Kanser	C00–C97 (C44 hariç)	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa

Kronik böbrek hastalığı	E102, E112, E132, E142, I120, N02–N08, N11–N12, N14, N18–N19, N26, N158–N160, N162–N164, N168, M300, M313, M319, M321B, Q612–Q613, Q615, Q619, T858–T859 ve Z992	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Karaciğer hastalığı	B15–B19, K70–K77, C22, I982, Z944, D684C ve Q618	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Romatizmal hastalık	M05–M06, M32–M34 ve M353	A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Anemi		A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi 1 yıl içinde kayıt yaptırılmışsa
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı		A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi kayıtlıysa
Astım		A veya B teşhisi	Randomizasyon öncesi 1 yıl içinde kayıt yaptırılmışsa
Eş Zamanlı İlaç Kullanımı (ATC)	D50, D62 ve D64		
Diüretikler	J42–J44	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
Renin-anjiyotensin sistemi inhibitörü	J45	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
Kalsiyum blokerleri	C08	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
Beta blokerler	C07	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
Mineralokortikoid reseptör antagonisti	C03DA01 ve C03DA04	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
Antitrombotikler	B01	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
Aspirin	B01AC06	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
Statinler	C10AA	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa

İnsülin	A10A	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
GLP1-RA	A10BJ	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
Metformin	A10BA02	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
DPP4-i	A10BH	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa
Digoksin	C01AA05	≥1 adet talep edilen reçete	Randomizasyon öncesi 6 ay içinde kayıt yaptırılmışsa

Toplam 5.996 hasta randomize edildi. Ortanca yaş, dijital strateji grubunda 73 yıl, kontrol grubunda ise 74 yıl olup, sırasıyla %67,4 ve %66,5'i erkekti. Ortalama KY süresi yaklaşık beş yıldı ve hastaların %40'ı daha önce KY nedeniyle hastaneye yatırılmıştı. Dijital stratejiye randomize edilen hastaların %60'ı davete yanıt verdi ve bunların yaklaşık %30'unun SGLT2 inhibitör tedavisi için uygun aday olduğunu gösterildi.
Temel bulgu, dijital stratejiyle SGLT2 inhibitör tedavisine başlama oranının iki kattan fazla artmasıydı. Altı ay içinde dapagliflozin veya empagliflozin tedavisine başlanmasının birincil sonlanımı, dijital strateji grubundaki hastaların %18,6'sında ve kontrol grubundaki hastaların %8,2'sinde ortaya çıktı ($p<0,001$). Fark 24 ayda da korundu.

Tartışma
Empagliflozin, dapagliflozin ve kanagliflozin dahil olmak üzere SGLT2 inhibitörleri, glikoz kontrolünün ötesinde önemli kardiyovasküler ve renal faydalar göstermiş olup, bu da onları KY olan hastalar için merkezi bir tedavi seçeneği haline getirmektedir. Başlangıçta tip 2 diyabet için geliştirilen bu ilaçlar, böbreklerdeki SGLT 2'yi inhibe ederek glikoz ve sodyum geri emilimini azaltır ve glikoz ve sodyum atılımını artırır. KY hastalarında yapılan randomize kontrollü çalışmalarda bu ilaçların KY nedeniyle hastaneye yatış riskini yaklaşık %30, kardiyovasküler mortaliteyi yaklaşık %16 ve olumsuz böbrek olaylarını %30-40 oranında azalttığını göstermiştir.

Bu çalışmadaki dijital strateji, sağlık sisteminde daha kapsamlı ve koordineli bir yol sağlamak amacıyla KY hastaları, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları ve KY uzmanlarıyla iş birliği içinde geliştirilmiştir. Hatırlatıcılar veya bilgilendirici mesajlar gibi diğer dijital uygulamalar, klinik çalışmalarda hastaları sağlık hizmetlerine katılmaya teşvik etmek için yaygın olarak kullanılmış olsa da; kanıtlar bu uygulamaların tek başına sonuçları önemli ölçüde iyileştirmek veya yeni tedavilerin uygulanmasını geliştirmek için yetersiz olduğunu göstermektedir.

Hatırlatıcılar veya bilgilendirici uyarılar gibi "teşvikler" kısa vadeli davranış değişikliklerini teşvik edebilse de; klinik bakımda sürdürülebilir iyileştirmeler elde etmek genellikle hasta katılımını, kişiselleştirilmiş takibi ve sistem düzeyinde müdahaleleri içeren daha kapsamlı ve entegre yaklaşımlar gerektirir.

Sonuç
EMAIL-HF çalışması, yeni tıbbi tedavilerin klinik uygulamada gecikmeli uygulanması sorununu ele almaktadır. Pragmatik, kayıt tabanlı randomize bir tasarım kullanarak, idari sağlık kayıtlarını kamuya açık elektronik posta sistemiyle entegre eden dijital bir stratejinin etkinliğini değerlendirmektedir.
Bu yöntem, yeni tedavi seçenekleri hakkında zamanında ve standartlaştırılmış bilgileri uygun hastalara ulaştırmayı ve geleneksel bakım yollarına kıyasla tedaviye başlamayı hızlandırmayı amaçlamaktadır.

Birincil son nokta, bu stratejinin SGLT2 inhibitörü tedavisine erişim üzerindeki etkisine odaklanırken, ikincil son nokta temel klinik sonuçları araştırmaktadır. Deney ayrıca, yaş, etnik köken ve sosyoekonomik faktörler gibi faktörlerin erişimi ve etkinliği nasıl etkilediğini anlamak için dijital sağlık eşitsizliklerini de incelemektedir. Başarılı olması durumunda, bulgular dünya çapındaki sağlık sistemleri için ölçeklenebilir bir model sunabilir, çeşitli kronik hastalıklarda morbiditeyi ve mortaliteyi azaltabilir ve daha verimli tedavi ve kılavuz uygulaması yoluyla hastaların yaşam kalitesini iyileştirebilir.

Klinik Yorum
EMAIL-HF çalışması, tıp alanındaki en büyük zorluğun genellikle yeni tedaviler keşfetmek değil, hastaların kanıtlanmış tedavileri zamanında almasını sağlamak olduğunu vurgulamaktadır. Sürekli olarak gelişme halinde olan dijital uygulamaların, tedaviden mahrum kalan hastaları öncelikli hedef olarak belirleyip onlarla iletişime geçerek, daha fazla hastanın bir sonraki hastane başvurusuna veya hastaneye yatışına bağlı kalmadan, kılavuzlarda önerilen tedaviyi zamanında almasına yardımcı olabileceğini göstermesi açısından değerlidir. Bu tür bir dijital strateji daha geniş çapta bir uygulanması halinde, tıbben kanıtlamış faydalar ile hastaların doğrudan aldığı bakım arasındaki farkı daraltmaya yardımcı olabilir.

Hastaların yalnızca bir kısmı davete yanıt verip tedaviye başladığı için, gruplar arasındaki SGLT2 inhibitörü kullanımındaki fark sınırlı kalmıştır. Klinik sonuçlar üzerindeki gözlemlenen etkiye dayanarak, farkı güvenilir bir şekilde tespit etmek için çok daha büyük bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.