DELIVER Çalışması SVEF’si Düzelmiş Kalp Yetersizliğinde İlaç Tedavisinin Gizemini Çözebilir

**DELİVER Yeni Analiz sonuçları**

**Heart Failure Society of America (HFSA) 2022 [Annual Scientific Meeting](https://hfsa.org/hfsa-annual-scientific-meeting-2022/late-breaking-clinical-trials): Presented October 2, 2022.**

*HFSA. Ekim 2022-* Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF)nun bazı KY hastalarında ilaç tedavisini yönlendirmede daha az kritik hale geldiği bir çağda, sözlüğü karmaşıklaştırsa da KY kategorilerinin tanımlanmasında yardımcı olmaya devam etmektedir. Örneğin, tedaviye alt kademeden üst kademe SVEF kategorisine geçiş için yeterince iyi yanıt veren kalp yetersizliği hastaları için en iyi yönetim konusunda tartışmalar vardır. Düzelmiş EF ve KY (KYdzEF)’li bu tür hastalar, SVEF'deki kazanımlarına rağmen,

DELIVER randomize çalışmasından elde edilen yeni bir sekonder analizde hala önemli ölçüde artan klinik risk altındadır.

* Yakın zamanda bildirildiği gibi, DELIVER çalışmasına, SVEF'si >%40 üzerinde olan KY hastaları, yani hafif düşmüş veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonuna sahip KY hastaları girmiştir (sırasıyla KYhdEF veya KYkEF). Dapagliflozin (Farxiga) ve plaseboya atananlar genel olarak 2 yıl boyunca, primer sonlanım noktası (kötüleşen KY veya KV ölüm) riskinde %18 anlamlı bir düşme ile düşüş (P = .0008) gösterdi.

Yeni analiz, giriş kriteri başına başlangıç SVEF'si %40'ın üzerinde olan ancak daha önce SVEF'si %40 veya daha düşük olan, yani ejeksiyon fraksiyonu düşmüş KY ile semptomatik olan, çalışmadaki hastaların %18'ine odaklandı.

* KYdzEF tedavisi için yetersiz kanıt tabanına büyük ölçüde katkıda bulunan yeni analizdeki bu tür hastalar, birincil son nokta için belgelenmiş bir KYdEF geçmişi olmayanlarla benzer derecede risk altındaydı (**Tablo 1**).

**Tablo 1.DELIVER, KYdzEF ve SVEF Sürekli Olarak %40'tan Fazla Olan KY'de 100 Hasta Yılı Başına Olaylar**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Sonlanım noktaları** | **Düzelmiş EF’li KY**  (n = 1151) | **KY SVEF Sürekli >%40**  **(n = 5112)** |
| **Kötüleşen KY veya Kardiyovasküler ölüm** | **8.8** | **8.7** |
| **Kardiyovasküler ölüm** | **3.4** | **3.6** |

Dapagliflozinin görülen yararları da karşılaştırılabilir, birbirine yakın düzeydeydi; kontrol grubuna kıyasla kötüleşen kalp yetersizliği veya KV ölüm riskinde %26'lık anlamlı bir azalma gösterdiler. Dapagliflozin ve diğer SGLT2 inhibitörleri son zamanlarda SVEF'den neredeyse bağımsız olarak KY için kılavuzun yönlendirdiği tıpsal tedavinin (KYTT) temel bileşenleridir.

* Fakat KYdzEF hakkında iyi/ yeterli veriler bulunmadığından, kılavuzlar, SVEF'nin tekrar kötüleşmemesi için bu gibi durumlarda önceki mevcut KYTT'ye devam edilmesini tavsiye etmektedir.
* KYdzEF'li DELİVER hastaları, daha önceki SVEF düzelmesine rağmen, kalp yetersizliği olaylarının ve ölümlerin kötüleşmesi dahil olmak üzere, LVEF'si sürekli olarak %40'ın üzerindeki hastalarla karşılaştırılabilir yakın olan, artan hastalık progresyonu riskleriyle karşılaştılar.
* Henüz en büyük randomize KYdzEF veri setinden elde edilen bulgular, Semptomatik kalan KYdzEF'li hastaların, morbidite ve mortalitesini daha da azaltmak için daha önce uygulanan KYTT'ye bir SGLT2 inhibitörünün eklenmesinden fayda görebileceğini düşündürmektedir (*Raporlanan: 2 Ekim'de National Harbor, Maryland'de düzenlenen Heart Failure Society of America (HFSA) 2022 Yıllık Bilimsel Toplantısında analizi* ).

DELIVER'daki KYdzEF hastaları, hem bileşik primer sonlanım noktası hem de KV-ölüm bileşeni için dapagliflozinden önemli ölçüde yararlandı ve bunun için risk azalması anlamlı %38'e ulaştı. Diğer bileşen, KY için hastaneye yatış veya acil ziyaret veya KY'nin kötüleşmesi arasındaki fark anlamlılık kazanmadı(**Tablo 2**). Bu, muhtemelen KYTT'de ejeksiyon fraksiyonu düzelen bir gruptur, ve bunların hala hafif- düşük veya korunmuş EF ile KY’ye yakın oranlarda olaylar yaşıyor olmaları şaşırtıcıydı.

**Tablo 2. DELIVER, KYdzEF ve SVEF Sürekli >%40 Olan KY'de Sonuçlar**

|  |  |
| --- | --- |
| **Sonlanım noktaları** | **HR (95% CI)** |
| **(Bileşik Sonlanım noktası):** Kötüleşen KY ve Kardyovasküler ölüm | 0.74 (0.56 – 0.97 |
| Kötüleşen KY | 0.84 (0.61 – 1.14) |
| Kardiyovasküler ölüm | 0.62 (0.41 – 0.96) |

Daha önce SVEF'si düşük hastalarda tedavide düzeltilmiş bir SVEF bir zamanlar yönetim başarısı olarak kabul edilirken, aslında bu sadece ejeksiyon fraksiyonunda bir düzelmedir**….**

Bunlar hala daha yüksek olay oranlarına sahiptirler dolayısı ile [ EF’deki düzelme = tedavi etmek] değildir yani ‘şifa’ (kür) anlamına gelmez**…**

Araştırmacılara göre , KYdzEF'deki dapagliflozinin primer sonlanım noktası yararının öncelikle KV ölümdeki anlamlı düşüşe ve kötüleşen KY üzerinde belirgin etki eksikliğine atfedilmemelidir. Gerçekten de, KYdzEF'li hastaların SVEF'si sürekli >%40 olanlarla KV-ölüm karşılaştırmasının etkileşim P değeri, .088'de anlamlılığa ulaşamadı.

* KYdzEF'li hastalarda KV mortalitesi ile ilgili olarak, "Sonuçlar, DELIVER'ın geri kalanından (böyle bir etkinin oomadığı hastalar) çok DAPA-HF'ye (diyabetik olmayan hastalarda KV mortalite %18 oranında anlamlı bir düşüş gösterdi) benziyor, benimsenen KYdzEF tanımına özellikle dikkat edilmelidir.
* KY'nin yakın tarihli evrensel tanımında belirtilen ve SVEF düzeltilmesinin %40'ın üzerinde ve aynı zamanda en az 10 mutlak yüzde puanı (artış) gerektiren KYdzEF kriterini dışarıda bıraktı.

Çalışmanın tanımına göre, bir hasta %39'dan %41'e çıkabilirse bu düzeltilmiş olarak sayılacaktır.

* DELIVER'da kullanılan veri formları, KYdzEF durumunu yalnızca, hastaların daha önce ≤ %40 bir SVEF ile semptomatik olup olmadığını sorarak ikili biçimde yakaladı.

Temel hastaözellikleri göz önüne alındığında, KYdzEF-kategorisine tabi tutulmuş hastalar, KYkEF'li hastalardan ziyade ortaya çıktıkları KYdEF grubuna benziyor ve

**----** bu hastaların KYdEF’nin bir fenotipi olduklarını kuvvetle düşündürüyor**…**

* Başlangıçta, KYdzEF hastaları SVEF'si sürekli >%40'tan fazla olanlara kıyasla daha genç; olası daha fazla erkek, daha az beyaz, NYHA sınıf II semptomları bulunma olasılığı daha yüksek ve daha düşük SVEF'ye sahip olduğu bildirilmişti.

***Kaynak:*** Heart Failure Society of America (HFSA) 2022 Annual Scientific Meeting: Presented October 2, 2022.