Bu sene ESC 2019 kongresi Fransa'nın Paris şehrinde yapıldı. Klinik pratiğimizi değiştirebilecek önemli çalışmaların sonuçlarını aşağıda sizler için özetledik..

ESC 2019

1. **AFIRE Çalışması**

   Güncel kılavuzlar AF nedeniyle antikoagülasyon tedavi endikasyonu olan ve perkütan koroner girişim (PKG) geçirmiş hastalarda 12 aylık kombine tedavi sonrasında direkt oral antikoagülan tedavisi ile tekli tedaviyi önermektedir. Yine benzer şekilde AF nedeniyle antikoagülasyon endikasyonu olan hastalarda PKG yapılmayan stabil koroner arter hastalığı olması durumunda DOAK kullanımı önerilmektedir. Ancak bu stratejin için yeterli kanıt düzeyi literatürde bulunmamaktadır.

   AFIRE çalışmasında araştırmacılar rivaroksaban tekli tedavisinin AF+ revaskülarizasyondan 1 yıl sonraki stabil koroner arter hastalarında ya da anjiografik olarak kanıtlanmış ancak revaskülarize edilmemiş koroner arter hastalarında (KAH) rivaroksaban+antiplatelet kombine tedavisine göre non-inferior olduğu hipotezini test etmiştir.

   Bu çalışma çok merkezli ve paralel kollu bir randomize klinik çalışma olup Japon Kardiyak Araştırma Kurulu tarafından finanse edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak AF ve stabil KAH varlığı kabul edilmiştir. Hastaların CHADs-VASc skorunun en az 1 olması gerekli görülmüştür. Ayrıca çalışmaya dahil edilme kriteri olarak aşağıdakilerden en az birinin olması gerektiği belirtilmiştir: En az 1 yıl öncesinde PKG öyküsü, anjiografik olarak kanıtlanmış ve PKG gerekmeyen KAH (En az 50%d darlık), en az 1 yıl öncesinde koroner arter bypass operasyonu öyküsü. Major dışlanma kriterleri olarak ise stent trombüsü, aktif tümör ve kontrol altında olmayan hipertansiyon olarak belirlendi.

   Hastalar rivaroksaban (Kreatinin klerensi 15-49 ml/dk arasında ise günlük 10 mg, kreatinin klerensi > 50 ml/dk ise günde tek doz 15 mg) ya da rivaroksaban+antiplatelet (Sorumlu araştırmacının insiyatifine göre aspirin ya da P2Y12 inhibitörü) kombine tedavisi gruplarına randomize edilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak inme, sistemik emboli, miyokard infarktüsü, revaskülarizasyon gerektiren unstabil angına pektoris ve tüm nedenlere bağlı ölüm birleşik sonlanımı kabul edilmiştir. Primer güvenlik sonlanım noktası olarak ise majör kanama belirlenmiştir.

   Toplam 2215 hasta primer sonlanım noktası analizine dahil edilmiştir. Ortalama takip süresi 24.1 aydır. Primer komposit sonlanım noktası tekli tedavi grubunda 89 hastada, kombine tedavi grubunda ise 121 hastada tespit edilmiştir (hazard ratio, 0.72; 95% confidence interval [CI], 0.55 to 0.95; P<0.001 for noninferiority). Primer güvenlik sonlanım noktası ise monoterapi grubunda kombine tedavi grubuna göre daha düşük izlenmiştir (1.62% vs. 2.76% per patient-year; hazard ratio, 0.59; 95% CI, 0.39 to 0.89; P = 0.01).

1. **ISAR-REACT 5 Çalışması**

   Güncel kılavuzlar akut koroner sendrom (AKS) hastalarının tedavisinde tikagrelor ve prasugrel kullanımını önermektedirler. Bu randomize klinik çalışmada AKS ile başvuran hastalarda prasugrel ve tikagrelorun etkinliliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya AKS ile başvuran ve invaziv girişim planlanan hastalar dahil edilmiştir. Tikagrelor grubuna randomize edilen hastalara randomizasyon sonrasında hemen tikagrelor yükleme dozu verilmiştir (180 mg yükleme dozu sonrası 90 mg günde iki defa idame dozu). Bunun yanında prasugrel grubuna randomize edilen hastalara yükleme dozu (60 mg yükleme dozu sonrasında 10 mg günde 1 defa idame dozu) başvuru tanısına göre verilmiştir. STEMI hastalarına prasugrel dozu randomizasyon sonrasında hemen verilirken NSTEMI hastalarına koroner görüntüleme sonrasında PKG yapılamadan hemen önce verilmiştir. Primer sonlanım noktası olarak ölüm, MI ve iskemik inme olarak belirlenmiştir. Primer güvenilirlik sonlanım noktası olarak ise BARC sınıflandırmasına göre kanama seçilmiştir.

   Tikagrelor koluna 2012 prasugrel koluna ise 2006 hasta randomize edilmiştir. 12. Aydaki vizitte tikagrelor grundaki hastaların 15.2%'si prasugrel grubundaki hastaların ise 12.5%'i randomize ilaçlarını bırakmışlardır. Primer sonlanım noktası tikagrelor kolunda 9.1%, prasugrel kolunda ise 6.8% hastada görülmüştür (hazard ratio, 1.36; 95% confidence interval [CI], 1.09 to 1.70; P = 0.006). Güvenilirlik analizinde ise kanama tikagrelor grubundaki hastalarının 5.4%'ünde prasugrel grubundaki hastaların ise 4.8%'inde görülmüştür (hazard ratio, 1.12; 95% CI, 0.83 to 1.51; P = 0.46). Primer etkinlik analizinde prasugrel grubunda görülen azalmış bileşik sonlanım noktası temel olarak azalmış MI riskine bağlı bulunmuştur. Sonuçlar başvuru tanısından bağımsız bulunmuştur.

1. **PARAGON-HF Çalışması**

   Korunmuş sistolik disfonksiyonlu kalp yetmezliği (HFpEF) klinik pratikte sıklıklar karşılaştığımız ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ne yazık ki randomize klinik çalışmalar HFpEF tedavisinde herhangi bir ilacın etkinliğini henüz gösterememiştir.

   Bu çalışma randomize, çift kör bir çalışmadır ve >50 yaş, kalp yetmezliği semptomları olan, NYHA II-IV, son 6 ay içinde LVEF >45%, yükselmiş natriüretik peptid ve yapısal kalp hastalığı bulunan hastalar sacubitril-valsartan ya da valsartan tedavi gruplarına randomize edilmişlerdir. Primer sonlanım noktası olarak total kalp yetmezliği yatışı ve

kardiyovasküler ölümden oluşan birleşik sonlanım noktası kabul edilmiştir.

Toplam 4822 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ortalama takip süresi 35 aydır. Sacubitril-valsartan grubundaki 526 hastada toplam 894 primer sonlanım noktası saptanırken, valsartan grubundaki 557 hastada toplam 1009 primer sonlanım noktası saptanmıştır (rate ratio, 0.87; 95% confidence interval [CI], 0.75 to 1.01; P = 0.06). Önemli bir nokta ise sacubitril-valsartan tedavisinin etkinliği heterojen bir dağılım göstermiştir. Sacubitril-valsartan LVEF düşük hastalarda ve kadınlarda primer sonlanım noktasını valsartana göre anlamlı olarak azaltmıştır. Sacubitril-valsartan grubundaki 15.4%, valsartan grubundaki ise 16.2% hasta randomize edilen ilaçlarını yan etki nedeniyle bırakmak zorunda kalmışlardır.

1. **DAPA-HF Çalışması**

Önceki çalışmalar tip 2 diyabet hastalarında SGLT-2 inhibitörlerinin kalp yetmezliği yatışlarını azaltmadaki rolünü kanıtlamışlardır. DAPA-HF çalışması düşük EF'li kalp yetmezliği

hastalarında diyabet varlığından bağımsız olarak dapagliflozinin etkinliğini ve güvenilirliğini test etmek için planlanmıştır.

18 yaş üstünde, LVEF < 40%, NYHA II-III-IV ve NT-proBNP >600 pg per milliliter olan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Ayrıca dahil edilen hastaların kılavuz önerileri dahilinde ilaç ve cihaz tedavisi almaları şart konulmuştur. Major dışlanma kriteri olarak sistolik kan basıncının < 95 mm/Hg'nin altında olması ve GFR > 30 olması belirtilmiştir.

Dahil edilen hastalar dapagliflozin 10 mg ya da plaseboya randomize edilmişlerdir. Primer sonlanım noktası olarak ise kötüleşen kalp yetmezliği ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm seçilmiştir. Kötüleşen kalp yetmezliği kalp yetmezliği yatışı ya da intravenöz tedavi ihtiyacı nedeniyle yapılan hastane başvuruları kabul edilmiştir. 4744 hasta dapagliflozin ya da plasebo gruplarına randomize edilmişlerdir. Başlangıçta 42% hastanın tip 2 diyabeti olduğu saptanmıştır. Ortalama takip süresi 18.2 aydır. Primer sonlanım noktası dapagloflozin grubunda 16.3% hastada plasebo grubunda ise 21.2% hastada saptanmıştır (hazard ratio, 0.74; 95% confidence interval [CI], 0.65 to 0.85; P<0.001). Birleşik sonlanım noktalarının her biri için dapagliflozin plaseboya oranla üstün bulunmuştur. Dapagliflozinin bir primer sonlanım noktasını engellemek için NNT değeri 21 olarak bulunmuştur. İlginç olarak dapagloflozinin etkinliği çalışma öncesi belirlenmiş bütün gruplarda benzer bulunmuştur. Bu alt gruplar içerisinde diyabet varlığı ya da yokluğu da bulunmaktadır. Ciddi renal yan etki dapagliflozin grubundaki hastaların 1.6%'sında plasebo grubundaki hastaların ise 2.7%'sinde saptanmıştır.

1. **ENTRUST-AF Çalışması**

Daha önce yapılan 3 büyük randomize çalışma ile DOAK'ların AF nedeniyle antikoagülasyon endikasyonu olup aynı zamanda perkütan koroner girişim (PKG) geçirmeleri nedeniyle antiplatelet endikasyonu da olan hastalarda güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmıştır. Bu çalışmalar ile bu hasta grubunda DOAK+P2Y12 inhibitörü kombine tedavisi aspirin de içeren üçlü tedaviye göre daha ön plana çıkmıştır.

ENTRUST-AF randomize, çok merkezli bir faz 3b çalışmasıdır ve PKG geçiren ve aynı zamanda AF nedeniyle antikoagülasyon endikasyonu bulunan hastalarda edoksaban içeren tedavi stratejisinin güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmak amacıyla dizayn edilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak hastalarda AF nedeniyle antikoagulasyon ihtiyacı ve stabil KAH ya da AKS nedeniyle PKG yapılmış olması aranmıştır. Hastalar 12 aylık edoksaban 60 mg (gereklilik halinde 30 mg) + klopidogrel 75 mg (ya da tikagrelor veya prasugrel) kombine ikili tedavisine ya da 12 aylık VKA + klopidogrel (ya da tikagrelor veya prasugrel) tedavisinin yanında en az 1 ay aspirin tedavisinden oluşan 3'lü kombinasyona randomize edilmişlerdir. Çalışmanın sonlanım noktası olarak majör ya da klinik olarak önemli non-majör kanamalar belirlenmiştir. Primer etkinlik noktası olarak ise kardiyovasküler ölüm, inme, sistemik emboli, MI ve kesin stent trombozundan oluşan kombinasyon belirlenmiştir.

Toplamda 1506 hasta iki gruba randomize edilmiştir. PKG endikasyonu 52% hastada AKS saptanmış, 92% hasta ise P2Y12 inhibitörü olarak klopidogrel kullanmıştır. Üçlü tedavi grubunda hastalar aspirini ortalama 66 gün kullanmışlardır. INR'nin etkinlik intervalinde bulunma oranı 63.1% çıkmıştır. Primer kanama sonlanım noktası ikili tedavi grubunda 17% bulunurken üçlü tedavi grubunda ise 20% olarak saptanmıştır (HR for edoxaban 0.83 [95% CI 0.65–1.05], p=0.0010 for noninferiority, margin HR 1.20, p=0.1154 for superiority). Alt grup analizlerinde primer kanama sonlanım noktasında herhagi bir etki varyasyonu izlenmemiştir. 12. Ayda etkinlik analizinde ise birleşik sonlanım noktası ikili tedavi grubundaki hastaların 7%'sinde üçlü tedavi grubundaki hastaların ise 6%'sında saptanmıştır (HR for edoxaban 1.06 [95% CI 0.71–1.69]).

1. **COMPLETE Çalışması**

COMPLETE çalışmasında çok damar hastalığı olan ST-yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastalarında 'sadece sorumlu lezyon revaskülarizasyonu ile tam revaskülarizasyon stratejileri karşılaştırıldı. Tam revaskülarizasyon indeks yatışta veya taburculuk sonrası (45 gün içinde) planlandı. Üç yıl sonunda birincil sonlanım noktası olan kardiyovasküler nedenli ölüm veya ME tam revaskülarizasyon grubunun % 7.8 'inde izlenirken, sadece sorumlu lezyon revaskülarizasyonu yapılan grubun % 10.5 'inde izlendi (p=0.004). Tam revaskülarizasyon için yapılan perkütan koroner girişimlerin (PKG) hastane yatışı sırasında (ortalama 1 gün) ya da taburculuk sonrası (ortalama 23 gün) planlanması olumlu sonuçları değiştirmedi (p for interaction = 0.62). Sekonder sonlanım noktaları olan kardiyovasküler ölüm, ME, veya iskemi nedenli revaskülarizasyon da tam revaskülarizasyon grubunda anlamlı olarak daha az saptandı

(%8.9 vs. %16.7, p < 0.001). Daha önceki benzer çalışmalar tam revaskülariazsyonun faydasını gösterse de, bu çalışmalardaki temel fayda revaskülarizasyon riskinin azalmasıyla elde edilmiştir. COMPLETE çalışmasında ise tam revaskülarizasyonun 'sert sonlanım' noktaları olan kardiyovasküler nedenli ölüm veya ME' nü azalttığı kanıtlanmıştır.

Özet olarak, STEMI hastalarında primer PKG sonrasında yapılan tam revaskülarizasyon (hastane yatışında veya sonrasında) faydalı bir stratejidir.

1. **MITRA-FR (2-Yıl Sonuçları)**

Bu çalışmada ciddi fonksiyonel mitral yetmezliği (MY) olan hastalar perkütanöz mitral kapak onarımı (MitraClip) (n = 152) ve medikal tedaviye (n=152) randomize edilmişlerdir. 12 aylık takip sonucunda, ölüm veya kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış olarak belirlenen birincil sonlanım noktaları MitraClip hastalarının %54.6 'sında, medikal tedavi grubunun ise % 51.3 'ünde izlenmiştir (p=0.53). İkincil sonlanım noktaları ise ölüm, kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış ve 24 aylık takip sonucunda ölüm veya hastaneye yatış olarak belirlenmiştir. MitraClip tedavisi hiçbir ikincil sonlanım noktasında da iyileşme sağlamamıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda ortalama EROA:31 mm2, LVEDV:272 cc saptanmış ve MitraClip sonrası hastaların %92'sinde mitral yetmezlik derecesi 2 derece veya daha fazla azalmıştır. Sonuç olarak, MitraClip MY derecesinde anlamlı azalma sağlasa da kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış veya ölümde medikal tedaviye üstünlük sağlayamamıştır. Bu çalışmada, COAPT çalışmasına göre zıt sonuçlar elde edilmiştir. Bunun nedeni, COAPT çalışmasına alınan hastalarda ventriküler volümün her birimi başına daha fazla MY'nin olması (disproporsiyone MY) ve COAPT çalışmasında EROA:41 mm2 ve LVEDV:194 cc değerlerinin MITRA-FR çalışmasındaki hastalardan farklı olması olabilir.

1. **SWEDEHEART Çalışması**

SWEDEHEART kayıt çalışmasına, 2006-2015 yılları arasında İsveç'te CABG yapılan ve sonrasında ilk 6 ay sağ kalan 28,812 dahil edilmiştir. Hastalar ortalama 5 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Çalışmada statinlerin, beta-blokerlerin, RAAS inhibitörlerinin ve antipleteletlerin kullanım oranlarının zamanla değişimi incelenmiştir.

Taburculuk sonrası ilk 6 ayda statinler %93.9, beta blokerler %91, RAAS inhibitörleri %72.9 ve antiplateletler %93 hastada kullanılmaya devam edilmiş, ancak bu oranlar 8 yıl sonunda sırasıyla %77.3, %76.4, %65.9 ve %79.8'e gerilemiştir. Bayan ve erkeklerde bırakılma oranlarında herhangi bir fark yokken, 75 yaş üzerinde ilaçların daha az devam edildiği dikkat çekmiştir.

İlaç kullanım oranlarındaki düşüşün nedenleri olarak; İsveç'te CABG operasyonu geçiren hastaların 6-12 aylık dönemden sonra kardiyologlar tarafından düzenli olarak görülmemesi, ve hastaların CABG sonrası semptomlarının gerilemesi ve kendilerini iyi hissetmeleri nedeniyle günde birden çok ilaç kullanma motivasyonlarının azalması sayılabilir.

1. **SYNTAX (10 yıl sonuçları) Çalışması**

KABG veya PKG 'e uygun olan üç damar (3-DH) ya da ana koroner arter (LMCA) hastalığı olan hastaların katıldığı SYNTAXES çalışmasında, KABG ile DES-PKG'in (Taxus stent ile) etkinliği karşılaştırılmıştır. Primer sonlanın noktası olarak 1,3,5,10. yıllarda major advers kardiyak olaylar (MACCE: tüm nedenlere bağlı ölüm, inme, ME, veya tekrar revaskülarizasyon) olarak belirlenmiştir.

10 yıllık takip sonuçlarında (n=1,689), ölüm oranları açısından PKG ve CABG grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. 3-DH olan alt grupta; PKG grubunda ölüm oranı %28, CABG grubunda ise %21 idi. Ana koroner arter (LMCA) hastalarında; PKG grubunda ölüm oranı %26 iken, KABG grubunda ölüm oranı %28 idi (p for interaction = 0.019). Sonuç olarak uzun süreli takipte CABG, tekrarlayan revaskülerizasyon, ME ve ME ilişkili mortalitede azalma sağlayarak çok damar hastalığı ve diyabetik alt grupta daha iyi bir stratejiyken, LMCA hastalığı olan ve SYNTAX skoru düşük hastalarda PKG daha iyi ve uygun maliyetli bir stratejidir.

1. **THEMIS Çalışması**

THEMIS çalışmasında, stabil koroner arter hastalığı (KABG, veya PKG öyküsü, veya majör bir koroner arterde ≥ % 50 darlık olması) ve tip 2 diyabeti olan hastalarda tikagrelor/aspirin tedavisi aspirin/plasebo tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Birincil etkinlik sonlanım noktası olarak tanımlanan kardiyovasküler ölüm, ME, veya inme tikagrelor/aspirin grubunun % 7.7 'sinde, aspirin/plasebo grubunun ise % 8.5 'inde izlenmiştir (p=0.04). Ancak, birincil güvenlik sonlanım noktası olan TIMI major kanama tikagrelor/aspirin grubunun % 2.2 'sinde, aspirin/plasebo grubunun ise % 1.0'ında izlenmiştir (p<0.001). Tikagrelor/aspirin grubunda daha çok hasta kanama veya dispne nedeni ile tedaviyi bırakmıştır.

Özetle, tikagrelor/aspirin tedavisi tip 2 diyabeti ve stabil iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önerilebilir bir risk/yarar oranına sahip değildir.

1. **THEMIS-PCI Alt Grup Çalışması**

Tip 2 diyabeti, stabil iskemik kalp hastalığı ve PKG öyküsü olan hastalarda tikagrelor/aspirin stratejisi, aspirin/placebo ile kıyaslandığında, majör advers iskemik olaylarda azalma ve majör kanama olaylarında artma ile ilişkili bulunmuştur. Stabil koroner arter hastalığı ve PKG öyküsü olan hastalarda tikagrelor/aspirin kombinasyonu önerilebilir bir risk/fayda

oranına sahiptir.

1. **RAPID-TnT Çalışması**

   Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda 0-1 saat yüksek duyarlılıklı trop (hs-TnT) stratejisi (girişim grubu) ile 0-3 saat hs-TnT stratejisi (standart grup) birincil sonlanım noktaları olan ölüm veya 30 gün içinde kalp krizi geçirme açısından karşılaştırılmıştır. Girişim grubunda birincil sonlanım noktası %1 oranında gözlenirken, standart grupta da % 1 oranında gözlenmiştir (noninferiority için p = 0.006). İkincil sonlanım noktaları olan, acil servisten erken taburculuk ve fonksiyonel kardiyak test gereksiniminde girişim grubu anlamlı olarak iyi bulunurken (p < 0.001); girişim grubunda tip 4a ve 5 kalp krizi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.004). 30 gün içinde aritmi, kalp yetmezliği, inme veya revaskülarizasyon nedenli hastaneye yatış her iki grupta da benzer bulunmuştur (p=0.19).

   Sonuç olarak, 0-1 saat hs-TnT stratejisi, standart 0-3 saatlik uygulamaya noninferior bulunmuştur. Daha kapsamlı çalışmalara gerek olsa da, hs-TnT 'in hızlı çalışıldığı bir protokol özellikle düşük riskli hastaları acil servisten erken taburcu etmek için kullanılabilir görünmektedir.