

2024 AHA kongresi Yenilikleri

(Carolyn Brown. Common Heart Failure Drugs Ease Heart Damage During Chemo. Kasım 19, 2024- www.Medscape.com/Cardiology)

Yaygın kullanılan Kalp Yetmezliği İlaçları Kemoterapi Sırasında Kalp Hasarını Hafifletiyor

(*SARAH trial*)

Kemoterapide Erken başlanan Sakubitril/Valsartan kombinasyonu (ARNİ), kalp hasarına bağlı 24 haftada Kardiyotoksisiteyi anlamlı azaltmıştır.

Kalp yetmezliği için yaygın kullanılan bir ilaç kombinasyonu Sakubitril-Valsartan'ın ilk randomize kontrollü çalışmasında, Antrasiklin ilaçları alan hastalarda kemoterapi sonrası kardiyomiyopati riskini %77 oranında azaltıyor.

- *SARAH* adlı küçük, çift kör, plasebo kontrollü çalışma, Brezilya'da 114 hastayı kapsıyordu ve 6 ay boyunca yürütüldü. Çalışma, kardiyomiyopatiye yol açabilen hücrel hasara dair kanıtları olan ve bu nedenle yüksek risk altında olan kemoterapi gören hastaları hedef aldı.

Arka plan- Doksorubisin, Daunorubisin, Epirubisin ve İdarubisin gibi Antrasiklin ilaçları lösemiler, lenfomalar ve meme, mide, rahim, yumurtalık, mesane ve akciğer kanserleri dahil olmak üzere birçok kanser türünü tedavi etmek için kullanılır. Kalp üzerinde toksik etkileri olduğu bilinmektedir.

İlaçla (Sakubitril/Valsartan) kardiyotoksisitede anlamlı bir azalma oldu.

Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) Chicago'da düzenlediği 2024 Bilimsel Oturumları'nda bildirildiğine göre, herhangi bir ciddi yan etki veya tedaviyi bırakma oranında artış görülmeden iyi bir güvenlik profili gösterdi.

- Çalışma katılımcıları, kemoterapi dozlarından sonra hücrel hasara dair kanıtlara sahip oldukları için seçildi. Bu, yüksek hassasiyetli troponin I'nin 99. persentilin üzerine çıkması olarak tanımlanıyor.
- Kemoterapi ile birlikte sakubitril-valsartan alan çalışma katılımcıları için, kemoterapi uygulamasının sonunda kardiyotoksisite oranı sadece %7,1 idi. Buna karşılık, antrasiklin kemoterapisi ve plasebo alan hastalarda kardiyotoksisite oranı kemoterapi süresince artarak 6 ay sonra %25'e ulaştı.

- Kardiyotoksisite, fonksiyon kaybı ve klinik kardiyak olaylarla ilişkili olan “**global longitudinal gerginlik**’te” (*global longitudinal strain*) %15 veya daha fazla azalma olarak tanımlandı.

Sacubitril-Valsartan Nasıl Çalışır?

2015 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan sakubitril-valsartan kombinasyonu, bir anjiyotensin reseptörü (valsartan) ve bir neprilisin inhibitörü (sakubitril) içerir. İki ilaç, kalp yetmezliğiyle başa çıkmak için vücudumuz tarafından oluşturulan "iki nöral-hormonal mekanizma" üzerinde etki eder. Valsartan, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemindeki bir reseptör kaskadını bloke ederken, Sakubitril natriüretik peptid sistemine faydalıdır. Bu iki ilaç birlikte verilir çünkü valsartan sakubitrilin olumsuz etkilerini bloke eder. İlaçların kalp yetmezliği üzerindeki etkinliğine dair beş randomize kontrollü çalışmalar 2014'ten 2021'e kadar bildirildi.

Olgu raporları, vaka serileri ve iki pilot çalışma, sakubitril-valsartanın kemoterapi sırasında kardiyoprotektif etkilerini değerlendirdi, ancak pilot çalışmalar küçüktü ve ilaçları plasebo veya diğer ilaçlarla karşılaştırmadı. *SARAH*, ilaç kombinasyonunun ilk randomize kontrollü çalışması olarak, kemoterapi sırasında kullanımına doğru önemli bir adımdır. *SARAH* sonuçları ümit verici olsa da, daha uzun vadeli takip ve kalp yetmezliği, kardiyovasküler ve her nedene bağlı ölüm gibi sonuçları kaydeden çalışmalar da dahil olmak üzere daha fazla araştırmaya; ihtiyaç vardır. İlaçların maliyeti ve bulunabilirliği de ilaç kullanımını kısıtlayan sorunlardır.

Daha uzun bir takibin gerekli olduğu kabul edilse de, kemoterapi sırasında sakubitril-valsartanın Valsartanla tek başına karşılaştırılması önerisine katılmayabilir.

Sakubitril-valsartanı tek başına Valsartanla karşılaştıran önceki hayvan çalışmaları, ***valsartanın tek başına kardiyotoksisiteyi önlemede yetersiz olduğunu*** gösterdi, bu yüzden bunları karşılaştırma planlanmıyor.

NEWS- Conference News AHA 2024 (Caitlin E. Cox. ARNI Lessens Anthracycline Cardiotoxicity in High-Risk Patients: (SARAH trial))

ARNI Yüksek Riskli Hastalarda Antrasiklin Kardiyotoksisitesini Azaltır

RKÇ'den elde edilen olumlu erken veriler, 24 hafta boyunca verilen Sakubitril/Valsartan'ın kanser hastalarında kalp hasarı belirtilerini azalttığını göstermektedir.

Randomize, plasebo kontrollü *SARAH* çalışmasından elde edilen sonuçlara göre, sakubitril/valsartan (Entresto; Novartis) kullanımı, kanserli yüksek riskli hastalarda antrasiklin kemoterapisinin oluşturduğu kardiyotoksisiteye karşı koruma sağlayabilir.

Bu, ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından çeşitli kalp yetmezliği türleri için onaylanan anjiyotensin reseptör-neprilisin inhibitörünün (ARNI) bu ortamda **koruyucu bir strateji olarak** potansiyeli olduğunu gösteren ilk çalışmadır.

Yukarıda da ilgili Çalışma Yorumları özetlenen Amerikan Kalp Derneği (AHA) 2024 Bilimsel Oturumları'nda bugün son dakika verilerini sunarken, birçok kötü huylu tümörü tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan Antrasiklinlerin doz bağımlı kardiyotoksisite açısından **%10** ila **%65** arasında önemli bir risk taşıdığı uzun zamandır biliniyor. ,Kardiyoprotektif stratejiler üzerine yapılan önceki çalışmalar, özellikle protokoller daha düşük dozlarda antrasiklin kullandığında karışık sonuçlar gösterdi. SARAH'da antrasiklin dozları da düşüktü, ancak bu sefer araştırmacılar **kemoterapi kaynaklı miyokardiyal hasar kanıtı olan yüksek riskli hastaları hedef aldı**. ARNI'yi kalp yetmezliğinde "temel tedavi" rolü nedeniyle test etmeyi seçtiler, diye ekledi ve hayvan modellerinden elde edilen umut verici veriler, kardiyoprotektif bir strateji olarak potansiyelini destekliyor.

Tartışmacılar, "Kardiyo-onkolojinin son birkaç on yıldır üzerinde çalıştığı temel soru şudur: antrasiklin kardiyotoksisitesinin doza bağlı riskini nasıl önlenir? Araştırmacılar, PROACT, Cardiac CARE, STOP CA ve PREVENT gibi çalışmalarda Nörohormonal tetaviler, Dekrazoksan ve Statinler dahil olmak üzere çok sayıda seçeneği araştırdılar

Sakubitril/valsartanın güvenli olduğu, tolere edildiği ve ön etkinlik gösterdiği kabul edildi ve SARAH çalışmasının tasarımının "çok titiz" olduğu belirtildi.

- **Hastalar ve Metodlar-** Çift kör çalışma için Bonatto ve meslektaşları, Brezilya, Curitiba'daki Erasto Gaertner Hastanesi'nde antrasiklin kemoterapisi gören kanserli 114 yetişkini (ortalama yaş 52; %90 kadın; %92 beyaz) kaydetti. Hepsi, kemoterapi seansından sonra yüksek hassasiyetli troponin I'de 99. persentilin üzerinde bir artış olması nedeniyle yüksek riskli olarak kabul edildi. Yaklaşık %81'i meme kanseri, geri kalanı ise lenfoma, sarkom veya lösemi nedeniyle tedavi görüyordu.
 - SARAH'ın katılımcıları 24 hafta boyunca günde iki kez sakubitril/valsartan veya plaseboya randomize edildi. Tedavi kolu 24/26 mg'lık bir dozla başladı ve daha sonra hastalar günde iki kez 97/103 mg'lık bir doza veya yan etki olmaksızın tolere edilen en yüksek doza ulaşana kadar her 2 haftada bir titre edildi. Eşlik eden hastalıklar iki grup arasında eşit olarak dağıldı ve en yaygın olanı hipertansiyondu (%32).

24. Haftada Daha Az Global Boylamsal Gerilim (Less Global Longitudinal Strain)

Bulgular- 24 hafta sonra kardiyotoksisite insidansı: *Sol Ventrikülün Global Uzunlamasına Gerginliğinde* [GLS] $\geq$ %15 azalma, çalışmanın primer son noktası, ARNI ile plaseboya kıyasla %77 daha düşüktü (%7,1'e karşı %25; P = 0,015), **tedavi için gereken sayı (NNT[Number Need of Therapy]) ise 5,59'du**.

- **Gruplar arası fark, antrasiklin kümülatif dozundan, HER2 pozitifliğinden, hipertansiyon varlığından ve yaştan bağımsızdı.**
- GLS Çalışma süresince tedavi grubunda ortalama %2,55 oranında düzlerirken iyileşirken, plasebo grubunda %6,65 oranında kötüleşti (P < 0,001).

- Kontrollerle karşılaştırıldığında, sakubitril/valsartan grubundaki hastaların **kardiyak manyetik rezonans** görüntülemesinde SVEF < %50 (3,7% - %17,0; P = 0,029) ve GLS < %18 (25,0% - %48,2; P = 0,018) olma olasılığı daha düşüktü. **Ekokardiyografi** benzer bir eğilim gösterdi. Klinik olaylar nadirdi ve her iki grupta da benzer oranlarda meydana geldi.
- ARNI hastalarının kontrollerle karşılaştırıldığında **hipotansiyon** yaşama olasılığı daha yüksekti (%14'e karşı %1,8; P = 0,032) ve **daha yüksek ortalama potasyum** seviyelerine sahiptiler (4,31'e karşı 4,16 mmol/L; P = 0,047). **Tedaviyi bırakma oranları; kreatinin, kan basıncı, troponin ve NT-proBNP seviyeleri; ve kalp hızı çalışma koluna göre farklılık göstermedi.**

Sonraki Yaygın Pratik Kullanıma Adımlar Açısından: bu bulgular daha geniş popülasyonlarda doğrulanması gerekiyor, ancak ARNI'lerle kardiyoproteksiyon çalışmalarını motive eden önemli hipotezler üretiliyor. Dahası, **daha yüksek riskli popülasyonları belirlemenin önemini vurguluyor.** İleride, SARAH'da görülen "bu yanıtın sürdürülebilirliğini" ve uzun vadeli klinik sonuçlar üzerindeki etkisini tanımlanması gerekiyor, ve klinik uygulamadan önce doğrulama gereklidir. Meme kanseri hastalarında sakubitril/valsartan için 18 aylık takip sağlayacak olan PRADA II çalışmasından elde edilen veriler merakla bekleniyor

AHA medya brifinginde: SARAH bulguları üzerine, sakubitril/valsartanın kalp yetmezliğindeki ikili mekanizmalarına değinildi. Sakubitrilin arkasındaki genel fikir, **Natriüretik Peptid sistemine faydalı** olduğudur, ancak **Sakubitrilin Neprilisini bloke etmesinden kaynaklanan olumsuz etkileri azaltmak için onu Valsartanla birlikte veilrmesi gerekir. Bu şu soruyu akla getiriyor:** Valsartan neden bu hedefe yönelik tek başına kullanılamaz (?). Kardiyoproteksiyon için tek ilaç stratejisinin başarılı olma olasılığı düşüktür, çünkü hayvan çalışmaları valsartanın kardiyoproteksiyon açısından sakubitril/valsartandan daha düşük olduğunu göstermiştir. Bir sonraki adım, bu farkın [sakubitril/valsartan ve plasebo arasındaki] hala artıp artmadığını veya zamanla azalıp azalmadığını gözlemleyebileceğimiz daha uzun takipli başka bir deneme yapmaktır.