.

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

Dr. Baran Yüksekkaya

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

Yorumlayan: Dr. Baran Yüksekkaya

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) hastalarında sodyum glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörü olan Dapagliflozin kullanımı sonucunda kardiyovasküler ölüm ve kalp yetmezliği kötüleşmesinde azalma gösterilmiştir. Daha önceki çalışmalarda SGLT-2 inhibitörleri ile diüretik tedavinin kombine edilmesi dekonjesyonu hızlandırmasına rağmen taburculuk sonrası sonuçlarda iyileşme ile ilişkilendirilememiştir. Akut dekompanze kalp yetmezliği (ADKY) ile hastaneye yatırılan hastaların dahil edildiği DICTATE-AHF çalışması, bu hasta grubuna erken dönemde dapagliflozin verilmesi ile dekonjesyonun daha hızlı sağlanabileceği, natriürezin artacağı ve hem diyabetik hem de kalp yetmezliği hastaları için ayaktan tedaviye güvenli geçişi kolaylaştırabileceği düşünülerek tasarlanmıştır.

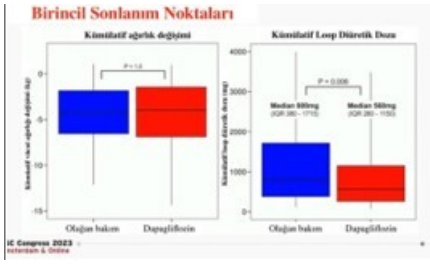
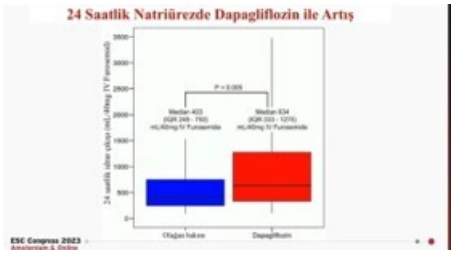
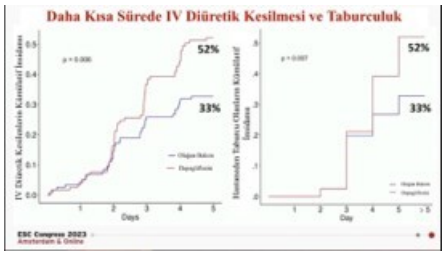
Çalışmanın amacı hipervolemik ADKY ile hastaneye yatırılan hastalarda intravenöz (IV) loop diüretik tedavisine ek olarak SGLT-2 inhibitörü olan Dapagliflozin verilmesinin diüretik yanıtı üzerindeki etkinliğini ve güvenliğini belirlemektir. DICTATE-AHF randomize, çok merkezli ve açık etiketli bir çalışmadır. Başlangıçta, çalışmaya tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 30 ml/dk/1.73m² üzerinde olan, ADKY ile hastaneye yatırılan ve IV loop diüretik verilen veya verilmesi planlanan hastalar dahil edilmiştir. Eylül 2021'de protokol, tip 2 diyabeti olan veya olmayan olarak ve yeni ortaya çıkan güvenlilik verileri nedeniyle eGFR dahil edilme kriteri 25 ml/dk/1.73m² üzerinde olan şeklinde değiştirilmiştir. Temel dışlama kriterleri tip 1 DM, sistolik kan basıncı(KB)'nın ≤ 90mmHg olması, serum glukoz düzeyinin ≤80mg/dL olması, IV inotrop tedavi kullanımı, diyabetik ketoasidoz öyküsü ve randomizasyondan önceki 24 saat içerisinde dapagliflozin kullanımı olarak belirtilmiştir. Çalışma grubuna alınan hastaların yüzdeleri; tip 2 DM için %71, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≤%40 olanlar %52'dir. Medyan eGFR 53 ml/dk/1.73m² ve IV furosemid başlangıç dozu 80mg'dır. Toplamda 240 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve 30 gün takip edilmiştir. Hastaların medyan yaşı 65 ve %39'unun cinsiyeti kadındır.

ADKY ile hastaneye yatışın ilk 24 saati içerisinde hastalar rastgele 1:1 oranda, günde bir kez 10mg oral dapagliflozin ve 5.gün veya taburculuğa kadar yapılandırılmış olağan bakım olacak şekilde atanmıştır. Natriüretik peptid (NP) konsantrasyonu, ayakta vücut ağırlığı (VA) ve konjesyon başlangıçta değerlendirilmiştir. Çalışma süresi boyunca her iki çalışma kolunda da 3-5 L/gün idrar çıkışı sağlanması amacıyla her 12-24 saatte bir IV loop diüretik dozajı ve titrasyonu için standardize bir protokol kullanılmıştır. Loop diüretik dozları, bir tiyazid diüretik eklenmeden önce en az 960 mg/gün IV furosemid eşdeğeri doza kadar titre edilmiştir. Başlangıçtaki IV loop diüretik dozundan sonra, ancak dapagliflozin verilmeden önce, diüretik ile tetiklenmiş idrar sodyum, potasyum ve kreatinini ölçmek için bir spot idrar örneği toplanmıştır. Çalışmanın 2.gününde, diüretik doz titrasyonunu sağlayabilmek adına zamanlı spot idrar ve 24 saatlik idrar toplanmıştır. Çalışmanın 5.günü veya taburcu edilirken (hangisi önce gelirse) NP konsantrasyonu, ayakta VA ve konjesyon değerlendirilmesi yapılmıştır. Taburculuk sonrası 30 günlük sonuçların değerlendirilmesi amacıyla taburcu edildikten sonra 30 gün takibe devam edilmiştir.

Çalışmada birincil sonlanım noktası olarak belirlenen diüretik etkinliği (diüretik yanıtı), başlangıçtan 5.güne veya daha erken ise taburculuğa kadar, kümülatif vücut ağırlığı değişiminin, kümülatif loop diüretik dozuna (IV veya oral) bölünmesiyle hesaplanmış ve kg/40mg IV furosemid-eşdeğeri olarak ifade edilmiştir. Birincil sonlanım noktası, başlangıçtaki VA'na göre düzeltilmiş bir orantılı odds regresyon modeli kullanılarak tedavi grupları arasında karşılaştırılmıştır. Bazal VA'ya düzeltildikten sonra yapılandırılmış olağan bakıma göre dapagliflozin verilmesinin diüretik etkinliğinde anlamlı bir iyileşmeye yol açmadığı görülmüştür (odds ratio (OR) 0.65, %95 CI 0.41-1.01, p=0.06). Hastane içi kalp yetmezliği kötüleşmesi ve 30 gün içerisinde kalp yetmezliği veya DM ilişkili nedenlere bağlı hastaneye yeniden yatış olarak belirlenen ikincil sonlanım noktaları açısından, erken dapagliflozin başlanması ile yapılandırılmış olağan bakım grupları arasında istatiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

$$Diüretikyanıtı = \frac{BazalVA - 5.günveyataburculuktaVA}{Kümülatif40mgIVFurosemidEşdeğeri}$$

Keşifsel sonlanım noktalarına ilişkin sonuçlara bakıldığında ise; dapagliflozin kolunda hem 24 saatlik natriürez (50 vs. 35 mmol/40mg IV furosemid; p=0.025) hem de 24 saatlik idrar çıkışı (634 vs 403 mL/40mg IV furosemid; p=0.005) önemli ölçüde artış göstermiş ve buna ek olarak hem IV diüretik tedavisinin tamamlanma süresini (p=0.006) hem de hastaneden taburcu olma süresini (p=0.007) kısaltmıştır. Çalışma süresince değerlendirilen eGFR'deki değişim, semptomatik hipotansiyon ve hipoglisemi olayları, genitoüriner enfeksiyonlar veya ciddi hipokalemi gibi güvenlik sonlanım noktaları arasında iki grup arasında fark görülmemiştir.

Sonuç; DICTATE-AHF çalışması, ADKY ile başvuran ve IV loop diüretik gerektiren hastalarda, yapılandırılmış olağan bakım

ile karşılaştırıldığında dapagliflozin ilave edilmesiyle diüretik etkinliğin artmasına yönelik bir eğilim oluşturmasına rağmen istatiksel anlamlı fark gösterilememiştir. Birincil sonlanım noktası açısından istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gözlemlenen artmış diüretik etkinliği ve kümülatif diürez, daha önce empagliflozin ile yapılmış olan EMPULSE ve tek merkezli, küçük ölçekli EMPAG-HF çalışmalarının sonuçlarıyla tutarlıdır.