

TRACER-HF: Trientine, KYdEF'de NT-proBNP düzeyini 8 Haftaya Kadar DüşürüyorAzaltıyor

Kalp yetersizliği ve düşüka ejeksiyon fraksiyonu (KYdEF) olan hastalarda, bakır şelatlayıcı* Trientin, normal hücre içi bakırı eski haline getirerek NT-proBNP düzeylerini 8 haftaya kadar düşürdü.

*Şelasyon- İki veya çok dişli bir kimyasal ligandın iyonik bir substrata bağlanması veya komplekslenmesidir. Bu ligandlar, ki genelde organik bileşiklerdir, şelatör veya şelat ajanı olarak adlandırılır.

KY modellerinde, hücre içi bakır tükenmesi miyokardiyal hipertrofi ve fibrozis ile ilişkilidir ve bu nedenle kardiyak remodeling riski artar.

Trientin, Wilson hastalığını (aşırı bakır yüklenmesi ile karakterize nadir bir kalıtsal hastalık) tedavi etmek için 40 yılı aşkın bir süredir kullanılmasına rağmen, "paradoksal olarak, bir bakır şaperon (*copper chaperone*)* görevi görür ve düşük dozlarda hücre içi bakır konsantrasyonlarını eski haline getirebilir.

*Şaperon- Proteinlerin katlanarak üç boyutlu hâle gelmesi işleminde yer alan refakatçi proteinlerdir. Aynı zamanda proteinlerin ribozomca sentezlenmesinden sonra zamanı gelmeden katlanmalarını engeller ve yanlış katlanmış proteinleri düzelterek, onarılması mümkün olmayan proteinleri parçalar.

TRACER-HF sonuçların 20 Mayıs'ta ESC-HFA'dayapılan sunumda (James Januzzi, MD) açıklandı:

Doz aralığı çalışması, günde iki kez 300 mg trientinin NT-proBNP düzeylerini 4 ve 8. haftalarda, 12. haftada etkili bir şekilde azalttığını bulsa da, etki kaybolmuştur.

Yine de araştırmacılar, toplantı katılımcılarına aynı dozun en olumlu KCCQ-OSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary Score) değişiklikleriyle ve ayrıca sol ventrikül (SV) fonksiyonundaki ve 6 dakikalık yürüme (6DY) mesafesindeki gelişmelerle en tutarlı şekilde ilişkili olduğunu söyledi.

Tartışma &Yorumlar

NT-proBNP seviyelerindeki düzelmenin neden 12. haftada artık belirgin olmadığı bilinmiyor. Ancak çalışmanın kesintiye uğramış doğasının bir rol oynayabileceği düşünülüyor.

2. aşama, plasebo kontrollü çalışma, 2019'da Kuzey Amerika'daki 27 tesiste alımlara başladı. 2020'de pandemi vurduğunda, kayıt askıya alındı, ardından 2021'de Çin'e döndü ve buraya bağlı kalmıştır. Sonuçta toplam 190 katılımcı kaydedildi. Ancak, Çin'deki katılımcıların %91'i takiplerini 2022'nin sonlarında, ülke 12 haftalık sonuçları etkilemiş olabilecek bir COVID-19 artışı tarafından vurulduğunda bitiriyordu (bu şimdilik bir spekülasyon olsa da).

- Genel olarak, katılımcıların ortalama yaşı 57 idi; yaklaşık %80'i erkekti; %91'i Asyalı; ortalama SVEF %30 idi; ve çoğu (%77) NYHA sınıf II idi. Hepsi, kronik kulp-diüretikleri dahil olmak üzere optimal ilaç tedavisinde stabildi. Hepsinde yüksek NT-

proBNP seviyeleri vardı: Atriyal fibrilasyon veya flutter olmadan NT proBNP ≥ 400 pg/mL veya atriyal fibrilasyon veya flutter ile ≥ 1200 pg/mL.

Katılımcılar plasebo veya günde iki kez 50 mg, 150 mg veya 300 mg trientin dozlarına randomize edildi.

- Primer son nokta, başlangıçtan 12 haftaya kadar NT-proBNP'deki değişikliklerdi.

Belirtildiği gibi, 4. ve 8. haftalarda NT-proBNP'deki en büyük düşüş 300 mg grubunda olmuştur, geometrik ortalama oranı 4. haftada 0.82'ye karşılık plasebo için 1.03'tür; 50 mg için 0.92; ve 150 mg için 0.83; ve plasebo için 1.02'ye karşı 8. haftada 0.79; 50 mg için 0.85; ve 150 mg için 0.91.

- SV volumleri, en fazla 50 mg'da (-11,7 mL) olsa da, tüm dozlarda düzeldi.
- 6 dakikalık yürüme mesafesindeki değişiklik en fazla 42 metrede 300 mg dozda olmuştur.
- Yanıt veren analizi, 300 mg'ın en tutarlı şekilde olumlu KCCQ değişikliklerinin çoğuyla ilişkili olduğunu gösterdi.
- Güvenlik açısından, trientine herhangi bir olumsuz sonuç olmaksızın iyi tolere edilmiştir. Araştırmacılar, toplantı katılımcılarına özellikle tıbbi bakıma trientin eklenmesinin kan basıncı ve kalp atış hızını etkilemediğini söyledi.

Ek olarak tedavi yanıtı ile başlangıç SVEF $\leq 30\%$ olanlar arasında bir post-hoc etkileşim tanımlandı (şimdilik "zorlayıcı ama hipotez oluşturan" veriler). Özellikle bu grup için sekonder son noktalarla ilgili veriler "bekleniyor."

İleriye bakmak: İlacı en uygun hastaları belirlemek

Araştırmacıların tanımladığı ana tapor ile dikkatler daha düşük SVEF'ye sahip olanlarda abartılı fayda öneren etkileşim analizlerine çevrilecektir.

İleriye dönük zorluklar, hangi hastaların bu ilacı en uygun olduğunu anlama ihtiyacını ihtiva eder.

- Kan basıncını veya kalp atım hızını etkilemediği göz önüne alındığında, kılavuzlara dayalı tıbbi tedavi alan herhangi bir hasta için bu oldukça çekici bir durumdur, ancak acele etmemeli ve ilacın fayda mekanizması hakkında daha net olunması ve tespit edilen alt grup etkileşimlerinin anlaşılması gerekiyor.
- İyi yönetilen bir KY hasta popülasyonunda bile, fayda sağlayan tedaviler için hâlâ yer olabilir, örneğin daha fazla çoklu-kombinasyon (5'li kombinasyon) gibi.

KYDEF için çağdaş dördü tedavi gören hastalar için bile rezidüel risk göz önüne alındığında, sistolik disfonksiyonu olan hastaları tedavi etmek için yeni yollar düşünmek (örneğin yeni farmakolojik veya elektrikli kombinasyonlar ile) her zaman heyecan vericidir. Bununla birlikte, bu faz 2 çalışmayla ilgili bazı zorlukların, nihai bir faz 3 klinik araştırmasında ele alınması gerekecektir.

Çalışma örneği ağırlıklı olarak Çin'de toplanmıştır ve birçok klinik uygulamada (pratikte) bir KY kalp yetersizliği popülasyonunu temsil etmesi zorunlu değildir.

Ek olarak, Trentin-HCL ile gelecekteki çalışmaların, KY hastaneye yatışları ve ölüm gibi son noktaları değerlendirmesi, bu tedavinin mevcut yerleşik KY tedavilerine göre nerede

duracağını anlamaya yardımcı olacaktır. Bunun için daha uzun takip gereklidir , araştırmacılar nihayetinde 300 mg dozu tercih edecek gibi görünse de, sol ventrikül volum indekslerinin tedavinin 50 mg dozu ile en olumlu şekilde değişmesi ilginçtir.

TRACER-HF: Effects of Trientine-HCL in Patients With HFrEF

May 23, 2023

ACC News Story

TRACER-HF: Trientine-HCL'nin HFrEF'li Hastalarda Etkileri

ESC'nin Prag'da düzenlenen Kalp Yetersizliği (ESC-HFA) 2023 toplantısında 20 Mayıs'ta sunulan TRACER-HF çalışmasının bulgularına göre: Trientin-HCL'nin olağan tedaviye eklenmesi, ejeksiyon fraksiyonu (KYDEF) düşmüş kalp yetersizliği hastalarına iyi tolere edildi. Bulguları sunan (FACC'den Dr. James L. Januzzi Jr.)'a göre: 300 mg'lık oral bakır şelatör dozunun dört ve sekiz haftada NT-proBNP'yi önemli ölçüde azalttığına dikkat edilmelidir.

Çalışma, Kuzey Amerika ve Çin'deki 27 bölgeden 190 katılımcıyı kaydetti ve onları günde iki kez 300 mg, 150 mg veya 50 mg dozlarında plasebo veya trientin-HCL alan dört gruba randomize edildi. Her grubun ortalama yaşı 57.3 olup; yaklaşık %20'si kadın ve %90'ı Asyalı olan yaklaşık 50 katılımcı vardı.

Aralık 2019'da başlatılan çalışma, COVID pandemisi nedeniyle Nisan 2020'den Ocak 2021'e kadar askıya alındı ve 2021'de Çin'de kayda odaklanmak için bir geçiş yapıldı.

Primer çalışma son noktası, başlangıçtan 12 haftaya kadar NT-proBNP'deki orantılı değişiklik üzerinde plaseboya karşı trientin-HCL'nin etkisiydi.

- Tekrarlanan ölçümler için karma etki modelinde, 300 mg çalışma kolunda dört ve sekiz haftada NT-proBNP'de anlamlı bir düşüş kaydedildi.
- Diğer önemli sekonder son noktalarda, araştırmacılar, özellikle 300 mg doz kohortu arasında, sol ventrikül (SV)'nin ters remodelingi, altı dakikalık yürüme mesafesi ve KCCQ'da plaseboya kıyasla trientin-HCL için olumlu eğilimler gördüler.
- Ek olarak, bakır ve demir konsantrasyonları, tedavi kollarında önemli ölçüde farklı değildi ve kan basıncı ve kalp hızı, trientin-HCL ilavesinden önemli ölçüde etkilenmedi.

Çalışma sunucusuna göre, tedavi yanıtı ile başlangıç SVEF $\leq$ %30 arasındaki post hoc etkileşim ikna edicidir, ancak oluşturulan hipotez ve yakında SVEF $\leq$ %30 olan bireylerde sekonder sonlanım noktalarına ilişkin gelecek verileri not etti. KY'de Trientin-HCL ile ilgili haklı olarak daha fazla çalışılması gerektiğini ekledi.