

Akut Kalp Yetmezliğinde Kısa Dönem Dekonjesyon ve Natriüretik Peptit Azalması Üzerine Kilo Rehberliğine Dayalı ve Diürezis/Natriürezis Rehberliğine Dayalı Stratejilerin Karşılaştırmalı Etkileri - EDICA Çalışması

Dr. Şevval Kılıç

Akut Kalp Yetmezliğinde Kısa Dönem Dekonjesyon ve Natriüretik Peptit Azalması Üzerine Kilo Rehberliğine Dayalı ve Diürezis/Natriürezis Rehberliğine Dayalı Stratejilerin Karşılaştırmalı Etkileri - EDICA Çalışması

Comparative effects of weight-guided vs diuresis/natriuresis-guided strategies on short-term decongestion and natriuretic peptide reduction in acute heart failure

Dr. Şevval Kılıç

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Arka Plan

Konjesyon, akut kalp yetmezliğinin temel özelliğidir ve olumsuz sonuçların başlıca belirleyicilerinden biridir. Loop diüretikleri tedavinin temel taşı oluşturmaya devam etsede, optimal doz titrasyonunu yönlendirecek en uygun strateji hâlâ belirsizliğini korumaktadır. Günlük klinik uygulamada diüretik doz ayarlaması; semptomlar, klinik bulgular ve vücut ağırlığındaki değişimlere dayanır; ancak bu parametreler, erken dönem diüretik yanıtın gecikmiş veya görece duyarsız göstergeleri olabilir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalar, natriürez ve diürez, diüretik etkinliğinin erken belirteçleri olarak öne çıkarmış ve hızlı doz ayarlamasına yönelik yapılandırılmış protokolleri desteklemiştir. Ancak bunların, natriüretik peptitler gibi dekonjesyonun sonraki göstergeleri üzerindeki etkisi henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. EDICA çalışması dekonjesyonun bütüncül bir biyobelirteci olan N-terminal pro-B-tip natriüretik peptit (NT-proBNP) üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla, kilo rehberliğine dayalı bir strateji ile natriürez/diürez rehberliğine dayalı bir yaklaşımı karşılaştıran pragmatik bir çalışmadır.

Çalışma Tasarımı ve Hasta Popülasyonu

EDICA, intravenöz diüretik tedavi gerektiren akut kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların ilk diüretik dozundan önce 1:1 oranında randomize edildiği, iki diüretik yönetim stratejisinin karşılaştırıldığı, tek merkezli, randomize, açık etiketli, pragmatik bir pilot çalışmadır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- >18 yaş
- Hastaneye yatış ve intravenöz (IV) diüretik tedavi gerektiren akut kalp yetmezliği tanısı (ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak)
- En az bir konjesyon bulgusu bulunması: >10 cm juguler venöz dolgunluk, periferik ödem, asit veya plevral efüzyon.

Dışlama Kriterleri

- Hemodinamik instabilite
- Akut koroner sendrom
- Aktif enfeksiyon
- Kontrolsüz aritmiler
- Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin >3 mg/dL veya renal replasman tedavisi)
- Majör elektrolit bozuklukları (K <3 mEq/L veya >5.5 mEq/L; Na <130 mEq/L veya >150 mEq/L)

Kilo rehberli tedavi yapılan grupta; diüretik tedavi doz ayarlaması, vücut ağırlığındaki değişimler ve konjesyon bulgularına göre yapıldı. Yetersiz diüretik yanıt, **ASCEND-HF çalışmasında** tanımlanan diüretik etkinliği metriğine dayanarak, 24 saat içinde her 40 mg intravenöz furosemide karşılık $\leq 0,2$ kg kilo kaybı olarak belirlendi ve sonrasında her 48 saatte bir değerlendirildi. Persistan konjesyon ve yetersiz diüretik yanıt durumlarında, tedavi **CARRESS-HF çalışmasının** eskalasyon protokolü izlenerek yoğunlaştırıldı; başlangıçta bir bolus dozun ardından sürekli furosemid infüzyonuna geçildi ve gerekirse doz artırımı ile tiazid-benzeri diüretikler eklendi.

Natriürez/diürez rehberli grupta; diüretik tedavi doz ayarlaması, 2019 Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) görüş belgesine göre yapıldı. İlk 24 saat içinde doz düzenlemesi, her intravenöz furosemid bolusundan sonra 2 saatlik idrar sodyum ve 6 saatlik idrar çıkışına göre yönlendirildi. Yetersiz yanıt durumunda doz iki katına çıkarıldı. Daha sonrasında ayarlamalar 24 saatlik idrar çıkışına göre yapıldı; diürez <3 L ise ve konjesyon devam ediyorsa, ardışık nefron blokajına izin verildi.

Tedavi protokolleri hastalarda etkili dekonjesyon sağlanana kadar devam etti. Eğer refrakter konjesyon 5 günden uzun süre devam ederse, ileri doz titrasyonu veya ekstrakorporeal ultrafiltrasyon hekimin takdirine bırakıldı.

Birincil sonlanım noktası; NT-proBNP düzeyinde başlangıçtan 5. güne kadar meydana gelen yüzde değişim olarak tanımlandı ve önceden belirlenmiş %10'luk non-inferiority marjı kullanılarak non-inferiority çerçevesinde analiz edildi. Non-inferiority'nin gösterilememesi durumunda, keşif amaçlı üstünlük analizi yapılması planlandı.

İkincil sonlanım noktaları; 24 saatlik ve 5 günlük diürez, vücut ağırlığındaki değişim ile konjesyon parametrelerini içermektedir. Güvenlik sonlanım noktaları ise hipotansiyon, akut böbrek hasarı ≥ 1 (kreatininde $\geq 50\%$ artış), hiponatremi (<135 mEq/L, hipokalemi <3.5 mEq/L) ve 30 gün içinde tüm nedenlere bağlı mortalite ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatışı kapsamaktadır.

Sonuçlar

Çalışmaya Ocak 2020 ile Mart 2023 arasında 90 hasta randomize edildi (43'ü kilo rehberli gruba, 47'si natriürezis/diürezis rehberli gruba). Popülasyon ileri yaşlı bireylerden (medyan yaş 77 yıl) oluşuyordu; hastaların %41'i kadındı, komorbidite yükü yüksekti, ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %55 idi ve medyan NT-proBNP düzeyi 5435 pg/mL idi.

5. günde NT-proBNP her iki grupta da belirgin şekilde azaldı, ancak natriürez/diürez rehberli grupta bu azalma daha fazlaydı (%52,6'ya karşı %39,7), düzeltilmiş gruplar arası ortalama fark %13,7 idi. Kilo rehberli stratejinin non-inferior olduğu gösterilemedi ve keşif amaçlı analiz, natriürezis/diürezis rehberli stratejinin üstünlüğünü doğruladı ($p=0.048$). 3. günde ise gruplar arasında fark saptanmadı (düzeltilmiş fark: 3.30 [%95 GA, -30,1 ile 36,7]; $p=0.844$).

Başlangıçtaki intravenöz furosemid dozu gruplar arasında benzerdi. 24. saatte furosemid dozu natriürezis/diürezis rehberli grupta sayısal olarak daha yüksekti (178 [134–221] mg'a karşı 144 [99–189] mg; $p=0.280$) ve bu eğilim 48. saatte de devam etti (334 [268–399] mg'a karşı 261 [193–329] mg; $p=0.128$).

24 saatlik diürez, kilo kaybı veya 5. gündeki klinik konjesyon parametreleri açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Hastanede kalış süresi her iki grupta da 8 (6–12) gündü ve 30 günlük yeniden yatış oranları benzerdi. Güvenlik olayları da karşılaştırılabilir düzeydeydi. Hastanede yatış sırasında yalnızca 2 hasta öldü ve her ikisi de refrakter akut kalp yetmezliği nedeniyle kilo rehberli gruptaydı.

Klinik Yorum

EDICA çalışması, akut kalp yetmezliğinde dekonjesyonun yönlendirilmesinde natriürezis/diürezis temelli yaklaşımın, kilo temelli izleme göre erken dönemde NT-proBNP'de daha belirgin bir azalma sağlayabildiğini ancak bu biyobelirteç avantajının klinik sonuçlara ve kısa dönem dekonjesyon bulgularına yansımadağını göstermektedir. Bununla birlikte çalışmanın pilot nitelikte olması, küçük örneklem, tek merkezli ve kısmen tek-kör tasarım içermesi ile NT-proBNP'nin ikame sonlanım noktası olarak kullanılması ve SGLT-2 inhibitörlerinin yaygınlaşmasından önce yürütülmüş olması, sonuçların genellenebilirliğini ve klinik uygulamadaki gücünü sınırlamaktadır. Bu nedenle EDICA, klinik pratiği doğrudan değiştiren kesin kanıttan ziyade, biyobelirteç yanıtı ile klinik iyileşme arasındaki ayrışmayı vurgulayan ve dekonjesyonun daha bireyselleştirilmiş, çok parametrelili yaklaşımlarla yeniden tanımlanması gerektiğini destekleyen önemli bir hipotez üreten çalışma olarak değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, hasta alt grupları, ölçüm standardizasyonu ve klinik sonuçları (yeniden yatış, mortalite) açısından daha geniş ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.