

TACT2 trial

Diyabetli Hastalarda Post-Mİ Şelasyon Tedavisi Fayda Sağlamıyor

TACT2 çalışmasında, kandaki potansiyel toksik kurşun düzeylerini ortadan kaldırmaya yönelik şelasyon tedavisi, MI sonrası diyabetli hastalarda kardiyovasküler olaylarda bir azalma ile ilişkili değildi.

Çalışma, MI sonrası hastalarda edetat disodyum şelasyon tedavisi (EDTA) ile kardiyovasküler olaylarda azalma olduğunu ve özellikle diyabet hastalarında belirgin bir etki gösterdiğini gösteren önceki bir çalışma olan TACT çalışmasının sonuçlarını doğrulamak için yapıldı.

- TACT2 çalışmasının baş araştırmacısı şunu önerdi: TACT ve TACT2 çalışmalarından elde edilen farklı sonuçların, yeni araştırmaya katılan hastaların kanındaki kurşun seviyelerinin düşük olmasından kaynaklanabileceği ve bu durumun, halk sağlığı girişimlerindeki düzelmenin bir yansıması olduğu ortaya çıktı. Örneğin, kurşunlu benzinin ortadan kaldırılması son birkaç on yılda çoğu gelişmiş ülkede kurşun maruziyetini başarılı bir şekilde azaltmıştır.
- İlk TACT çalışmasının devam ettiği 2003-2010 yılları arasında ABD'de kandaki kurşun seviyelerinin ortalama 17 mcg/L olduğuna dikkat çekildi. Halk sağlığı müdahaleleri nedeniyle, 2015-2020 yılları arasında (TACT2'nin yürütüldüğü dönemde) kandaki kurşun seviyeleri ortalama 10 mcg/L oldu; bu da %41'lik bir düşüştü. Ve TACT2 popülasyonunda kandaki kurşun seviyeleri başlangıçta 9 mcg/L ile daha da düşüktü.

Dolayısıyla araştırmacıların hipotezi, ABD/Kanada kan düzeylerinin 2003'ten bu yana zaten belirgin biçimde düştüğü ve dolayısı ile kandaki kurşun düzeylerini daha da düşürmenin potansiyel tedavi edici etkisini azalttığı yönündedir.

- *Çalışma bulguları ile varılan sonuç:* TACT2, ABD veya Kanada'da stabil MI sonrası diyabet hastalarında riskin azaltılması için EDTA şelasyonunun kullanımını desteklememektedir.

Yukarıdaki hipotezin daha güçlü desteklenmesi için çalışma tekrar yapılmak zorunda kalınsaydı, kurşun seviyesi daha yüksek olan hastalar hedef alınabilir . Dünya çapındaki kurşun seviyelerine bakıldığında, gelişmiş dünyada kurşun seviyelerinin 10 mcg/L civarında olduğunu, ancak gelişmekte olan dünyada kurşun seviyelerinin genellikle 60 mcg/L'nin üzerinde olduğunu görülmüyor.

TACT2 çalışmasını Atlanta'daki 23024 Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin Yıllık Bilimsel Oturumunda sunuldu.

- ACC TACT2 sunumda sunucu: Kurşun ve Kadmiyumun her yerde bulunan çevresel kirleticiler olduğunu ve ateroskleroz için bilinen risk faktörleri olduğunu açıkladı. EDTA güçlü bir kurşun ve kadmiyum şelatörüdür ve bunların idrarla eliminasyonunu artırır.

- 2003-2012 yılları arasında gerçekleştirilen önceki TACT çalışması, daha önce MI geçirmiş 1702 hastayı plasebo veya EDTA infüzyonlarına randomize etmiş, ve eşlik eden **diyabeti olan hastalarda belirgin bir etki büyüklüğü** (HR= 0.59, P =.0002) **ile EDTA grubunda kardiyovasküler olayların azaldığını** (hazard ratio [HR]= 0.82, P =.035) bulmuşlardır.
- TACT2'nin amacı, MI sonrası diyabet hastalarında TACT sonuçlarını kopyalamaya çalışmak ve tekrarlanan EDTA infüzyonlarının kandaki kurşun ve idrar kadmiyum üzerindeki etkisini ölçmektir. Araştırmada, EDTA ve yüksek doz oral multivitamin ve minerallerin her ikisinin de karşılık gelen plasebolarla karşılaştırıldığı faktöriyel bir tasarım kullanıldı. Mevcut sunum çalışmanın yalnızca EDTA kısmına odaklanmaktadır.
- Çalışmada MI sonrası diyabetli 1000 hastayı 40 haftalık EDTA veya plasebo infüzyonuna randomize etti. Minimum takip süresi 2,5 yıl ve ortalama takip süresi 48 aydı.
- Sonuçlar, EDTA şelasyonunun kandaki kurşun düzeylerinde %60'lık bir azalma sağladığını ve herhangi bir güvenlik sorunu görülmediğini gösterdi.
- Ancak EDTA infüzyonları primer bir veya sekonder son noktalarda veya tüm nedenlere bağlı ölümlerde anlamlı bir klinik fayda sağlamadı.
- Primer sonlanım noktası : ilk MI, inme, kararsız angina nedeniyle hastaneye yatış, koroner revaskülarizasyon veya herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen sürenin kümülatif insidansı); EDTA ile 0,93 (%95 GA, 0,76 - 1,16) hazard ratio (HR) gösterdi(P değeri 0.53). Çeşitli alt gruplarda da sonuçlarda farklılık yoktu.

Çalışmanın sunucusu: TACT2 popülasyonundaki daha düşük kurşun düzeylerine ek olarak, ikinci çalışmadaki hastaların, ilk TACT çalışmasındakilere göre daha ileri düzeyde diyabete sahip olduklarını ve buna bağlı sağlık sorunlarının daha ciddi olduğunu, bu durumun da çalışmanın klinik sonuçları anlamlı bir şekilde etkileme yeteneğini azalttığını belirtti. Bununla birlikte, çalışmanın genel kurşun azaltımına ilişkin bulgularının, kurşuna maruz kalmanın daha yaygın olduğu dünyanın büyük bölümünde sağlık müdahalelerini bilgilendirmek açısından hala geçerli olabileceğini öne sürdü.

Tedavi yöntemi düşük kurşun seviyeleriyle başlayan hastalarda bile kurşunu azaltmada etkili ve güvenliydi. Kuzey Amerika ve Batı Avrupa dışındaki çoğu ülkede kurşun ciddi bir kardiyovasküler ve nörolojik sorun olmaya devam etmektedir.

Effect of Disodium EDTA Chelation Regimen on Cardiovascular Events in Patients With Previous Myocardial Infarction

The TACT Randomized Trial

Gervasio A. Lamas, MD; Christine Goertz, DC, PhD; Robin Boineau, MD, MA; et alDaniel B. Mark, MD, MPH; Theodore Rozema, MD; Richard L. Nahin, PhD, MPH; Lauren Lindblad, MS; Eldrin F. Lewis, MD, MPH; Jeanne Drisko, MD; Kerry L. Lee, PhD; for the TACT Investigators

Author Affiliations Article Information

JAMA. 2013;309(12):1241-1250. doi:10.1001/jama.2013.2107

Özet

Önemi- Disodyum EDTA ile şelasyon tedavisi, etkinliği kanıtlanmadan ateroskleroza tedavi etmek için 50 yılı aşkın süredir kullanılmaktadır.

Amaç- EDTA bazlı bir şelasyon rejiminin kardiyovasküler olayları azaltıp azaltmadığını belirlemek.

Tasarım ve Katılımcılar- En az 6 hafta önce miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş ve serum kreatinin düzeyleri 2,0 mg/dL veya daha düşük olan, 50 yaş ve üzeri 1708 hastanın katıldığı çift kör, plasebo kontrollü, 2 x 2 faktöriyel randomize çalışma. Katılımcılar 134 ABD ve Kanada tesisinden toplandı. Kayıt Eylül 2003'te başladı ve takip Ekim 2011'e kadar (ortalama 55 ay) sürdü. İki yüz seksen dokuz hasta (toplamın %17'si; EDTA grubunda n=115 ve plasebo grubunda n=174) deneme sırasında onayını geri çekti.

Girişimler- Hastalar 40 infüzyonluk 500 mL şelasyon solüsyonu (3 g disodyum EDTA, 7 g askorbat, B vitaminleri, elektrolitler, prokain ve heparin) (n=839) ve plasebo (n=869) almaya ve oral vitamin-mineral rejimi ve oral plasebo almaya rastgele atandı.

İnfüzyonlar 30 hafta boyunca haftalık olarak uygulandı, ardından 2 ila 8 hafta arayla 10 infüzyon uygulandı. Olumsuz olaylar nedeniyle. İnfüzyonların yüzde on beşi durduruldu (şelasyon grubunda n=38 [%16] ve plasebo grubunda n=41 [%15])

Esas Sonuç Ölçütleri- Önceden belirlenmiş primer son nokta, toplam mortalite, tekrarlayan MI, inme, koroner revaskülarizasyon veya anjina nedeniyle hastaneye kaldırılmanın bir bileşimiydi.

Bu rapor, EDTA şelasyonu ile plasebonun tedavi amaçlı karşılaştırmasını açıklamaktadır. Çoklu ara analizleri hesaba katmak için son analizde gereken anlamlılık eşiği P = 0,036 idi.

Bulgular- Nitelikli önceki MI'lar, kayıttan ortalama 4,6 yıl önce gerçekleşti. Ortalama yaş 65 olup, bunların %18'i kadın, %9'u beyaz olmayan ve %31'i diyabet hastasıydı.

- Primer son nokta şelasyon grubunun 222'sinde (%26) ve plasebo grubunun 261'inde (%30) meydana geldi (tehlike oranı [HR]= 0,82 [%95 GA, 0,69-0,99]; P = 0,035).
- Toplam mortalite üzerinde hiçbir etki yoktu (şelasyon: 87 ölüm [%10]; plasebo, 93 ölüm [%11]; HR, 0,93 [%95 GA, 0,70-1,25]; P = 0,64), ancak çalışma bu karşılaştırma için güçlendirilmedi.
- EDTA şelasyonunun primer son noktanın ölüm dışındaki bileşenleri üzerindeki etkisi, genel etkisi ile benzer büyüklüktedir (MI: şelasyon, %6; plasebo, %8; HR, 0,77 [%95 GA, 0,54-1,11]; inme: şelasyon, %1,2; plasebo, %1,5; HR, 0,77 [%95 GA, 0,34-1,76] koroner revaskülarizasyon: şelasyon, %18; HR, 0,81 [%95 GA, 0,64-1,02]; şelasyon, %1,6; plasebo, %2,1; -1,47)). Hastanın tedaviyi bırakması ve tedaviye uyumunun etkisini inceleyen duyarlılık analizleri sonuçları değiştirmedir.

Sonuçlar ve Uygunluk- MI öyküsü olan stabil hastalarda disodyum EDTA'lı intravenöz şelasyon rejiminin kullanımı, plaseboyla karşılaştırıldığında; **birçoğu revaskülarizasyon prosedürleri olan olumsuz kardiyovasküler sonuç riskini orta derecede azalttı.**

Bu sonuçlar daha ileri araştırmalara rehberlik edecek kanıtlar sağlar ancak MI geçiren hastaların tedavisinde şelasyon tedavisinin rutin kullanımını desteklemek için yeterli değildir.

