

DICTATE-AHF trial:

Yeni Verilere göre Akut Kalp Yetersizliğinde SGLT2i Kullanımı Güvenlidir

ESC sunum: 6 Eylül 2023

238 hasta üzerinde yapılan kontrollü bir çalışmada, akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar için, hastaneden taburcu edilmeden önce SGLT2 inhibitörü dapagliflozin (Farxiga, AstraZeneca) ile tedaviye başlanması, uygulanan diüretik dozunu azaltırken diürezi ve natriürezi düzelttiği görüldü bu, kılavuza yönelik tedavinin daha hızlı başlatılması anlamına geliyordu.

Kalp yetersizliği olan kişilere akut atak nedeniyle hastaneye kaldırılışlarının ilk gününde dapagliflozin tedavisi başlandı. Bu tür bir tedavi anahtar ilacı ('olmazsa olmaz' 4'lü tedavinin biri) optimize etmek için güvenli bir şekilde başlatılabilir. Diüretik ölçütlerinin tamamında kanıtlandığı gibi sıvı atılımını düzeltti, IV diüretik dozlarının azalmasına neden oldu ve hastanede kalış süresini kısalttı.

Mevcut ABD pratiğinde, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılan kişilerin yaklaşık %80'i, halihazırda sınıftan bir ajan almadıkları halde, hastanede kaldıkları süre boyunca da başlangıçta bir SGLT2 inhibitörü tedavisi görmüyorlar.

Bunun bir nedeni Doktorların genellikle hastaneye kaldırıldığı ilk günde hastanın ilaçlarını değiştirmekten yana olmadıkları olduğu belirtildi.

Akut Kalp Yetersizliğinde SGLT2i tedavisi hastaneden çıkmadan önce başlanmalıdır...

- Çalışmayı ESC sunan Zachary Cox: Çalışma sonuçlarının doktorların hastaneye kaldırılma sırasında SGLT2 inhibitörüyle tedaviye erken başlama ve daha sonra da bunu kronik olarak sürdürme konusunda cesaretlendirmesini tavsiye etti.
- Çalışmanın temel mesajı: Hastaneden taburcu edilmeden önce bir SGLT2i sınıfını da ihtiva eden kılavuza yönelik tıbbi tedaviye erken başlamaktır.
- Çalışma sonuçları gözlenen güvenlik sorunları olmadan konjesyonu gidermeyi ve hastaneden taburcu olmayı kolaylaştıran SGLT2 inhibitörlerine bir miktar destek sağlıyor.

DICTATE-AHF çalışması

Hipervolemik akut kalp yetersizliği nedeniyle ABD'deki altı katılımcı hastaneden herhangi birine ilk prezentasyondan sonraki 24 saat içinde başvuran 238 yetişkin dahil edildi. Tüm

hastalara IV kulp diüretikleriyle standart bir tedavi protokolü uygulandı ve yarısına günlük 10 mg'lık Dapagliflozin dozuyla ek açık etiketli tedavi uygulandı.

- Hastaların ortalama yaşı 65 civarındaydı, %71'inde tip 2 diyabet vardı (çalışma tip 1 diyabetli kişileri hariç tutuyordu) ve yaklaşık yarısında sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu %40 veya daha düşüktü.

Daha Az Diüretikle Benzer Miktarda Kilo Kaybı

- Çalışmanın primer bir sonucu: Kişinin kümülatif kilo değişiminin, kümülatif kulp- diüretik dozuna bölünmesiyle hesaplanan “*diüretik etkinliği*”nin bir ölçüsüydü.
- Her iki tedavi kolunda da neredeyse aynı miktarda kilo kaybı yaşandı; ancak Dapagliflozin alan kişilerde bu durum daha düşük kümülatif diüretik dozuyla meydana geldi. Dapagliflozinin diüretik etkinliği= %35 ; daha düşük miktarda kulp- diüretik dozuyla birbirine yakın bir kilo kaybı sağladı; bu fark, anlamlılığın çok altında kaldı (P = 0,06).
- Ancak dapagliflozin tedavisi ayrıca 24 saatlik natriüresi ve 24 saatlik diüresi önemli ölçüde artırdı ve IV diüretiklerle tedavinin durdurulması ve hastaneden taburcu olma süresini önemli ölçüde kısalttı.
- Dapagliflozin tedavisine başlanması ve devam eden tedavi de olağan bakımla karşılaştırıldığında güvenli ve iyi tolere edilmiştir.
- Primer son noktanın anlamlılığın altında kalması, çalışmanın nispeten küçük boyutuyla büyük ölçüde ilişkili idi. Bu görüşle ilgi Akut kalp yetersizliği olan hastaların olağan bakımıyla karşılaştırıldığında dapagliflozinin güvenliği ve etkinliği konusunda çok daha büyük ve potansiyel olarak daha kesin bir çalışma olan DAPA ACT HF-TIMI 68 çalışmasının devam ettiğini belirtildi. Çalışma yaklaşık 2400 hastayı içeriyor. Primer sonuç, randomizasyonu takip eden 2 ay boyunca kardiyovasküler ölüm veya kötüleşen kalp yetmezliğinin birleşik oranıdır. Sonuçların 2024 yılında alınması bekleniyor.

Güvenliği ve etkinliğine ilişkin kanıtlar

Akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış sırasında SGLT2 inhibitörünün başlatılması, hem ESC'nin 2023 kalp yetersizliği kılavuzlarında hem de 2022 ABD kılavuzlarında üst yönetim önceliği olarak onaylanırken, bu yaklaşımın güvenliği ve etkinliğine ilişkin kanıtlar yetersizdir.

Daha önce yapılan iki çalışma bu konuyu ele alıyordu SOLOIST-WHF ve EMPULSE çalışmaları:

- **SOLOIST-WHF** çalışması, yakın zamanda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye kaldırılan hastalar için kombine SGLT1 ve SGLT2 inhibitörü Sotagliflozini (Inpefa, Lexicon) test etti, ancak Sotagliflozin almak üzere rastgele atanan 596 katılımcıdan yalnızca 142'si, hastaneden taburcu olmadan en az bir gün önce bu ilacı almaya başladı ; geri kalan 454 kişide Sotagliflozin tedavisi taburcu oldukları gün başladı
- **EMPULSE** çalışmasında, akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan 530 kişi, hastaneye kaldırılmaları sırasında başlangıçta Empagliflozin (Jardiance, Boehringer Ingelheim ve Lilly) veya plasebo almak üzere rastgele atandı. Primer son nokta, KCCQ

(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)Toplam Semptom Skoru temel alınarak değerlendirildiği üzere, büyük ölçüde hasta tarafından bildirilen sonuçtaki düzelme ile gitmiştir.

Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Acute Heart Failure (DICTATE-AHF)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04298229

Akut Kalp Yetersizliğinde Dapagliflozinin Etkinliği ve Güvenliliği (DICTATE-AHF)

Kısa Özet: Bu, akut dekompanse kalp yetmezliği (ADHF) nedeniyle hastaneye yatırılan tip 2 diyabeti olan veya olmayan hastalara dapagliflozin eklenmesine ilişkin randomize bir çalışmadır. Katılımcılar acil serviste ilk standart değerlendirmenin ardından işe alınacak ve ADKY için başvurudan sonraki 24 saat içinde 1:1 tarzında protokollize diüretik tedavisine veya Dapagliflozin + protokollü diüretik tedavisine randomize edilecek.

Detaylı Açıklama

Akut dekompanse KY (ADKY) hastaları genellikle konjesyon semptomları nedeniyle başvurur ve %90'ı loop diüretiği ile tedavi edilir. Ancak bu hastaların en az üçte biri öncelikle "diüretik direnci" ve/veya "kardiyorenal sendrom" nedeniyle yetersiz şekilde dekonjesyona uğramaktadır. Konjesyonun giderilmesinin sağlanamaması, daha kötü prognoz ve ADKY için daha yüksek yeniden hastaneye yatış oranı ile ilişkilidir. ADHF ile başvuran tüm hastaların %40'ından fazlasında diyabet vardır ve bu oran hem düşük ejeksiyonFraksiyonlu KYdEF hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KYkEF ile Kalp Yetersizliğinde artmaktadır.

ADKY nedeniyle hastaneye kaldırılanların yaklaşık yarısında girişte kan şekeri yüksektir. Yakın zamanda ADKY ile başvuran diyabetli hastaların %66'sında girişteki kan şekerinin kronik ortalama kan şekerinin 50 mg/dl'si dahilinde olduğunu gösterdik. Kronik kan şekerine göre ortalama (IQR) giriş kan şekeri değişimi sadece -7 (-29, 26) mg/dl idi. Bu nedenle, akut kalp yetmezliği ile başvuran T2DM'li hastalardaki akut glikoz çoğunlukla zayıf kronik glikoz kontrolü ile ilişkilidir; bu da bu hastaların hastanedeyken kronik glikoz kontrolünü iyileştirmeye yönelik tedavileri başlatma girişimlerinden fayda sağlayacağını düşündürmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde onlarca yıldır ADKY için yeni bir tedavi uygulanmamıştır.

Nesiritid ve ularitid gibi natriüretik peptitler, kronik veya akut kalp yetmezliği hastalarında sonuçları iyileştirmede başarısız oldu. Diüretik direnci ve hiperglisemi ADHF başvurularında sık görülen sorunlardır ve yeni tedaviler için terapötik bir fırsat teşkil etmektedir.

Artık anti-hiperglisemik tedaviler için onaylanan sodyum-glikoz yardımcı taşıyıcı-2(SGLT2) inhibitörleri aynı zamanda ozmotik diüretik ve natriüretik etkiye de sahiptir. Kronik ortamda SGLT2

inhibitörleri, sistolik ve diyastolik kan basıncında ılımlı düşüşlerle birlikte albüminüride belirgin bir düşüş ve zamanla başlangıç noktasına dönen tahmini GFR'de küçük bir düşüş (-5 mL dk-1.1.73 m-2) ile kiloyu azaltır. Diyabetli hastalarda SGLT2 taşıyıcısı muhtemelen toplam sodyum klorür absorpsiyonunun %14 kadarını oluşturur.

- Akut ortamda tek dozu takiben SGLT2 inhibitörleri idrar hacmini artırmadı. Bununla birlikte, akut diüretik etkiler, eşlik eden hipergliseminin eşlik ettiği veya eşlik etmediği kalp yetmezliği olan ve diürez uygulanan bir popülasyonda araştırılmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla ADKY'de SGLT2 inhibisyonunun etkilerini araştıran güncel bir çalışma bulunmamaktadır.
- KY'de planlanan güncel çalışmalar, SGLT2'nin stabil KY üzerindeki akut etkilerini, kompanse kronik KY'de SGLT2 inhibisyonunun kronik etkilerini, CardioMEM cihazlarıyla takip edilen hastalarda pulmoner basınç hemodinamiklerindeki değişiklikleri ve kronik KY'de kardiyopulmoner egzersiz kondisyonuna etkilerini araştırmaktadır.

Konjesyon, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yeniden yatışların ana nedeni olmaya devam ediyor ve daha etkili konjesyonun giderilmesine olanak tanıyan yatarak tedavi planı, tıp camiası tarafından hızla ve geniş çapta benimsenecektir. Bu nedenle, kronik kalp yetersizliğinin akut dekompanseasyonu ile başvuran Tip II diyabeti olan veya olmayan hastalarda SGLT2 inhibitörü dapagliflozinin konjesyonu giderici etkilerinin test edilmesi öneriliyor.

Çalışma

Girişim Modeli: Paralel Atama: Katılımcılar acil serviste ilk standart değerlendirmenin ardından işe alınacak ve ADHF için başvurudan sonraki 24 saat içinde 1:1 tarzında protokollü diüretik tedavisine veya dapagliflozin + protokollü diüretik tedavisine randomize edilecek.

Girişim Modeli Açıklaması: Katılımcılar acil serviste ilk standart değerlendirmenin ardından işe alınacak ve ADHF için başvurudan sonraki 24 saat içinde 1:1 tarzında protokollü diüretik tedavisine veya dapagliflozin + protokollü diüretik tedavisine randomize edilecek.

Maskeleme: Tek (Sonuç değerlendiricisi)

Maskeleme: Tek (Sonuç Değerlendiricisi)

Maskeleme Açıklaması: Klinik Olay Karar Komitesi, en az bir endokrinolog ve en az bir kalp yetmezliği uzmanından oluşan 3 bağımsız klinisyenden oluşacaktır. Bu komitenin üyeleri, çalışma uygulama ekiplerinden bağımsız olacak ve çalışma kolu ataması konusunda kör olacaktır. Bu komite, birincil son noktaların ve önemli olayların ne zaman meydana geldiğini belirlemek için soyut klinik verileri gözden geçirecektir. CEAC (*Consular Electronic Application Center*), aşağıdaki çalışma sonuçlarına ilişkin verileri inceleyecektir: