

SCOUT-HCM Çalışması: Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopatisi Olan Adölesan Hastalarda Mavacamten

Uzm. Dr. Senem Has Hasırcı

SCOUT-HCM Çalışması: Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopatisi Olan Adölesan Hastalarda Mavacamten
Joseph W. Rossano, M.D., Charles Canter, M.D., Cordula M. Wolf ve ark. / NEJM 2026

Uzm. Dr. Senem Has Hasırcı

Arka Plan

Hipertrofik kardiyomiyopati (HKM), en sık görülen kalıtsal kardiyovasküler hastalık olup, başka bir kardiyak veya sistemik neden olmaksızın gelişen sol ventrikül hipertrofisi ile karakterizedir. Hastaların önemli bir kısmında görülen sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu (LVOTO), ciddi semptomlara ve kalp yetersizliğine yol açabilen temel patofizyolojik mekanizmalardan biridir. Pediatrik HKM nadir görülmekle birlikte erişkin başlangıçlı hastalığa kıyasla daha kötü prognozla ilişkilidir ve yaşamı tehdit eden aritmiler ile kalp nakli veya ani kardiyak ölüm riski daha yüksektir. Bu hasta grubunda onaylanmış bir farmakolojik tedavi bulunmamakta olup mevcut tedavi yaklaşımları erişkin verilerine dayalıdır ve çoğunlukla semptomatik fayda sağlamaktadır. Ayrıca hastaların kayda değer bir kısmında cerrahi miyektomi gereksinimi doğmaktadır. Bu nedenle pediatrik obstrüktif HKM'de, LVOTO'yu hedef alarak hastalık mekanizmasına yönelik etkili tedavilere ihtiyaç devam etmektedir. Mavacamten, erişkin obstrüktif HKM'de etkinliği gösterilmiş bir kardiyak miyozin inhibitörüdür. **SCOUT-HCM çalışması**, bu ajanı ilk kez pediatrik/adölesan hasta grubunda değerlendiren faz 3 çalışma olarak, önemli bir tedavi boşluğunu hedeflemektedir.

Çalışma Tasarımı ve Hasta Populasyonu

SCOUT-HCM, çok merkezli, uluslararası, faz 3, çift kör, randomize plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışma 28 merkezde, 9 ülkede yürütülmüş ve 2024–2025 arasında hasta alımı yapılmıştır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- 12-18 yaş arası adölesan hastalar
- Hipertrofik kardiyomiyopati tanısı (maksimum sol ventrikül duvar kalınlığının ≥ 15 mm olması veya aile öyküsü ya da patojenik varyant varlığında ≥ 13 mm olması ya da vücut yüzeyine göre ≥ 2 standart sapma üzerinde hipertrofi)
- Valsalva manevrası sırasında ≥ 30 mmHg sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti
- İstirahat, Valsalva veya egzersiz sırasında ≥ 50 mmHg maksimum gradiyent
- LVEF ≥ 60
- NYHA sınıf II–III

Hastalar, başlangıçtan 28. haftaya kadar süren çift kör dönemde 1:1 oranında mavacamten veya plasebo almak üzere randomize edilmiştir. Mavacamten başlangıç dozu, ≥ 45 kg hastalarda 5 mg/gün, 35–45 kg hastalarda 2.5 mg/gün olarak belirlenmiştir. Doz, ekokardiyografik değerlendirmeye göre 1–15 mg aralığında artırılabilir veya azaltılabilir. Hastalar stabil dozda olmak kaydıyla beta-bloker, CaK blokeri veya disopiramid tedavisi almaya devam edebilmektedir.

Birincil sonlanım noktası; başlangıçtan 28. haftaya kadar Valsalva ile provoke edilen sol ventrikül çıkış yolu gradiyentindeki değişimdir.

İkincil sonlanım noktaları; istirahat ve egzersiz sonrası gradiyentler, sol ventrikül duvar kalınlığı, E/e' oranı ve hasta bildiriyle değerlendirilen dispne skorunu içermektedir. Ayrıca egzersiz kapasitesinde artış, gradiyentin < 30 mmHg'ye düşmesi, NYHA sınıfında iyileşme ve mitral yetersizlikte düzelme de değerlendirilmiştir.

Güvenlilik sonlanım noktası; ciddi advers olaylar, ejeksiyon fraksiyonunda düşüş ve QT interval değişikliklerini kapsamaktadır.

Bulgular

Toplam 65 hasta taranmış, 44 hasta randomize edilmiştir (Mavacamten: 23; plasebo: 21). Plasebo grubunda bir hasta persistan semptomlar nedeniyle miyektomiye yönlendirilmiş ve çalışmadan çıkarılmıştır.

Başlangıçta gruplar genel olarak dengeli olmakla birlikte, Mavacamten grubunda vücut kitle indeksi, NT-proBNP ve yüksek duyarlılıklı troponin I düzeyleri hafifçe daha yüksek bulunmuştur. Hastaların %91'i Mavacamtene 5 mg dozunda başlamış ve tüm hastalarda tedaviye uyum %80'in üzerinde olmuştur.

Primer sonlanım analizinde, Valsalva ile provoke edilen sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti Mavacamten grubunda belirgin şekilde azalmıştır (-48.5 mmHg), plasebo grubunda ise minimal değişiklik gözlenmiştir (-0.5 mmHg). Gruplar arasındaki fark -48.0 mmHg olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Sekonder sonlanım noktaları (istirahat ve egzersiz gradiyenti, duvar kalınlığı, E/e' oranı) primer sonucu desteklemiştir. Ayrıca Mavacamten grubunda daha fazla hastada gradiyent <30 mmHg'ye düşmüştür, NYHA sınıfında iyileşme gözlenmiştir, Mitral yetersizlikte düzelme sağlanmıştır. Hasta bildirimi ile değerlendirilen dispne skorunda gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak pik oksijen tüketiminde artış Mavacamten grubunda daha yüksek oranda görülmüştür (%73 vs %44).

Keşifsel analizlerde Mavacamten, NT-proBNP ve troponin düzeylerinde belirgin azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Sonuç

Mavacamten, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatili adölesan hastalarda LVOT gradiyentini plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde azaltmış ve bu etki sekonder analizlerle de desteklenmiştir. Tedavi, yalnızca hemodinamik obstrüksiyonda değil; diyastolik fonksiyon, kardiyak hipertrofi ve biyobelirteçlerde de iyileşme ile ilişkili bulunmuştur. Başlangıçta semptomatik ve çoğunlukla beta-bloker tedavi altında olan hastalarda elde edilen bu bulgular, Mavacamtenin hastalığın temel patofizyolojisini hedeflediğini düşündürmektedir. Güvenlilik profili erişkin çalışmalarla uyumlu olup yeni bir risk sinyali saptanmamıştır. Çalışmanın sınırlılıkları arasında küçük örneklem grubu, alt grup analizlerinin yapılamaması ve 12 yaş altı hastaların dahil edilmemesi yer almaktadır. Daha geniş pediatrik popülasyonlarda ve daha uzun süreli takiplerle yapılacak çalışmalar gereklidir.
