

Low-dose Administration of Carperitide for Acute Heart Failure (LASCAR-AHF)

Dr. Çağlar Kaya

Hazırlayan: Dr. Çağlar Kaya

Low-dose Administration of Carperitide for Acute Heart Failure (LASCAR-AHF)

Toshiyuki Nagai, MD, PhD, FESC, (LASCAR-AHF Study Group)

Department of Cardiovascular Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan.

Giriş:

Literatürdeki bazı küçük çalışmalarda, vazodilatasyon ve natriürece sebep olan insan atrial natriüretik peptid preparatı carperitid'in düşük doz ve intravenöz uygulanmasının, dekonjesyona ve hastanın sonuçlarına olumlu yansıtacağı düşünülmekte idi. Ancak nesiritid ile yapılan randomize klinik çalışmalarda olumsuz etkilerin saptandığı görülmüştür. Bazı gözlemsel çalışmalarda ise, akut kalp yetersizliği hastalarında intravenöz karperitid kullanımı hastane içi ölüm riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu göstermiştir.

Amaç:

LASCAR-AHF çalışmasındaki temel amaç, bu hastalardaki standart tedaviyle diüretik yanına intravenöz düşük doz carperitid eklenmesinin akut kalp yetersizliği hastalarında uzun dönem yan etkileri azaltacağını öne sürmektir.

Metod:

LASCAR-AHF çalışması çok merkezli, prospektif, açık etiketli, randomize kontrollü bir klinik çalışmadır.

Primer sonlanım noktası, randomizasyon sonrası 2 yıla kadar;

- Tüm nedenlere bağlı ölüm veya
- Hastaneye yatışın gerçekleşmesi.

Sekonder sonlanım noktaları randomizasyondan 72 saat sonra;

- 72 saat içindeki toplam idrar hacmi
- Dispne derecesindeki değişiklik kötüleşme?
- Serum sistatin C, eGFR, plazma BNP, renin, aldosteron, dopamin, adrenalin ve noradrenalin düzeylerindeki 72 saate kadar olan değişiklikler değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Japonya'da 9 farklı merkezde yapılan çalışmaya toplam 247 hasta dahil edilmiştir. Randomizasyon sonrasında 125 hasta standart tedavi grubunda, 122 hasta carperitid tedavisi alan grupta yer almıştır.

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 73 (4±9,9) olup, %38'i (95) kadın hastaydı. 199 hastanın hipertansiyonu, 95 hastanın Diabetes Mellitus ve 130'unun atrial fibrilasyon öyküsü vardı. Popülasyonda KY nedeniyle daha önceden hastaneye yatan 89 (%36) kişi bulunuyordu. Çalışmaya NYHA Sınıf 3 (%36,6) ve Sınıf 4 (%55,7) hasta vardı. Ekokardiyografi değerlendirmesinde Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) ortalaması 40,0±17,2 olup EF'si 40'ın altında olan hasta sayısı 128 (%52) idi.

Randomizasyon sonrasındaki karşılaştırmalara bakıldığında Carperitid alan grubun yaş ortalaması 72,7±10,6 olup, %34,4'ü kadın, %35,2'sinde iskemik etiyolojik neden olduğu bilinmekteydi. Standart tedavi alan grupta ise yaş ortalaması 74,1±9,2 olup %42,4'ünün kadın, %27,2'sinin iskemik etiyolojiye sahip olduğu ortaya çıktı. Her iki grupta da 45'er hasta NYHA sınıf 3 ve 4 olarak yer aldı. Ejeksiyon fraksiyonları Carperitid grubunda 39,3±16,2 standart tedavi grubunda 40,7±18,1 olarak hesaplanmıştır.

Gruplar arasındaki biomarkerların değerlendirmesinde ise; kreatinin değerleri her iki grupta da ortalama olarak 1,09±0,53 olarak hesaplanmıştır. Sistatin C düzeyleri carperitid grubunda 1,21 (0,96-1,55), standart tedavi grubunda 1,18 (0,97-1,48) olarak değerlendirilmiştir. BNP değerleri carperitid grubunda 556 (382-1019) olup, standart tedavi grubunda ise 613 (326-984) olarak hesaplanmıştır.

Primer Sonlanım noktalarında Carperitid grubunda tüm nedenlere bağlı ölüm 6 (%4,9) kişide gerçekleşmiş olup KY

nedeniyle hospitalizasyon yapılan hastalar 34 (27,9) kişi olarak bulunmuştur. Standart tedavide ise tüm nedenlere bağlı ölümler 11 (%8,8), KY nedeniyle hastaneye yatış ise 29 (%23,2) olarak saptanmıştır. Standart tedaviye kıyasla Carperitid kullanımı için kümülatif risk değerlendirmesinde HR:1,26; %95 GA 0,78-2,06, p:0,827 olarak saptanmıştır. Sadece tüm nedenlere bağlı ölümlerde HR:0,74; %95 GA 0,27-2,07 sonuçlanmış olup, Sadece KY nedenli hastaneye yatışlarda HR:1,45; %95 GA 0,88-2,4 olarak saptanmıştır. Sekonder sonlanım noktalarında, dispne değişikliğinin değerlendirmesinde iki grup arası fark -82,2 (%95 GA) olacak şekilde carperidit grubunda daha düşük saptansa da anlamlı değildi. Bazal değerlerine göre 72 saatlik biyomarker değişimlerinde BNP, Sistatin C ve GFR, plasma renin aktivitesi, aldosteron noradrenalin ve adrenalin düzeylerinde anlamlı değişiklikler saptanmamıştır.

Primer sonlanım noktalarındaki sub-grup karşılaştırmaları;

- 75 yaş altı ve üstü değerlendirmesinde (HR: 1,11 (0,62-1,98))
- Cinsiyet farkı (HR: 0,99 (0,55-1,81))
- İskemik ve non-iskemik etyoloji öyküleri varlığı (HR: 1,02 (0,49-2,10))
- Sistolik kan basıncının 115 üstü ve altı değerlendirmesi (HR: 1,26 (0,77-2,05))
- eGFR 44 altı ve üstü (HR: 1,38 (0,75-2,54))
- BNP 1000 pg/mL altı ve üstü değerlendirmesi (HR: 0,99 (0,45-2,17))

olacak şekilde anlamlı farklar saptanmamıştır.

Sadece alt gruplarda Ejeksiyon fraksiyonu açısından 40 'ın altı ve üstü gruplamasında EF 40 ve üstü grubunda sınırdan anlamlılık denebilecek rölatif bir risk azalması görülmüştür. (HR: 0,95 (0,48-0,91))

Sonuç:

Akut kalp yetmezliği hastalarında düşük doz carperitid tedavisi standart tedavi ile kombine edildiğinde uzun dönemde mortalite veya KY nedeniyle hastaneye yatışlarda herhangi bir avantaj sağlamamıştır.

Çalışmanın kısıtlılıkları ile değerlendirildiğinde örneklem büyüklüğünün azlığı nedeniyle kısıtlı veri elde edilmiştir.

Yorum:

Çalışmanın analizleri değerlendirildiğinde mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmadığı görülsede, dispne ölçeğinde kısmen de olsa azalmanın gösterilmiş olması, daha büyük popülasyondaki bir çalışmada farklı sonuçlar ortaya konulabileceğini göstermektedir. Çalışmaya katılan hasta sayısının az olması yavaş kayıt sürecine, Covid-19 enfeksiyonuna bağlanmış olması ise yetersiz veri kaydına sebep vermiştir. Bu durum hastalığın doğası gereği görülmesi beklenen olayların daha az olmasına sebep vermektedir. Bu durum daha büyük çalışma gruplarında yapılacak araştırmalarda, doğru hasta seçimleri ile anlamlı sonuçlar çıkabileceğini yansıtır olabilir.