

TRial of Ularitide's Efficacy and safety in patients with Acute Heart Failure TRUE-AHF

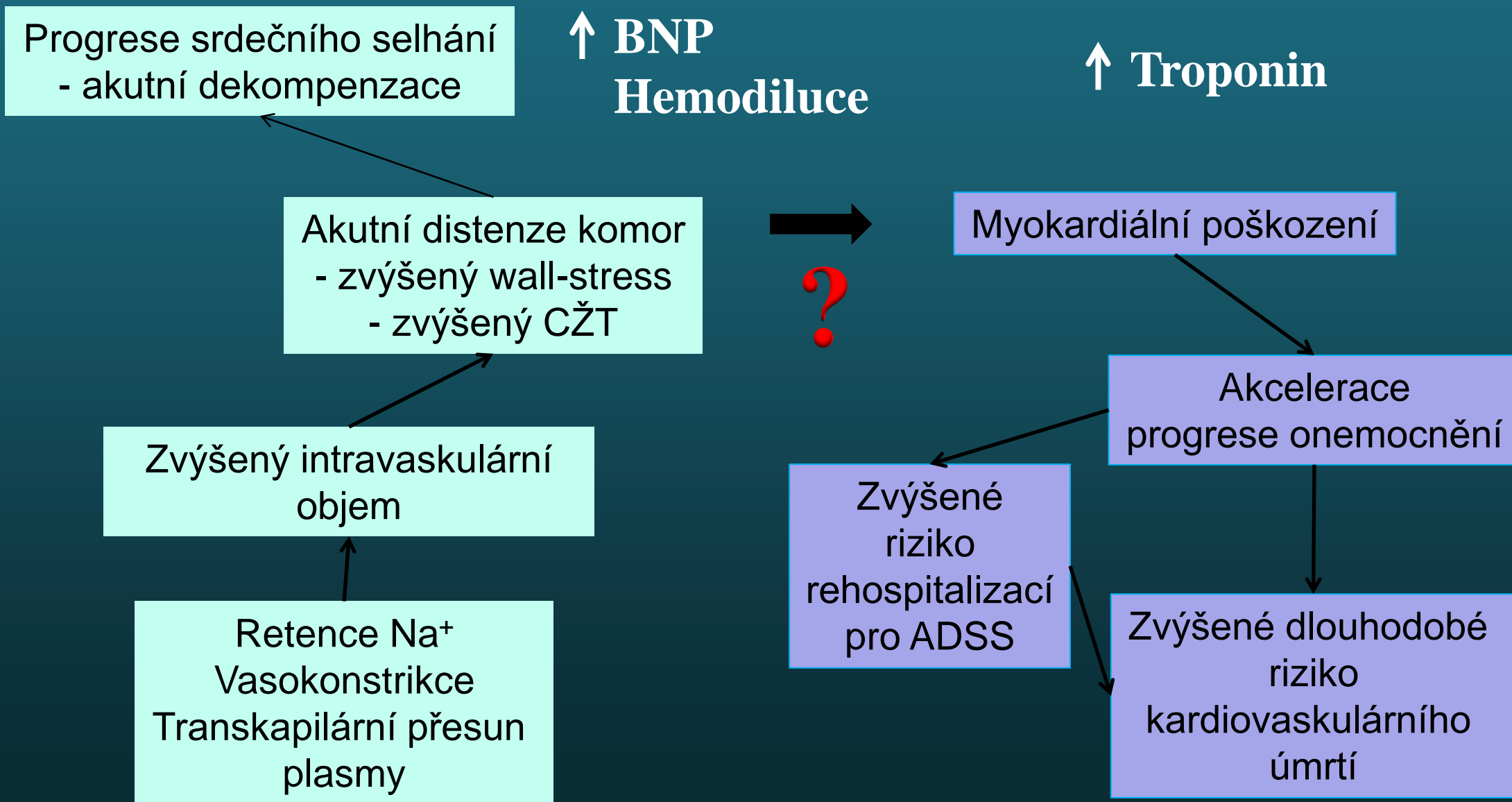
Ondřej Ludka

Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno

Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

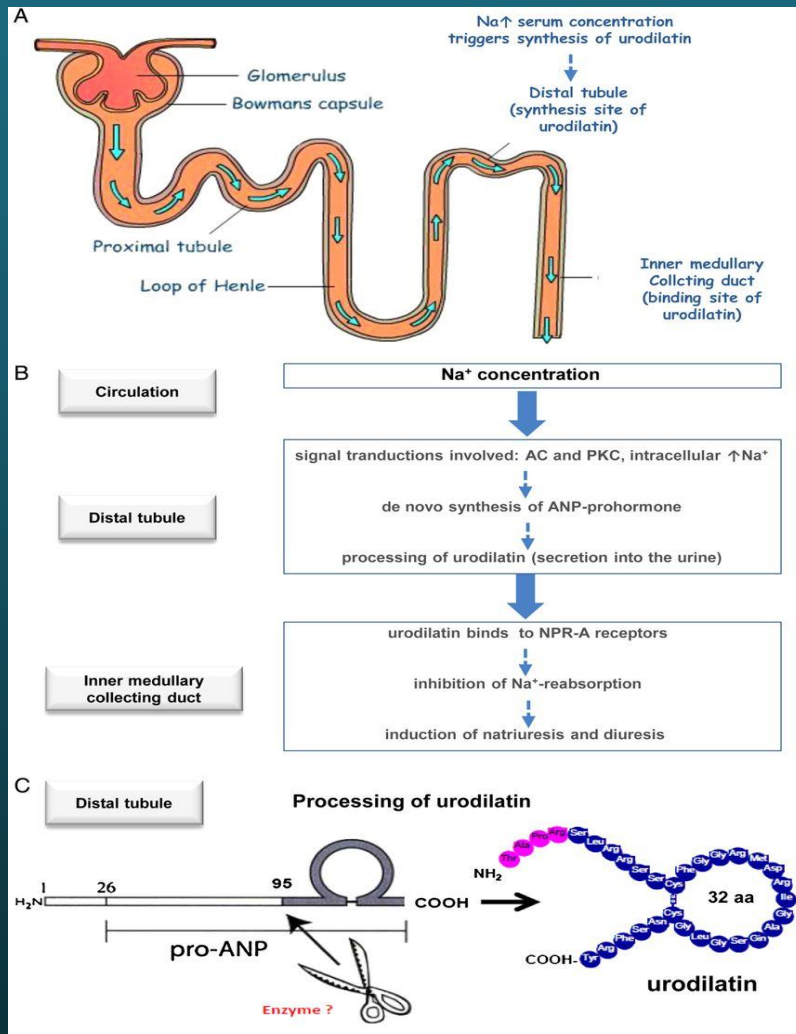
Existuje kauzální souvislost mezi dvěma patofyziologickými cestami?



Cíl studie TRUE-AHF

Studie TRUE-AHF měla prokázat u pacientů s ADSS, že akutní podání natriuretického peptidu ularitidu vede k dekongesi, snížení srdečního wall-stressu a tím k časně úlevě a snížení dlouhodobého rizika progresse onemocnění a kardiovaskulárního úmrtí.

Mechanismus účinku urodilatinu



- Ularitid je syntetická forma urodilatinu, který patří mezi natriuretické peptidy.
- Produkován v buňkách distálního ledvinného tubulu.
- Reguluje vaskulární a renální homeostázu, navozuje vazodilataci a zvyšuje exkreci sodíku, chloridu a snižuje neurohumorální vazokonstrikční aktivaci.

Intravenózní podání ularitidu u ADSS

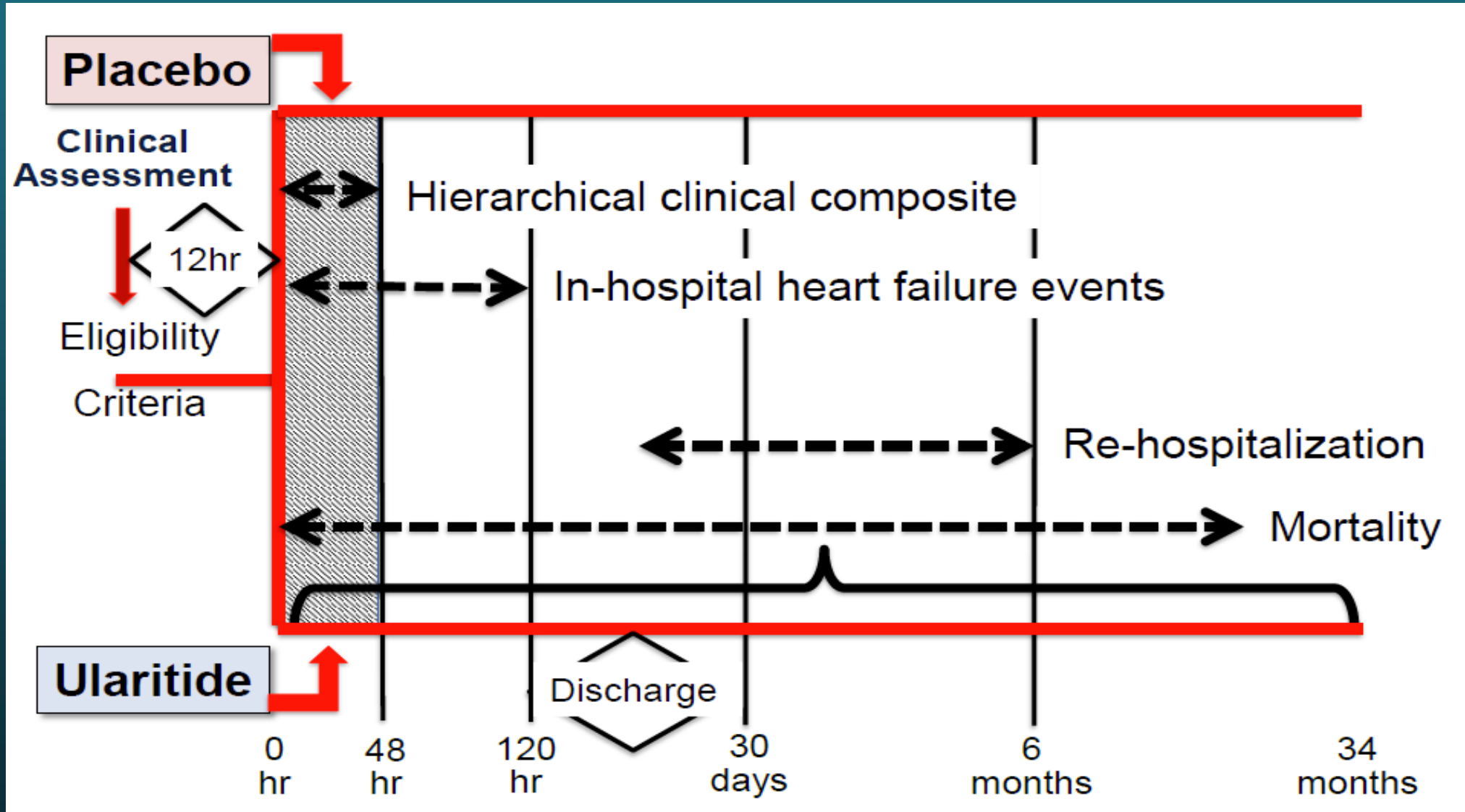
Hemodynamický a symptomatický efekt studován ve dvou randomizovaných, placebem-kontrolovaných studiích (SIRIUS I a SIRIUS II)

- 15 ng/kg/min a 30 ng/kg/min. měla podobný pozitivní efekt na zlepšení dušnosti a celkového klinického stavu ve srovnání s placebem, dávka 30 ng/kg/min. ale vedla častěji k hypotenzi
- 30-D mortalita byla 13,2% v placebové skupině a 3,0% ve skupině léčené ularitidem

Vstupní kritéria studie TRUE-AHF

- věk 18 až 85 let
- neplánovaná hospitalizace či návštěva ED pro ADSS (klidová dušnost zhoršená v minulém týdnu, rtg známky SS, BNP >500 pg/ml nebo NT-pro BNP >2000 pg/ml)
- možnost zahájit intravenózní infúzi v průběhu 12 hodin
- TKs ≥ 116 mmHg a ≤ 180 mmHg v době randomizace
- přetrvávající klidová dušnost i přes standardní základní léčbu ADSS, které musela obsahovat intravenózní furosemid (nebo ekvivalentní diuretikum) v dávce ≥ 40 mg (nebo jeho ekvivalent), kdykoliv po začátku diagnosticko-terapeutického postupu

Design studie TRUE-AHF



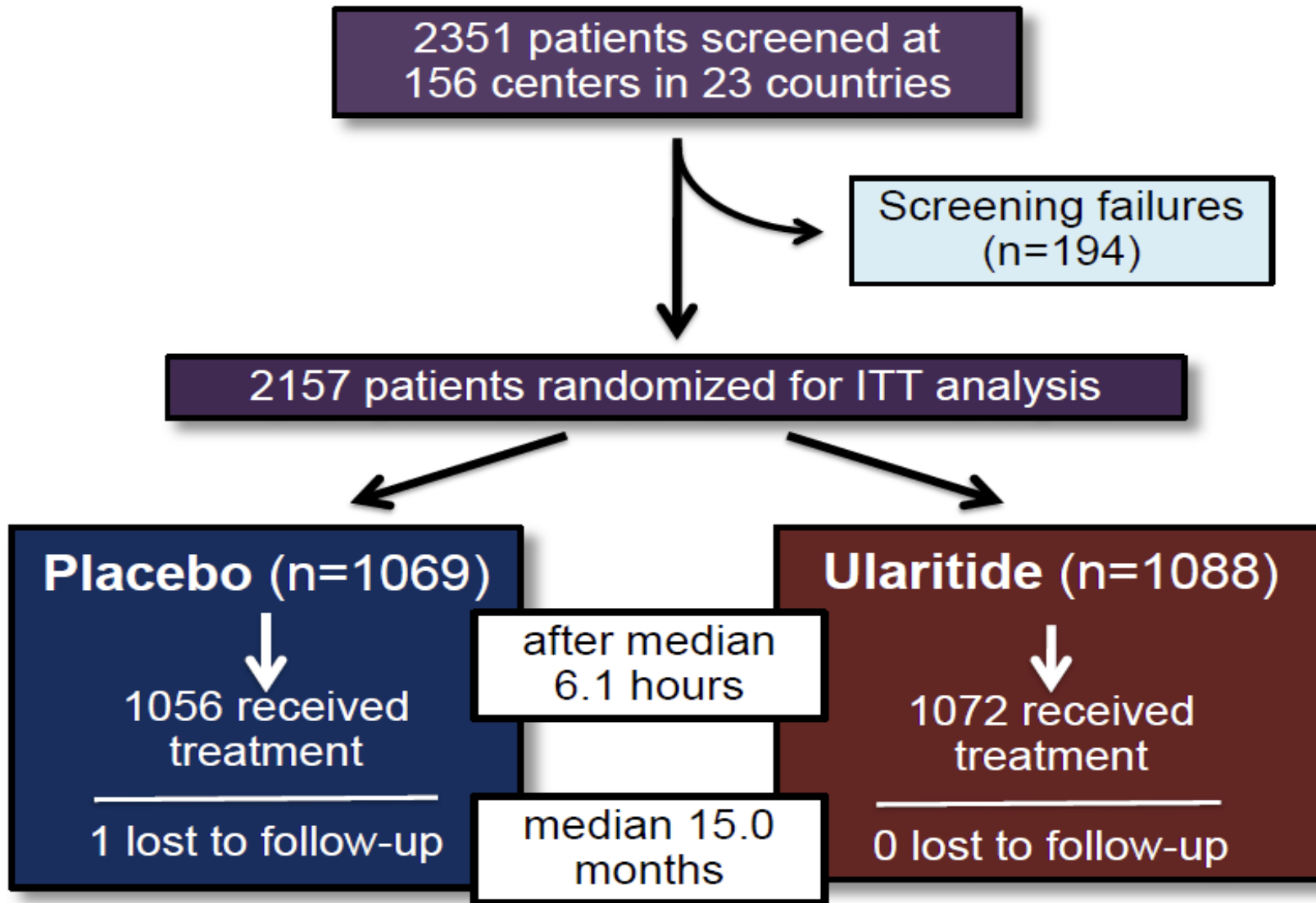
Primární endpointy studie TRUE-AHF

- **klinický složený endpoint**
 - **posouzení klinického průběhu pacientem s použitím 7 bodové stupnice, stanovení, zda nedošlo ke zlepšení nebo zhoršení /trvání nebo zhoršení/ srdečního selhání, které by vyžadovalo předdefinovaný zásah a úmrtí ze všech příčin**
 - **hodnocení za 6, 24 a 48 hodin**
- **kardiovaskulární mortalita po dobu trvání studie**

Sekundární endpointy studie TRUE-AHF

- délka hospitalizace
- délka pobytu na JIP nebo KJ v průběhu prvních 120 hod.
- počet epizod trvávání/zhoršení SS vyžadující intervenci v průběhu 120 hod.
- podíl pacientů s trvajícím nebo zhoršeným SS vyžadujícím intervenci v průběhu 120 hod.
- rehospitalizace pro SS do 30 dnů
- změny NT-pro BNP do 48 hod.
- čas do poslední i.v. léčby pro SS v prvních 120 hod.
- změna sérového kreatininu do 72 hodin
- celková mortalita a kardiovaskulární rehospitalizace do 180 dnů

TRUE-AHF



TRUE-AHF – základní charakteristika

	Placebo (n=1069)	Ularitide (n=1088)
Age (years)	68.3 ± 11.3	68.7 ± 11.4
Men/women	706/363	714/374
Non-black, n (%)	973 (91.0%)	989 (90.9%)
LV ejection fraction < 40%, n (%)	449 (65.9%)	445 (64.5%)
Time to treatment ≤ 6 hours, n (%)	528 (49.4%)	533 (49.0%)
Coronary artery disease, n (%)	549 (51.4%)	556 (51.1%)
Diabetes, n (%)	429 (40.1%)	414 (38.1%)
Prior heart failure (n,%)	806 (75.6%)	825 (75.9%)
Systolic blood pressure	135.1 ± 17.9	134.2 ± 17.8
Heart rate (beats/min)	85.6 ± 19.1	85.4 ± 18.8
N-terminal proBNP (pg/mL), median (25,75 percentiles)	7121 (3974, 12599)	7156 (4230, 13238)
Cardiac troponin T (pg/ml), median, (25,75 percentiles)	33 (21, 54)	34 (22, 54)
Intravenous nitrates at baseline	110 (10.3%)	101 (9.3%)

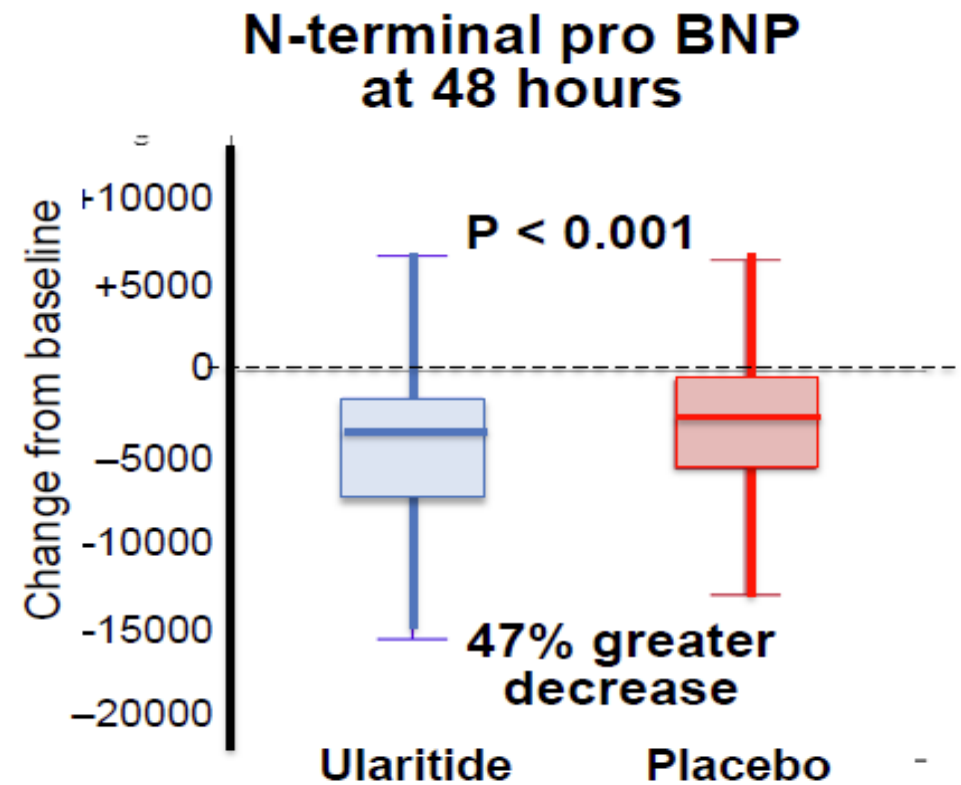
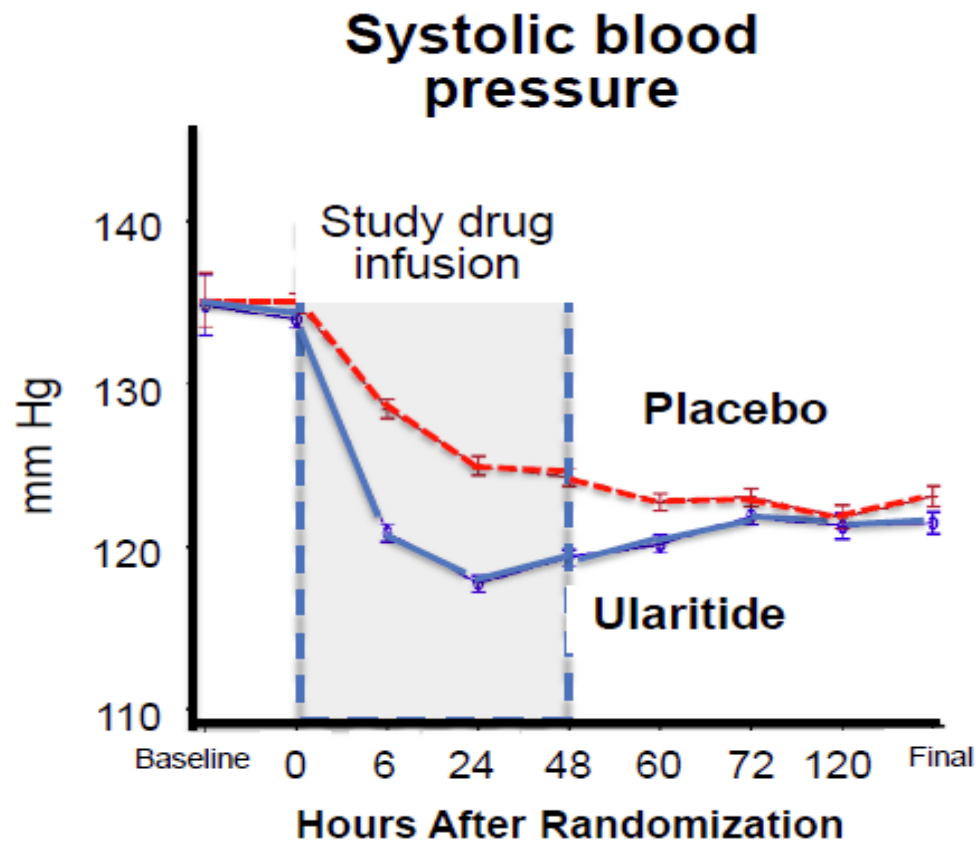
TRUE-AHF – základní charakteristika

	Placebo (n=1069)	Ularitide (n=1088)
Age (years)	68.3 ± 11.3	68.7 ± 11.4
Men/women	706/363	714/374
Non-black, n (%)	973 (91.0%)	989 (90.9%)
LV ejection fraction < 40%, n (%)	449 (65.9%)	445 (64.5%)
Time to treatment ≤ 6 hours, n (%)	528 (49.4%)	533 (49.0%)
Coronary artery disease, n (%)	549 (51.4%)	556 (51.1%)
Diabetes, n (%)	429 (40.1%)	414 (38.1%)
Prior heart failure (n.%)	806 (75.6%)	825 (75.9%)
Systolic blood pressure	135.1 ± 17.9	134.2 ± 17.8
Heart rate (beats/min)	85.6 ± 19.1	85.4 ± 18.8
N-terminal proBNP (pg/mL), median (25,75 percentiles)	7121 (3974, 12599)	7156 (4230, 13238)
Cardiac troponin T (pg/ml), median, (25,75 percentiles)	33 (21, 54)	34 (22, 54)
Intravenous nitrates at baseline	110 (10.3%)	101 (9.3%)

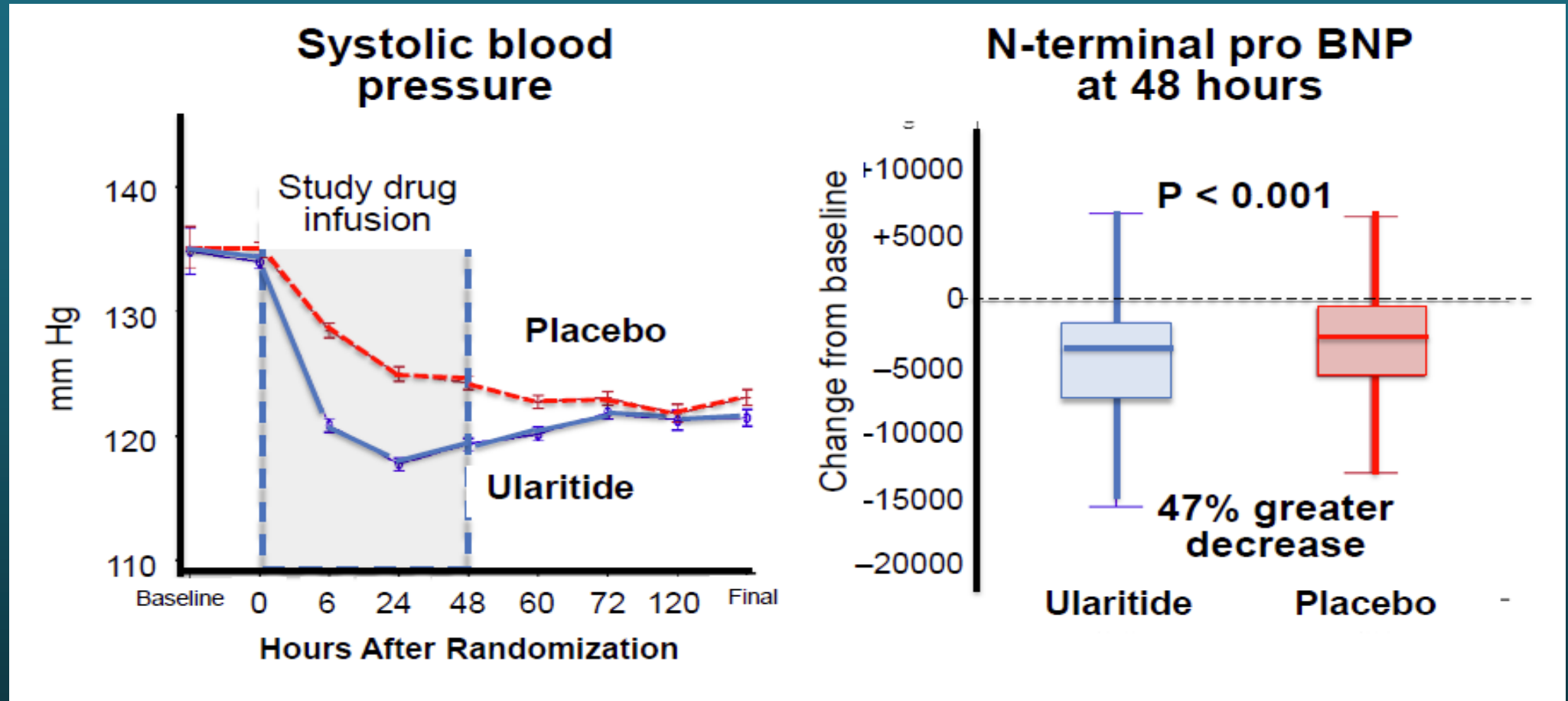
TRUE-AHF – základní charakteristika

	Placebo (n=1069)	Ularitide (n=1088)
Age (years)	68.3 ± 11.3	68.7 ± 11.4
Men/women	706/363	714/374
Non-black, n (%)	973 (91.0%)	989 (90.9%)
LV ejection fraction < 40%, n (%)	449 (65.9%)	445 (64.5%)
Time to treatment ≤ 6 hours, n (%)	528 (49.4%)	533 (49.0%)
Coronary artery disease, n (%)	549 (51.4%)	556 (51.1%)
Diabetes, n (%)	429 (40.1%)	414 (38.1%)
Prior heart failure (n,%)	806 (75.6%)	825 (75.9%)
Systolic blood pressure	135.1 ± 17.9	134.2 ± 17.8
Heart rate (beats/min)	85.6 ± 19.1	85.4 ± 18.8
N-terminal proBNP (pg/mL), median (25,75 percentiles)	7121 (3974, 12599)	7156 (4230, 13238)
Cardiac troponin T (pg/ml), median, (25,75 percentiles)	33 (21, 54)	34 (22, 54)
Intravenous nitrates at baseline	110 (10.3%)	101 (9.3%)

TRUE-AHF - výsledky

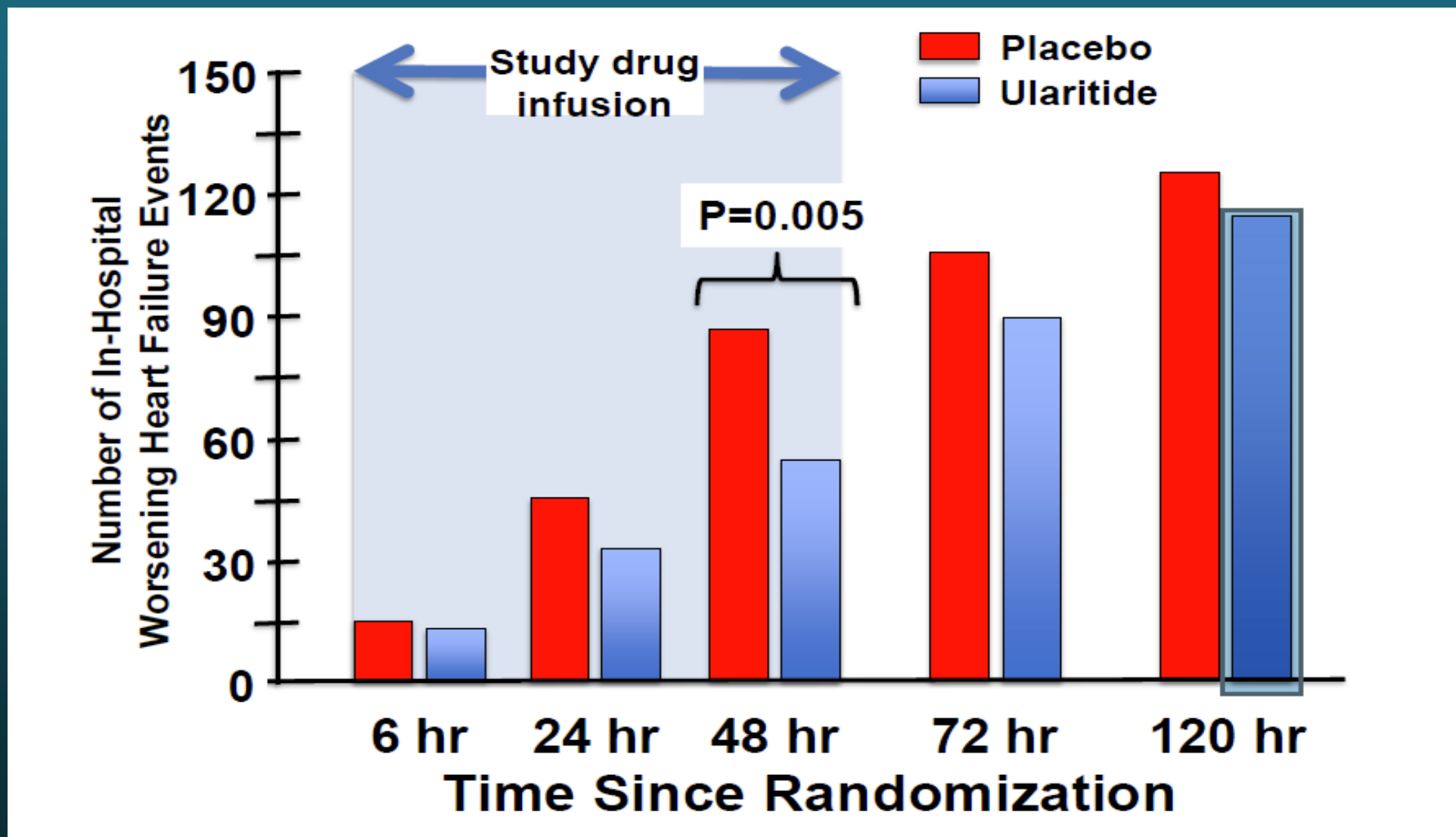


TRUE-AHF - výsledky

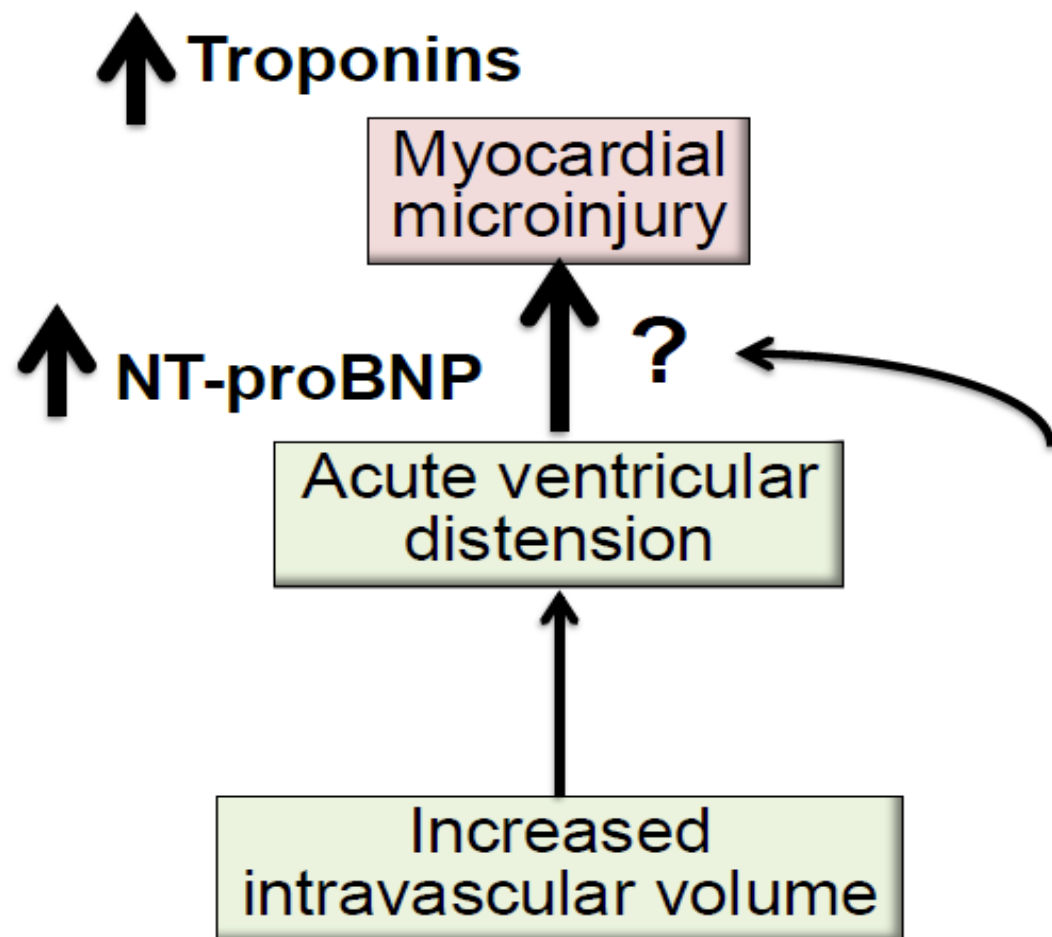


Ve srovnání s placebem vedla za 48 hodin infuze s ularitidem k signifikantnímu zvýšení hemoglobinu ($p < 0,001$), snížení sérového kreatininu ($p = 0,005$) a snížení jaterních transamináz ($p < 0,001$), což svědčí o **intravaskulární dekongesci**.

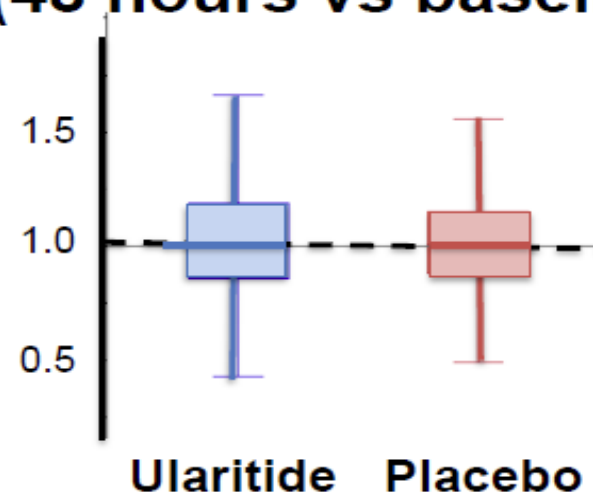
Efekt ularitidu na počet příhod zhoršení srdečního selhání během prvních 120 hod



Vede rychlé snížení systémové kongesce a distenze komor k prevenci kardiálního mikropoškození?

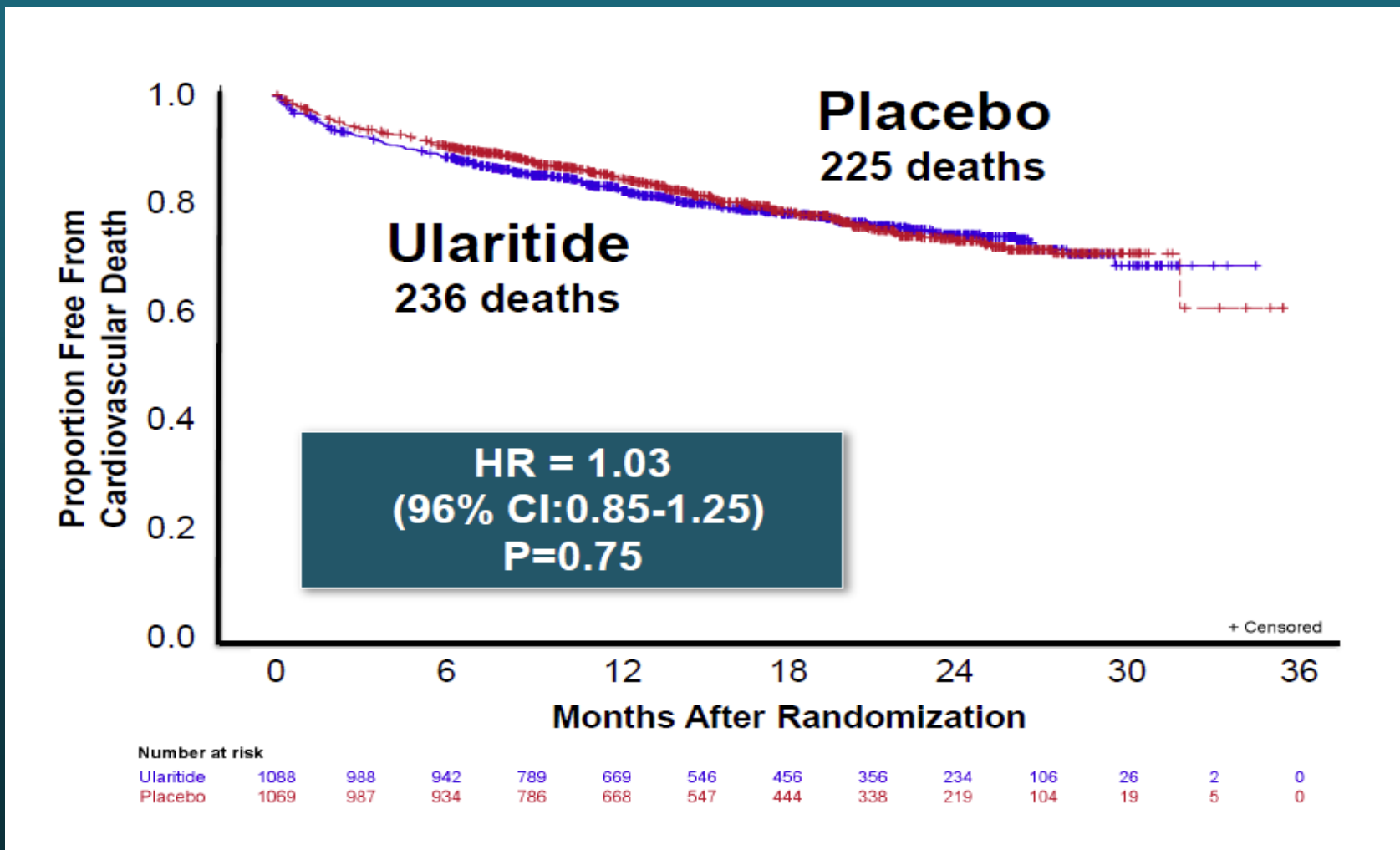


Ratio of high sensitivity cardiac troponin T (48 hours vs baseline)



P=0.70

TRUE-AHF - kardiovaskulární mortalita



TRUE-AHF - klinický složený endpoint



TRUE-AHF - sekundární end-pointy

	Placebo	Ularitid	P
délka pobytu na JIP nebo KJ v průběhu prvních 120 hod. (hod.)	69,8 (50,3; 94,3)	68,0 (49,3; 93,6)	0,24
délka hospitalizace během prvních 30 dnů (hod.)	148,2 (94; 216,8)	160,8 (96; 228,9)	0,16
počet epizod trvávání/zhoršení SS vyžadující intervenci v průběhu 120 hod.	126	115	0,63
podíl pacientů s trvajícím nebo zhoršeným SS vyžadujícím intervenci v průběhu 120 hod.	94 (8,8%)	90 (8,3%)	0,70
rehospitalizace pro SS do 30 dnů	74 (7,0%)	75 (7,1%)	1,00
čas do poslední i.v. léčby pro SS v prvních 120 hod. (hod.)	68,9 (44,6; 115,5)	70,5 (42,7; 115,4)	0,53
celková mortalita nebo KV hospitalizace do 180 dnů	398 (37,2%)	443 (40,7%)	0,10

TRUE-AHF - bezpečnost

Nejčastější nežádoucí příhody

	Placebo	Ularitid
Hypotenze	107 (10,1%)	240 (22,4%)

Renální příhody

	Placebo	Ularitid
Renální selhání	23 (2,2%)	24 (2,2%)
Akutní poškození ledvin	24 (2,3%)	15 (1,4%)
Kreatinin po 30 dnech	1,3 ± 0,5	1,3 ± 0,5

TRUE-AHF - závěry

- Primární hypotézou studie bylo, že distenze komor během ataky akutního SS vede k poškození myokardu, které by vysvětlilo, proč takové epizody akutní dekompenzace akcelerují nebo skokově zhoršují průběh onemocnění.
- Výsledky ukázali, že časná vasodilatační léčba vede k významné dekongesci a snižuje kardiální wall stres, stejně jako snižuje počet hospitalizačních příhod zhoršení SS.
- Nicméně, tento pozitivní efekt nevedl k redukci myokardiálního poškození nebo změně prognózy těchto pacientů, včetně dlouhodobé kardiovaskulární mortality

DĚKUJI ZA POZORNOST