.

Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Empagliflozin veya Plasebo ile Uzun Süreli Randomize Tedavinin Kör Olarak Geri Çekilmesi

Dr. Gülsüm Meral Yılmaz Öztekin

Kalp Yetersizliği Olan Hastalarda Empagliflozin veya Plasebo ile Uzun Süreli Randomize Tedavinin Kör Olarak Geri Çekilmesi

Blinded Withdrawal of Long-Term Randomized Treatment With Empagliflozin or Placebo in Patients With Heart Failure

Dr. Gülsüm Meral Yılmaz Öztekin

Sodyum-glukoz kotransporter 2 inhibitörlerinin kalp yetersizliğindeki (KY) faydalarının yıllar süren tedaviden sonra da devam edip etmediği bilinmemektedir. EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trials in Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction) ve EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trials in Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) çalışmalarında, KY olan hastaları rastgele olarak (çift-kör) plasebo ve empagliflozin 10 mg/gün şeklinde randomize edilmiştir. Çalışmalarda takip süresi sırasıyla median 16 ve 26 ay idi.

Çalışmaların sonunda, 6799 hastanın (plasebo 3381, empagliflozin 3418) prospektif kör bir şekilde tedavisi kesilmiştir. Bunlardan 3981 hastaya (plasebo 2020, empagliflozin 1961) tedaviden yaklaşık 30 gün sonra önceden belirlenmiş değerlendirmeler yapılmıştır. Kapanış (close-out) döneminin başlangıcından 90 gün öncesinde, yıllık kardiyovasküler ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış, empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilen hastalara göre daha düşüktü (100 hasta yılı başına olaylar sırasıyla empagliflozin ve plasebo, 10.7 [95% CI, 9.0-12.6] ve 13.5 [95% CI, 11.5-15.6], HR 0.76 [95% CI, 0.60-0.96]). Çalışma ilaçları kesildikten sonra yaklaşık 30 günde, empagliflozini bırakan hastalarda yıllık kardiyovasküler ölüm veya KY nedeniyle hastaneye yatış riskinin arttığı, ancak plaseboyu bırakanlarda artmadığı görüldü (100 hasta yılı başına olaylar sırasıyla empagliflozin ve plasebo, 17.0 [95% CI,12.6-22.1] ve 14.1 [95% CI, 10.1-18.8]. Empagliflozini bırakan hastalarda riskteki değişime ilişkin HR 1.75 (95% CI, 1.20-2.54), p:0.0034 iken plaseboyu bırakanlarda riskteki değişiklik anlamlı değildi (HR 1.12 [95% CI, 0.76-1.66], time period-by-treatment interaction, p:0.068). Tedavi kesildikten sonra Kansas City Kardiyomiyopati Anketi Klinik Özet Skoru, empagliflozini bırakan hastalarda plaseboya kıyasla 1.6±0.4 oranında düşüş gösterdi ($p< 0.0001$). Ayrıca, empagliflozinin kesilmesi ile açlık glukozunda, vücut ağırlığında, sistolik kan basıncında, tahmini glomerüler filtrasyon hızında, N-terminal pro-hormon B tipi natriüretik peptidde, ürik asitte ve serum bikarbonatında artışlar ile hemoglobin ve hematokritte azalmalar izlendi (tümü için $p< 0.01$). Bu fizyolojik ve laboratuvar değişiklikleri, aynı hasta grubunda çalışma başladığında (≈ 1-3 yıl önce) tedavi ile görülen ilacın etkilerinin tersiydi.

Bu gözlemler, empagliflozinin KY olan hastalarda yıllar süren tedavide etkisinin devam etttiğini ancak ilacın kesilmesinden sonra hızla ortadan kaybolduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, ejeksiyon fraksiyonu azalmış veya korunmuş KY olan hastalarda plasebo veya empagliflozin ile randomize çift kör tedaviyi geri çekildiği bu 2 büyük ölçekli çalışmada, empagliflozinin yıllar süren tedavide klinik faydasının devam ettiği, ancak ilaç kesildiğinde bu etkinin sonlandığı görüldü. İlacın klinik etkisinin sürdürülmesine, SGLT2 inhibisyonunun karakteristiği olan fizyolojik ve laboratuvar değişikliklerinin kalıcılığı eşlik etmektedir. Bu bulgular, KY olan hastalarda empagliflozin ile uzun süreli tedavi sırasında tolerans gelişmediğini ve tedavinin kısa süreliğine bile kesilmesinin zararlı sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir.