

Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomized, trial

急性心不全に対するガイドラインに準拠した薬物療法の漸増の安全性、忍容性、有効性 (STRONG-HF) : 多国籍、非盲検、無作為化試験

— 迅速な治療薬の漸増と綿密なフォローアップは有効か？ —

Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, Metra M, Ponikowski P, Sliwa K, Voors AA, Edwards C, Novosadova M, Takagi K, Damasceno A, Saidu H, Gayat E, Pang PS, Celutkienė J, Cotter G
Lancet. 2022 Nov 4; S0140-6736(22)02076-1. Doi: 10.1016/S0140-6736(22)02076-1.

背景

急性心不全入院後のガイドラインに基づく薬物療法の用量と増量のペースに関するエビデンスは不足している。

方法

この国際共同非盲検無作為化並行群間比較試験 (STRONG-HF) では、急性心不全で入院した 18~85 歳の患者で、完全用量のガイドラインに従った薬物治療がされていない患者を、14 カ国の 87 の病院から募集した。退院前に、適格患者を無作為に割り付け (1:1)、左室駆出率 ($\leq 40\%$ vs $>40\%$) と国により層別化し、層内のサイズ 30 のブロックと、無作為に順序をつけたサブブロック 2、4、6 を、通常ケアまたは高強度ケアのいずれかに割り付けた。通常ケアは通常の地域診療に従い、高強度ケアでは、退院後 2 週間以内に推奨用量の 100% まで治療を漸増し、退院後 2 ヶ月間に 4 回の外来を予定し、臨床状態、臨床検査値、N 末端プロ B 型ナトリウムペプチド (NT-proBNP) 濃度を綿密にモニタリングした。主要評価項目は、180 日間の心不全による再入院または全死亡とした。有効性及び安全性は intention-to-treat (ITT) 集団 (すなわち、治療にランダムに割り付けられた全患者) で評価した。主要評価項目は、180 日目まで患者をフォローアップした病院で登録された全ての患者で評価された。主要評価項目に関するプロトコルの修正により、この修正以前に登録された患者の結果は減少した。本試験は ClinicalTrials.gov の NCT03412201 に登録されており、現在は終了している。

所見

2018 年 5 月 10 日から 2022 年 9 月 23 日の間に、1641 人の患者がスクリーニングされ、1078 人を高強度の治療 (n=542) または通常の治療 (n=536、ITT 集団) に無作為に割り付けることに成功した。平均年齢は 63.0 歳 (SD 13.6)、1078 人中 416 人 (39%) が女性、662 人 (61%) が男性、832 人 (77%) が白人またはコーカソイド、230 人 (21%) が黒人、12 人 (1%) がその他の人種、1 人 (1%未満) がアメリカ先住民、1 人 (1%未満) がパシフィックアイランダー (人種のデータが不足していたのは 2 人 [1%未満]) である。本試験は、予想以上に群間差が大きかったため、データ・安全性モニタリング委員会の勧告により早期に中止された。データカットオフ (2022 年 10 月 13 日) 時点で、90 日目までに高強度

治療群の患者の方が処方された薬剤の最大用量まで増量された割合が高かった。(レニン-アンジオテンシン阻害薬 505 人中 278 人[55%] vs 497 人中 11 人[2%]、 β 遮断薬 249 人[49%] vs 20 人[4%]、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 423 人[84%] vs 231 人[46%])。90 日目までに血圧、脈拍、NYHA クラス分類、体重、NT-proBNP 濃度は、高強度治療群の方が通常治療群よりも低下していた。180 日目までの心不全再入院または全死亡は、高強度治療群では 506 人中 74 人 (15.2%減量調整済み Kaplan-Meier 推定値)、通常治療群では 502 人中 109 人(23.3%)に認められた。(調整リスク差 8.1% [95%信頼区間 2.9-13.2]; $p=0.0021$; リスク比 0.66 [95%信頼区間 0.50-0.86])。90 日後までの有害事象は、高強度治療群 (542 人中 223 人 [41%]) の方が通常治療群 (536 人中 158 人 [29%]) よりも多く発生したが、重篤な有害事象 (88 人 [16%] vs 92 人 [17%]) および致死の有害事象 (25 人 [5%] vs 32 人 [6%]) は同程度であった。

解釈

急性心不全治療後のガイドラインに沿った迅速な薬物治療と綿密なフォローアップという集中治療戦略は、通常の治療と比較して、症状の軽減、QOL の向上、180 日間の全死亡または心不全再入院のリスクの低減をもたらした、患者に容易に受け入れられた。

コメント

慢性心不全に対する経口治療薬は Fantastic Four を含め、数多く存在する。急性心不全の入院中または入院後早期にそれらの治療を投与するかどうかについては十分なエビデンスがない。STRONG-HF 試験によって、急性心不全で入院し、最適用量の経口心不全治療薬を投与されていない患者のほとんどが、退院後数週間以内に推奨用量まで迅速かつ安全に増量できることが示された。2021 年欧州心臓病学会の心不全治療ガイドラインでは、急性心不全入院後の患者を退院後 2~4 週間以内にフォローアップし、推奨治療を開始することが推奨されたが、そのエビデンスレベルは低かった。また、日本循環器学会の急性・慢性心不全診療ガイドラインや AHA/ACC/HFSA の心不全ガイドラインにはそれらに関する記載は存在しない。本試験は、初めての前向き試験であり、欧州心臓病学会の心不全治療ガイドラインを支持する結果となった。一方で、この論文の limitation として、主要評価項目が試験の途中で 90 日から 180 日に変更されたこと、群間差が大きかったため試験が途中で中止になったこと、本研究が非盲検であったこと、再入院の原因が判定されず、研究者の判断に基づくものであったことが挙げられていた。その他にも、本文中に“今回の研究では心機能が保たれている人が多かった”という記載があるように、重度の心機能低下がある人にこのエビデンスを適用した場合、逆に心不全入院を助長する可能性もある。また、本研究の結果を日本人に対して適応する場合、日本人やアジア人が含まれていないことも問題となる。本研究の意義は大きいですが、まだ多くの問題があり、さらなる研究が求められる。