TRUE-AHF çalışmasında çalışma kriterlerine uymayan %17 hasta dışlandıktan sonra yapılan yeni analizler, Ularitid'in kardiyovasküler mortaliteye etkisinin olmadığı gerçeğini değiştirmemiştir.. Avrupa Kalp Yetersizliği ve 4.Dünya Akut Kalp Yetersizliği Kongresi, Paris, 29 Nisan- 2 Mayıs, 2017

TRUE-AHF trial: Effect of Ularitide on Cardiovascular mortality in Acute Heart Failure

Doç Dr. Hakan Altay

Akut kalp yetersizliği hastalarında intravenöz vasodilator ilaçların erken dönemde kardiyak duvar stresini ve potansiyel olarak miyokard hasarını azaltıp hastaların uzun dönem prognozuna katkıda bulunabileceği varsayılmaktadır. Urodilatin, böbrek distal tübül hücrelerinden salınan ve sodyum reabsorbsiyonunu inhibe eden, natriürez, diürez, sitemik ve renal vazodilatör özellikleri bulunan bir natriüretik peptiddir. Urodilatinin sentetik analoğu olan ularitid ile yapılan SIRIUS I ve II çalışmalarında, akut dekompanse kalp yetersizliği (KY) olan ve wedge basıncı >18 mmHg bulunan olgularda kardiyak indeksi arttırdığı, wedge basıncını düşürdüğü, dispnede düzelme sağladığı ve 30 günlük mortaliyi azalttığı gösterilmişti. Akut Kalp yetersizliği ile hastaneye başvuran olgularda ilk 12 saat içinde uygulanan ularitid'in kardiyovasküler klinik olaylara etkisini değerlendiren TRUE-AHF (Effect of Ularitide on Cardiovascular mortality in Acute Heart Failure) çalışması beklenen sonuçları veremedi ve plasebo uygulamasından çok farklı klinik sonuçlar ortaya koyamadığını gösterdi. TRUE-AHF çalışmasında 23 ülkede 156 merkezde 2351 hasta taranmış, 2157 hasta çalışma ilacı olan Ularitide veya plaseboya randomize edilmişti. Ularitide ilk klinik değerlendirme sonrasında ortalama 6 saaat içinde başlanmıştı. Primer sonlanım noktaları 15 ay sonunda kardiyovasküler mortalite ve 48 saat infüzyon sonunda klinik sonlanımlardır. 48 saat Ularitide infüzyonu sonunda N-terminal proBNP'de azalma plaseboya göre 47% daha fazla sağlanmıştır (p<0,001). Aynı zamanda Ularitide ile Intravasküler dekonjesyon sağlandığını gösteren hemoglobinde artış (p<0,001) ve kreatininde artış (p=0,005) ve hepatik transaminlerde azalma (p<0,001) meydana gelmiştir. Fakat 48 saat sonunda kardiyak troponin T'de plaseboya göre bir değişiklik izlenmemiştir. Ve yine primer sonlanım noktası olan kardiyovasküler (KV) mortalitede ularitide infüzyonu plaseboya bir üstünlük sağlayamamıştır (HR=1,03, %96 CI:0,85-1,25). Ularitide infüzyonu ile kardiyak duvar stresinde (NT-proBNP'de azalma) ve intravasküler dekonjesyonda (Hb ve kreatinin artışı, hepatik transaminazlarda) azalma gözlenmesine ragmen, dispne de rahatlama plaseboya göre farklı bulunmamıştı.

Çalışmaya hasta alımı tamamlandıktan sonra, çalışmaya alınan hastaların uygunluğu tekrar incelendi. Bu inceleme sonunda 358 (%17) hastanın çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerinden bir veya daha fazlasına uymadığı gözlendi. Çalışmaya uygun olan hastalar (%83) ve uygun olmayan hastalar ayrı ayrı analiz edildiğinde Ularitid'in KV mortaliteye etkisinin olmadığı saptandı.

Sonuç olarak çalışmaya alınan hastaların uygunluğunun analizi, TRUE-AHF çalışmasının primer sonucunu değiştirmemiştir. Fakat TOPCAT çalışmasından sonra TRUE-AHF çalışması da göstermiştir ki klinik çalışmalara alınacak hastaların tüm kriterlere uyması önemlidir ve araştırıcıların buna harfiyen uyması gerekmektedir.