

FOREST-HCM and MAPLE-HCM Çalışmaları

Hipertrofik Kardiyomiyopati Tedavisinde Aficamten Hakkında Güncellemeler

Hipertrofik kardiyomiyopatiler için deneysel bir ilaca ait veriler, ilacın uzun vadeli tedavide güvenli ve etkili görüldüğünü ve egzersiz kapasitesini önemli ölçüde artırabileceğini gösterdi.

Araştırma aşamasındaki miyozin inhibitörü aficamten'in (Sitokinetik) FOREST-HCM çalışmasından elde edilen yeni kanıtlar, obstrüktif olmayan hipertrofik kardiyomiyopatisi olan kişilerde kalp yetmezliği semptomlarında erken ve kalıcı iyileşmeler ve 96 haftaya kadar düzelen sağlık durumu gösterdi.

Aficamten'in, MAPLE-HCM çalışmasının önceden belirlenmiş bir analizi olan başka bir çalışması, obstrüktif formdaki kişilerde fizyolojik adaptasyon egzersizini düzeltmede ilacın Metoprololden daha üstün olduğunu buldu.

Araştırmacılar her iki çalışmanın verilerini Amerika Kalp Yetmezliği Derneği'nin (HFSA) 2025 Yıllık Bilimsel Toplantısı'nda (LB-4 ve LB-6 özetleri) sundular.

- Bu iki çalışmanın hastalara yönelik bilgi ve bakımımı gerçekten geliştirdiği düşünülüyor (*çalışma özetleri aşağıda*). Ayrıca, klinik uygulamada görülen obstrüktif ve obstrüktif olmayan iki fenotipte hipertrofik kardiyomiyopatilere bakılmasını sağlıyor.

FOREST-HCM

Genişletilmiş açık etiketli FOREST-HCM çalışmasının 96 haftalık değerlendirmesi, daha önce bildirilen ara bulgulara dayanmaktadır. Başlangıçta semptomatik obstrüktif-olmayan hipertrofik kardiyomiyopatisi olan 34 hastada elde edilen mevcut sonuçlar, Aficamtenin uzatılmış tedavi boyunca iyi tolere edildiğini göstermiştir. Araştırmacılar, örneğin

duvar stresi ve subklinik miyokard hasarı için kardiyak biyomarkerlerde erken ve kalıcı azalmalar bildirmişlerdir.

Obstrüktif HKM, ilerleyici nitelikte olmasının yanı sıra hastaların yaşam kalitesini ve egzersiz toleransını etkileyen kronik bir rahatsızlıktır.

- Aficamten, kalıcı bir kesintiye uğramadan yaklaşık 2 yıllık tedavi süresince obstrüktif-olmayan hipertrofik kardiyomiyopatide iyi performans göstermeye devam etmektedir.

Araştırmacılara göre, ilaç iyi tolere edildi ve hastaların %80'inden fazlası mevcut en yüksek dozları (15 mg veya 20 mg) aldı. Aficamten, hastaların %80'inde semptomları düzeltti; bu hastaların %74'ü asemptomatik hale geldi. İlaç, hastaların bildirdiği semptomları düzeltti ve Kansas City Kardiyomiyopati Anketi'nde başlangıç seviyesine kıyasla 11 puanlık bir artış sağladı. Araştırmacılar ayrıca sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (SVEF) %5'lik bir azalma bildirdiler. Dört hastada LVEF'nin %50'nin altında seyrettiği bir dönem yaşandı; bunlardan ikisi asemptomatikti ve titrasyonla kontrol altına alındı, diğer ikisi ise atriyal fibrilasyon veya tedavisi görüyordu.

MAPLE-HCM Sonuçları

MAPLE-HCM çalışması, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati tedavisini ele almaktadır. Günümüzde, esas olarak uzman görüşlerine dayanarak, Metoprolol gibi beta blokerler obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati tedavisinde birinci basamak tedavidir. MAPLE-HCM'nin bu önceden belirlenmiş analizi, aficamtenin egzersizin submaksimal, tepe ve toparlanma ölçümlerini iyileştirmede metoprololden daha üstün olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, metoprololün egzersize verilen yanıtın birden fazla metriğiyle ölçüldüğünde hastalar için zararlı olduğu görülmüştür.

- Özetle, aficamten ve metoprololün egzersiz cevapları üzerinde farklı etkileri olduğu, aficamtenin metoprolole kıyasla alt düzeyde ve maksimum egzersiz kapasitesini, elde edilebilir iş yükünü, egzersiz süresini, kalp gücünü, ventilasyon verimliliğini ve VO₂ iyileşme hızını düzelttiğidir.

- Birlikte ele alındığında, bu veriler obstrüktif HKM ve egzersiz intoleransı olan hastalarda birinci basamak tedavi olarak aficamten kullanımını desteklemektedir.

Önceki Bulgularla Karşıtlık

FOREST-HCM olumlu sonuçlar gösterdi, ancak başka bir çalışma olan ODYSSEY-HCM, plaseboya kıyasla başka bir miyozin inhibitörü olan Mavacamten ile bir iyileşme göstermede başarısız oldu. FOREST-HCM'de ve BNP ve troponin düzeylerinde azalmalar dahil ilacın açıkça bir etkisi var.

Bu iki çalışma şu şekilde açıklanıyor veya uzlaştırılıyor; çalışma popülasyonları başlangıçta farklılık gösteriyordu: ODYSSEY-HCM'ye katılanlar arasında daha yüksek oranda erkek vardı, katılımcılar daha hastaydı ve daha az ailevi kardiyomiyopatiye sahipti. Obstrüktif- olmayan hipertrofik kardiyomiyopati hastaları bakımı çok zor hastalar olarak kabul ediliyor. En azından küçük bir hasta grubunda, 2 yıl sonra yaşam kalitesinin hem fizyolojik hem de nitel ölçümlerinde kalıcı iyileşmeler olduğunu görüldü.

MAPLE-HCM Araştırmacıların paylaştığı birkaç gözlem: (a) Kendilerini ne kadar iyi hissettikleri dikkat çekici oldu, fakat en yüksek VO2 artışı kilo başına 1 cc idi. (b) Hastalar ayrıca anaerobik eşiği, aerobik ve ventilatör verimliliğinde de kazanımlar yaşadı. Bu, hastaların neden kendilerini bu kadar iyi hissettiklerini açıklıyor. (c) Bu arada, herkes metoprololün ne kadar kötü performans gösterdiğine şaşırdı. Neredeyse her CPET (- CardioPulmonary exercise testing-) parametre ölçümünde beta bloker kolu korkunç bir performans gösterdi.

FOREST-HCM çalışması, planlanan 5 yıllık takip süresiyle devam ediyor. Sempatomatik nonobstrüktif hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda aficamten ile plaseboyu karşılaştıran faz 3 ACACIA-HCM çalışmasının sonuçları heyecanla bekleniyor.

Aficamten or Metoprolol Monotherapy for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy

(MAPLE-HCM)

Pablo Garcia-Pavia, M.D., Ph.D., Martin

S. Maron, M.D., Ahmad Masri, M.D., Bela Merkely, M.D., Michael E. Nassif, M.D., Maria

Luisa Peña-Peña, M.D., Roberto Barriales-Villa, M.D., Ph.D. et al , for the MAPLE-HCM

Investigators [*Author Info & Affiliations](#)

Published August 30, 2025

N Engl J Med 2025;393:949-960

DOI: 10.1056/NEJMoa2504654

VOL. 393 NO. 10

Copyright © 2025

Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopatide Aficamten veya Metoprolol Monoterapisi

Özet

Arka plan: Beta blokerler, etkinliklerine dair sınırlı kanıtlara rağmen semptomatik obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) için ilk tedavi yöntemi olmuştur. Aficamten, standart ilaçlara eklendiğinde sol ventrikül çıkış yolu gradyanlarını azaltan, egzersiz kapasitesini iyileştiren ve HCM semptomlarını azaltan bir kardiyak miyozin inhibitörüdür. Aficamtenin monoterapi olarak beta blokerlerden daha fazla klinik fayda sağlayıp sağlamadığı bilinmemektedir.

Metodlar: Semptomatik obstrüktif HKM'li yetişkinlerin 1:1 oranında rastgele olarak aficamten (günlük 5 mg ila 20 mg dozda) artı plasebo veya metoprolol (günlük 50 mg ila 200 mg dozda) artı plasebo alacak şekilde atandığı uluslararası, çift kör, çift kuklalı (*double-dummy*) bir çalışma yürütüldü.

Primer sonlanım noktası, 24. haftada pik oksijen alımındaki değişiklikti; sekonder sonlanım noktaları ise 24. haftada NYHA fonksiyonel sınıfında iyileşme ve 24. haftada KCCQ-CSS (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire clinical summary*), Valsalva manevrası sonrası sol ventrikül çıkış yolu gradyanı, NT-proBNP seviyesi, sol atriyal hacim indeksi ve sol ventrikül kütle indeksinde değişikliklerdi.

Bulgular: Toplam 88 hasta aficamten grubuna, 87 hasta ise metoprolol grubuna atandı. Hastaların ortalama yaşı 58, %58,3'ü erkekti ve ortalama sol ventrikül çıkış yolu gradyanı

istirahatte 47 mm Hg, Valsalva manevrasından sonra ise 74 mm Hg idi. 24. haftada, aficamten grubunda pik oksijen alımındaki değişim dakikada vücut ağırlığının kilogramı başına 1,1 ml (95% güven aralığı [GA], 0,5-1,7) ve metoprolol grubunda dakikada kilogram başına -1,2 ml (95% GA, -1,7--0,8) idi (en küçük kareler ortalama gruplar arası fark, dakikada kilogram başına 2,3 ml; %95 GA, 1,5-3,1; $P<0,001$). Aficamten alan hastalarda NYHA sınıfı, KCCQ-CSS, sol ventrikül çıkış yolu gradyanı, NT-proBNP seviyesi ve sol atriyal hacim indeksinde metoprolol alan hastalara göre anlamlı derecede daha fazla iyileşme görüldü. Sol ventrikül kütle indeksinde anlamlı bir fark gözlenmedi. İki tedavi grubunda da olumsuz olayların benzer olduğu görüldü.

Sonuç: Semptomatik obstrüktif HKM'li hastalarda, Aficamten monoterapisi, pik oksijen alımını ve hemodinamiği iyileştirmede ve semptomları azaltmada Metoprolol monoterapisinden üstündü.

Aficamten Treatment for Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy:

48-Week Results From FOREST-HCM

[Sara Saberi](#) saberis@med.umich.edu, Theodore P. Abraham, [Lubna Choudhury](#), Roberto Barriaes-Villa, Perry M. Elliott, Michael E. Nassif, Artur Oreziak, ...FOREST-HCM Steering Committee and Investigators

[JACC Journals](#) > [JACC: Heart Failure](#) > [Archives](#) > [Vol. 13 No. 8](#)

OPEN ACCESS

Cardiomyopathies

23 June 2025

SEMPTOMATİK OBSTRÜKTİF HİPERTROFİK KARDİYOMİYOPATİ İÇİN ETKİN TEDAVİ: FOREST-HCM'DEN 48 HAFTALIK SONUÇLAR

Özet

Arka plan: Semptomatik obstrüktif hipertrofik kardiyomiopatide aficamtenin uzun dönemli güvenlik ve etkililik verilerine ihtiyaç vardır.

Amaçlar: Bu çalışma, devam eden FOREST-HCM (Hipertrofik Kardiyomiyopatide Aficamten [CK-3773274] ile Sürdürülebilir Tedavinin Takip, Açık Etiketli, Araştırma Değerlendirmesi) çalışmasından elde edilen 48 haftalık deneyimi değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Metodlar: Obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati (AFICAMTEN) çalışmasına katılanlar (REDWOOD-HCM [HCM'li Yetişkinlerde CK-3773274'ün Güvenliğini, Tolerabilitesini, Farmakokinetiğini ve Farmakokinetiğini Değerlendirmek İçin Doz Bulma Çalışması; NCT04219826]; SEQUOIA-HCM [Semptomatik Obstrüktif Hipertrofik Kardiyomiyopatili Yetişkinlerde AFICAMTEN ve Plasebo

Katılımcılar, Valsalva sol ventrikül çıkış yolu gradyanı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun yerinde okunan ekokardiyografik değerlendirmelerine göre günde bir kez 5 mg AFICAMTEN aldı ve doz ≤ 20 mg'a titre edildi. karşılaştırması; NCT05186818)) bu faz 2/3, açık etiketli, uzatma çalışmasına katılabilirler. Katılımcılar, Valsalva sol ventrikül çıkış yolu gradyanı ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun yerinde okunan ekokardiyografik değerlendirmelerine göre günde bir kez 5 mg AFICAMTEN aldı ve doz ≤ 20 mg'a titre edildi.

Bulgular: Mayıs 2021 ile Ekim 2023 arasında 213 katılımcı kaydedildi; 48 haftalık takip süresi olan 46 katılımcı değerlendirildi (ortalama yaş: 59,7 yıl; kadın: n = 26 [%56,5]). Başlangıçtan 48. haftaya kadar ortalama dinlenme (-40 ± 34 mm Hg) ve Valsalva tepe sol ventrikül çıkış yolu gradyanında (-53 ± 39 mm Hg) hızlı, önemli ve kalıcı azalmalar görüldü. Toplam %82'si ≥ 1 NYHA fonksiyonel sınıf iyileşmesi yaşadı; %31'i Kansas City Kardiyomiyopati Anketi-Klinik Özet puanında 20 puanlık iyileşme yaşadı. Maksimum sol ventrikül duvar kalınlığında ($-1,2 \pm 1,6$ mm; $P < 0,0001$), sol atriyal hacim indeksinde ($-3,5 \pm 6,6$ mL/m²; $P = 0,0008$), lateral E/e''de ($-2,2 \pm 6,1$; $P = 0,02$) ve kardiyak biyomarkerlerde ($P \leq 0,0031$) önemli azalmalar (ortalama değişiklik) görüldü.

Aficamten, 2 (%4,3) asemptomatik ve geçici sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < 50 (aralığı: %47-%49) vakasıyla iyi tolere edildi; bunların hiçbirisi ilacın kesilmesine veya yeni başlayan atriyal fibrilasyona yol açmadı.

Sonuçlar: 48 hafta boyunca uygulanan Aficamten tedavisi iyi tolere edilmiş ve obstrüksiyon ve semptom yükünde önemli ve kalıcı rahatlama, daha düşük kardiyak biyobelirteç seviyeleri ve olumlu kardiyak yeniden şekillenmeyi gösterebilecek kardiyak fenotipik değişiklikler ile ilişkilendirilmiştir.

(Hipertrofik Kardiyomiyopatide [FOREST-HCM] Aficamten [CK-3773274] ile Sürdürülebilir Tedavinin Takip, Açık Etiketli, Araştırma Değerlendirmesi; NCT04848506)

