

Effects of sacubitril-valsartan on prevention of cardiotoxicity in high-risk patients undergoing anthracycline chemotherapy: the SARAH trial

Dr. Zübeyde Bayram

Effects of sacubitril-valsartan on prevention of cardiotoxicity in high-risk patients undergoing anthracycline chemotherapy: the SARAH trial

Presented by Dr. Marcelly Gimenes Bonatto at the American Heart Association Scientific Sessions, Chicago, IL, USA, November 18, 2024.

Geçtiğimiz günlerde 16-18 Kasım tarihleri arasında AHA 2024 kongresi gerçekleştirildi. Kalp yetersizliği ile ilgili önemli çalışmaların sonuçları açıklandı. Bunlardan bir tanesi SARAH çalışması idi. Araştırmacılar antrasiklin tedavisi alan hastalarda sakubitril/valsartanın kardiyak koruyuculuğunu araştırdılar ve bu randomize kontrollü çalışmanın erken verilerini kongrede açıkladılar. Bu erken veriler, 24 hafta boyunca verilen sakubitril/valsartan kanser hastalarında kalp hasarı belirtilerini azalttığını gösterdi.

Bu çalışmanın amacı anjiyotensin reseptör-neprilysin inhibitörü (ARNI) sakubitril/valsartanın antrasikline bağlı kardiyotoksiteyi önlemedeki etkinliğini değerlendirmektir.

Tek merkezli, randomize ve çift kör bir çalışmaya toplam 114 hasta dahil edilmiştir. Hastalar her antrasiklin dozundan sonra ve son dozdan 30 gün sonra elde edilen yüksek hassasiyetli troponinler (hsTl) ile taranmıştır. Yüksek riskli hastalar 99. persentilin üzerindeki troponin seviyesine göre belirlenmiştir ve 1:1 randomize edilmiştir. Elli yedi hasta sakubitril/valsartan grubunda ve 57 hasta plasebo grubunda bulunmaktadır. Tedavi kolunda sakubitril/valsartan günde iki kez 24/26 mg'lık bir dozla başlamış, daha sonra günde iki kez 97/103 mg'lık bir doza ya da yan etkiler olmadan tolere edilebilen en yüksek doza ulaşana kadar her 2 haftada bir titre edilmiştir. Hastaların takip süreleri 24 hafta olarak planlanmıştır.

Dahil edilme kriterleri arasında >18 yaş olmak, malinite nedeni ile antrasiklin temelli kemoterapi almış olmak, hs-troponin I'nın %99 persentilin üzerine çıkmış olmak bulunmaktadır. Dışlama kriterleri arasında ise hastaların daha önceden kemoterapi veya radyoterapi almış olması, koroner hastalığı veya en az orta derece kapak hastalığı öyküsü olması ve hesaplanan glomeruler filtrasyon hızının <30 mL/min/1.73 m2 olması bulunmaktadır. Primer sonlanım, 24.haftanın sonunda GLS'de $\geq$ %15 azalma; sekonder sonlanım, 24. haftanın sonunda GLS ve LVEF'deki ortalama değişim; keşifsel klinik sonlanımlar ise, semptomatik kalp yetersizliği, kalp yetersizliği nedeniyle hastane yatışı ve tüm nedenli ölüm olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın sonucunda; hastaların %90'ı kadın, ortalama yaşı 52 olarak bulunmuştur. Meme kanseri %81 oranında, ortalama doksorubisin eşdeğeri kümülatif antrasiklin dozu 244 mg/m2, medyan başlangıç sol ventrikül (LV) global longitudinal strain (GLS) -20.1%, ortalama başlangıç LV ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) 64%, hipertansiyon %32 olarak gözlenmiştir. Komorbiditeler gruplar arasında benzer olarak bulunmuştur. Primer sonlanım (24. haftanın sonunda GLS'de $\geq$ %15 azalma) sakubitril/valsartan grubunda %7.1, plasebo grubunda %25 (HR: 0.23, %95 CI: 0.07-0.75, p=0.015) olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark kümülatif antrasiklin dozu, HER2 pozitifliği, hipertansiyon varlığı ve yaştan bağımsız olarak bulunmuştur. Ortalama olarak, çalışma boyunca GLS tedavi grubunda %2,55 oranında iyileşirken plasebo grubunda %6,65 oranında kötüleşmiştir (p < 0,001).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, sakubitril/valsartan grubundaki hastaların kardiyak manyetik rezonansta LVEF <%50 (%3,7'ye karşı %17,0; p = 0,029) ve GLS <%18 (%25,0'a karşı %48,2; p = 0,018) olma olasılığı da daha düşük bulunmuştur. Ekokardiyografi de benzer bir eğilim göstermiştir. Klinik olaylar nadir olarak gözlenmiştir ve her iki grupta da benzer oranlarda meydana gelmiştir.

ARNI hastalarının kontrol grubuna kıyasla hipotansiyon yaşama olasılığı (%14'e karşı %1,8; p = 0,032) ve ortalama potasyum düzeyleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir (4,31'e karşı 4,16 mmol/L; p = 0,047). Tedaviyi bırakma oranları; kreatinin, kan basıncı, troponin ve NT-proBNP düzeyleri ve kalp hızı çalışma koluna göre farklılık göstermemiştir.

Bu çalışma, anjiyotensin reseptör-neprilysin inhibitörünün (ARNI) bu ortamda koruyucu bir strateji olma potansiyeline sahip olduğunu gösteren ilk çalışma özelliğine sahip olması nedeni ile literatüre önemli bir katkıda bulunmaktadır. Birçok maliniteyi tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan antrasiklinlerin uzun zamandır %10 ila %65 arasında değişen doza bağlı önemli bir kardiyotoksikite riski taşıdığı bilinmektedir. Kardiyoprotektif stratejiler üzerine yapılan önceki çalışmalarda, özellikle protokollerde daha düşük dozlarda antrasiklin kullanıldığından ve çalışmalara dahil edilme kriterlerinde myokart hasarı şartı olmadığından dolayı çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. SARAH'ta da antrasiklin dozları düşük olarak gözükmemektedir ancak bu çalışmaya myokart hasarının hs-trponin I ile gösterilmiş olduğu yüksek riskli hastalar alınmıştır. Yine de bu bulguların daha geniş popülasyonlarda ve daha uzun takipli çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir. Bu çalışmada kardiyak açıdan 'yüksek riskli hastalar' troponinin pozitif olması olarak kabul edilmiş. Ancak diğer kardiyak açıdan yüksek riskli hastalar tam olarak belirlenmemiştir. Diğer yüksek riskli hastalarda (koroner arter hastalığı, kapak hastalığı, vs.) hastalardaki koruyuculuğu hala net değildir. Bunun için başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada kardiyoprotektif özellik daha çok

sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine olduğu gösterilmiştir ve klinik sonlanımlarda fark bulunamamıştır. Bunun da nedeni hasta sayısının ve klinik sonlanımların az olması ile açıklanabilir. Kalp yetersizliği, hastaneye yatış ve ölüm gibi önemli klinik sonlanımlara olan etkisini hasta sayısının daha yüksek olduğu çalışmalarda araştırılması gereklidir. Sonuç olarak randomize, plesebo kontrollü SARAH çalışmasının sonuçlarına göre, sakubitril/valsartan, yüksek riskli kanser hastalarında (tedavi sırasında troponini yükselen) antrasiklin kemoterapisinin yol açtığı kardiyotoksisiteye karşı korumaya yardımcı olabilir. Bu çalışma ile araştırmacılar ARNI'lerle kardiyoproteksiyon çalışmalarını motive eden önemli hipotezler oluşturmuşlardır.