

PROACT STUDY:

Kemoterapiye ACEI Eklemek Kardiyotoksisiteyi Önleyemedi

Yeni bir randomize çalışma, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörünün eklenmesinin, meme kanseri ve Hodgkin dışı lenfoma (NHL) tedavisi gören hastalarda kemoterapiye bağlı kalp hasarı riskini azaltmadığını gösterdi.

PROACT çalışmasının baş araştırmacısı: Sonuçlar, bir ACE inhibitörünün eklenmesinin kalp hasarını veya kalp fonksiyonu sonuçlarını etkilemediğini ve bu hastalarda önleyici bir strateji olarak kullanılmaması gerektiğini öne sürdü

Çalışma bulguları 8 Nisan 2024'te Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) Bilimsel Oturumu 2024'te sunuldu.

Streptomyces bakterisinden elde edilen Antrasiklinler, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılan kemoterapi ilaçlarıdır. Doksorubisin klinik açıdan en önemli antrasiklinlerden biridir.

Son derece etkili olmasına rağmen, antrasiklinler kalp hücrelerinde geri dönüşü olmayan hasara neden olabilir ve sonuçta kalp fonksiyonunu bozabilir ve ***hatta Ancak bu maruziyetten yıllar sonra ortaya çıkabilen yetmezliğine neden olabilir.*** Yüksek doz antrasiklinlerle tedavi edilen hastalarda kalp hasarının çok yaygın olduğu belirtildi.

- Açık etiketli PROACT çalışmasına, İngiltere'deki Ulusal Sağlık Hizmeti hastanelerinde yüksek doz antrasiklin bazlı kemoterapi ile meme kanseri (%62) veya NHL (%38) tedavisi gören, ortalama yaşı 58 olan ve çoğunlukla beyaz ve kadın 111 yetişkin hasta dahil edilmiştir.
 - Hastalar standart bakıma (altı kür yüksek doz doksorubisin eşdeğeri antrasiklin bazlı kemoterapi) artı ACE inhibitörü Enalapril maleat veya tek başına standart bakıma randomize edildi. Ortalama kemoterapi dozu 328 mg/m² idi; 300'ün üzerindeki herhangi bir doz yüksek kabul edildi.
 - Enalapril'in başlangıç dozu günde iki kez 2,5 mg idi ve bu doz, günde iki kez maksimum 10 mg'a kadar titre edildi. ACE inhibitörü kemoterapiye başlamadan en az 2 gün önce başlandı ve son antrasiklin dozundan 3 hafta sonra tamamlandı. Çalışma sırasında hastaların %75'inden fazlasında enalapril 20 mg'a titre edildi; ortalama doz 17,7 mg idi.

Miyokardiyal hasar

Çalışmanın primer sonucu, antrasiklin tedavisi sırasında ve son antrasiklin dozundan 1 ay sonra yüksek hassasiyetli kardiyak troponin T'nin (cTnT) varlığı (≥ 14 ng/L) ile ölçülen miyokard hasarıydı.

- cTnT, kardiyomiyositlerde yüksek düzeyde eksprese edilir ('dışa vurum') ve akut miyokard enfarktüsünü ve diğer miyokard hasarı nedenlerini saptamak için tercih edilen bir biyomarker haline gelmiştir.
- CTnT ve kardiyak troponin I (cTnI) için kan örnekleme başlangıçta, kemoterapiden önceki 72 saat içinde ve çalışmanın tamamlanması sırasında yapıldı. Tüm hastalarda başlangıçta negatif troponin sonuçları vardı, bu da kalp hasarının olmadığını gösteriyor.

Bulgular

- Hastaların büyük çoğunluğunda troponin düzeyinde yükselmeler görüldü (enalapril grubunda %78 ve standart bakım grubunda %83), ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (düzeltilmiş olasılık oranı [OR], 0,65; %95 GA, 0,23). -1,78; P = 0,405).
- Sekonder son nokta olan cTnI açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Bununla birlikte, cTnI testi pozitif çıkan hastaların oranı (enalapril grubunda %47 ve kontrollerde %45) cTnT'ye göre oldukça düşüktü.

Kongre sunumu Yorumları

Kardiyotoksisiteyi önlemek için nöro-hormonal blokerleri araştıran geçmiş araştırmalar, hastaların çok düşük risk altında kaydedilmesi nedeniyle eleştirildi. Ancak buradaki araştırmacılar bir adım daha ileri giderek daha yüksek dozda antrasiklin alacak hastaları kayıt altına aldılar ve bu hastaların neredeyse maksimum enalapril dozu almayı başardıklarını belirtti. "Yani, eğer varsa ilacın bir etkisi olması bekleniyordu.

- Negatif sonuçların çalışmanın son noktaları ile bir ilgisi olabilir. Belki de bu, gelecekte kalp yetersizliği geliştirme riski taşıyan hastaları belirleyen yüksek duyarlıklı troponin I'in sınırlarının ne olduğunun tam olarak anlaşılmasından kaynaklanabilir.

- Klinik kardiyolojide Genel olarak ACE inhibitörleri (ve RAAS inhibitörleri) kardiyoprotektif olarak kabul edilir ve bu nedenle kemoterapi alan hastalarda sıklıkla profilaktik olarak kullanılır.
- Yine de , troponinin doğru son nokta olamayabileceği kabul ediliyor.
- Ancak, başka bir soru, *başlangıçtaki semptom ve bulgulara ek olarak kemoterapi sırasında ortaya çıkan herhangi bir kalp yetersizliği bulgu ve semptomun klinik olarak takip edilmesinin* gerekip gerekmediğidir; bu daha büyük prognostik öneme sahip olabilir.

PROACT: Do ACE Inhibitors Help Prevent Cardiotoxicity in Patients Treated For Breast Cancer or Lymphoma?

PROACT: ACE İnhibitörleri Meme Kanseri veya Lenfoma Tedavisi Gören Hastalarda Kardiyotoksisiteyi Önlemeye Yardımcı Olur mu?

Apr 08, 2024

ACC News Story (*Bilinsel oturum sunumu*)

Özet

Yüksek doz antrasiklin kemoterapisi ile kanser tedavisi görürken ACE inhibitörü enalapril alan hastalar, son kemoterapi dozundan bir ay sonra troponin T düzeylerinde, almayanlarla karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık göstermedi, ACC 2024'te Son Dakika Klinik oturumu sırasında sunulan PROACT çalışmasının sonuçlarına göre:

- ACE inhibitörlerinin antrasiklin kardiyotoksisitesini önlemeye yardımcı olup olamayacağını belirlemek için araştırmacılar, Birleşik Krallık'taki 13 merkezde meme kanseri (%62) veya Hodgkin dışı lenfoma (%38) için tedavisi gören 111 hastayı (ortalama yaş 57, %78 kadın, %98 Beyaz İngiliz) enalapril veya plaseboya randomize eden çok merkezli, açık etiketli bir çalışma yürüttüler.

Tüm hastalarda çalışmanın başlangıcında troponin sonuçları negatifti, bunlar altı kür (≥ 300 mg/m² doksorubisin eşdeğeri) antrasiklin kemoterapisi alacaklardı. Katılımcılar kanser tedavisi sırasında ortalama 328 mg/m² doksorubisin eşdeğeri dozda antrasiklin aldılar. Ortalama enalapril dozu 17.7 mg idi.

- PROACT çalışmasının sonuçları, enalapril grubunun %77,8'inde ve standart bakım grubunun %83,3'ünde meydana gelen troponin T salınımı yaşayan hasta oranının birincil sonlanım noktasında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını buldu

(düzeltmiş) olasılık oranı, 0,65; p=0,405). Ayrıca troponin I açısından da gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

- Ancak araştırmacılar, troponin I testi pozitif çıkan hastaların oranının (enalapril grubunun %47'si ve standart bakım grubunun %45'i), troponin T testi pozitif çıkan oran ile karşılaştırıldığında her iki grupta da önemli ölçüde düşük olduğunu belirtti.
- Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda sonuçlar iki grupta benzerdi; %2'de >%10'dan <%50'ye varan düşme ve sol ventrikül global uzunlamasına gerilimi, %21'de >%15 rölatif azalma vardı.

Troponin I ile ilgili bulgunun kendisi de var, çünkü kılavuzlar řu anda troponin türüne göre farklılık göstermiyor. Gözlemsel çalışmalarda her ikisinin de kardiyotoksisite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada saptanan şaşırtıcı fark kardiyotoksisite tanısında hangi troponinin kullanılması gerektiği sorusunu gündeme getiriyor.

Bulgulara dayanarak araştırmacılar, ACE inhibitörlerinin antrasiklinlerle ilişkili kardiyotoksisiteyi önlemeye yönelik gelecekteki çabalarda bir rol oynamasının muhtemel olmadığını söyledi.