

Avrupa Kardiyoloji Kongresi 2014: Girişimsel Olmayan Çalışmaların Özetleri

PARADIGM HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial)

Neprilisin bir nötral endopeptidazdır ve natriüretik peptidlerin, bradikinin ve adrenomedüllin gibi endojen vasoaktif peptidlerin düzeyini azaltır. Kalp yetmezliği (KY) tedavisinde neprilisin inhibisyonunun amacı; bu maddelerin düzeylerinin azalması engellenerek bu maddelerin azalmasına bağlı gelişen ve sodyum retansiyonu, vazokonstriksiyon ve uygunsuz remodeling ile sonuçlanan nörohumoral aşırı aktivasyonun önlenmesidir. Neprilisin inhibitörünün daha önce ACE inhibitörleri ile kombine edilerek kullanıldığı bir çalışmada ciddi anjiyoödem görüldü. Sacubitril bir neprilisin inhibitörüdür.

Bu çift-kör randomize çalışmada Angiotensin Receptor–Neprilysin inhibitörü (ARNI) sacubitril ve ARB olarak valsartan içeren LCZ696 kodlu ilacın sistolik KY'deki etkisini enalapril ile karşılaştırmak amacıyla semptomatik sınıflaması NYHA sınıf II, III, IV olan, sol ventrikül EF'si ≤ %40 olan ve plazma BNP düzeyi ≥150 pg/mL veya NT-ProBNP ≥600 pg/mL olan veya son 1 yıl içinde KY nedeniyle hastaneye yatış öyküsü olan hastalarda plazma BNP düzeyi ≥100 pg/mL veya NT-ProBNP ≥400 pg/mL olan 8399 hasta çalışmaya dahil ediliyor.

Hastalara randomize olarak ya LCZ696 2x200 mg (n=4187 hasta) veya enalapril 2x10



Kalp yetmezliğinde ilaç seçimimiz değişiyor mu?

mg (n=4212) veriliyor. Primer sonlanım, KV ölüm ve KY nedenli hastaneye yatış toplamı olarak belirleniyor. Çalışma LCZ696 grubundaki belirgin yarar görülmesi nedeniyle erken sonlandırılıyor. Median 27 aylık izlem sonunda primer sonlanım noktaları LCZ696 kodlu neprilisin inhibitörü olarak sacubitril ve ARB olarak valsartan içeren ilaç alan hasta grubunda enalapril alan gruba göre anlamlı olarak daha düşük görülüyor (LCZ696 alan grupta % 21.8, enapril grubunda %26.5 [HR] 0.80; p=0.000002). LCZ696 ile tüm nedenli ölümlerde %16 azalma, KV ölümlerde %20 azalma ve hastaneye yatışta %21 azalma görülüyor. Bir kardiyovasküler ölüm ya da primer sonlanım noktasını engellemek için LCZ696 ile 21, enalapril ile 32 hastanın tedavi edilmesi gerektiği vurgulanıyor. İlaçların güvenliği değerlendirildiğinde LCZ696 grubunda hipotansiyon daha sık görülse de nadiren ilaca ara verilmesini gerektirecek düzeyde oluyor. Aksine öksürük, hiperkalemi, böbrek fonksiyonlarında bozulma enapril grubunda daha sık görülüyor. Anjiyoödem sıklığı LCZ696 kullanan 19 hastada enapril alan 10 hastada görülüyor ve anjiyoödem açısından istatistiksel fark saptanmıyor.

Uzm. Dr. Selcen Yakar Tülüce




Sonuç olarak KY de sadece anjiotensin sisteminin engellenmesinden se i beraberinde neprilisin inhibitörü (sacubutril) ile birlikte bir ARB (valsartan) kullanılması ölümlerin azaltılmasında ve kalp yetmezliğine bağlı hastaneye yatışların azaltılmasında daha etkin bulunuyor.

NECTAR--HF (NEural Cardiac TherApy foR Heart Failure) çalışmasında, sistolik KY'de sağ taraflı vagal sinir stimülasyonunun yararının araştırıldığı ilk randomize, kontrollü çalışmadır.

Çalışmaya batı Avrupa'daki 24 merkezden 96 hasta dahil edilme kriterlerini karşılamış; 87 sinin datasına ulaşılmış. 6 aylık sağ taraflı vagus siniri stimülasyonunun kardiyak fonksiyonlar, kardiyak biyomarkerlar, egzersiz kapasitesi ve hayat kalitesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla çalışmaya semptomatik sınıfı NYHA II veya III olan, EF≤%35, diyastol sonu çapı ≥5.5 cm olan, QRS süresi < 130 ms olan, optimal medikal tedavi alan hastalar dahil ediliyor. Hastalar tedavi ve kontrol grubuna 2:1 oranında randomize ediliyor.

Göğüste deri altına konulan özel bir pil yardımı ile sağ vagal sinir uyarılıyor.

 **Vagal sinir stimülasyonunda hayal kırıklığı!**

Hastaların hepsine cihaz takıldıktan sonra kontrol grubundaki 28 hastanın cihazı kapalı tutuluyor; vagal sinir uyarısı yapılan 59 olgunun cihazı açık bırakılıyor. Primer sonlanım noktası olan sol ventrikül sistol sonu çapta iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuyor. Diğer


parametrelerden sol ventrikül diastol sonu çap, sol ventrikül sistol ve diastol sonu hacimleri, ejeksiyon fraksiyonu, egzersiz testindeki zirveVO₂, NT-proBNP düzeyleri açısından da iki grup arasında fark yok. Sadece hayat kalitesinde ve NYHA sınıfında cihazı aktif olan grupta aktif olmayan kontrol grubuna göre anlamlı düzelme görülüyor.

CONFIRM-HF

Bu çalışma kalp yetmezliği ve demir eksikliği olan hastalarda demir tedavisinin yararının araştırıldığı en uzun izlem süresine sahip çalışmadır. Demir eksikliği KY'li hastaların %50'sinden fazlasında var ve bu hastalarda demir eksikliği olmayanlara göre prognoz daha kötüdür.


Çalışmaya NYHA II veya III, EF≤%45, BNP'si yüksek, Hb< 15 gr/dL ve demir eksikliği olan (ferritin <100 ng/mL veya eğer transferrin saturasyonu <%20 ise ferritin 100–300 ng/mL olan) 304 hasta alınıyor. Hastalar ferik karboksi maltoz (n=152) ve plasebo kollarına (n=152) randomize ediliyor ve 52 hafta takip ediliyor.

Primer sonlanım noktası olan 6 dakika yürüme mesafesi. 24. haftada demir verilenlerde 6 dakika yürüme mesafesi 33+11 metre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artıyor. KY'nin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatışlarda demir alan grupta anlamlı azalma, hayat kalitesinde ve fonksiyonel sınıfta kontrollere göre anlamlı düzelme var.

 **Kalp yetmezliğinde demir tedavisi tekrar gündemde**

POPE-2 (The post-operative pericardial effusion study-2)

Bu çalışma Fransa'daki 10 postoperatif kardiyak rehabilitasyon merkezinde yapılmış. Çalışmada perioperatif verilen kolşisinin postoperatif perikardiyal effüzyon üzerine etkisi plasebo kolunda 99 olmak üzere 197 hasta (cerrahiden sonraki 7-30 gün içinde orta ciddi


 **Postop perikardiyal mayi gelişmesini yine önleyemedik!**

araştırılıyor. Kolşisin kolunda 98,

perikardiyal sıvısı olan) çalışmaya dahil edilmiş. Hastalara 14 gün kolşisin veya plasebo veriliyor. Çalışmanın sonlanım noktası olan ortalama perikardiyal effüzyon derecesinde azalma ve tamponad gelişmesi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmıyor ve bu klinik tabloda kolşisin yararlı bulunmuyor.

COPPS-2 (COLchicine for Prevention of the Post-pericardiotomy Syndrome and Post-operative Atrial Fibrillation)


Bu çalışmada amaç perioperatif oral verilen kolşisinin post-perkardiyotomi sendromunu (PPS), postoperatif AF'yi, postoperatif effüzyonları (plevral ve/veya perikardiyal) azaltmada etkinlik ve güvenilirliğini araştırmak. Kolşisin ve plasebo kollarında 180'er hasta randomize ediliyor. Kolşisin grubunda ilaç ≥ 70 kg olan hastalara 0.5 mg 2x1, <70 kg olanlara günde bir kez 0.5 mg veriliyor ve postoperatif 1 ay devam ediliyor. Primer sonlanım noktası 3. ayda PPS gelişimi, sekonder sonlanım noktaları ise 3. ayda izlemde AF, postoperatif effüzyonların (plevral ve/veya perikardiyal) gelişmesi.

 **Kolşisin yine gündemde !**

Sonuçta kardiyak cerrahiye giden hastalara perioperatif kolşisin başlanması postop 3. ayda gelişen PPS sıklığını anlamlı olarak azaltıyor ancak postoperatif AF sıklığını ve effüzyon görülme sıklığını azaltmıyor. Önemli bir nokta da ilaca bağlı görülen gastrointestinal yan etkiler (diyare, bulantı, kusma, karın ağrısı, karında kramp) ilacın kullanımını sınırlıyor.

SIGNIFY (Study assessInG the morbidity-mortality beNefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronarY artery disease)

Bu çalışmaya kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan (KAH), LVEF>%40 olan, sinüs ritminde olup kalp hızı >70 olan ve optimal konvansiyonel tedavi alan, >55 yaş olan 19102 hastanın; 9550'si ivabradin koluna, 9552'si ise plasebo koluna randomize ediliyor. Çalışmaya dahil edilen bireylerin 12049'unda aktiviteyi sınırlayan Kanada anjina sınıflamasına göre evre ≥ 2 olan anjina mevcut. İvadrabın kolunda hastalara 10 mg 2x1 olarak ivadrabın başlanıyor ve kalp hızı 55-60 olana kadar doz ayarlanıyor. Primer sonlanım noktası kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm veya nonfatal miyokard infarktüsünün (Mİ) toplamı. Üçüncü ayda ivadrabın kolunda kalp hızı 60.7 ± 9.0 atım/dk, plasebo grubunda ise 70.6 ± 10.1 atım/dk saptanıyor. Ortanca olarak 27.8 aylık izlemde primer sonlanım noktası insidansında ve bu 2 olayın ayrı ayrı görülme insidansında iki grup arasında anlamlı bir fark yok. Üstelik aktive kısıtlayan anjinası olan ve ivadrabın verilen hastalarda primer sonlanım noktası insidansında anlamlı bir artış var.

 **Stabil koroner arter hastalığında İvadrabın hayal kırıklığına uğrattı!**

Sonuç olarak KAH'ı olup KY bulunmayan hastalarda kalp hızını azaltmak amacıyla verilen ivadrabın daha iyi sonuçlara neden olmuyor.

ODYSSEY ÇALIŞMALARI

Hiperlipidemi tedavisinde yeni bir ilaç grubu olan PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin tip 9) inhibitörü grubunun yeni bir üyesi olan alirocumab ile yapılan bir dizi çalışma Barselona'da açıklandı.

PCSK9 karaciğer hücrelerinden sentezlenen bir serin proteazdır. LDL reseptörlerine bağlanır ve onları parçalar. Böylece LDL kolesterolün karaciğere hücrelerine alınması azalır ve LDL'nin kandaki seviyesi artar. Yani PCSK9 yüksekse LDL yüksek, düşükse LDL düşüktür. Familial hiperlipidemili olgularda PCSK9 düzeyleri yüksek saptanmıştır.

Odyssey Combo II (Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated daily statin) çalışmasında, statin kullanan, LDL ≥ 100 mg (kardiyovasküler hastalığı olanlarda ≥ 70 mg/dl) olan yüksek riskli hastalarda alirocumab ile ezetimib karşılaştırılıyor. Alirocumab koluna 479; ezetimib koluna 241 hasta randomize ediliyor. Alirocumab 1 mL lık kalemler şeklinde; içinde 75 mg ilaç var ve hastanın kendisi tarafından 2 haftada bir enjekte ediliyor. Alirocumab kolunda 24 haftalık takipte başlangıç düzeyine göre LDL düzeyinde %50,6'lık düşme, ezetimib kolunda ise %20,7 düşme meydana geliyor. Bu iki grup arasında LDL düzeylerindeki istatistiksel fark 52. hafta takiplerinde de devam ediyor.

Odyssey-FH I ve FH II (Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy)

Çalışma LDL kolesterol düzeyleri oldukça yüksek olan ve erken kardiyovasküler ölüm görülen ailesel hiperkolesterolemili hastalarda alirocumab tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğini araştırmak amacıyla yapılmış. Çalışmaya; dahil edilmeden önce ister ek bir lipid düşürücü ajanla birlikte veya birlikte olmaksızın maksimum statin tedavi alan ve kardiyovasküler hastalığı olup LDL'si > 70 mg/dl olan veya kardiyovasküler hastalığı olmayıp LDL'si > 100 mg/dL olan ailesel hiperlipidemili hastalar dahil ediliyor. FH I çalışmasında alirocumab koluna (2 haftada bir subkutan enjeksiyon) 314 hasta, plasebo koluna 157 hasta; FH II'de ise alirocumab koluna 167 hasta, plasebo koluna 83 hasta randomize ediliyor. ODYSSEY- FH I ve FH II çalışmasının her ikisinde de LDL'de %50'ye yakın düşme sağlanıyor. Bu düşme yine 52 haftalık takipte de devam ediyor.

Odyssey-Long Term


Alirocumabın en büyük faz 3 çalışması. Kardiyovasküler riski yüksek olan veya heterozigot ailesel hiperlipidemisi olan (olguların %18'ini oluşturuyor) 2431 hasta (ortalama yaş 65) çalışmaya dahil ediliyor. 1553 olgu 2 haftada bir 150 mg alirocumabı subkutan 78 hafta boyunca enjekte ederken 788 olgu plasebo alıyor. 24. haftada alirocumab alan grupta LDL'de %61'lik bir azalma; plasebo grubunda ise %0,8'lik artış izleniyor. 24. haftada alirocumab kolunda hastaların %76'sında bazal LDL düzeyinin %50'sine, yada kardiyovasküler hastalık öyküsü varsa LDL < 70 mg/dL yoksa LDL < 100 mg/dL hedefine ulaşıyor; plasebo kolunda ise bu oran %2. Güvenilirlik açısından ilaç plaseboya benzer; alirocumab kolunda hastaların %6,2'si; plasebo kolunda ise %5,5'i ilacı bırakıyor.

LISTEN (Lipid lowering with highly potent Statins in hyperlipidemia with Type 2 diabetes patiENTS)

Statinlerin hafifçe diabetes mellitus (DM) gelişmesini arttırdıkları biliniyordu ancak DM'si olan hastalarda statin kullanımının etkisini araştıran az çalışma bulunmaktaydı. Bu çalışmada kolesterolü yüksek olan tip 2 DM'li hastalar rosuvastatin 5 mg (n=514) veya atorvastatin 10 mg (n=504) gruplarına randomize ediliyor. İlaçların dozlarının arttırılmasına ancak Japonların kılavuzuna göre LDL düzeyi yeterince düşürülemediği izin veriliyor. DM tedavisindeki değişiklikler ise hekime bırakılıyor. 1 yıllık süre sonunda non-HDL kolesteroldeki (total kolesterol-HDL) azalma iki kolda benzer bulunuyor (rosuvastatin kolunda %32,86, atorvastatin kolunda %31,01 azalma). Üçüncü aydaki LDL düşmesi rosuvastatin grubunda daha fazla olmakla birlikte (%39,38'e karşı %36,39, p=0,01) bir yıl sonraki LDL kolesteroldeki düşme benzer bulunuyor. Kan şekeri düzeyi her iki grupta da benzer oranda yükseliyor (rosuvastatin grubunda ortalama %0,11, atorvastatin grubunda %0,12). Ancak 3. ve 6. aydaki kan şekeri artışı atorvastatin grubunda (121,4 mg/dL ve 126 mg/dL) rosuvastatin grubuna göre (118,8 mg/dL ve 122,9 mg/dL) daha fazla oluyor (p=0,01).

STICS (Statin Therapy In Cardiac Surgery)

Bu çalışma Çin ve İngiltere'deki merkezlerin ortak projesiydi. Çalışmaya elektif kardiyak cerrahiye giden 1922 hasta alındı. Preoperatif 8 gün önce başlanıp, postoperatif 5. güne kadar devam etmek üzere bireylere ya 20 mg rosuvastatin ya da plasebo verildi ve postop AF gelişme sıklığı açısından bir fark var mı araştırıldı. Cerrahiden 48 saat sonra

 Sonuçlar 'sürpriz'!

rosuvastatin kolunda plasebo koluna göre anlamlı olarak kolesterol düzeyleri düşmüştü ($p < 0.0001$). Daha önce yapılan küçük ölçekli çalışmalarda preoperatif statin tedavisinin postoperatif AF sıklığını, kardiyak ve böbrek hasarını azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen bu oldukça büyük ölçekli çalışmada postoperatif AF sıklığı rosuvastatin grubunda %21, plasebo grubunda %20 bulundu ($p = 0.72$). Dahası 2 grup arasına perioperatif kardiyak hasarı gösteren troponin I düzeyleri açısından da anlamlı bir fark saptanmadı. Alt grup analizleri perioperatif statin tedavisinden fayda gören özel bir grup bulamadı. İkincil sonlanım noktaları olan hastanede yatış süresi, hastane içi majör kardiyak ve serebrovasküler olaylar, sol ventrikül ejeksiyon ve plazma kreatinin düzeyleri açısından da 2 grup arasında fark yoktu.

X-VERT (eXplore the efficacy and safety of once-daily oral riVaroxaban for the prevention of caRdiovascular events in patients with nonvalvular aTtrial fibrillation scheduled for cardioversion)

Bu çalışma rivaroksabanın nonvalvular AF'si olup elektif kardiyoversiyon (KV) yapılacak hastalarda vitamin K antagonisti (VKA) ile karşılaştırılarak etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Çalışmaya %97.6'sı elektriksel, %2.4'ü farmakolojik KV yapılması planlanan toplam 1504 hasta alınmış. 1002 hastaya günde tek doz 20 mg rivaroksaban, 502 hastaya VKA verilmiş. Kılavuzlara uygun olarak hastaların %58'ine erken, %42'sine geç KV yapılıyor. Geç KV yapılması planlanan grupta 3 hafta boyunca hastanın rivaroksaban kullanımı %80'inin üstündeyse veya VKA alıyorsa 3 hafta içindeki INR'leri 2-3 arasında ise KV yapılıyor. Erken KV grubunda randomizasyondan 1-5 gün içinde KV yapılırken, geç KV grubunda 21-25 gün içinde KV yapılıyor. Rivaroksaban grubu VKA alan grup ile karşılaştırıldığında primer sonlanım noktası (inme veya geçici iskemik atak (GİA), periferik embolizm, Mİ ve kardiyovasküler ölümlerin toplamı) açısından iki grup arasında fark saptanmıyor. Bu olayların toplamı olan primer sonlanım noktası rivaroksaban kolunda %0.5, VKA kolunda ise %1.02 oranında görülüyor, istatistiksel fark yok. Yine bu olayların sıklığı seçilen KV tipine göre karşılaştırıldığında erken KV uygulananlarda rivaroksaban kolunda olay sıklığı (inme, periferik emboli, Mİ, KV ölüm) %0.71, VKA grubunda %1.02, geç KV yapılanlarda rivaroksaban kolunda %0.24, VKA grubunda %0.93 çıkıyor. İster erken ister geç KV yapılsın rivaroksaban nonvalvüler AF nedeniyle KV yapılan hastalarda VKA kadar güvenli gözüküyor.

IMPI Steroid Çalışması (A Trial of Adjunctive Prednisolone in Tuberculous Pericarditis)

Tüberküloz (Tbc) perikarditi dünyada yaklaşık bir milyon bireyde görülmektedir. Anti-Tbc tedaviye rağmen olaya Tbc perikarditi eklendiğinde mortalite %40'lara kadar çıkmaktadır.

Bu çalışmada amaç kesin tüberküloz perikarditi tanısı alan veya muhtemel Tbc perikarditi olan olgularda anti-tüberküloz tedaviye prednizolon eklendiğinde ölüm, kardiyak tamponad veya konstriktif perikardit gelişimi toplamından oluşan olayların sıklığının

azaltılıp azaltılamayacağını araştırmaktı. Çalışmaya 8 ülkeden toplam 1400 hasta alınıyor ve anti-Tbc ilaçlar ve gereğinde verilen anti-viral ilaçlara ek olarak bir grubun tedavisine 6 hafta boyunca prednizolon (n=706) , diğer gruba ise ek olarak plasebo veriliyor. Bireylerin %81.9'unda muhtemel Tbc perikarditi , %17.2'sinde ise kesin Tbc perikarditi var. Prednizolon verilirken ilk 1 hafta 120 mg/gün, 2. hafta 90 mg/gün, 3. hafta 60 mg/gün, 4. hafta 30 mg/gün, 5.hafta 15 mg/gün ve 6. hafta 5mg/gün veriliyor. Hastalar median 600 gün izleniyor ve primer sonlanım noktası açısından 2 grup arasında anlamlı fark bulunmuyor. Ancak, bireysel olarak toplam sonlanım değerlendirildiğinde prednisolon alan grupta konstriktif perikardit sıklığı plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalıyor (sırasıyla 2.57'e karşı 4.74/100 kişi-yıl; HR 0.54; P=0.005). Yine prednisolon alan grup izlemde anlamlı olarak daha az hastane yatış oranına sahip. Mortalite ve kardiyak tamponad gelişme oranları 2 grupta benzer. Sekonder sonlanım noktalarından fırsatçı enfeksiyon sıklığı 2 grupta benzer ancak prednizolon alan grupta plasebo alan gruba göre kanser sıklığı hafif artmış gözüküyor (sırasıyla 0.97'e karşı 0.32 vaka/ 100 olgu yıl; HR 3.00; p=0.05). HIV-pozitif olgularda ise prednizolon alanlarda malignite sıklığında artış plasebo grubuna göre oldukça belirgin (sırasıyla 0.64'e karşı 0.08/ 100 kişi yıl; HR 7.98; P=0.02).

Sonuçta eskiden inanıldığına aksine (bu konuda yayınlanan büyük metaanalizde steroid ile mortalitenin azaldığı yayınlanmıştı: Lancet Infect Dis. 2013 Mar;13(3):223-37) prednisolonun standart tedaviye eklenmesi HIV-pozitif veya HIV negatif Tbc perikarditinde mortaliteyi azaltmıyor. HIV-pozitif hastalarda immün sistemi daha da baskılayarak malignite (Kaposi sarkomu, Non-Hodgkin lenfoma gibi) sıklığını artırıyor.

Kaynak: <http://congress365.escardio.org>