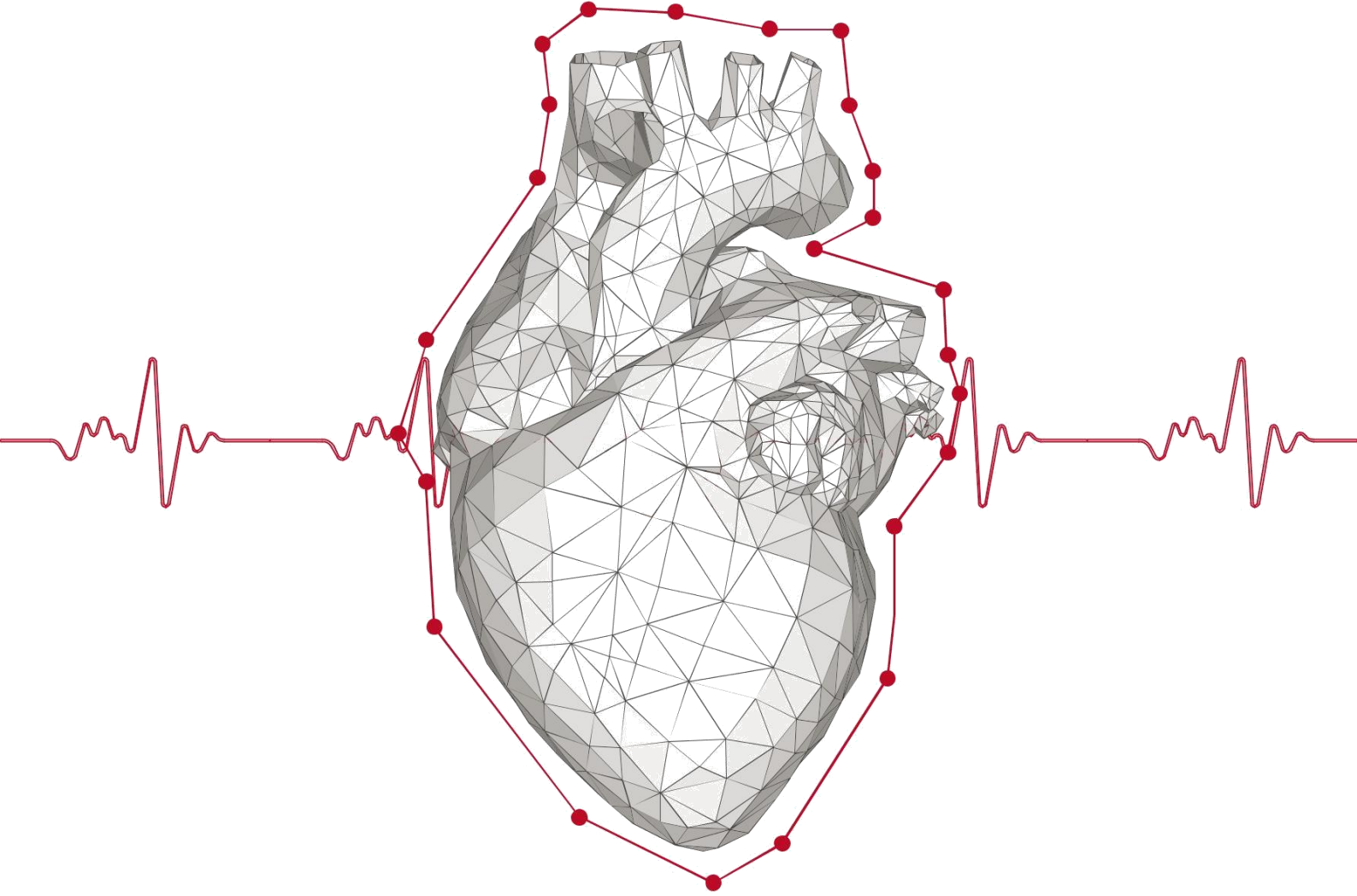




**KV**  
AKADEMİ

**BÜLTEN**

2018 : Sayı 4



**TCT ve AHA 2018 kongrelerinde öne çıkan klinik araştırmaların  
özetleri ve**

**AHA/ACC 2018 Kolesterol Yönetimine ilişkin Rehberi**



## EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ömer Kozan  
Prof. Dr. Mehdi Zoghi

## YAZARLAR

- Doç. Dr. Berkay Ekici
- Uzm. Dr. Yasemin Doğan
- Uzm. Dr. Onur Taşar
- Doç. Dr. Gönenç Kocabay
- Dr. Öğretim Görevlisi Tarık Kıvrak
- Uzm. Dr. Özgen Şafak
- Uzm. Dr. Salih Kılıç
- Uzm. Dr. Çağlar Özmen
- Doç. Dr. Özlem Arıcan Özlük
- Uzm. Dr. Mustafa Yenerçağ
- Dr. Öğretim Görevlisi Tuğba Kemaloğlu Öz
- Uzm. Dr. Elif İlkay Yüce
- Uzm. Dr. Hakan Kilci
- Uzm. Dr. Veysel Özgür Barış
- Uzm. Dr. Mehmet Kış
- Uzm. Dr. Özge Çetinarslan
- Doç. Dr. Volkan Emren
- Doç. Dr. Elnur Alizade



## IMPERIAL: A Randomized Trial of Drug-Eluting Stents for Treatment of Femoropopliteal Artery Lesions

TCT 2018 Late Breaking  
Çeviren: Berkay Ekici

### Femoropopliteal Arter Lezyonlarının Tedavisinde İlaç Salımlı Stentlerin Randomize Bir Çalışması

Yağlı veya kalsifiye plakların, bacak arterlerinin duvarlarında biriktiğinde, kan akışını kısıtlamasıyla oluşan periferik arter hastalığı (PAH), ağrıya, şişmeye, ülserasyona ve bazı durumlarda etkilenen uzvun amputasyonuna sebep olabilir. Bu gibi durumlarda stentler genellikle kan akışını sağlamak ve korumak, semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmak için kullanılır.

Femoropopliteal arterlerde tıkanıklığı olan hastalarda girişimsel tedavide sürekli ilaç salımlı Eluvia stentin etkinliğini ilk defa birebir karşılaştıran çalışma olan IMPERIAL'in sonuçları TCT Eylül 2018' de açıklandı. Sonuçlar ayrıca Lizbon'da düzenlenen yıllık Kardiyovasküler ve Girişimsel Radyoloji Derneği (CIRSE) kongresinde sunulmuştur. Klinik bulguların ayrıca Lancet' de yayınlanması planlanıyor. IMPERIAL çalışması, semptomatik PAH olan hastalarda Zilver PTX İlaç Salımlı Periferik Stent' e karşı; Eluvia İlaç kaplı vasküler stent sistemini değerlendirdi.

**Metot:** Çalışmaya 65 merkezde, Eluvia stent kullanılan 309 ve Zilver PTX stent kullanılan 156 hasta olmak üzere toplam 465 hasta dahil edildi. Primer etkinlik sonlanım noktası, işlem sonrası 12. Ayda Doppler ultrasonografi ile değerlendirilen damar açıklığı, -%10 non-inferiorite sınırı iken; 1 aylık tüm nedenli ölüm, -%10 non-inferiorite sınırı, 12 ayda ki hedef ekstremitede ki ampütasyon ve yine 12 ayda ki hedef lezyon revaskülarizasyon oranları ise primer güvenlik sonlanım noktaları olarak belirlendi.

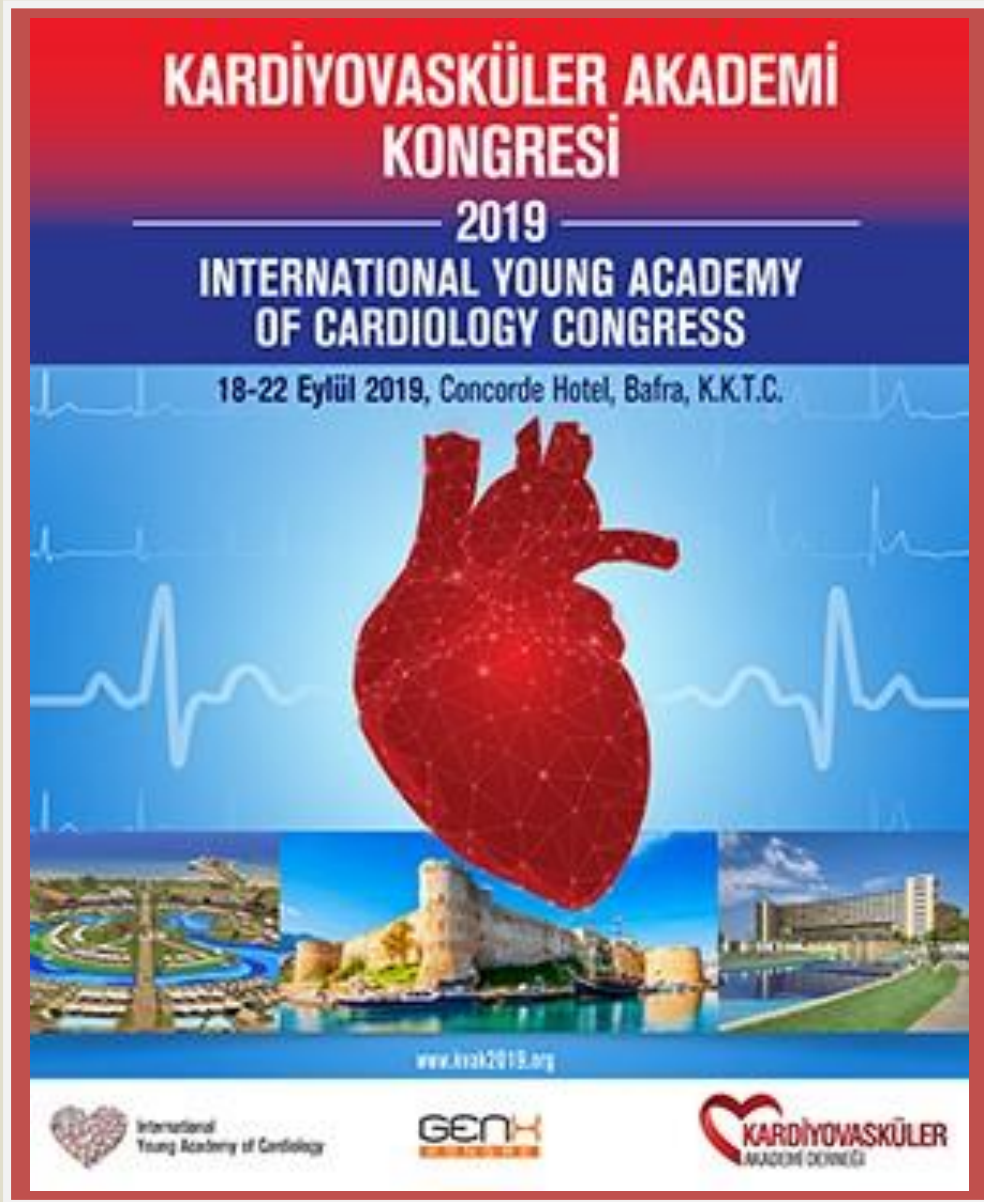
Rutherford 2-3-4 SFA veya PPA'lerde görsel olarak >%70 darlığı olan, 4-6 mm damar çaplı ve 30-140 mm uzunluğu olan lezyonlar çalışmaya dahil edildi. 12 aydan daha kısa sürede ilaçlı balonla tedavi edilmişler veya daha önceden stent veya cerrahi geçirenler, ayrıca atarektomi, laser, debulking cihazları ile tedavi edilenler ve diyalize girenler ise çalışma dışında bırakıldı.

**Sonuçlar:** Eluvia stent, (0.167 µg/mm<sup>2</sup>, paclitaxel) restenozun en fazla olduğu 1 yıl boyunca paklitaksel salınımını sürdürmektedir. Zilver PTX stent ise, (3 µg/mm<sup>2</sup>, paklitaxel) 2 ay boyunca arteriyel dokuda saptanabilir olan paklitaksel sağlar. On iki aylık sürede etkinlik açısından Eluvia stent, Zilver PTX stentten non-inferior olarak bulundu (p=0,0144). Superiorite açısından bakıldığında da anlamlı fark izlendi (p=0,0144).

Açıklık oranları açısından yapılan Kaplan Mayer analizinde Eluvia stent yine üstün bulundu (%88,5 vs %79,5,  $p=0,0119$ ). Major advers olaylar (1. Ayda herhangi bir nedenle ölüm, hedef ekstremitede major amputasyon) açısından Eluvia stent, Zilver PTX stente noninferior bulundu.

Eluvia stentin klinikle ilişkili hedef damar revaskülarizasyonu ve stent trombozu oranları diğer stentten %50 daha az olarak bulundu. Hemodinamik iyileşme açısından (ABI ve yürüme fonksiyonları), Eluvia stentte trend bazında olumlu etkiler görünürken, bu durum istatistiksel olarak anlam kazanmadı (%80.8 vs %78.7,  $p=0.6159$ ). 12 aylık klinik sonuçlarına bakıldığında, primer sürekli klinik iyileşme Eluvia stentte %89,6; Zilver PTX stentte ise %83.1 olarak tespit edildi ( $p=0,0571$ ). Her iki stent de, 1 yıl boyunca semptomatik, fonksiyonel ve hemodinamik sonuçları iyileştirdi.

**Tartışma:** Bu etkileyici klinik sonuçlar, Eluvia stentinin sürekli olarak sağladığı paklitakselin, aylar sonra ortaya çıkabilen SFA' daki restenoz zamanlamasıyla daha iyi eşleştiğini ve böylelikle tekrar müdahalelere duyulan ihtiyacı azalttığını göstermektedir.



## TiCAB: A Randomized, Double-Blind Study of Ticagrelor versus Aspirin in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery

### AHA 2018 Late Breaking Science in Coronary Revascularization Çeviren ve yorumlayan: Yasemin Doğan

**Giriş:** Koroner arter bypass cerrahisi (CAGB) uygulanan hastalarda greft yetmezliği ilk bir yıl içerisinde pik yapmaktadır ve bu majör kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. TiCAB çalışmasında daha yoğun platelet inhibisyonu ile ilk bir yıl içerisinde greft yetmezliği ve diğer iskemik olayların önlenebilirliğini araştırmak amacıyla asetilsalisilik asit (ASA) ve tikagrelor karşılaştırılmıştır.

**Materyal-Metot:** TiCAB çok merkezli, çift kör, paralel grup, randomize bir faz III çalışmasıdır. Çalışmaya 18 yaş üzeri CAGB uygulanan hastalar alınmıştır. Operasyon sonrası ilk 24 saat içerisinde gruptan birine 100 mg ASA, diğerine 2x90 mg tikagrelor günlük tedavisi başlanılmıştır. Kardiyojenik şok ve hemodinamik instabilitesi olanlar, oral antikoagülan veya dual antiplatelet kullanımı için endikasyonu olanlar, eşlik eden non-koroner cerrahisi olanlar, aspirin ve tikagrelor kullanımı için kontraendikasyonu olanlar çalışma dışında tutulmuştur. Primer sonlanım noktası olarak ilk bir yıl içerisindeki; kardiyovasküler ölüm, miyokart enfarktüsü, inme, tekrarlayan revaskülarizasyon alınmıştır. Primer güvenlik sonlanım noktası ilk bir yıl içerisindeki majör kanamalardır.

**Bulgular:** Çalışmaya 1893 hasta alınmıştır. Ameliyat sonrası ilk bir yıl boyunca 896 hastaya ASA monoterapisi, 898 hastaya tikagrelor monoterapisi verilmiştir. CABG'den sonraki ilk bir yıl içinde primer sonlanım noktasında olay görülme sıklıkları aspirin grubunda %7,9 ve tikagrelor grubunda %9,2 idi. Gruplar arasında primer sonlanım noktasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (HR:1.19, p=0,27). Aslında tikagrelor grubunda ilk ay içinde majör kardiyovasküler olaylar küçük sayısal farkla biraz daha fazla izlenmiştir. Tüm nedenlere bağlı mortalite gruplar arasında benzerdi (ASA %2,5 ve tikagrelor %2,4, HR:0,96, p=0,89). Majör kanama oranları benzerdi ve gruplar arasında farklılık yoktu (ASA %4,74 ve tikagrelor %4,83, HR:1.02, p=0,92).

**Sonuç-Yorum:** Koroner arter bypass cerrahisi yapılan hastalarda majör kardiyovasküler olayları önlemede benzer güvenlik aralığında tikagrelor monoterapisi aspirin monoterapisine üstün bulunmamıştır. TiCAB çalışması koroner arter hastalığı veya iskemik inme/TIA olan hastalarda tikagrelorun aspirine göre non-inferior olduğunu ve üstün olmadığını desteklemektedir. Mevcut veriler dual antiplatelet tedavinin kabul edilebilir kanama oranlarıyla kardiyovasküler olaylarda daha fazla azalma sağladığını göstermektedir.



## FAST-FFR Pivotal Trial

### TCT 2018 Late Breaking Çeviren ve yorumlayan: Onur Taşar

**Amaç:** Rutin koroner anjiyografiden hesaplanan FFR (FFR-angio) yönteminin doğruluğunun araştırılması

**Metot:** Prospektif, çok merkezli ve uluslararası dizayn edilmiş bu çalışmada toplam 301 hastanın 319 lezyonuna hem klasik basınç teli ve hiperemi ile hesaplanan FFR hem de 2 farklı anjiyografi poz üzerinden daha sonra software yardımıyla ölçülen FFR-angio hesaplanmış ve değerler karşılaştırılmıştır. Klasik FFR için cut-off değer 0.80 olarak belirlenmiş olup primer hedefler FFR-Agio'nun doğruluğunu belirlemek ve FFR-Agio'nun klasik FFR'ın 0.80 cut-off değerini predikte etmede sensitivite ve spesivitesini hesaplamaktır.

**Sonuç:** Her bir damar için ölçülen FFR-angio sensitivitesi %94 (95% CI, 88-97%), spesivitesi ise %91 (95% CI, 86-95%). Tüm vakalar açısından FFR-Agio'nun tanısal doğruluğu 92% idi (klasik FFR değeri 0.75-0.85 arası olan alt grupta %87) ve klasik FFR ile çok iyi korelasyon saptandı ( $r=0.80$ ,  $p<0.001$ ). Tekniğin uygulanması başarısı da %99 oranında idi.

**Yorum:** Anjiyografik temelli ölçülen basınç telsiz FFR-angio, yüksek sensitivite, spesivite ve doğruluk oranları ile klasik yöntem FFR sonuçlarını yakalayabilmiştir. Yakın gelecekte belki de rutin kullanıma girecek ve lezyonların hemodinamik şiddetini vaka başında ek süre ayırmadan ve enstrümantasyon kullanmadan gösterecektir.

# PREPARE-CALC: A Randomized Trial of Rotational Atherectomy Prior to Drug-Eluting Stent Implantation in Severely Calcified Coronary Lesions

## TCT 2018 Late Breaking

### Çeviren ve yorumlayan: Gönenç Kocabay

24 Eylül 2018 tarihinde 'Transcatheter Cardiovascular Therapeutics'-TCT kongresinde sunulan bu çalışma, eş zamanlı olarak Circulation: Cardiovascular Interventions dergisinde (Circ Cardiovasc Interv. 2018;11:e007415. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007415) yayımlanmıştır.

**Amaç:** Ciddi kalsifik koroner lezyonlara stent implantasyonu öncesinde rotasyonel aterektomi (RA) yapılmasının, modifiye (sıyrtan 'scoring' veya kesici 'cutting') balon (MB) anjiyoplasti işlemine göre etkinliğini ve güvenliğini araştırmaktır.

**Metot:** Randomize kontrollü bu çalışmaya, miyokard iskemisine yol açan ciddi kalsifik nativ koroner lezyonu olan 200 hasta, ilaç kaplı stent implantasyonu öncesinde lezyona uygulanacak işlem açısından, her bir grupta 100 hasta olacak şekilde, MB ve RA gruplarına ayrılmıştır. 2014-2017 yılları arasında yapılan bu çalışmada, her iki grubun temel karakteristikleri benzer olmasına karşılık, modifiye balon anjiyoplasti grubunda sol ana koroner arter hastalığı daha sıktır. Rotasyonel aterektomi işlemi için daha büyük- 7 french guiding- katater kullanılmıştır.

Çalışmanın iki ana sonlanım noktası vardır. İlki, 'strateji başarısı' olarak tanımlanan, stentin başarılı şekilde ilerletilmesi ve TIMI 3 akımla beraber stent içinde %20'den daha az stenoz olacak şekilde açılması (üstünlük-superiority için destekli) ve ikincisi ise, 9.ayda stent içi geç lümen kaybının tespitidir (aşağı olmamak- non-inferiority için destekli). Modifiye balon grubunda, sırasıyla en fazla kullanılan cihaz AngioSculpt sıyrtan balon (AngioScore), daha sonra Scoreflex sıyrtan balon (OrbusNeich Medical) ve Flextome kesici balon (Boston Scientific) kullanılmıştır. Rotasyonel aterektomi ise Rotablator (Boston Scientific) kullanılarak yapılmıştır. 'Burr' büyüklüğü, 'burr'-damar oranı 0,5 (maksimum 0.7) olacak şekilde seçilmiştir. Rotasyon hızı ise, dakikada 140.000-180.000 rotasyon olarak ayarlanmıştır. Tüm hastalara Orsiro bioeriyebilir polimerli sirolimus salımlı stent (Biotronik) implante edilmiştir. Son 1 hafta içinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, dekompanse kalp yetmezliği, bypass greft lezyonu, stent içi lezyonlar ve hedeflenen damarda trombus varlığı çalışma dışı bırakılmıştır.

**Sonuçlar:** 'Strateji başarısı' RA grubunda daha fazla (%98 vs. %81, MB kullanılması ile başarısızlığın rölatif riski 9,5; %95 GA, 2,3-39,7; p= 0,0001) olmakla beraber, ortalama floroskopi zamanı daha uzundur. Stratejiler arası çapraz geçiş ihtiyacı ise sadece balon yapılan grupta görülmüştür (%0 vs. %16, p<0,0001). Dokuzuncu ayda stent içi geç lümen kaybı açısından iki grup arasında fark yoktur.



Sekonder sonlanım noktalarından, kardiyak ölüm, hedef damar ilişkili Mİ ve klinik öncülüğünde hedef damar revaskülarizasyon ihtiyacının oluşturduğu hedef damar yetersizliği ( $p=0.78$ ), hedef damar revaskülarizasyonu ( $p=0.17$ ) ve stent trombozu ( $p=1.00$ ) açısından gruplar arası fark saptanmamıştır.

Subgrup analizlerinde, kadınlarda ( $p=0.03$ ), sol ön inen koroner arterin hedef damar olması ( $p=0.002$ ) ve tip C dışı lezyonlarda ( $p=0.001$ ) rotasyonel atektomi işleminin avantajının olmadığı bulunmuştur.

**Yorum:** Ciddi kalsifik lezyonlarda RA kullanımı ile stentin lezyondan geçirilmesi kolaylaşırken, 9. ayda çalışmanın diğer birincil sonlanım noktası olan stent içi geç lümen kaybı ve klinik sonuçlar açısından modifiye balon kullanılmasına göre üstün bulunmamıştır. Çalışmada, sadece lezyonun modifikasyonu amaçlandığından damar çapından daha küçük boyutta 'burr device' kullanılmış olup atektomiye bağlı komplikasyon oranı eski atektomi çalışmalarından (ROTAXUS 2012) daha düşük bulunmuştur. Geç lümen kaybının olmamasının nedeni de yeni jenerasyon ilaç kaplı stent (biyoeriyebilir polimerli sirolimus kaplı stent) kullanılmasından kaynaklanabilir.



## PIONEER-HF trial : Rationale and design of a comparison of sacubitril/valsartan versus Enalapril on Effect on nt-pro-bnp in patients stabilized from an acute Heart Failure episode

### AHA 2018 - Late Breaking Clinical Trial

Çeviren ve yorumlayan: Tarık Kıvrak

**Amaç:** Ejeksiyon fraksiyonu düşük akut dekompanse kalp yetmezlikli hastalarda klinik stabilizasyonu takiben sakubitril/valsartan kombinasyonu ile enalaprilin güvenlik, tolerabilite ve etkinlik açısından karşılaştırıldığı çalışmadır.

**Arkaplan:** Sakubitril/Valsartan kombinasyonu ejeksiyon fraksiyonu azalmış hastalarda surveyi arttıran sınıfının ilk ilacıdır. Bununla birlikte akut dekompanse kalp yetmezliği grubunda hospitalizasyon sonrası klinik stabilizasyonu takiben kullanımı ile ilgili veri kısıtlıdır.

**Metod:** PIONEER-HF çalışması 12 haftalık, prospektif, çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü çalışmadır. Birleşik Devletlerde 100'e yakın merkezin katıldığı, 882 hastanın çalışmaya dahil edildiği bir çalışmadır. Medikal açıdan stabil, 18 yaşın üzerinde EF 40'ın altında olan NT-ProBNP 1600 pg/ml ye eşit veya üzerinde; BNP 400pg/ml ye eşit veya üzerinde olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar bire bir randomize edildikten sonra sakubitril/valsartan kombinasyonu 97/103 mg günde çift doza kadar titre edilirken enalapril 10 mg günde 2 doz şeklinde başlandı ve 8 hafta devam edildi. Primer sonlanım noktası NT-Pro BNP seviyesinin bazal değeri ile 4. ve 8. haftalardaki orantılı değişimiydi. İkincil sonlanım ve keşifsel sonlanım noktası ise serum ve üriner biyomarkırların değişimini içermekteydi. Güvenlik sonlanım noktası ise anjiyoödem, hipotansiyon, renal yetmezlik ve hiperkalemiydi.

**Sonuç:** Toplamda 887 hasta çalışmaya alınmış 6 hasta herhangi bir ilaç dozu almamış (anjiyoödem nedeniyle) ve çalışma dışı bırakılmış 440 hasta ARNI,441 hasta enalapril grubuna alınmış. Primer sonlanım noktası olarak NT-ProBNP de 4.ve 8. haftalarda ARNI kolunda enalapriile göre anlamlı düzeyde düşüş saptandı. İki grup arasındaki fark 1. haftadan itibaren açılıyor aynı zamanda hs-Troponin de ARNI kolunda anlamlı derecede düşük saptandı. ARNI kolunda rehospitalizasyon enalapriile göre anlamlı derecede daha az izlendi. Renal disfonksiyon, hiperkalemi, semptomatik hipotansiyon açısından her iki grup arasında bir fark saptanmadı.

### Yorum:

Akut kalp yetmezliği kronik kalp yetmezliği olan özellikle fonksiyonel kapasitesi sınıf 3-4 hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir.Kalp yetmezliğinde yapılan bir kısım çalışmalar bu klinik durumu geciktirme mümkünse ortadan kaldırmaya yöneliktir. PIONEER-HF çalışmasında bu klinik beklentiden doğmuş bir çalışma olarak görülebilir. Primer amaç PARADIGM-HF çalışmasında etkinliğini kanıtladığı düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda aynı etkinliği mümkünse daha iyisini akut dekompanse sonrası aynı hasta grubunda kanıtlamak ve bu olası olumlu etki ile endikasyonu genişletmek ve ilacın kullanımını artırma beklentisi muhtemeldi. Bu konuda biyokimyasal parametreler göz önünde bulundurulduğunda amacına ulaşmış bir çalışma olarak düşünülebilir.

## Long-term Survival following Multivessel Myocardial Revascularization in Patients with Diabetes: the FREEDOM Follow-On Study

### AHA 2018 Late Breaking Clinical Trial Çeviren: Özgen Şafak

FREEDOM çalışması, çok damar hastası olan diyabetik kişileri revaskülarizasyon için ilaç kaplı stent uygulaması (PCI-DES) ve koroner arter bypass greft cerrahisi (CABG) olarak ikiye ayırmış, ortalama 3,8 yıl izlemiştir (Bu süre aslında uzun dönem takip çalışmaları için kısa bir süre idi).

Her iki grupta da benzer oranda klopidogrel, ACE inh, ARB, beta-blokör, statin kullanılmıştı. CABG için sol anterior desendan artere, sol internal mamaryan arter kullanılması tüm cerrahi revaskülarizasyon uygulanan hastalar için önerilmiştir. Ortalama 3,8 yılın sonunda, tüm nedeni ölüm, miyokart enfarktüsü, inme birleşik sonlanımında istatistiksel olarak anlamlı bir farkla CABG uygulamasının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştı. (PCI-DES, N: 953,%26,6 - CABG, N: 947,%18,7, p:0.005).

Bu çalışmanın daha uzun dönem sonuçlarını elde edebilmek için çalışmaya katılan merkezler tekrar davet edilip, ortalama 7,5 yıla ulaşan FREEDOM Follow-On çalışması elde edildi. Bu sürenin sonunda ulaşılabilen hasta sayısı, FREEDOM çalışmasına alınan hastaların yarısı kadar oldu. Ortalama 7,5 yılın sonunda, CABG uygulanmasının yine PCI-DES'e mortalite sonlanımında üstün olduğu gözlemlendi (PCI-DES, N: 478,%23,7 - CABG, N: 465,%18,7, p:0.07). Sub-grup analiz yapıldığında bu yararın özellikle 63 yaş altındaki bireylerde daha fazla olduğu sonucu saptandı.

Çalışmanın kısıtlılıkları ise şu şekilde sıralandı:

- Orijinal FREEDOM hasta popülasyonunun yaklaşık yarısına ulaşılabilmesi
- Yeni nesil DES'lerin piyasaya çıkmış olması
- Diyabetin regülasyonu için yeni medikal ajanların ortaya çıkması
- MI ve inmenin sonuçlarına ulaşamaması

## Effects of Rivaroxaban on Thrombotic Events in Heart Failure Patients with Coronary Disease and Sinus Rhythm

AHA 2018 Late Breaking Clinical Trial: Hot news in HF

Çeviri ve yorumlayan: Özlem Arıcan Özlük

### GİRİŞ ve AMAÇ:

Son zamanlarda yapılan klinik çalışmalarda, düşük doz rivaroksabanın koroner arter hastalarının sonlanımlarında olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık, kronik kalp yetersizliği olan sinus ritmindeki koroner arter hastalarını dahil eden COMMANDER HF çalışmasında primer sonlanım noktası olan tüm nedenli ölüm, inme ve miyokart enfarktüsünde rivaroksaban'ın anlamlı bir olumlu etkisi saptanmadı. Bunun olası nedeninin kalp yetersizliği olan yüksek riskli bu popülasyonda sonlanımları esas etkileyen mekanizmanın thrombin aracılı olmadığı ileri sürülmüştür. Buna karşın COMMANDER HF çalışmasında atherothrombotik olaylara sık karşılaşılmıştır ve bu alt grup incelemenin amacı düşük doz rivaroksabanın, bu olaylar üzerine azaltıcı etkisi olup olmadığını incelemektir.

### METOT:

COMMANDER HF çalışmasında, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu  $\leq 40$  olup koroner arter hastalığı olan, plazma natriüretik peptit düzeyi yüksek ve sinus ritminde 5022 kronik kalp yetersizliği hastası çalışmaya dahil edilmiştir.

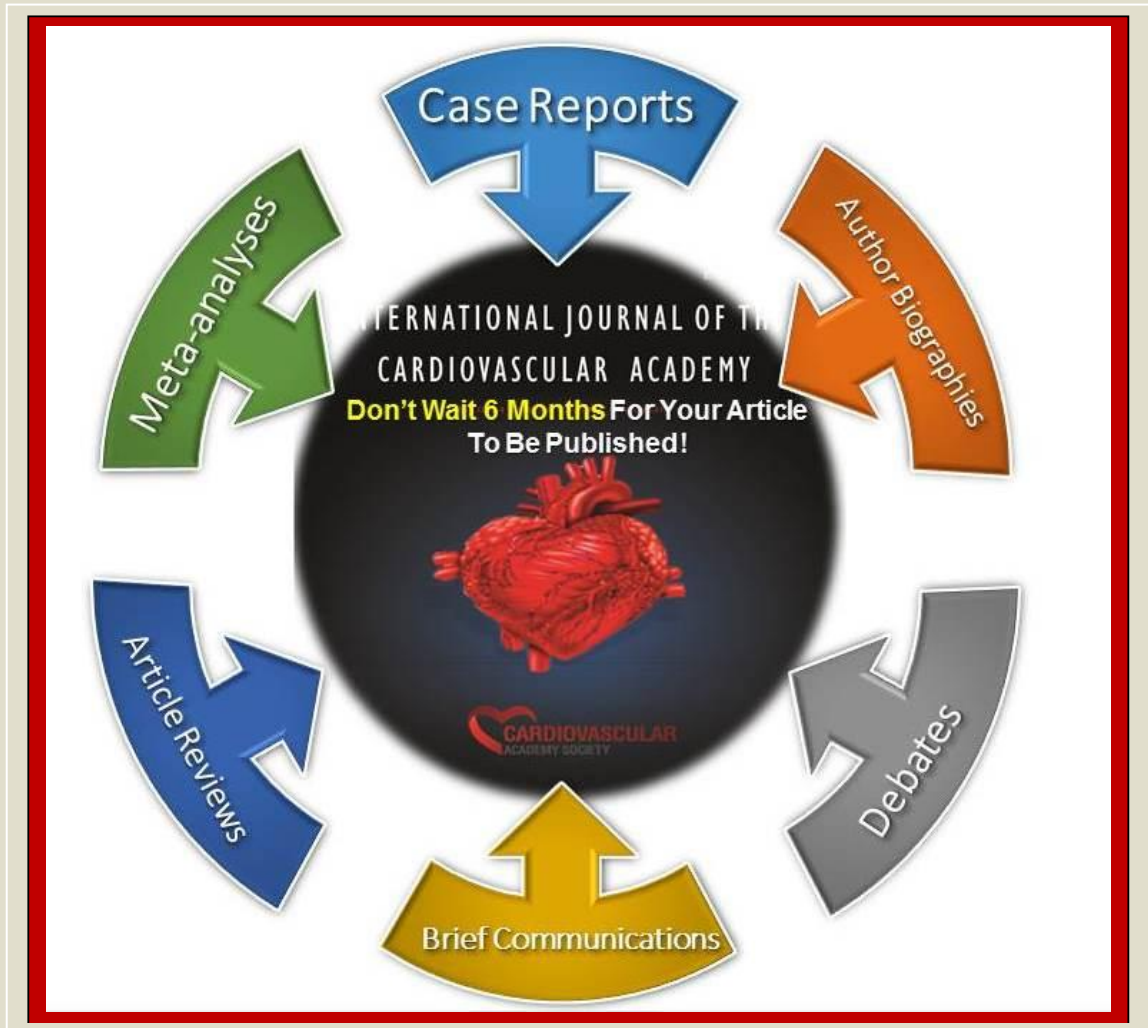
#### İlk gerçekleşen trombotik olaylar

Olaylar	Rivaroxaban 2.5 mg n/N (%) (per 100-pt-yrs)	Placebo n/N (%) (per 100-pt-yrs)	Rivaroxaban vs Placebo	
			HR (95% CI)	Log-Rank P-value
Birleşik	328/2507 (13.1%) (7.03)	390/2515 (15.5%) (8.48)	0.83 (0.72, 0.96)	0.013
Ölümcül MI	34/2507 (1.4%) (0.71)	24/2515 (1.0%) (0.50)	1.41 (0.84, 2.38)	0.194
Ölümcül Olmayan MI	67/2507 (2.7%) (1.42)	95/2515 (3.8%) (2.03)	0.70 (0.51, 0.96)	0.026
Ölümcül Hemorajik olmayan inme	8/2507 (0.3%) (0.17)	8/2515 (0.3%) (0.17)	0.98 (0.37, 2.62)	0.975
Ölümcül olmayan hemorajik olmayan inme	33/2507 (1.3%) (0.69)	55/2515 (2.2%) (1.17)	0.59 (0.39, 0.91)	0.017
Ani Ölüm	190/2507 (7.6%) (3.97)	215/2515 (8.5%) (4.50)	0.88 (0.73, 1.07)	0.209
Semptomatik Pulmoner emboli	11/2507 (0.4%) (0.23)	9/2515 (0.4%) (0.19)	1.24 (0.51, 2.99)	0.633
Semptomatik DVT	5/2507 (0.2%) (0.10)	7/2515 (0.3%) (0.15)	0.71 (0.23, 2.24)	0.558

Bu hastalar dekompanze kalp yetersizliği tedavisinin yanısıra rastgele şekilde plasebo veya günde iki kez rivaroksaban 2,5 mg koluna seçilmişlerdir. Trombotik olaylar (ölümcül/ ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, ölümcül/ ölümcül olmayan hemorajik olmayan inme, ani veya tanıksız ölüm, semptomatik pulmoner emboli, derin venöz trombozisi) incelenmiştir.

### SONUÇ ve YORUM:

Median takip süresi 21,1 aydır. Toplam 718 trombotik olay gelişmiştir. Rivaroksaban kolundaki hastalarda %13,1 trombotik olay gelişirken, plasebo kolunda %15,5 gelişmiştir ( $p=0,013$ ). Aradaki fark esas olarak ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü ( $p=0.026$ ) ve ölümcül olmayan iskemik inmedeki azalmadan ( $p=0.017$ ) kaynaklanmaktadır. COMMANDER HF çalışmasının sonuçları nötr olarak saptanmıştır çünkü birincil sonlanım noktaları, trombin aracılı olmayan kalp yetersizliği olayları tarafından yönlendirilmektedir ve rivaroksaban tedavisinin uygun olmadığı bu açıdan gösterilmiştir. Ancak iskemik olaylar açısından incelendiğinde bu sonuçlar, düşük doz rivaroksabanın, kalp yetersizliği hastalarında sık gelişen trombotik olayların riskini azaltabileceğini düşündürmektedir.



## Çeviren ve yorumlayanlar: Çağlar Özmen, Salih Kılıç, Mehdi Zoghi

Yeni 2018 Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) ve Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2013'de yayınlanan eski kılavuz ile karşılaştırıldığında, hasta bazında yaklaşımın ve tedavinin bireyselleştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Yeni kılavuzda, etkili lipid tedavisi ile aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) riskinin azaltılması özellikle önemsenmiştir. En büyük değişiklikler arasında; ASKH riski çok yüksek olan insanlar için daha ayrıntılı bir risk değerlendirmesi ve yeni kolesterol düşürücü ilaç seçenekleri bulunmaktadır.

Yeni 2018 ACC/AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzunda, elektif kolesterol taramasının, ailesinde kalp hastalığı veya yüksek kolesterol öyküsü olan iki çocuk için uygun olduğu ileri sürülmüştür. Çocukların çoğunda, ilk tarama testinin 9 ve 11 yaşları arasında ve daha sonra da 17 ile 21 yaşları arasında düşünülebileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, bu özelliklere sahip çocukların, sağlıklı bir yaşam tarzına bağlı kalmaları, ilerde yüksek kolesterol seviyelerine sahip olma riskinin farkında olmaları ve yaşam boyu kalp hastalığı ve felç riskini azaltmak için her yaşta uygun tedaviyi almaları önerilmektedir. Genç erişkinlerde yeterli kanıt olmaması nedeniyle, özel bir öneri belirtilmemiştir.

Yeni Kılavuzda ayrıca, klinisyenlerin statin tedavisini tolere edilebilen maksimum doza çıkardıktan sonra, hala 70 mg/dl'nin üzerinde LDL-C (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol) değeri olan yeni tanımlanmış "çok yüksek ASKH riski" kategorisindeki hastalarda, tedavi seçenekleri için çok spesifik öneriler ortaya koymaktadır. Bu grup hastalarda, Ezetimib ve PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) inhibitörleri de dahil olmak üzere, statin dışı diğer ilaçların kullanılması önerilmektedir (Tablo 1). İlk kez, yeni kılavuzda, en uygun tedavi seçeneğini belirlemede ilaçların maliyetini hesaba katmak için klinisyenlere ve hastalara bir Değer Bildirgesi de bulunmaktadır. Kılavuz, PCSK9 inhibitörlerine çok yüksek ASKH riski taşıyan hastalar için düşük maliyetli bir değer bildirimini belirtmiş, ama ailesel hiperkolesterolemisi olan hastalar için herhangi bir değer bildirimini belirtmemiştir (Tablo 2).

Sigara, yüksek tansiyon ve diyabetes mellitus gibi geleneksel risk faktörlerine ek olarak yeni kılavuz, aile öyküsü ve etnik köken gibi faktörleri ve metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, kronik inflamasyon, erken menopoz ve preeklampsi gibi özel klinik durumlara vurgu yaparak, bireyselleştirilmiş risk ve tedavi seçeneklerine daha çok önem vermiştir. Ayrıca statin kullanılıp kullanılmayacağını belirlemede ikinci bir karar verme aracı olarak koroner arter kalsiyum skoruna (CAC) bakılması gerektiğini önermektedir (Tablo 3).

**Tablo 1:** Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklardan İkincil Korumada, 2018 ile 2013 ACC/AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzlarının Karşılaştırılması

<b>ASKH'den İkincil Koruma</b>	
<b>2013 ACC / AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu</b>	<b>2018 ACC / AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu</b>
Eşdeğer Öneri Yok	“Çok yüksek riskli ASKH” olarak kabul edilen hastalar için özel tavsiyeler eklendi
Yüksek ve orta şiddette statin kullanımı ile hedef LDL-C değeri belirtilmemiş, ancak statin tedavisinin uyumu ve yeterliliği için LDL-C testinin takip edilmesi önerilmiştir. <b>Sınıf I</b>	LDL-C'deki tedavi ile yüzdesel düşüşünün önemini, yüksek yoğunluklu statin tedavisi için $\geq 50$ düşüş, orta yoğunluklu statin tedavisi için ise % 30-49 oranında düşüş olarak belirlemiş ve takipte LDL-C testinin önemini vurgulamıştır. <b>Sınıf I</b>
Maksimum tolere edilebilen statin tedavisini almasına rağmen, beklenen kolesterol düşüşü sağlanamayan, yüksek ASKH riskindeki erişkinlerde statin olmayan kolesterol düşürücü ilaçların tedaviye eklenmesi düşünülebilir. <b>Sınıf IIb</b>	PCSK9 inhibitör tedavisi için düşünülen, çok yüksek risk altında olan ASKH'li hastaların, önce maksimum tolere edilebilen dozda statin ve ezetimib tedavisi alması gerekmektedir. <b>Sınıf I</b>
	Maksimum tolere edilebilen dozda LDL-C düşürücü tedaviye rağmen, LDL-C $\geq 70$ mg/dL olan, çok yüksek riskli ASKH'li hastaların, fayda, güvenlik ve maliyet tartışmasını takiben, bir PCSK9 inhibitörü alabileceği önerilmektedir. <b>Sınıf IIa</b>
Statin kullanması gereken ancak, statin intoleransı olan yetişkinlerde, statin dışı kolesterol düşürücü ilaçların kullanılması önerilir. <b>Sınıf IIa</b>	Maksimum tolere edilebilen statin tedavisine rağmen, LDL-C $\geq 70$ mg/dL olan ASKH'li hastalara, ezetimib tedavisinin eklenmesi önerilmektedir. <b>Sınıf Iia</b>
Eşdeğer Öneri Yok	PCSK9 inhibitörleri maliyet-etkinlik değerlendirme önerisi

ACC/AHA; Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Cemiyeti, ASKH; aterosklerotik kalp hastalığı, LDL-C; düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9

Sınıf I	Sınıf IIa	Sınıf IIb	Eşdeğer Öneri yok
---------	-----------	-----------	-------------------

**Tablo 2:** Ciddi Hiperkolesterolemi Tedavisinde, 2018 ile 2013 ACC/AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzlarının Karşılaştırılması

<b>Ciddi Hiperkolesterolemi</b>	
<b>2013 ACC / AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu</b>	<b>2018 ACC / AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu</b>
<p>21-75 yaş arası erişkinlerde maksimum doz statin tedavisine rağmen, LDL-C <math>\geq</math> 190 mg/dL (<math>\geq</math>4.9 mmol/L) olanlarda, statin dışı tedavinin eklenmesi düşünülebilir.</p> <p><b>Sınıf IIb</b></p>	<p>Maksimum tolere edilebilen dozda statin tedavisi allan 20 ila 75 yaş arasındaki hastalarda, LDL-C <math>\geq</math>190 mg/dL (4.9 mmol / L) ise veya LDL-C'de% 50'den daha az bir düşüş elde edilen LDL-C seviyesi <math>\geq</math>100 mg/dL (2.6 mmol/L) ise ezetimib tedavisi düşünülebilir.</p> <p><b>Sınıf IIa</b></p>
<p>Eşdeğer Öneri Yok</p>	<p>Bazal LDL-C <math>\geq</math> 220 mg/dL olan hastalarda ve maksimum tolere edilebilen statin ve ezetimibe tedavisi alırken LDL-C seviyesi <math>\geq</math>130 mg/dL (<math>\geq</math>3.4 mmol/L) olan hastalarda, tedaviye PCSK9 inhibitörü eklenebilir.</p> <p><b>Sınıf IIb</b></p>
<p>Eşdeğer Öneri Yok</p>	<p>30 ila 75 yaşları arasındaki heterozigot ailesel hiperlipidemili hastalarda, maksimum tolere edilebilen dozda statin ve ezetimibe tedavisi almasına rağmen LDL <math>\geq</math> 100 mg/dL (<math>\geq</math>2.6 mmol/L) ise, tedaviye PCSK9 inhibitörü eklenebilir.</p> <p><b>Sınıf IIb</b></p>
<p>Eşdeğer Öneri Yok</p>	<p>PCSK9 inhibitörleri maliyet-etkinlik değerlendirme önerisi</p>

ACC/AHA; Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Cemiyeti, LDL-C; düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9



**Tablo 3:** LDL-C: 70-189 mg/dl olan, 40-75 yaş arası Yetişkinlerde Primer Korumada, 2018 ile 2013 ACC/AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzlarının Karşılaştırılması

<b>LDL-C: 70-189 mg/dL Olan, 40-75 Yaş Arası Yetişkinlerde Primer Koruma</b>	
<b>2013 ACC / AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu</b>	<b>2018 ACC / AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzu</b>
Yetişkinleri düşük riskli (% 5), sınırda riskli (% 5-7.5) ve yüksek riskli ( $\geq$ % 7,5) olarak sınıflandırmıştır.	Yeni tanımlama olarak; Orta risk ( $\geq$ 7.5- $<$ % 20) kategorisi ve yüksek risk ( $\geq$ % 20) kategorisi eklenmiştir. Düşük ve sınırda risk tanımlamalarında bir değişiklik yoktur. <b>Sınıf I</b>
10 yıllık ASKH riski $\geq$ % 7.5 olan erişkinlerde, orta-yüksek yoğunluklu statin tedavisinin kullanılmasını önerir. <b>Sınıf I</b>	*10 yıllık ASKH riski $\geq$ 7.5- $<$ % 20 (Orta risk) olan hastalarda $\rightarrow$ orta şiddetli statin *10 yıllık ASKH riski $\geq$ 20% (yüksek risk) olan hastalarda $\rightarrow$ maksimum tolere edilebilen/yüksek yoğunluklu statin <b>Sınıf I</b>
Statin tedavisi ile ASKH riski azaltma potansiyelinde bir doktor-hasta risk tartışması yapılmasını önerir. <b>Sınıf IIa</b>	Statin tedavisi ile ASKH riski azaltma potansiyelinde bir doktor-hasta risk tartışması yapılmasını önerir ve bu konuyu özellikle vurgular <b>Sınıf I</b>
CAC skorunun tedavinin karar verme sürecinde kullanılmasını önerir. <b>Sınıf IIb</b>	Statin tedavisinin başlatılması ile ilgili risk temelli tedavi kararı belirsiz ise, seçilmiş yetişkinlerde CAC skorunun kullanılmasını önerir. <b>Sınıf IIa</b>
	Seçilmiş orta riskli hastalarda, beraberinde diyabet, aile öyküsü veya sigara içimi gibi yüksek riskli durumlar olmadıkça, statin tedavisini durdurma veya erteleme kararına yardımcı olmak için CAC skorundan (0 değeri) yararlanması önerilir. <b>Sınıf IIa</b>
Eşdeğer Öneri Yok	Yüksek yoğunluklu statin tedavisini tolere edemeyen ve daha agresif LDL-C düşüşünden fayda görebilecek orta riskli hastaların tedavisinde, statin dışı ilaçlar (ezetimib veya safra asidi sekestranı) seçeneği eklenmiştir. <b>Sınıf IIb</b>

ACC/AHA; Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Cemiyeti, ASKH; aterosklerotik kalp hastalığı, CAC; koroner arter kalsiyum skoru, LDL-C; düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

## **Yeni 2018 ACC / AHA Lipid Metabolizma Bozuklukları Tanı ve Tedavi Kılavuzunda, riskli ve özel hasta gruplarında kan kolesterol düzeyi yönetimi için önemli noktalar vurgulanmıştır:**

Tüm bireylerde, yaşam boyu sağlıklı bir yaşam tarzının önemi özellikle vurgulanmıştır. Sağlıklı bir yaşam tarzının, ASKH riskini azalttığı ve metabolik sendrom ile mücadele birincil basamağı oluşturduğu belirtilmektedir. Genç bireylerde sağlıklı yaşam şekli değişikliklerinin, risk faktörlerinin gelişimini azaltacağı ve ASKH riskinin azaltılmasının temelini oluşturacağı vurgulanmıştır.

ASKH'li hastalarda, daha düşük LDL-C seviyelerinin, ASKH riskini önemli ölçüde öneleyeceği ve LDL-C seviyelerinin  $\geq$  % 50 oranında azaltmak için maksimum tolere edilebilen dozda statin kullanımının önemi özellikle vurgulanmıştır. İskemi kanıtı olan ancak düşük risk sınıfındaki hastalarda, CAC skorunun değerlendirilmesinin, hastanın tedavi kararına yardımcı olacağı vurgulanmıştır (tablo 3). Statin tedavisinden 4 ila 12 hafta sonra tekrar lipit ölçümü ile LDL-C düşürücü ilaçlara ve yaşam tarzı değişikliklerine olan uyumun ve tedaviye cevabın değerlendirilmesini ve gerektiğinde 3 ila 12 ayda bir kontrol edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

Çok yüksek riskli ASKH'li bireylerde, LDL-C seviyesi  $\geq$  70 mg/dl ( $\geq$  1.8 mmol/l) olduğunda, maksimum tolere edilebilen dozda statin tedavisine ezetimib eklenmesi önerilmektedir. LDL-C seviyesi  $\geq$  70 mg/dl olan ve maksimum tolere edilebilen dozda statin ve ezetimib tedavisi alan çok yüksek riskli hastalarda, uzun süreli güvenlik (> 3 yıl) belirsiz ve maliyet-etkinlik profili düşük olmasına rağmen, bir PCSK9 inhibitörü eklenmesi önerilmektedir (Tablo 1).

Şiddetli primer hiperkolesterolemisi olan hastalarda (LDL-C seviyesi  $\geq$  190 mg/dl [ $\geq$  4.9 mmol/L]), 10 yıllık ASKH riskini hesaplamadan, yüksek yoğunluklu statin tedavisine başlanması vurgulanmıştır. LDL-C seviyesi  $\geq$  100 mg/dl ise, tedaviye ezetimib eklenmesi önerilmektedir. Statin ve ezetimib tedavisine rağmen, LDL-C düzeyi  $\geq$  100 mg/dl olarak kalırsa ve hastanın ASKH riskini arttıran çoklu faktörleri varsa, uzun süreli güvenlik (>3 yıl) belirsiz olmasına rağmen bir PCSK9 inhibitörünün tedaviye eklenmesinin düşünülebileceği vurgulanmıştır (Tablo2).

40-75 yaş arası diyabetes mellituslu hastalarda LDL-C düzeyi  $\geq$  70 mg/dl ise, 10 yıllık ASKH riskini hesaplamaksızın, orta yoğunluklu statin tedavisi önerilmektedir. Daha yüksek ASKH riskli, 50-75 yaşlarında olan diyabetes mellituslu hastalarda, özellikle de çoklu risk faktörleri varsa, LDL-C seviyesini  $\geq$  %50 oranında azaltmak için yüksek yoğunluklu statin kullanmak önerilmektedir.

40 ila 75 yaş arasındaki yetişkinlerde ASKH'den primer korumada, statin tedavisine başlamadan önce doktor-hasta arası risk tartışması önerilmektedir. Risk tartışması, başlıca risk faktörlerinin gözden geçirilmesini içermelidir (örn., Sigara, yüksek kan basıncı, LDL-C düzeyi, hemogloblin A1c düzeyi ve hesaplanan 10 yıllık ASKH riski). Diyabetes mellitus'u olmayan ve LDL-C seviyeleri  $\geq$  70 mg/dl ( $\geq$  1.8 mmol / L) olan, 40-75 yaş arası erişkinlerde, 10 yıllık ASKH riski  $\geq$  % 7,5 ise, orta yoğunlukta statin tedavisi önerilmektedir. Risk durumu belirsiz ise, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için CAC kullanmasının düşünülebileceği vurgulanmıştır (Tablo 3).

Diabetes mellitusu olmayan, 40-75 yaş arası ve 10 yıllık ASKH riski % 7,5-19,9 arası (orta risk) olan erişkinlerde ise, risk arttırıcı faktörler varlığında statin tedavisinin başlatılması önerilmektedir. Risk arttırıcı faktörler arasında; ailede ASKH öyküsü, sürekli yüksek LDL-C seviyeleri  $\geq 160$  mg/dl ( $\geq 4.1$  mmol/L), metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı, preeklampsi, erken menopoza öyküsü (yaş <40 yıl); kronik enflamatuar bozukluklar (örn., romatoid artrit, psoriasis, HIV), yüksek riskli etnik gruplar (örn., Güney Asya ırkı), yüksek trigliserit seviyeleri  $\geq 175$  mg/dl ( $\geq 1.97$  mmol/L), yüksek apolipoprotein B düzeyi  $\geq 130$  mg/dl veya  $\geq 2500$  nmol/L, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein  $\geq 2.0$  mg/L (190 nmol/L), yüksek lipoprotein (a) düzeyi  $\geq 50$  mg/dl bulunmaktadır.

Diabetes mellitusu olmayan, LDL-C seviyeleri  $\geq 70$  -89 mg/dl ( $\geq 1.8$ -4.9 mmol/L) olan ve 10 yıllık ASKH riski % 7,5-19,9 arası (orta risk) olan 40-75 yaş arası erişkinlerde, statin tedavisi ile ilgili bir kararsızlık varsa, CAC ölçülmesinin düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. CAC skoru sıfır ise, (sigara, diabetes mellitus ve aile öyküsü dışında) statin tedavisinin kesilebileceği veya ertelenebileceği vurgulanmıştır. CAC skoru: 1-99 arasında ise, özellikle 55 yaşın üzerindeki bireylerde, statin tedavisi verilmesi gerektiği belirtilmiştir. Tüm risk kategorisindeki hastalar için, CAC skoru  $\geq 100$  ise, doktor-hasta risk tartışmasının sonucunda, statin tedavisinin verilebileceğine değinilmiştir (tablo 3).

### **Tedavi öncesi hangi ölçümler değerlendirilmeli**

Mevcut kılavuz tedavi öncesinde  $\geq 20$  yaş ve lipit düşürücü tedavi almayan kişilerde bazal LDL-K seviyesinin bilinmesi ve ASKVH risk tahmini için açlık veya tokluk fark etmeksizin LDL kolesterolün ölçülmesini önermektedir. Tokluk trigliserid (TG) düzeyi  $\geq 400$ mg/dl olan kişilerde açlık TG ve bazal LDL-K seviyesini belirlemek için açlık ölçümü yapılmalıdır. LDL-K seviyesi <70mg/dl olan kişilerde modifiye LDL-K tahmini veya direk LDL-K seviyesi ölçümü önerilmektedir. Ayrıca aterojenik olan LDL-K ve VLDL-K kombinasyonunu ifade eden ve tek başına LDL kolesterolden daha aterojenik olan non-HDL-K değerlendirilebilir.

Bu kılavuzda ASKVH için majör risk faktörü olmayan ancak risk arttırıcı faktör olarak Lipoprotein a [Lp (a)] ve apolipoprotein B (apoB) vurgulanmıştır. LDL-K ve VLDL-K taşıyıcı ana protein olan apoB, non-HDL-K benzeri LDL kolesterolden daha güçlü bir aterojenik göstergedir. Ancak apoB'nin ölçümünün pahalı olması, her laboratuvarında bulunmaması ve ölçümlerin güvenilirliği endişesi ile rutinde önerilmiyor. Ancak özellikle hipertrigliseridemi hastalarından apoB ölçümü LDL-K ölçümüne göre daha avantajlı olabilir. Ayrıca apoB ölçümü için rölatif bir endikasyonu trigliseridin > 200mg/dl olması olabilir. apoB >130mg/dl değeri LDL-K >160mg/dl değerine karşılık gelmekte olup, sürekli artmış apoB seviyesi ASKVH için risk arttırıcı bir faktördür. LDL-K modifiye formu olan Lp(a) aterojenik potansiyele sahiptir. Lp(a) ölçümü için rölatif endikasyon, ailede erken ASKVH öyküsü olması veya majör kardiyovasküler risk faktörleri açıklanamayan ASKVH öyküsü olmasıdır. Lp(a)  $\geq 50$ mg/dl olması ASKVH için risk arttırıcı bir faktördür.

### **Tedavi öncesinde risk değerlendirmesi**

Mevcut kılavuz 40-75 yaş arası kişilerde 10 yıllık ASKVH olay riskini öngörmeye bir önceki kılavuzda kullanılan ve 5 toplum kökenli prospektif çalışmadan elde edilmiş pooled cohort equation (PCE) kullanılması önerilmiştir. PCE kişilerin 10 yıllık hem fatal hem de non fatal miyokart enfarktüsü ve inme riski gibi güçlü olaylarını ne doğru öngören algoritma olduğundan önerilmektedir.

Algoritmada yaş, sigara kullanımı, kan basıncı, serum total kolesterol, HDL-K ve diabetes mellitus değerlendirilmektedir. Hastalar PCE göre 10 yıllık ASKVH riski için 4 kategoriye ayrılmıştır; düşük risk (<%5), sınırda risk (%5-%7,5), orta risk (%7,5-%20) ve yüksek risk (>%20). Bu risk skoruna göre 10 yıllık riskin >%7,5 olması statin tedavisinden fayda için eşik değerdir. Bu algoritmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Algoritmanın toplumun riskini öngörmeye güçlü iken bireyin riski öngörmeye yetersiz kalabiliyor. Bu sebepten dolayı klinisyen ve hasta risk değerlendirmesi yaparken PCE statüsünü ve diğer risk artırıcı faktörleri göz önünde bulundurmalı. Bu risk artırıcı faktörlerin varlığı hastanın daha yüksek bir risk statüsünde olduğunu gösterir ve statin tedavisine başlanması veya daha yoğunlaştırılması kararına yardımcı olur. Risk artırıcı faktörler tabloda belirtilmiştir.

Mevcut kılavuz klinisyen ve hastanın statin tedavi başlaması konusunda emin olamadıklarında statin tedavisinden fayda görebilecek hastalar yeniden değerlendirmek için koroner kalsiyum skoru (CAC) kullanılabileceğini önermektedir. CAC skoru sıfır olması takip eden 10 yılda ASKVH riskinin düşük olduğunu göstermektedir ve bu durumda statin reçete edilmeyebilir. Ancak bu her zaman geçerli değildir. Örneğin CAC skoru sıfır olan ancak diabetes mellitus tanısı veya HIV gibi bir durumu olan bir hasta hala risk altındadır. Buna rağmen orta yaş ve üstü birçok hastanın CAC skoru sıfırdır ve bu durum PCE göre orta riskte olup statin alması gereken hastaya statin tedavisi verilmemesi anlamına gelmektedir. Diğer taraftan CAC skoru > 100 agatston olan birçok hasta ise statin tedavisi için kabul edilen 10 yıllık ASKVH riski eşikğine ( $\geq$ %7,5) sahiptir. CAC skorunun statin alan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. Statinler koroner aterosklerozun yavaş ilerlemesini ve yüksek riskli plak özelliklerinin azaltılması ile ilişkili iken CAC skorunu artırmaktadırlar.

#### Klinisyen- hasta risk değerlendirmesi için risk artırıcı faktörler

---

Ailede prematüre ASKVH öyküsü (erkek, yaş<55, kadın, yaş<65)

Primer hiperkolesterolemi (LDL-K, 160-189mg/dl, non-HDL-K 190-219 mg/dl)

Metabolik sendrom ( artmış bel çevresi, artmış trigliserid (>175mg/dl), artmış kan basıncı, artmış kan glikozu ve düşük HDL-K (erkek <40mg/dl, kadın<50mg/dl) üç parametrenin varlığında tanı koyulur.

Kronik böbrek yetmezliği (eGFR 15-59 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> albuminüri varlığında veya yokluğunda; diyalize tedavisi almayan veya böbrek nakli)

Kronik inflamatuvar durumlar (psöriasis, romatoid artrit, HIV/AIDS gibi)

Erken menopoz öyküsü (<40 yaş) ve gelecekte ASKVH riskini artıran gebelik ile ilişkili durumlar (preeklampsi gibi)

Yüksek risk ırk/etnik köken (örneğin, güney Asya soyu)

Lipid/ biyomarker (artmış ASKVH ile ilişkili)

Kalıcı hipertrigliseridemi (<175mg/dl) (optimal 3 kez ölçülmüş)

Eğer ölçülmüşse;

- Artmış high-sensitive C-reaktif protein ( $\geq$ 2.0mg/dl);
  - Artmış Lp(a): ölçüm için göreceli endikasyon ailede erken ASKVH öyküsü olmasıdır. Lp(a) $\geq$ 50mg/dl risk artırıcı faktördür.
  - Artmış apoB<130öğ/dl: ölçüm için göreceli endikasyon trigliserid $\geq$ 200mg/dl olmasıdır. apoB $\geq$  130mg/dl LDL-K>160mg/dl denk gelip risk artırıcı faktördür.
  - ABI<0,9
-

## **Tedavi sonrası takip nasıl olmalı?**

Statin tedavisi sonrasında LDL-K seviyesinde düşmeye paralel olarak ASKVH riski belirgin düşmektedir. LDL-K seviyesinde 38.7mg/dl düşme ASKVH riskinde %21 azalmaya neden olmaktadır. Ancak günlük pratikte LDL-K seviyesindeki mutlak azalma hastanın bazal LDL-K seviyesine bağlıdır. Mevcut kılavuz statin tedavisi etkinliğini tahmin etmede LDL-K seviyesindeki düşmenin yüzdesinin takibini önermektedir. Kabaca LDL-K seviyesinde %1 azalma ASKVH gelişme riskinde yaklaşık %1 azalmaya denk gelmektedir. Kılavuz bir hedef değerden ziyade yüzde düşmenin takipteki önemine vurgu yapmıştır. Ancak metin içinde yüzde azalma ile birlikte sınır LDL-K değerlerinden bahsedilmektedir. Örneğin ASKVH öyküsü olan hastada maksimum statin tedavisi ile ilk hedef LDL-K değerinde  $\geq$ %50 azalmaya olmasına rağmen LDL-K  $\geq$ 70mg/dl ise ezetimib eklenmesi düşünülebilir şeklinde vurgulanmıştır.

Benzer bir şekilde birden fazla majör ASKVH olayı veya bir majör ASKVH olayı ve birden fazla yüksek riski olan hastalarda LDL-K $\geq$ 70mg/dl veya non-HDL-K $\geq$ 100mg/dl olması durumunda maksimum statin tedavisine ek olarak ezetimib veya PCSK9 inhibitörleri (evolucumab ve alirocumab) eklenmesi önerilmektedir. Tedavinin etkinliği ve güvenliği için tedavinin başlamasından veya doz değişikliğinden 4 ile 12 hafta sonra açlık lipit ve güvenlik parametrelerinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Daha sonra uyum ve güvenlik açısından ihtiyaca göre 3 ile 12 ayda bir kontrol önerilmektedir.

Sonuç olarak mevcut kılavuz, statin tedavisinin etkinliğini takipte bazal LDL-K seviyesine göre yüzde azalmanın takibini vurgulamaktadır.

**Amerikan'ın güncel rehberi kolesterol düşürmede bir hedef değer belirlemekten ziyade "Daha düşük Daha iyi" prensibini benimsemiştir.** Klinik araştırmalar total kolesterolün 150 mg/dl ve <LDL 100 mg/dl olanlarda kalp hastalıkları ve inme daha az olduğunu göstermiştir.

## **Birincil Korunmada Yaklaşım:**

Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalığı olmayan 20 yaş ve üzeri erişkinlerde riski belirlerken açlık veya tokluk lipid profilleri değerlendirilebilir. Ancak tokluk trigliserit düzeyi 400 mg/dl üzerinde çıkarsa açlık parametreler esas alınmalıdır.

Etkin bir yaşam tarzı değişikliği ile birlikte tek başına LDL kolesterolün düşürmesi için yetmediği durumlarda 3 farklı statin tedavisi önerilmektedir:

- ❖ Yüksek doz (hedef  $\geq$ %50 LDL düşürmesi): 80mg atorvastatin (40mg: 80 mg tolere edilemiyorsa) ve 20mg rosuvastatin (40mg)
- ❖ Orta doz (hedef %30-%49 arası LDL düşürmesi): 10mg atorvastatin (20mg) ve 10mg rosuvastatin (5mg) ve 20mg ila 40mg simvastatin veya 40mg pravastatin (80mg) ve 40 mg pitavastatin
- ❖ Düşük doz (hedef  $\leq$ %30 LDL düşürmesi): 10mg simvastatin veya 10mg ila 20mg pravastatin

LDL kolesterol düzeyi çok yüksek olan 20-75 yaş grubu bireylerde hayat boyu risk taşıdıkları için maksimal tolere edebilen statin dozu önerilmektedir. Diyabet ve aterosklerotik kalp hastalığı olmayanlarda ilaç tedavisine başlama dayanağı hesaplanan risk değerine göre olmalıdır.

Riski orta derecede olanlarda da riski yükselten faktörler göz önüne alınmalıdır. Ancak diyabet 40-75 yaş grubundakilerde LDL kolesterol değeri  $\geq 70$  mg/dl ise 10 yıllık risk hesaplanmasına gerek olmaksızın statin tedavisi önerilmektedir (Sınıf I).

Unutulmaması gereken diğer bir nokta ise LDL kolesterol değeri  $\geq 190$  mg/dl olduğu ciddi primer hiperkolesterolemi veya ailesel hiperkolesterolemi hastalarında risk hesaplanmasına gerek yok, ilaç başlanması kesindir.

### **İkincil Korunmada Yaklaşım:**

Bu grup hastalarda yaklaşımda ideal olan  $< 70$  mg/dl LDL değeri veya %50'den fazla LDL-kolesterolün düşürülemediği ve statinleri tek başına yetmediği durumlarda ezetimib ve sonrasında PCSK9 inhibitörleriyle sağlanması önerilmektedir. Çok yüksek risk grubunda olmayanlardaki 75 yaş altı ve üstündeki önerilerin sadece rengi değişmektedir.

### **LDL'yi düşürmede statin dışı tedavilerin yeri:**

Ezetimib, safra asidi sekestranları ve PCSK9 inhibitörleri statinlerle kombine edilebilmektedir. Hâlihazırda bu grupta en sık ezetimib kullanılmaktadır. Yan etki oranı düşük ve LDL kolesterol düzeyini %20'ye kadar düşürebilmektedir. Gerektiğinde PCSK9 inhibitörlerin eklenmesiyle LDL düzeyinde sağlanan düşüş %43-64'a ulaşabilmektedir. Trigliserdi düşüren niacin ve fibratlar ise TG düzeyi normal olanlarda LDL'yi hafif düzeyde düşürmektedirler. Ancak Amerikan rehberinin LDL düşürücü ilaçlar listesinde yer almamaktadırlar. Gemfibrozil'in ise hiçbir statin ile kombinasyonu önerilmemektedir.

## DECLARE-TIMI 58 Trial: The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events

### AHA 2018 Late Breaking Clinical Trial Çeviren ve yorumlayan: Mustafa Yenerçağ

#### Giriş:

DECLARE-TIMI 58 çalışması tip 2 diyabet (T2D) ve KV hastalık için çoklu risk faktörleri (ÇRF) veya bilinen aterosklerotik KV hastalık (BKVH) izlenen 17,160 hastada standart tedaviye ek olarak dapagliflozinin (DAPA) kardiyovasküler (KV) sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirildiği çalışmadır.

#### Materyal-Metot:

Çalışma; çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak planlanmıştır. Primer güvenilirlik amacı, KV ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (MI) veya ölümcül olmayan iskemik inmeden (majör advers KV olaylar; MACE) oluşan primer birleşik sonlanım noktası açısından DAPA'nın benzer etkililiğinin kanıtlanması olarak belirlenmiştir.

Primer etkililik sonlanım noktasında plaseboya kıyasla azalma sağlayıp sağlamadığının test edilmesidir: (1) MACE ve (2) kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış (hKY) veya KV ölüm birleşimidir.

Sekonder sonlanım noktaları renal birleşik sonlanım noktası (eGFR sabit  $\geq$ 40 düşüş, eGFR  $<$ 60 mL/dak./1.73 m<sup>2</sup> düzeyine doğrulanmış ve/veya son dönem böbrek hastalığı) ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi içermektedir.

Çalışmanın 1390 hastada MACE gelişene kadar devam etmesi planlanmıştır. Medyan takip süresi 4,2 yıldır.

#### Bulgular:

Primer güvenilirlik sonucu analizinde, DAPA plasebo ile benzer etkili bulunmuştur (noninferiority,  $p < 0.001$ ). Primer etkinlik sonlanım noktası açısından DAPA grubunda plasebo grubuna kıyasla daha az MACE gözlemlenmiştir. DAPA grubunda sayısal olarak daha az MACE olayı gelişse de, bu durum plaseboya göre üstün sonuçlanmamıştır (HR 0.93; 0.84-1.03,  $p=0.17$ ). hKY veya KV ölüm birleşik sonlanım açısından, DAPA grubunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı daha az olay gözlemlenmiştir (HR 0.83; 0.73-0.95,  $P=0.005$ ). DAPA grubunda hKY daha az izlenmiştir (HR 0.73; 0.61-0.88). KV ölüm açısından iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (HR 0.98; 0.82-1.17).

Sekonder sonlanım noktası analizlerinde renal olay oluşumu; DAPA grubunda %4,3, plasebo grubunda %5,6 (HR 0.76; 0.67-0.87), tüm nedenlere bağlı ölüm DAPA grubunda %6,2, plasebo grubunda %6,6, (HR 0.93; 0.82-1.04). Diyabetik ketoasidoz DAPA grubunda plasebo grubuna göre daha sık izlendi (%0,3- %0,1,  $P=0.02$ ), ciddi advers olay olduğu düşünülen veya tedavi rejiminin devamsızlığına sebep olan genital enfeksiyonların hızı da DAPA grubunda anlamlı olarak daha sık izlendi (%0,9 - %0,1,  $P<0.001$ ).

**Sonuç:**

Tip 2 diyabet hastaları veya aterosklerotik kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri olan hastalarda DAPA tedavisi alanlarda plaseboya göre düşük veya yüksek MACE ile sonuçlanmadı, fakat KV ölüm ve hKY daha düşük sonuçlandı, bu bulgu kalp yetersizliğinden hastaneye yatışın daha düşük olmasını yansıtmaktadır.

**Yorum:**

Dapagliflozin alan hastalarda plasebo alan hastalara göre daha az MACE olayı gözlemlense de, istatistiksel anlam düzeyine ulaşamamıştır.

Dapagliflozin, hKY veya KV ölüm primer birleşik sonucunda plaseboya kıyasla anlamlı azalma sağlamıştır.

Dapagliflozin alan hastalarda plasebo alan hastalara göre daha az MACE olayı gözlemlense de, istatistiksel anlam düzeyine ulaşamamıştır.

Dapagliflozin grubunda plasebo grubuna göre daha az sayıda hasta ciddi advers olay bildirmiştir.



## COAPT: Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation

TCT 2018 Late Breaking  
Çeviren: Tuğba Kemalöglu Öz

### Fonksiyonel Mitral Kaçağı Olan Kalp Yetersizliğı Hastalarında Perkütan MitraClip İşleminin Kardiyovasküler Sonuçlarının Değerlendirilmesi-COAPT

#### Giriş:

Çalışmamın amacı fonksiyonel mitral kapak kaçağı (MY) olan semptomatik kalp yetersizliğı hastalarında MitraClip kullanarak transkateter mitral leaflet yaklaştırma işleminin etkinlik ve güvenilirliğini araştırmak.

#### Materyal-Metot:

Kılavuzların önerdiği tolere edilebilen maksimal tedaviye (TMT) rağmen semptomatik 3-4+ MY olan hastalar randomize olarak TMT+MitraClip (n=302) ve TMT (n=312) olarak randomize edildi.

#### Dahil edilme kriterleri;

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %20-50 ve LV sistol sonu çapı  $\leq 70$  mm
- Bağımsız kor laboratuvar tarafından değerlendirilen orta-ileri (+3) ya da ileri (+4) fonksiyonel MY (Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin kriterlerine göre)
- TMT ve uygunsuz kardiyak resenkronizasyon tedavisine rağmen (CRT) New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) semptom sınıflandırmasına göre sınıf II-IV
- 12 ay içinde 1'den fazla hastane yatışı olan ve/veya B- tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyi  $\geq 300$  pg/ml ya da NT-proBNP düzeyi  $\geq 1500$  pg/ml
- Lokal kalp ekibi tarafından ameliyata uygun bulunmaması
- Girişimsel kardiyoloji ekibinin MitraClip işleminin başarılı olacağına inanması

#### Dışlama Kriterleri;

- Amerikan Kalp Cemiyeti sınıflamasına göre evre D, hemodinamik olarak instabil veya kardiyojenik şok tablosu
- Revaskülarizasyon gereken tedavi edilmemiş koroner arter hastalığı varlığı
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) nedeniyle devamlı ev oksijen tedavisi gerekliliğı ya da kronik steroid kullanımı
- Ciddi pulmoner hipertansiyon veya aorta ya da ileri düzeyde sağ ventrikül disfonksiyonu
- Aort veya triküspid kapak hastalığı nedeniyle cerrahi ya da perkütan girişim ihtiyacı
- Transtorasik ekokardiyografi ile ölçülen mitral kapak alanı  $< 4,0$  cm<sup>2</sup>
- Kalp hastalığı dışındaki nedenlerden dolayı beklenen yaşam süresi  $< 12$  ay

**Bulgular:**

614 hasta (%37 kadın) ortalama 12 ay boyunca takip edildi. Primer sonlanım noktası, 24 aylık takip sonucunda hastaneye yatış TMT+MitraClip'e karşın TMT grubunda sırasıyla %35,8'e %67,9,  $p < 0.001$  olarak tespit edildi. Primer güvenlik sonlanım noktası, 12 ay içinde cihaz ilişkili komplikasyon görülmemesi TMT+MitraClip grubunda %96,6 ( $p < 0.001$ ) olarak bulundu.

TMT+MiraClip grubuna karşın TMT grubunda ikincil bulgular;

- Tüm nedenlere bağlı ölüm: %29,1'e %46,1%, HR 0.62, 95% CI 0.46-0.82,  $p < 0.001$
- Ölüm ya da KY nedeniyle hastaneye yatış: %45,7'e %67,9,  $p < 0.001$
- Kardiyovasküler ölüm: %29,1'a karşın 46,1%,  $p < 0.001$
- Felç: %4,4'e %5,1,  $p = 0.93$
- LV assist device ya da kalp nakli: %4,4'e %9,5,  $p = 0.01$
- Bazal değerlerle 1 yıl sonu değerler karşılaştırıldığında LV diyastol sonu çapındaki azalma: -3,7'e 17,1 mm
- 24 ayın sonunda MY ciddiyeti  $\leq 2\%$  : %99,1'a 43,4%,  $p < 0.001$

**Sonuç:**

Bu çalışmanın sonucuna göre fonksiyonel 3-4+ MY'si olan semptomatik kalp yetersizliği hastalarında TMT+MiraClip kullanarak transkatater mitral leaflet yaklaştırma işlemi sadece TMT alan hastalara göre kalp yetersizliği nedeni hastane yatış ve mortaliteyi azaltma açısından daha üstün olup device oldukça güvenli bulunmuştur. Bununla birlikte, LV çaplarında ve semptomlarda da anlamlı azalma gözlenmiştir.

# Safety and Efficacy of AKCEA-APO (a) -LRx on Lower Lipoprotein (a) Levels in Patients with Established Cardiovascular Disease: A Phase 2 Dose-Ranging Trial

## AHA-2018 Late Breaking Science Çeviren ve Yorumlayan: Elif İlkay YÜCE

### Giriş:

Lipoprotein (a) veya Lp (a) ; LDL kolesterolüne bağlanan apo (a) proteininden oluşur ve okside fosfolipitler içerir. Lp (a)'nın aterojenik, pro-enflamatuar ve trombojenik etkileri vardır. Lp (a); kardiyovasküler hastalıklar( KVH) ve aort darlığı için bağımsız, kalıtsal bir risk faktörü olarak kabul edilir. Statin tedavisi alan hastalarda Lp (a)> 50 mg / dL olmasının tekrarlayan olay riskini artırdığı gözlenmiştir. Lp (a) seviyeleri doğumda belirlenir ve bu nedenle diyet ve egzersiz de dahil olmak üzere yaşam tarzı değişikliklerinden ve statinler dahil mevcut kolesterol düşürücü tedavilerden etkilenmez.

Antisense oligonükleotidleri hepatositler de apo (a) protein üretimini azaltır ve bunlar dolaşan Lp(a) 'nın ana kaynağıdır. AKCEA-APO (a) -LRx, GalNac ligandı ile hepatositler de asialoglikoprotein reseptörlerine bağlanarak artmış hücre içi tutulumuna yol açan bir antisenes oligonükleotididir (ASO). GalNAC içermeyen antisense oligonükleotidlere göre 30 kat daha yüksek bir güce sahiptir, böylece benzer terapötik etkinlik için daha düşük dozlar ve doz aralıkları sağlar. AKP-APO (a) -LRx ile yüksek Lp (a) düzeyi olan sağlıklı gönüllülerde ki bir önceki faz 1 çalışmasında, doza bağımlı, plazma Lp (a)'da ortalama %68-92 azalma gösterilmiştir.

### Materyal-Metot:

Çalışma; çok merkezli, uluslararası, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, doz aralıkları olan Faz 2b çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak; önceden tanı konulmuş kardiyovasküler hastalığı (MI, Periferik arteriyel hastalık, inme / GIA) olup başlangıç Lp (a) seviyesi  $\geq 60$  mg/dL olanlar ( $\sim \geq 150$  nmol/l) alındı. (normal Lp(a) seviyeleri:  $< 30$  mg /dl veya  $< 75$  nmol /l). Çalışmanın dışlama kriterleri ise; çalışma için yapılan tarama öncesi 3 ay içerisinde revaskülarizasyon veya lipoprotein aferezi yapılanlar, taramadan sonraki 6 ay içinde akut koroner sendrom, majör kalp cerrahisi veya inme / GIA geçirenler, NYHA sınıf IV, kontrolsüz hipertansiyonu ( $> 160/100$  mm / Hg) ve oral antikoagülan kullanımı olanlardı.

Dört haftalık tarama süresinden sonra subkutanöz(sc) uygulanan AKCEA-APO (a)-LRx'in farklı doz ve doz sıklıklarını test etmek için hastalar 5 gruba ayrıldı ve her bir grup 5:1 randomize edildi. İlaç kolları; 20mg ilaç/plasebo her hafta, 20mg ilaç/plasebo 2 haftada bir, 60mg ilaç/plasebo 4 haftada bir, 40mg ilaç/plasebo 4 haftada bir, 20mg ilaç/plasebo 4 haftada bir şeklindeydi. Her bir çalışma koluna 54 hasta alındı. Tüm hastalar en az 6 ay boyunca tedavi aldı, bazı hastalarda tedaviye 12. aya kadar devam edildi ve tedavi sonlandırıldıktan sonra 16 hafta izlem yapıldı.

Birincil sonlanım noktası, doz rejimine bağlı olarak 25-27. haftaya kadar başlangıç düzeyine göre Lp (a) 'daki ortalama yüzde değişimidir.

İkincil son noktalar ise; OxPL-apoB, OxPL-apo (a), LDL-C, apoB'deki ortalama yüzde değişim ve Lp (a)  $< 50$  mg/dL ( $< 125$  nmol/L) 'ye ulaşan hastaların yüzdesidir.

## Amaç;

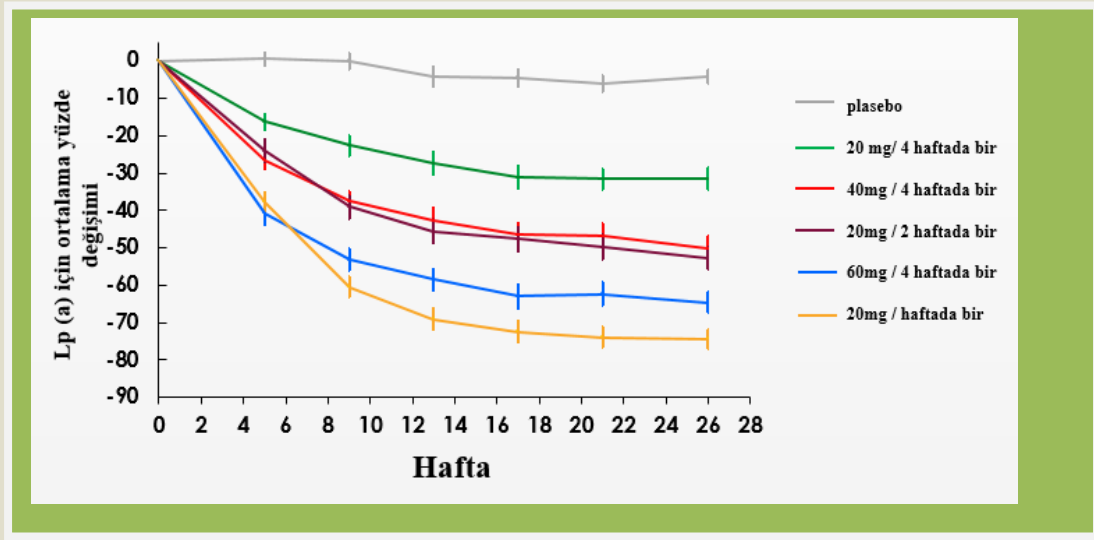
AKCEA-APO (a) -LRx'in güvenliğini, tolere edilebilirliğini göstermek ve kardiyovasküler sonuçlara etkisi için yapılacak olan Faz 3 çalışması için uygun doz ve doz sıklığını bulabilmektir.

## Bulgular:

Bazal karakteristik özelliklerine baktığımızda çalışmaya plasebo verilen 47 ve çalışma ilacı kullanan 239 hasta olmak üzere toplamda 286 kişi alındı. Bu hastaların ortalama yaşları 60 ve %65 i erkek cinsiyete sahipti. %90'ı statin, %48'i ezetimib, %21.3'ü ise PCSK9 inhibitörü kullanmaktaydı. Hastaların %93'ünde KVH, %25'inde karotis arter hastalığı, %12,1 inde ise periferik arteriyel hastalık bulunmaktaydı. Çalışma grubuyla plasebo grup, bazal karakteristik özellikler açısından benzerdi.

Bazal laboratuvar verilerine baktığımızda; Lp(a) düzeyi çalışma grubunda ortalama 249,9nmol/L (100mg/dl) iken, plasebo grubunda da ortalama 258,2nmol/L (103.3 mg/dl)'idi. Ortalama LDL düzeyi çalışma grubunda 77mg/dl, plasebo grubunda ise 79,4mg/dl idi. Apo B ise çalışma grubunda ortalama 72,2mg/dl iken plasebo grubunda 73,8mg/dl idi. Birincil sonlanım noktası olan Lp(a)'da başlangıç değerinden 25-27. Haftaya kadar ortalama yüzde değişimi (% 95 CI) incelediğinde, yüzde olarak Lp(a) da ki en büyük değişim her hafta 20mg çalışma ilacı sc yapılanlarda görüldü. Sonuçlar; Lp (a) bazal seviyelerinden, statin veya PCSK9 inhibitörü kullanımından etkilenmedi. (Şekil 1)

Şekil 1: 25-27. haftaya kadar başlangıç düzeyine göre Lp(a)'da ki ortalama yüzde değişimi



Lp(a)'nın 25-27 hafta sonunda bazal değerlere göre mutlak değişimine baktığımızda; tüm çalışma ilacı verilen gruplarda plaseboya göre anlamlı düşüş gözlenirken en fazla değişim 75.1mg/dl (187.8 nmol/l) ile her hafta 20mg sc ilaç yapılan hasta grubunda oldu. Plasebo grubunda ise 6.1mg/dl değişim görüldü.

İkincil sonlanım noktaları incelendiğinde; Lp (a)  $\leq 50$  mg / dL düzeyine ulaşması plaseboya göre tüm ilaç kollarında anlamlılık gösterdi ( $p < 0.0001$ ). Yine ikincil sonlanım noktalarından olan OxPL-apoB, OxPL-apo (a), LDL-C, apoB'deki ortalama yüzde değişimlerine bakıldığında özellikle her hafta sc 20mg uygulananlarda plaseboya göre anlamlı değişim görüldü ( $p < 0,01$ ) (Tablo 1).

Tablo1: İkincil sonlanım noktaları; bazale göre 25-27. haftadaki yüzde değişimi

tedavi (doz/rejim)	OxPL-apoB	OxPL-apo(a)	LDL-C	ApoB
<b>AKCEA-APO(a)-L<sub>Rx</sub></b>				
20 mg / 4 haftada bir	-26.8**	-24.8	-5.2	-1.9
40 mg / 4 haftada bir	-42.4***	-37.5*	-20.4***	-12.8***
20 mg / 2 haftada bir	-52.8***	-38.6*	-11.1*	-7.6*
60 mg / 4 haftada bir	-65.5***	-53.5***	-6.9*	-4.0*
20 mg / haftada bir	-81.8***	-61.2***	-20.5**	-14.5***
<b>Toplam plasebo</b>	<b>22.4</b>	<b>-17.6</b>	<b>1.2</b>	<b>2.0</b>

P-değeri (plaseboya göre): \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$   
% değişim. LDL-C, low-density lipoprotein kolesterol

Tedavide ortaya çıkan istenmeyen olaylar aktif ilaç alan ve plasebo grupları arasında dengeliydi. En yaygın görülen advers olay, enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıydı (eritem gibi). Bu reaksiyonlar hafif seyretti ve plaseboyla ilaç kullanan grupta benzer oranlardaydı. Tedavi sırasında trombosit sayıları, karaciğer fonksiyon testlerinde  $\geq 3$  kat artış ve kreatin klirensinde bazale göre %40'tan fazla düşüş takip edildi. Bir hastada pre-renal azotemi görülürken ciddi renal fonksiyonlarda bozulma görülmedi. 1 hastanın karaciğer enzimleri 3 katından fazla artarken tedaviyi kesecek düzeye ulaşmadı. Tedavi alan grupta 25 hastada (%10.5) trombosit düzeyinin  $< 140.000$  düşüşü gözlenirken, plasebo grubunda ise 7 hastada (%14,9) düşüş izlendi ancak hiçbir hastada trombosit sayısı  $< 100.000$  ölçülmedi. Hastaların yaklaşık %90'ı tedaviyi tamamladı ve tedaviyi bırakma oranı aktif ve plasebo grupları arasında benzerdi. İlaç alan 1 hasta da ise depresyon ve intihara bağlı ölüm görüldü.

### Sonuç;

Bu çalışmada birincil ve ikincil son noktalarının tümü elde edildi. AKCEA-APO (a) -LRx'nin; Lp(a), OxPL-apoB, OxPL-apo (a), LDL-C ve apoB seviyelerini anlamlı şekilde düşürdüğü gözlemlendi. Hastaların %98'in de  $\leq 50$  mg/dl Lp(a) seviyelerine ulaşıldı. Trombosit sayıları, karaciğer veya böbrek fonksiyonuyla ilgili herhangi bir güvenlik sorunu görülmedi.

Bu çalışma; Lp (a) seviyelerinin düşürülmesi kardiyovasküler olayları azaltacaktır hipotezini 'Lp (a) hipotezini' test etmek için bir faz 3 sonuç çalışmasının başlatılması için bir bazal oluşturmaktadır.

### **Yorum;**

Lp(a) diyet ve diğer lipit düşürücü farmakolojik tedavilerden etkilenmemektedir. Lp(a) da düşüş için güvenli ve etkili bir terapinin uygulanması kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda büyük bir ilerlemeye yol açacaktır. AKCEA-APO (a) -LRx, apolipoprotein (a) veya Apo a) proteininin üretimini inhibe eder, böylece Lp (a) 'yı azaltır. Bu çalışma AKCEA-APO(a)-LRx'in dozunun bulunması, etkinlik ve güvenilirliğinin test edilmesi için planlanmıştır.

Sonuçlara baktığımızda; AKCEA-APO (a) –LRx, aylık düşük dozlar dahil olmak üzere tüm doz seviyelerinde plaseboya kıyasla uygun bir güvenlik ve etkinlik profili ile Lp (a) seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşler izlendi. İlaç tedavisi alan gruplarda ki çoğu hasta da, KV olaylar için belirlenmiş risk sınırının altında Lp(a) düşüşü sağlandı. Bu veriler, yüksek Lp (a) seviyeleri nedeniyle tekrarlayan kardiyovasküler hastalık riski olan hastalar için ileriye doğru önemli bir adım oluşturmaktadır.

## Robotic Tele-Stenting: Robotic Catheter-Directed Lead Suits, and Other Approaches to Reduce Radiation Exposure in the Cath Lab

TCT 2018 Late Breaking  
Çeviren: Berkay Ekici

### Kateter Laboratuvarında Radyasyona Maruz Kalmayı Azaltmaya Yönelik Olarak Robotik PKG, Askıya Alınmış Kurşun Kıyafetler ve Diğer Yaklaşımlar

Kateter laboratuvarında radyasyon maruziyeti ve kurşun kıyafet giyimi ile ilgili bazı riskler vardır. Uzun süre radyasyon maruziyeti neticesinde, karotid aterosklerozu, erken vasküler yaşlanma, sol taraflı beyin maligniteleri ve DNA hasarı oluşabilmektedir. Aynı zamanda giyilen kurşun koruyucu giyisilere bağlı olarak bazı ortopedik problemler ve de işle ilgili oluşan ağrı sorunları olabilmektedir. Bu sebeplerle oluşan riskleri azaltmak amacıyla Robotik PKG teknolojisi geliştirilmektedir. Tel, kılavuz kateter ve balon, stent kontrolleri uzaktan kontrol panelleri ve kumandalar aracılığı ile yapılmaya çalışılmaktadır. Operatör bu sebeple radyasyon kaynağından uzakta işlemi gerçekleştirebilmektedir. Weisz ve arkadaşlarınınca yapılmış olan PRECISE çalışmasında, robotik PKG yapılan 164 hastanın sonuçları açıklanmıştır. Ve netice olarak cihaz ilişkili komplikasyon bildirilmemiştir. Teknik ve işlem başarısı olarak sırasıyla, %98.8 ve %97.6 ile robotik PKG başarılı bulunmuştur. %78.3 tip B2 ve C lezyonların alındığı Complex Lesions: CORA-PCI çalışmasında MACE %0,9 olarak bildirilmiştir. Physician radiation exposure in the PRECISE çalışmasında ise robotik PKG teknolojisi ile operatörlerin belirgin olarak radyasyon maruziyetinin azaltıldığı bildirilmiştir (20 yılda klasik işlemlerde 41,200 µGy; robotik PKG' de 1,960 µGy, %95 azalma,  $p < 0,0001$ ).

Bütün bunlarla birlikte robotik PKG'de kurşun kıyafetlere de ihtiyaç yoktur. Şuan için robotik PKG, sadece PKG'lerde uygulanıyorken; ileride diyagnostik işlemlerde de kullanılabileceği ile ilgili bilgiler vardır.

Bir diğer koruyucu önlem olarak da askıya alınmış kurşun koruyucu kıyafetlerde aynı oturumda bildirilmiştir. Bu koruyucularla, klasik kurşun kıyafetlere göre hem diyagnostik, hem de girişimsel işlemlerde belirgin olarak radyasyon maruziyeti azalmıştır (PKG'de, kraniyal radyasyon maruziyetinde %97 azalma). Ayrıca SHIELD çalışmasında kurşun kalkan kullanımı ile operatörlerin radyasyon maruziyetinin belirgin azaldığı bildirilmiştir. Bu uygulama ile aynı zamanda teknisyen ve hemşirelerinde aldığı radyasyon oranları azalmaktadır (sırasıyla, %62,5; %63,6).

## Princess Trial: Pre-hospital Resuscitation Intra-arrest Cooling Effectiveness Survival Study

### AHA 2018 LBS.04 - Preserving Brain & Heart in Acute Care Cardiology

Çeviren ve yorumlayan: Hakan Kilci

#### Giriş:

Hastane dışı kardiyak arrest gelişen kişilerde uygulanacak olan terapötik hipotermi nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağlayabilir. Deneysel çalışmalarda kardiyopulmoner resusitasyonun (CPR) sırasında erken başlanan soğutmanın noröprotektif etkileri artırdığı görülmeye rağmen terapatik hipotermiye başlamadaki optimal süre bilinmemektedir. Arrest esnasındaki hipoterminin (IATH) nazal yoldan buharla soğutularak uygulanması (TNEC) güvenli ve uygulanabilir olup hastane içi terapatik hipotermi ile karşılaştırıldığında hedef ısıya ulaşmada 2-3 saatlik bir azalma sağlayabilir. Princess çalışması, arrest esnasındaki transnazal buharla soğutularak uygulanan hipoterminin nörolojik sonuçlara etkisini standart uygulama olan hastanesi içi törapatik hipotermi ile karşılaştırmayı amaçlamıştır.

#### Materyal ve Metot:

Bu çalışmada nazal yoldan buhar ile soğutma uygulaması (TNEC) yapılmıştır. Bu uygulama direk beyinin soğumasını sağlayan, kullanımı kolay erken başlangıçlı non-invaziv bir yöntemdir. Bu uygulama ile sürekli bir soğuma sağlanırken volem yükü de meydana gelmemektedir. Bu çalışma 2010 ve 2018 yılları arasında 7 avrupa ülkesinin dahil edildiği çok merkezli randomize kontrollü çalışma şeklinde yapılmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Birinci grup hastane öncesi soğutma başlanıp yoğun bakımda soğutma işlemine devam edilenlerden oluşmaktadır. 2. grup ise standart uygulama ve yoğun bakımda soğutma işlemine devam edilenlerden oluşmaktadır. Çalışmaya tanıklı arrest gelişen > 18 yaş hastalar dahil edilmiştir.

Toplam 677 hasta randomize edildi. Altı hasta dışlandıktan sonra 337 hasta 1. grup ,334 hasta 2. grup olarak ayrıldı. Ventriküler fibrilasyon sebebiyle arrest gelişen hastalar çalışmanın alt grubu olarak tanımlandı. Hastaların ortalama yaşı 65 yıl olup %75' ini erkek hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %60'ını tanıklı arrest hastası ve %40 'ını ise ventriküler fibrilasyon hastası oluşturmaktaydı. CPR başlama süresi 9 dakika, havayolu uygulanma süresi 14 dakika, randomizasyon süresi 17 dakika ve soğutulmaya başlanma süresi 19 dakika olarak tespit edildi. Hastaya serebral performans kategorisi skalası (CPC 1: iyi serebral performans, CPC 2: orta serebral bozukluk, CPC 3: ciddi serebral bozukluk, CPC 4: koma, CPC 5: beyin ölümü) uygulandı. Çalışmanın primer sonlanım noktası 90. günde CPC 1-2 sağ kalım olarak belirlendi.

#### Bulgular:

1. grupta 34 derece olan hedef vücut ısısına ulaşma zamanı 101 dakika 2. grupta ise 182 dakika olarak bulundu ( $p < 0,001$ ). Primer sonlanım noktası olan 90. günde CPC 1-2 olan sağkalım 1. grupta % 16,6 iken 2. grupta %13,5 olarak tespit edildi ( $p=0,26$ ). Yine primer sonlanım noktası ventriküler fibrilasyon alt grubunda ise %34,8 vs. %25,9 olarak tespit edildi ( $p=0,11$ ).



Tam nörolojik iyileşme ventriküler fibrilasyon hastalarında %32,6 (45/138) vs. %20 (27/135) (p=0,09) iken tüm hastalar içinde ise %14,8 (50/337) vs. %10,5 (35/334) olarak tespit edildi.

Tablo 1: Güvenlik bulguları

<b>Cihaza bağlı olaylar</b>	transnazal buhar ile soğutma (TNEC) n= 324
Uzamış burun kanaması	1%
minor burun kanaması	14%
beyaz burun ucu	6%

<b>7 günlük komplikasyonlar</b>	transnazal buhar ile soğutma (TNEC) n= 143	kontrol n= 141
Ventriküler fibrilasyon	2%	4%
Kardiyojenik şok	22%	24%
Pulmoner ödem	5%	13%
vasopressör ihtiyacı	76%	70%

Tablo 2: Etkinlik bulguları

	Tüm hastalar (TNEC vs. Kontrol)	VF (TNEC vs. Kontrol)
Primer sonlanım noktası (90 günde CPC1-2 sağkalım)	% 16.6 (56/337) vs. %13.5 (45/334)	%34.8 vs. %25.9
Tam nörolojik iyileşme	%14,8 (50/337) vs. %10,5 (35/334)	%32,6 (45/138) vs. %20 (27/135) (p=0,09)
Hipotermi zamanı ve nörolojik sonuçlar (90 günde CPC1-2 sağkalım)		
0-13 /dak	33%	70%
13-19 /dak	18%	40%
19-24/dak	11%	21%
>25/dak	9%	19%

### Sonuçlar ve Yorum:

Hastane dışı arrest vakalarında transnazal buhar ile soğutma işlemi hemodinamik olarak güvenli ve hedef ısıya ulaşma zamanını anlamlı dercede kısaltmıştır. Primer sonlanım noktası (CPC 1-2) açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. ancak ventriküler fibrilasyon grubunda transnazal buhar ile soğutma işlemi uygulananlarda nörolojik sonuçlarda iyileşme eğilimi görülmüştür. Yine ventriküler fibrilasyon hastalarında transnazal buhar ile soğutma işlemi uygulananlarda tam nörolojik iyileşmenin (CPC 1) istatistiksel olarak anlamlı dercede yüksek olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar doğrultusunda transnazal buhar ile soğutma işlemi hastane dışı arrest vakalarında uygulanabilir, güvenli ve özellikle ventriküler fibrilasyon hastalarında nörolojik iyileşmeyi artırmak için destekleyici bir tedavi yöntemi olarak klinik pratiğe girmesi gereken bir yöntemdir.

# Intramyocardial Injection of Mesenchymal Precursor Cells in Left Ventricular Assist Device Recipients: Impact on Myocardial Recovery and Morbidity

**AHA 2018, Late Breaking Science in Coronary Revascularization**  
**Çeviren ve Yorumlayan: Dr. Veysel Özgür Barış**

## **Giriş:**

Sol ventrikül destek cihaz (LVAD) tedavisi miyokardiyal fonksiyonu iyileştirmektedir, ancak çok az hastada eksplantasyon için yeteri kadar iyileşme gerçekleşmiştir. Kardiyak toparlanma için kök hücrelerin potansiyel desteği çok ilgi görmektedir. Bu çalışmada LVAD hastalarında tek bir intramiyokardiyal mezenkimal prekürsör hücre (MPH) enjeksiyonunun (150M) etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirilmiştir.

## **Hipotez:**

Intramiyokardiyal MPH enjeksiyonu, kontrol (sham) grubuna göre, temel güvenlik sonlanım noktalarında herhangi bir kötüleşme olmadan, miyokardiyal fonksiyonel iyileşmeyi sağlar.

## **Metot:**

159 iskemik veya non-iskemik ileri kalp yetersizliği hastası 2:1 oranında MPH ve kontrol (sham) enjeksiyon gruplarına randomize edildi. Birincil etkinlik sonlanım noktası randomizasyondan sonra 6 ay içinde 3 planlı değerlendirmede LVAD desteğinden geçici olarak ayrılma sayısı olarak alındı. Birincil güvenilirlik sonlanım noktası olarak da işlem ile ilişkili advers olaylar ( myokardit, miyokardiyal rüptür, neoplazm, hipersensitivite reaksiyonları, immün duyarlaşma) olarak alındı. İkincil sonlanım noktaları sağkalım, gastrointestinal kanama ve epistaksis, hospitalizasyon, yan etkiler ve yaşam kalitesi olarak belirlendi.

## **Sonuçlar:**

Birincil sonlanım noktası olan LVAD desteğinden ayrılma, MPH grubunda 1.70 kontrol grubunda ise 1.54 olarak izlendi. (RR 1.08; GA:0.83-1.41;p=0.55). MPH grubunda başarılı ayrılma oranı %69'du, bu oran önceden belirlenen %80 eşik değerinin altında kalmaktaydı. Hiçbir hastada işlem güvenlik nedeniyle durdurulmadı. Bir yıllık mortalite gruplar arasında benzerdi (14,2% vs. 15,1%; HR 0.89; GA 0.38-2.11;p=0.80). 6 aylık ciddi gastrointestinal kanama ve epistaksis oranı MPH grubunda istatistiksel olarak daha az saptandı (0.17 vs. 0.33 p=0.02; aylık kanama oranları 0.038 vs. 0.159 p<0.001). Ciddi advers olay oranı (0.71 vs. 0.78 hasta/ay; p=0.91) ve işlem tekrarı (0,0068 vs. 0,0075; p=0.66) her iki grupta benzerdi. Gastrointestinal kanama MPH grubunda daha az izlendi (0,0007 vs. 0,0021;p=0.03).

## **Sonuç:**

Altı aylık takiplerde MPH ile kardiyak düzelmede artış izlenilmemiştir. MPH işlemi için güvenlik endişesi bulunmamaktadır. Bu hasta grubu için ciddi bir problem olan gastrointestinal kanama ve epistaksis MPH grubunda daha az görülmüştür. Gelecekteki çalışmalar ile bu tedavi yönteminin LVAD tedavisinde morbiditeyi azalttığı gösterilebilir.

**Yorum:**

Bu alışmada MPH tedavisinin LVAD hasta grubunda birincil etkinlik sonlanım noktası olan cihazdan ayrılma başarısının olmadığını görmekteyiz. Bu ileri dönem kalp yetersizliği hasta grubunda birincil sonlanım noktası olarak cihazdan ayrılma yerine sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme gibi objektif, 6 dakika yürüme mesafesi gibi subjektif kriterler alınmış olsaydı sonuçların günlük pratiğe yansıması daha belirgin olabilirdi.

Ayrıca sonuç kısmında ne kadar MPH uygulaması güvenilir olarak yorumlansa da bu çalışmada girişimsel bir uygulama sham kontrollü bir girişim ile karşılaştırılmış ve her iki grupta da ciddi advers olaylara rastlanılmıştır. Eğer MPH tedavisi sham ile değil izlem grubu ile karşılaştırılıyadı güvenli olmayabileceği ortaya çıkabilirdi. Ayrıca MPH tedavisi ile gastrointestinal kanama ve epistaksiste azalmanın nedeni henüz tam olarak ortaya konulmamıştır; bu durum her iki grubun antikoagülan ve antiplatelet tedavileri arasındaki farktan kaynaklı olabilir.

Sonuçta MPH gibi çok st düzey tedavi seçenekleri için daha büyük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial (CIRT): Low Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events

AHA 2018, Late Breaking Clinical Trial: Novel approaches to CV Prevention  
Çeviren ve yorumlayan: Mehmet Kış

### Kardiyovasküler İnflamasyonu Azaltma Çalışması (CIRT): Aterosklerotik Olayların Önlenmesi İçin Düşük Doz Metotreksat

#### Giriş:

İnflamasyon aterotrombozda kritik bir rol oynar. Majör kardiyovasküler olay, kardiyovasküler ölüm ve herhangi bir nedene bağlı ölüm riskinde azalma, doğal immüntenin interlökin-1 $\beta$ , interlökin6 ve C-reaktif protein yolunun hedeflenmesi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalardan birinde kanakinumab ile IL-1 $\beta$ , IL-6 ve hsCRP' de önemli ölçüde azalma saptanmakla birlikte bu anti-inflamatuar ajanın lipit düzeyinin azalmasından bağımsız bir kardiyovasküler koruma sağladığı gösterilmiş. Bu sonuçlar, inflamasyonu inhibe etmenin aterosklerotik olayları önleyebileceği prensibine katkı sağlamaktadır.

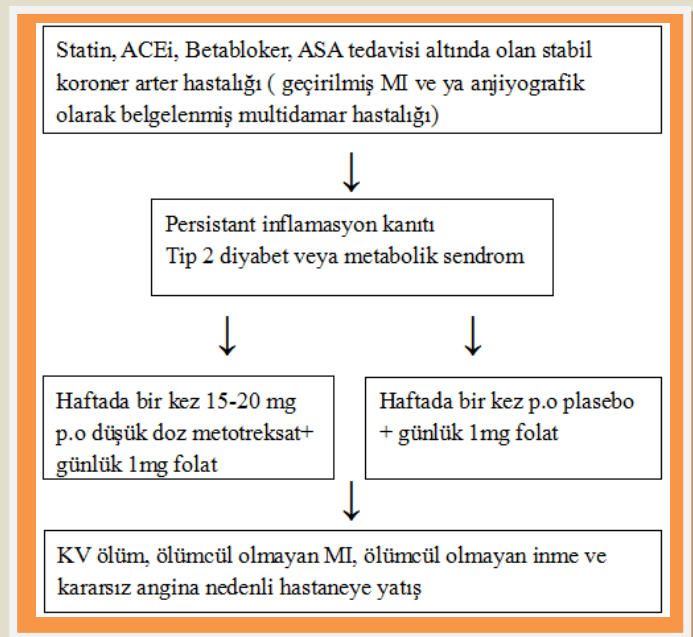
Düşük doz metotreksat romatoid artrit, psoriatik artrit ve juvenil idiopatik artrit gibi inflamatuvar durumlar için ucuz, etkili ve yaygın olarak kullanılan bir tedavidir. Ayrıca, gözlemsel çalışmalarda, düşük doz metotreksat alan romatoid artritli ve psoriatik artritli hastalarda, diğer terapiler / plasebo grubunda ki hastalara göre kardiyovasküler olaylarda azalma saptanmış.

Düşük doz metotreksat (LD-MTX) kullanımını içeren, inflamasyonun inhibisyonuna alternatif bir yaklaşımın da kardiyovasküler olay oranlarında azalmaya neden olabileceği düşünülerek CIRT çalışması planlanmıştır.

CIRT'de miyokard infarktüsü veya çok damar koroner arter hastalığı öyküsü ve tip 2 diyabet/metabolik sendromu olan hastalarda aterotrombotik olayların sekonder önlenmesinde düşük doz metotreksat değerlendirilmiştir.

#### Materyal-Metot:

CIRT çalışması randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya geçirilmiş miyokart enfarktüsü veya çok damar koroner arter hastalığı ve diyabet/metabolik sendromu olan 4786 hasta alınmıştır. Hastalara düşük doz metotreksat (haftada 15 ila 20 mg hedef dozda) veya eşdeğerli plasebo verilmiştir. Ek olarak tüm katılımcılara günde 1 mg folat verilmiştir.



### Dahil edilme kriterleri

- Yaş  $\geq$  18 yaş
- Geçirilmiş miyokard infarktüsü ve / veya koroner anjiyografi ile kanıtlanmış çok damar hastalığı
- Tip 2 diyabet ve / veya metabolik sendrom
- Planlanmış tüm revaskülarizasyon prosedürlerinin tamamlanmış olması
- Cerrahi işlemler, MI ya da yeni teşhis edilen diyabet dahil diğer hastalıklardan kaynaklı durumlar için 60 gün boyunca tıbbi olarak stabil olması

### Dışlama kriterleri

- Kronik karaciğer hastalığı
- Lupus veya romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar durumlar, ülseratif kolit veya crohn hastalığı
- Kronik bulaşıcı hastalık
- İnterstisyel akciğer hastalığı veya pulmoner fibroz
- Son 5 yılda miyeloproliferatif hastalık öyküsü
- Metotreksat / folat' a ihtiyacı veya intoleransı
- Non-bazal hücreli malignitesi olanlar ya da son 5 yılda lenfoproliferatif hastalık nedeni tedavi alanlar
- Folat metabolizmasını değiştiren ilaçları kullanma gereksinimi olanlar
- Önerilen düzeyin üstünde alkol tüketen hastalar
- Emziren, gebe yada gebelik planlayan kadınlar
- Yaşam beklentisi  $<3$  yıl
- Oral/i.v steroid tedavisi veya diğer immünsüpresiflerin kronik kullanımı
- Hepatit B veya C öyküsü, HIV pozitifliği
- Kronik perikardiyal efüzyon, plevral efüzyon veya assit
- NYHA Sınıf IV kalp yetmezliği

### Sonlanım noktaları

Primer sonlanım noktası majör advers kardiyovasküler olayların (ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme veya kardiyovasküler ölümün birleşimi) ilk ortaya çıkmasıydı. Daha sonra çalışmanın primer sonlanım noktası, acil koroner revaskülarizasyona yol açan kararsız anjina pektoris nedeni hastane yatışını kapsayacak şekilde genişletilmiş.

Sekonder sonlanım noktaları herhangi bir sebepten dolayı meydana gelen ölümü, majör advers kardiyovasküler olayların birleşimi ile herhangi bir koroner revaskülarizasyonu, konjestif kalp yetmezliği nedeni hastane yatışlarını içermektedir. Tersiyer sonlanım noktaları ise miyokardiyal enfarktüsü, inmeyi, kardiyovasküler ölümü ve koroner revaskülarizasyonu içermektedir.

### **Bulgular:**

Toplamda 4786 hasta çalışmaya alınmış. Hastalar düşük doz metotreksat (2391 hasta) ve plasebo (2395 hasta) gruplarına rastgele atanmış. Çalışmanın bazal karakteristikleri arasında ortalama yaş düşük doz metotreksat( LD-MTX) grubunda 65,6, plasebo grubunda ise 66,0'dır.

Her iki grupta da hastaların büyük çoğunluğu erkeklerden oluşmaktadır. Daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü LD-MTX grubunda %60.7 plasebo grubunda ise %60.9. Diyabet oranı ise LD-MTX grubunda %33.0 plasebo grubunda %34.4 , ortalama LDL ve hsCRP düzeyleri her iki grupta da sırasıyla 68.0 mg/dl ve 1.5 mg/L' dir. Bazal karakteristikler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Primer Sonlanım noktası:** Majör Advers Kardiyovasküler Olaylar (MACE): LD-MTX grubunda 170 hastada (%3.46) , plasebo grubunda ise 167 hastada (%3.43) görülmekle birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P=0.91). MACE +Acil Revaskülarizasyon Gerektiren UA (MACE +): LD-MTX 201 hastada (%4,13), plasebo grubunda 207 hastada (%4.31) görülmekle birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (P= 0.67).

**Sekonder sonlanım noktaları:** Tüm nedenlere bağlı ölümden LD-MTX (%1.8) ile plasebo (%1.55) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış ( p:0.32). Kalp yetmezliği nedeniyle hastane yatışı LD-MTX grubunda %0.95, plasebo grubunda %1.06 oranında saptanmış olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p: 0.54).

**Tersiyer sonlanım noktaları:** Miyokardiyal enfarktüs LD-MTX (%2.29) ve plasebo (%2.32) gruplarında benzer oranlarda idi (p:0.95). Kardiyovasküler ölüm (LD-MTX %0.92 Plasebo %0.80) ve inme (LD-MTX %0.55 Plasebo %0.60) oranları açısından iki grup arasında belirgin fark yoktu.

Sonlanım noktaları	LD-MTX (%)	Plasebo (%)	P değeri
KV ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme	3,46	3,43	0.91
KV ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme ve kararsız angina nedeniyle hastaneye yatış	4.13	4.31	0.67
Tüm nedenlere bağlı ölüm	1.80	1.55	0.32
<b>Miyokart enfarktüsü</b>	2.29	2.32	0.95
<b>İnme</b>	0.55	0.60	0.72

#### Yan etkiler:

Herhangi bir yan etki olarak bakıldığında LD-MTX grubunda plaseboya göre daha fazla yan etki görülmekte birlikte oranları sırasıyla %62,4 ve %56,0 saptanmış (p=0.004).

Ciddi yan etkilerde ise LD-MTX grubu ile plasebo grubunda benzer oranlar görülmüş, sırasıyla %13,5 ve %13 saptanmış (p=0.52).

Her iki grupta da en sık görülen yan etkiler sırasıyla enfeksiyonlar ve gastrointestinal yan etkiler olarak saptanmış.

### Laboratuvar bulguları:

AST/ALT düzeylerinde 3 kat üzerinde artış LD-MTX grubunda (sırasıyla 0.97/0.77) plasebo grubundan (sırasıyla 0.34/0.42) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmış (sırasıyla  $p=0,0001/p=0.029$ ). Lökopeni görülme insidansı LD-MTX grubunda (%5.14) plasebo grubuna (%3.63) kıyasla daha yüksek saptanmış.

LD-MTX ALT, AST, MCV 'de önemli artışlara neden olmuş olup WBC sayısında, hematokrit ve hemoglobin seviyelerinde anlamlı azalma sağlamış ayrıca lipitler üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki yapmamıştır.

### **Sonuç:**

Düşük doz metotreksat, interlökin-1 $\beta$ , interlökin-6 veya yüksek duyarlıklı C-reaktif protein düzeylerini azaltmamış ve durumu stabil olan ancak yüksek kardiyovasküler risk altında, aterosklerozu olan hastalar arasında plaseboya kıyasla kardiyovasküler olay oranlarında azalma sağlamamıştır. Metotreksat, karaciğer enzim seviyelerindeki ılımlı yükselmeler ile lökosit sayıları ve hematokrit düzeylerindeki azalmanın yanı sıra, bazal hücreli olmayan deri kanserleri açısından plaseboya göre daha yüksek insidans ile ilişkilidir.

Tüm nedenlere bağlı ölümler açısından LD-MTX ve plasebo grupları arasında anlamlı fark yoktur.

### **Yorum:**

CIRT çalışması düşük doz metotreksatın, kanıtlanmış koroner arter hastalığı ve diyabet/ metabolik sendromu bulunan hastalarda plaseboya kıyasla IL-1 $\beta$ , IL-6, hsCRP veya kardiyovasküler olayları azaltmadığını göstermektedir. Düşük bir doz kullanılmasına rağmen, metotreksat alan hastaların transaminaz yüksekliği, lökopeni, anemi ve enfeksiyon gibi daha yüksek yan etkiler görülme insidansı vardı.

Diğer bir çalışma olan CANTOS çalışmasında kanakinumab ile IL-1 $\beta$ , IL-6 ve hsCRP'de önemli ölçüde azalma saptanmakla birlikte lipit düzeyinin azalmasından bağımsız bir kardiyovasküler koruma sağlandığı gösterilmiş. CANTOS çalışmasının pozitif bulguları ve CIRT'nin nötr bulguları göz önüne alındığında, IL-1 $\beta$ , IL-6 ve CRP'nin olduğu doğal bağışıklık yolunun inhibisyonu, aterosklerozun önlenmesi açısından önemli görünmektedir. Anti-inflamatuar ajanların kardiyovasküler olaylar üzerindeki rolüne odaklanan gelecekteki çalışmalarda araştırmacıların hedef olarak doğru yolakları seçmesi gerekir.



## PIONEER-HF: Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure

### AHA 2018 Preserving Brain & Heart in Acute Care Cardiology Çeviren: Özge Çetinarslan

Kalp yetersizliği(KY) dünyada ortalama 26 milyon insanı etkileyen bir pandemi sayılmaktadır. Avrupa ve Birleşik Devletlerde, KY nedeniyle yıllık 1 milyondan fazla hastane yatışı olmaktadır. Bu oranlar; mortalite ve tekrarlayan hastane yatışlarını azalttığı kanıtlanmış beta bloker, ACEi/ARB, minerolokortikoid reseptör blokerleri tedavilerine rağmen son iki dekattır değişmemiştir.<sup>1</sup> 2014 yılında yayınlanan PARADIGM-HF çalışması sonuçlarıyla düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) KY hastalarında angiotensin reseptör/neprilysin inhibitor (ARNI) tedavisinin ( sacubitril + valsartan kombinasyonu), enalapril tedavisi ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler sonlanım noktalarını ve KY ile tekrarlayan hastane yatışlarını anlamlı azalttığı gösterilmişti (kardiyovasküler mortalite sacubitril /valsartan kolunda %20 azalmıştır.).<sup>2-3</sup> PARADIGM-HF ile hastanede yatmayan ve stabil durumdaki kalp yetersizliği hastalarında gösterilen bu faydanın dekompanse kalp yetersizliği(DKY) ile hastaneye yatırılan hastalarda faydalı olup olmayacağı sorusu ise yeni bir çalışmanın yola çıkış sorusu oldu.

11 Kasım 2018 tarihinde New England Journal of Medicine' da sonuçları açıklanan PIONEER-HF çalışması akut dekompanse kalp yetersizliği(ADKY) ile hastaneye yatırılmış fakat hemodinamik stabilizasyon sağlanmış hastalarda bu soruya yanıt aradı.<sup>4</sup> Birleşik Devletlerde Mayıs 2016 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında 129 merkezden 18 yaş üstü 881 hasta Web tabanlı bir sistemle; 440 tane hasta sacubitril-valsartan, 441 tane hasta enalapril olmak üzere iki kola randomize edildi.

Bu hastalara ADKY tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

- Sol ventrikül EF <%40 olması,
- N-terminal pro-B-tip natriüretik peptit(NT-proBNP) düzeyinin >1600pg/ml olması,
- B-tip natriüretik peptit(BNP) düzeyinin >400 pg/ml olması,
- Volüm yükünü gösteren belirti ve bulguların olması.

Hastalar hastaneye yatışlarından sonraki 24 saat ile 10 gün arasında çalışmaya alındı. Randomize edilen hastaların hemodinamik olarak stabilize olmasına dikkat edildi. Bu çalışmada hemodinamik stabilizasyon aşağıdaki gibi tanımlandı:

- Son 6 saattir hastanın sistolik kan basıncının(SKB) 100 mmHg ve üzerinde olması,
- Son 6 saattir hastanın intra-venöz(iv) diüretik ve vazodilatör dozunda artış olmaması,
- Son 24 saattir hastanın inotrop almıyor olması.



Sacubitril-valsartan kolundaki hastalar SKB değerlerine göre günde iki kez 24mg sacubitril+ 26mg valsartan veya 49 mg sacubitril+51 mg valsartan dozları ile başlarken; enalapril kolundaki hastalar günde iki kez 2. 5 mg veya 5 mg dozları ile tedaviye başladılar. 8 haftalık takip periyodunda sacubitril-valsartan grubunda günde iki kez 97 mg sacubitril+ 103 mg valsartan dozuna çıkılırken, enalapril grubunda ise günde iki kez 10 mg doza çıkıldı. Sacubitril-valsartan grubundaki hastalar ilk iki dozda plasebo tedavisi alarak 36 saatlik wash-out periyodunun sağlandığından emin olundu. Hastalar, hastane yatışlarında aldıkları 3. doz ilaç sonrası en az 6 saat daha takip edildiler. Takip vizitleri ise 1.hafta, 2. hafta ve sonrasında 2 haftada bir olmak üzere düzenlendi. Çalışma ilaçlarının son dozu ise 8. hafta vizitinde verildi.

Primer etkinlik sonlanım noktası,

- 4 ve 8. Hafta NT-proBNP düzeylerindeki azalma;

Primer güvenlik sonlanım noktaları,

- serum kreatinin seviyesinde  $\geq 0.5$  mg/dl artış ya da glomerular filtrasyon hızında  $>25\%$  düşme,
- serum potasyum düzeyinin  $>5.5$  mmol/L olması,
- semptomatik hipotansiyon,
- anjioödem;

Klinik sonlanım noktaları ise,

- ölüm,
- KY nedenli tekrar hastane yatışı,
- Sol ventrikül destek cihazı (LVAD) implantasyonu,
- Hastanın kalp transplantasyon listesine alınması,
- ADKY nedeniyle planlanmamış bir hastane başvurusunda iv diüretik alması,
- Diüretik dozunda  $>50\%$  artış olması,
- KY için ek ilaç ihtiyacı nedeniyle ilaç başlanması olarak belirlendi.

NT-proBNP düzeylerinde 1. haftadan itibaren sacubitril-valsartan kolunda, enalapril koluna kıyasla anlamlı derecede düşüş sağlanırken 8 haftada ortalama  $29\%$  daha fazla düşüş görüldü. Klinik sonlanım noktalarında ise sacubitril-valsartan kolunda, enalapril koluna göre elde edilen  $46\%$  düşüşün özellikle tekrarlayan hastane yatışlarındaki azalma ile sağlandığı gösterildi. Güvenlik sonlanım noktalarında her iki grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte ilginç bir nokta; sacubitril-valsartan kolunda bir adet anjioödem görülürken, enalapril kolunda 6 adet anjioödem vakası ile karşılaşılmıştır.

Sonuç olarak; PIONEER-HF çalışması ile ADKY ile hastaneye başvuran hastalarda, hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan hemen sonra hayat kurtarıcı kronik tedaviye başlamak ve tedaviyi yoğunlaştırmak için zaman kaybetmemize gerek olmadığı gösterilmiş oldu. PIONEER-HF çalışmasında sözün bittiği noktada devreye giren PARADIGM-HF çalışması ile de hem dekompanse hem kompanse KY hastalarının uzun dönem takiplerinde sacubitril-valsartan tedavisinin etkin ve güvenli olarak kullanılabilmesi KY tedavisinde daha kolay bir algoritmanın kullanılması ve hastaların da tedaviye daha kolay uyum sağlayabilmesi olasılığını ortaya çıkardı.

The OAC-ALONE Study: An Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation with and without Single Antiplatelet Therapy in Patients with Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond One Year after Coronary Stent Implantation

**TCT 2018 Late Breaking**

**Çeviren ve Yorumlayan: Volkan Emren**

**Atriyal fibrilasyon ve stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda koroner stent implantasyonundan 1 yıl sonrası oral antikoagulan tedavinin tekli antiplatelet tedavi ile birlikteliği olsun veya olmasın etkinliğininin ağık etiketli randomize çalışma ile karşılaştırılması : OAC-ALONE çalışması**

**Giriş:**

Stabil koroner arter hastalığı ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda koroner stent implantasyonunda 1 yıl sonrası oral antikoagulan (OAK) tedaviye tekli antiplatelet tedavinin eklenmesinin etkinliğini değerlendiren randomize bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat kılavuzlar bu konuda öneride bulunmaktadır.

**Yöntem:**

Çalışma çok merkezli ileri dönük açık etiketli randomize olarak tasarlanmıştır. Koroner stent implantasyonu 1 yıl sonrası tekli oral antikoagulan tedavi ile oral antikoagulan+tekli antiplatelet tedavi karşılaştırılmıştır. Primer sonlanım noktası olarak tüm nedenli ölüm, miyokard infarktüsü, inme veya sistemik emboli olarak belirlenmiştir. Majör sekonder sonlanım noktası primer sonlanım noktası ve majör kanama olarak belirlenmiştir. Çalışmada 696 hasta 36 ay boyunca takip edilmiştir.

**Bulgular:**

Hastaların ortalama yaşı  $75,0 \pm 7,6$  idi. %75,2 hastaya varfarin, %24,8 hastaya direk oral antikoagulan başlanmış. Primer sonlanım noktası açısından tekli antikoagulan tedavi non-inferiority kriterini karşılayamamıştır (non-inferior %15,7'e karşı %13,6  $p=0.20$ ). Majör sekonder sonlanım noktası tekli OAK gurunda %19,5 hastada görülürken OAK+ tekli antiplatelet tedavi grubunda %19,4 oranında gözlenmiştir ( $p=0,016$  non-inferior).

MI, OAK grubunda 8 hastada gözlenirken, OAK+Tekli antiplatelet tedavi grubunda 4 hastada gözlenmiştir. İnme veya sistemik emboli OAK grubunda 13 hastada gözlenirken, OAK+ tekli antiplatelet tedavi grubunda 19 hastada gözlenmiştir.

Majör kanama OAK+tekli antiplatelet tedavi grubunda 36 hastada gözlenirken OAK grubunda 27 hastada gözlenmiştir.

**Sonuç:**

Bu çalışmada AF ve SKAH olan hastalar koroner stent implantasyonundan 1 yıl sonrası OAK tedavisinin OAK+ tekli antiplatelet tedaviye göre non-inferior olduğu gösterilememiştir.

**Yorum:**

Çalışmaya 12 ayda 2000 hasta alınması planlanmış fakat 36 boyunca 696 hasta alınmıştır. Bu nedenle çalışmanın istatistiksel gücü zayıf kalmıştır. Bu nedenle mutlak yoruma varmak mümkün olmamıştır.

Daha önceki çalışmalarda AF ve stent implantasyonu uygulanan hastalarda ikili tedavinin üçlü tedaviye göre güvenilir olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma farklı olarak 1 yıl sonrasında dual tedavi ile tekli OAK tedavisinin etkinliği kıyaslanmıştır. Kılavuzlar düşük trombotik risk veya kanama riski yüksek olan hastalarda 1 yıl sonrasında tekli tedaviyi önermektedir.

Bu çalışma maalesef hasta sayısının azlığı nedeniyle bu önerinin doğruluğunu gösterememiştir. Diğer dikkat çekici nokta direk oral antikoagulan (DOAK) kullanan hasta sayısının %25'te kalmasıdır. DOAK'ların etkisini göstermek için oran yetersiz kalmıştır. Antiplatelet tedavi olarak %86 hastaya aspirin verilmiştir. 1 yıl sonrasında hiçbir hastaya tikagrelor veya prasugrel verilmemiştir. Yeni antiplatelet ajanlar konu dışı kalmıştır.

## EARLY: Optimal Timing of Intervention in NSTEMI-ACS Without Pretreatment With P2Y12-ADP Receptor Antagonists

### AHA 2018 Preserving Brain & Heart in Acute Care Cardiology Çeviren ve Yorumlayan : Elnur Alizade

P2y12 reseptör Antagonisti Ön Yükleme Yapılmayan NSTEMI-AKS Hastalarda Optimal Invaziv Girişim Zamanı- EARLY

EARLY çalışması bize gösteriyor ki erken invaziv stratejisi, geç invaziv stratejisine göre P2Y12 inhibitör ile tedavi edilmeyen NSTEMI Akut Koroner Sendrom hastalarında (AKS) rekküren iskemi şikâyetlerini azaltıyor. Klinik sonuç 2 grupta da farklılık göstermemektedir

#### Açıklama:

Bu çalışmanın amacı, P2Y12 inhibitör ile tedavi edilmeyen orta ve yüksek riskli NSTEMI-AKS hastalarında erken ve geç invaziv stratejilerinin güvenliklerini ve etkinliğini karşılaştırmak olarak tasarlanmıştır.

#### Çalışmanın dizaynı:

Uygun hastalar 1:1 şeklinde randomize edilmiştir, erken invaziv yöntemi (ilk 2 saat içinde) (n:346) ve geç invaziv yöntemi (12-72 saat içinde) (n:363)

- Toplamda taranan: 1142
- Çalışmaya toplamda katılan: 709
- Takip süresi: 30 gün
- Ortalama hasta yaşı: 65 yıl
- Hasta cinsiyeti: %29 kadın

#### Çalışmaya kabul edilme kriterleri:

- Orta ve yüksek risk NSTEMI-AKS
- P2Y12 ile on tedavi almayan hastalar

#### Ek klinik özellikler:

- Diyabet: %32
- Randomizasyonda aspirin kullanım oranı: %44
- Randomizasyonda P2Y12 kullanım oranı: %21
- NSTEMI miyokart enfarktüsü: %69; yüksek risk NSTEMI-AKS: %93; Ortalama

#### GRACE skoru: 122

- Anjiyografi: önemli bir patoloji yok: %19, 3 damar hastalığı: %23
- Peruktan koroner girişim: %75, koroner arter bypass greft: %3

### **Ana Bulgular:**

Çalışmanın primer sonlanım noktası olan 30 günlük kardiyovasküler ölüm veya tekrarlayan iskemi; erken invaziv girişim olan grupta %4.4 saptanırken, geç invaziv grupta %21 saptanmıştır.( $p<0.001$ )

- Kardiyovasküler ölüm: %0.6 ya %1.1.  $p=0.69$
- Rekküren iskemi: %4.1 e %20.7  $p<0.001$ . çoğunlukla iskemi semptomları kayıt edilmiştir.

### **Erken vs Geç invaziv girişim için sekonder sonlanım:**

- MI: %1.5 vs %0.8  $p=0.72$
- Bleeding Academic Research Consortium (BARC) kanama  $\geq 3$ : 0.3% vs. 0.8%,  $p = 0.62$
- Hastanede kalma süresi: 7.5 vs. 5.8 gün,  $p = 0.046$

### **Yorum:**

Bu çalışmanın sonucu gösteriyor ki P2Y12 ile tedavi olmayan orta ve yüksek riskli NSTEMI-AKS hastalarında erken invaziv stratejisi geç invaziv stratejisine göre rekküren iskemi semptomlarının azalmasında çok daha etkindir. Kardiyovasküler ölüm ve myokardiyal enfarktüs riskinde 2 grup arasında önemli bir farklılık görülmemiştir.

Ancak, çalışmada da bazı uyarılar soru işaretleri devam etmektedir. Araştırmacılar P2Y12 inhibitör tedaviyi kabul etmeseler de, hastaların %21'i randomizasyon sırasında P2Y12 tedavisi alıyordu. Yüksek riskli hastalarda iskemik olaylarda benzer azalma daha önce başka çalışmalarda gösterilmiştir; TIMACS, VERDICT çalışmaları ve güncel kılavuzlar yüksek riskli hastalarda erken invaziv girişimi destekliyor.