

Hafif Azalmış veya Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonuna Sahip Hastalarda Kapsamlı Medikal Tedavinin Tahmini Ömür Boyu Faydaları

Dr. Elif Özoğuz

Hafif Azalmış veya Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonuna Sahip Hastalarda Kapsamlı Medikal Tedavinin Tahmini Ömür Boyu Faydaları

Dr. Elif Özoğuz

Beş yıl önce, ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetersizliği (HFrEF) olan hastalarda kombine medikal tedavinin ömür boyu faydaları tahmin edilmişti. GDMT (Kılavuz Temelli Medikal Tedavi) kavramı bu çalışmalar sonucu ortaya konmuş ve tedavinin dört temel direği — ARNI, beta bloker, MRA ve SGLT2 inhibitörü — The Lancet'te yayımlanan çalışmalar arası bir analizde, 65 yaşındaki bir HFrEF hastasında altı yıla kadar ek olaysız sağkalım sağlayabileceği öngörülmüştü. Bu yayının yapıldığı dönemde, HFpEF'in yönetimi için yüksek düzeyde öneri ve onaylanmış tedaviler mevcut değildi. Son beş yıl içinde korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin yönetimi için onaylanmış beş farklı tedavi seçeneği ortaya çıktı. Bunlar arasında SGLT2 inhibitörleri dahil; üç farklı ilaç — dapagliflozin, empagliflozin ve sotagliflozin — onaylandı. Çok yakın zamanda, FINEARTS-HF çalışmasına dayanarak non-steroidal MRA olan finerenon onay aldı. Buna ek olarak, ARNI sacubitril/valsartan da kalp yetersizliği olan hastalarda onaylandı. ABD-FDA dahil düzenleyici kurumlar, sacubitril/ valsartan'ın faydalarının en çok ejeksiyon fraksiyonu normalin altında olan bireylerde belirgin olduğunu bildirdi.

Ancak bu tedaviler farklı karşılaştırmalarla ve çoğunlukla plasebo ile yapılan bağımsız klinik çalışmalarda değerlendirildi. Bu nedenle, klinik pratiğimizde temel klinik kavram olan 'kombinasyon medikal tedavinin hastalarımıza ne kadar fayda sağlayabileceği' konusunda elimizde çok sınırlı veri bulunmaktadır. Bu çalışma, HFpEF için GDMT kavramının oluşmasının başlangıcı olarak değerlendirilebilir. Bu tür analizler, ortak karar verme süreçleri açısından da büyük önem taşıyor.

Bu çalışmada, her bir tedavi sınıfına ait bireysel hasta düzeyindeki veriler kullandı. Dapagliflozin'in değerlendirildiği DELIVER, Finerenonun incelendiği FINEARTS-HF, son olarak da ARNI sacubitril/ valsartan'ın test edildiği PARAGON-HF çalışmalarının verileri birleştirerek, bu üç tedavi sınıfının birlikte kullanımının sağlayabileceği faydalar öngörüldü. Ayrıca, yalnızca iki-üç yıllık izlem süreleriyle sınırlı kalmayıp, hastaların bu tedavileri uzun vadede sürdürdüğü yaşam boyu bir perspektif de dikkate alındı. Uzun vadeli faydaları tahmin etmek için kilit klinik çalışmaların bireysel düzeydeki verilerini kullanan, doğrulanmış analitik yöntemlerden aktüeryal yöntemler kullanıldı. Burada alışılmış Kaplan-Meier eğrisi yeniden çerçevelendi. Her birey, yaşlanma sürecinde kendine özgü bir zaman dilimine katkı sağlayacak şekilde eklendi. Bu çalışmada, yaşlanma deneyimlerini birleştirerek tedavilerin uzun vadeli faydaları öngörüldü. Bunlar, aslında sigorta şirketlerinin risk tahmininde kullandığı aktüeryal yöntemlerdir ve bu yöntemler doğrulanmıştır. Bilinen takip sürelerine sahip çalışmalarda, öngörülen etkiler gözlemlenen uzun vadeli sağkalımla karşılaştırıldığında neredeyse tamamen örtüşmektedir.

Bu analiz için DELIVER, FINEARTS-HF ve PARAGON-HF verileri kullanıldı. Bu çalışmalarda yer alan popülasyonlar ileri yaşta (DELIVER 72 ±10; FINEARTS-HF 71 ±9; PARAGON-HF 73 ±8), cinsiyet dağılımı dengeli (kadın popülasyon DELIVER %44, FINEARTS-HF %46; PARAGON-HF %52), obezite fenotipleri yaygın (BMI; DELIVER 30 ±6, FINEARTS-HF 30 ±6; PARAGON-HF 30 ±5) ve diabetes mellitus (DELIVER %45, FINEARTS-HF %41, PARAGON-HF %43), atriyal fibrilasyon (DELIVER %57, FINEARTS-HF %55, PARAGON-HF %53) gibi ek hastalıkların sık olduğu bireylerden oluştuğu gözlemlenmektedir. Tedavi kullanım oranları ise çalışmalara göre farklılık gösteriyordu. ARNI, DELIVER'da %5, FINEARTS'ta %9 oranında kullanılmıştı. SGLT2 inhibitörleri PARAGON'da çok az (%1) kullanılmışken, FINEARTS'ta %14'e ulaştı. MRA kullanımı ise DELIVER'da %43, PARAGON'da %26 idi.

Sonuçlara baktığımızda:

- SGLT2 inhibitörü ve non-steroidal MRA'nın birlikte kullanımı, kardiyovasküler ölüm veya kötüleşen kalp yetersizliğine karşı %31 koruma sağladı. HR 0.69 (95% CI, 0.59–0.81).
- Ejeksiyon fraksiyonu %60'ın altında olanlarda, üç tedavinin (SGLT2 inhibitörü, nonsteroidal MRA, ARNI) birlikte kullanımı %39'a varan koruma sağladı. HR 0.61 (95% CI, 0.48–0.77).
- Standart tedavide ortalama olaysız yaşam süresi 11 yıl iken; SGLT2 inhibitörü ve nonsteroidal MRA ile bu süre 14,3 yıla (3,6 yıl ek kazanç) , ejeksiyon fraksiyonu düşük alt grup için ise bu süre 15,8 yıla (4,9 yıl ek kazanç) ulaşıldı.
- Daha genç yaşlarda tedaviye başlandığında kazanç daha yüksek olurken, 85 yaşındaki bireylerde bile yaklaşık 1,5 yıl ek olaysız sağkalım elde edilebilmektedir. Genç bireylerde ise bu kazanç 4 yıla kadar çıkabilmektedir.

Dr. Vaduganathan sunumunda en önemli varsayımlarının, tedavilerin ekleyici ve birbirini tamamlayıcı olmasından bahsetti. Alt grup analizlerinin de bu varsayımı desteklediğini belirtmiştir. Ek olarak bu ilaçların etki mekanizmalarının birbirinden farklı olmasının da tamamlayıcı koruma sağlayabileceğinden bahsetmiştir. İkinci varsayımlarının, tedaviye uyumun çalışmalardaki kadar yüksek olmasıdır. Her ne kadar tedavinin bırakılması mümkün olsa da, yapılan duyarlılık analizlerinde faydaların yine

de anlamlı kaldığını gördüğünden bahsetmiştir.

Sonuç olarak, hafif azalmış veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında, erken dönemde başlanan kombinasyon tedavisi (SGLT2 inhibitörü + non-steroidal MRA + seçilmiş bireylerde ARNI) ile uzun vadeli toplam kazançların oldukça yüksek olduğu öngörülmektedir. Bu veriler, sınırlı tedavi seçeneklerinin olduğu bu hasta grubunda, tılaçların kullanımını artırmaya yönelik küresel uygulama çabalarının güçlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Sunumda ayrıca bir limitasyon olarak DELIVER ve PARAGON-HF'te kullanılan MRA türünün non steroidal olmaması vurgulandı, sunum sırasında Dr. Vaduganathan bu noktaya değindi ve açıklamasında TOPCAT ve FINEARTS-HF meta-analizine dayalı bir duyarlılık analizi gerçekleştirdiklerini ve bunu kombine medikal tedavinin MRA bileşeni için katkı olarak kullandıklarını söyledi. Sunumda kontrol grubu olarak DELIVER çalışmasının plasebo kolunun esas alındığı görülmektedir. Ancak, bu gruptaki hastaların bazal tedavilerinde ACE inhibitörleri (%33,3), ARNI (%4,2), ARB (34,2), beta-blokörler (76,1) ve MRA (38,7) gibi farklı oranlarda kullanılmış olup kontrol grubunun homojen bir standart tedaviyi yansıtmaması çalışmanın önemli limitasyonları olarak değerlendirilebilir.
