.

Klinik Çalışmalarda Monoterapi Olarak Kullanılan Antikanser İlaçlara Maruz Kalma ile ilişkili Atriyal Fibrilasyon İnsidansı

Dr. Emre Karakuş

Atrial Fibrillation Incidence Associated with Exposure to Anticancer Drugs Used as Monotherapy in Clinical Trials

Klinik Çalışmalarda Monoterapi Olarak Kullanılan Antikanser İlaçlara Maruz Kalma ile ilişkili Atriyal Fibrilasyon İnsidansı

(Alexandre J et al. JACC CardioOncol. 2023 Mar 28;5(2):216-226. DOI: 10.1016/j.jaccao.2022.11.019**)**

Dr. Emre Karakuş
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı

Aktif kanseri olan olgularda kanser tanısından sonraki ilk 90 gün boyunca ve kanser hastalarının takip sürecinde, kanser olmayan olgulara göre atriyal fibrilasyon (AF) görülme olasılığı daha yüksektir. Antikanser ilaçlarına bağlı olarak kanser hastalarında AF insidansının arttığı düşünülmektedir. Kardiyovasküler advers olayları (KVAO) raporlayan onkoloji çalışmalarında, AF tüm KVAO içerisinde %4-8 oranında bildirilmektedir. Ancak daha önemlisi, çoğu onkoloji çalışması AF'yi yalnızca acil tıbbi müdahale gerektiren ciddi vakalarda tanımlamakta ve rapor etmektedir. AF hastalarının çoğu zaman AF ile ilişkili semptom yaşamaması ve AF ataklarının genellikle kısa süreli olması, onkoloji çalışmalarında AF insidansının önemli ölçüde düşük tahmin edilmesine yol açmaktadır. Kanser hastalarında AF, kardiyo-onkoloji yönetiminde önemli bir sorun haline gelmektedir ve hem kanser sıklığının artması hem de kanserden sağ kalan kişilerin artması göz önüne alındığında, yakın gelecekte AF insidansının artması beklenmektedir.

Yakın zamanda Dünya Sağlık Örgütü farmakovijilans veritabanı VigiBase'de, 19 tane antikanser ilacın (abiraterone, aldesleukin, azasitidin, bortezomib, sisplatin, klofarabin, dakarbazin, daunorubisin, dosetaksel, ibrutinib, idarubisin, ipilimumab, lenalidomid, midostaurin, nilotinib, obinutuzumab, pomalidomid, ponatinib, ve rituksimab) AF gelişimi ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır, ancak bu tedavilerle ilişkili AF insidansı bilinmemektedir. Bu çalışma, kanser klinik çalışmalarının meta-analizine dayanarak, klinik çalışmalarda monoterapi olarak kullanılan bu 19 antikanser ilaçtan birine maruz kalma ile ilişkili bildirilen yıllık AF insidans oranını ortaya koymayı amaçlamıştır.

Araştırmacılar monoterapi olarak kullanılan 19 farklı antikanser ilacı inceleyen faz 2 ve 3 kanser çalışmalarını sistematik olarak ClinicalTrials.gov'dan araştırmıştır. Sonrasında meta-analiz için uygun faz 2-3 klinik çalışmalar arasında plasebo kolu olan çalışmalar ve plasebo kollarında bildirilen AF hastaları belirlenmiştir. Taranan 2,562 çalışmadan 191'i analize dahil edilmiştir. Belirlenen 19 antikanser ilaçtan 3'ünde monoterapi kullanımı ile ilgili sonuçların eksikliği (daunorubicin, idarubicin, cisplatin) birinde ise hiç AF bildirilmediği için (obinutuzumab) nihai analize 15 ilaç dahil edilmiştir. Dahil edilen çalışmalarda hematolojik maligniteler solid malignitelere kıyasla daha fazla temsil edilmiştir. Ortalama takip süresi 2,7-138 ay arasında değişmektedir. Dahil edilen çalışmalarda AF'yi tespit etmeye özgü bir strateji uygulanmamış olup AF tespiti sistematik değildir. Yalnızca AF ile ilişkili semptom gelişmesi durumunda 12 derivasyonlu EKG kullanılarak AF olup olmadığı belirlenmiştir. 26.604 hastanın 485'inde AF vakası bildirilmiştir. İlgili 15 antikanser ilacın AF yıllık insidans oranları, 100 kişi başına 0,26-4,92 arasında değişmektedir. Hematolojik malignitelerde ve özellikle akut lösemide kullanılan antikanser ilaçlarla ilişkili olarak AF oranları daha yüksek saptanmıştır.

Bu çalışma, klinik çalışmalarda monoterapi olarak kullanılan antikanser ilaçlarla ilişkilendirilen AF'nin yıllık insidans oranını belgeleyen ilk büyük ölçekli analizdir. Plasebo kolunda 100 kişi-yılda AF insidansı 0,25 iken, bu oran ibrutinib monoterapisinde 4,92 (95% CI: 2.91-8.31), klofarabin kullanımı ile 2,38 (95% CI: 0.66-8.55) ve ponatinib ile 2,35 (95% CI: 1.78-3.12) olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları aslında raporlanan KVAO oranlarının, gerçek yaşamda gözlemlenenlerden belirgin şekilde daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular kanser çalışmalarında, kardiyotoksisitenin küresel ve sistemik olarak eksik olarak raporlandığını ve/veya eksik tanımlandığını göstermektedir. Bu sonuçlar; kardiyak ritim izleminin ve AF tespitinin iyileştirilmesinin onkolojik çalışmalarda, özellikle de yüksek AF oranlarıyla ilişkili antikanser ilaçlarını inceleyen çalışmalarda dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Çalışmanın kısıtlılıklarına bakıldığında; bu çalışmada AF insidansını belirlemek için yalnızca monoterapi çalışmaları dikkate alınmıştır. Kombinasyon tedavilerinde ortaya çıkacak AF durumunda hangi ilaç ile ilişkili olduğunu belirlemek zordur.