

PARADIGM-HF denemesinin sonuçlarını istatistiksel ve metodolojik bakış açısı ile farklı kılan özellikler nelerdir?

 Dr. İbrahim Halil Tanboğa

Nişantaşı Üniversitesi, Hisar Intercontinental Hospital, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Bölümü, Erzurum

PARADIGM-HF, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda, şu ana kadar yapılmış olan en büyük örneklem hacmine sahip denemedir. Sınıf II-IV kalp yetersizliği semptomları olan 8442 düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (EF<%40) olan hasta, rasgele bir şekilde LCZ696 (sakubitril+valsartan) ve Enalapril gruplarına atanmış ve median 27 aylık bir takip sonrası, ara analizlerde beklenen faydanın oldukça belirgin olması üzerine de erken sonlandırılmıştır. Denemenin primer sonlanım noktaları kardiyovasküler nedenli ölüm veya kalp yetersizliği nedenli ilk hastane yatışı olarak belirlenmiş ve deneme sonucunda, LCZ696 (sakubitril+valsartan) alan grupta, primer sonlanım noktalarının, Enalapril alan gruba kıyasla belirgin bir şekilde daha az olduğu gözlenmiştir (914 (%21.8)'e karşılık 1117 (%26.5), hazard oranı 0.80, %95 güven aralığı 0.73–0.87, p<0.001).^[1]

Aşağıda sırayla, PARADIGM-HF denemesinin metodolojik yönleri ile ilgili oldukça sık tartışılan bazı yönler belirtilecektir:

1 - Run-in fazı

Run-in fazı, hastaları çalışmaya dahil edildikten sonra ancak randomizasyondan önce dışlamak için (genellikle ilaç uyum problemi veya yan etki gelişimi) randomize klinik çalışmalarda bazen kullanılır. Teorik olarak, run-in faz, olası internal ve eksternal validasyonların etkilenme pahasına, potansiyel bir tedavi etkisini tespit etme olasılığını artırır. Run-in fazının ayrıntılı bir şekilde bildirilmesi (run-in fazdan hasta dışlanma nedenleri ve bunların ana analiz sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceğine dair duyarlılık analizleri), tehlikeye atılan validasyon riskini değerlendirmek için bir ön koşuldur. PARADIGM-HF'de de run-in fazı mevcuttur (enalaprilde median 15 gün, sakubitril+valsartan median 29 gün). Toplamda taraman hastaların yaklaşık %20'si run-in fazında dışlan-

mış olup, enalapril run-in fazı kısa sürmesine rağmen görece daha fazla hasta dışlanmıştır. Daha sonra yapılan analizlerde, run-in fazında dışlanan hastaların özellikleri ile ilgili kapsamlı veriler sunulmuş, dışlanan hastaların primer analize dahil edilmesi durumunda da ana analiz sonuçlarının değişmeyeceği neticesine ulaşılmıştır.^[2]

2 - PARADIGM-HF ve p-değeri: Bir paradigma kayması mı?

PARADIGM-HF çalışması ile beraber “p-değeri” üzerinden de bir tartışma başlamıştır. Yazarların tedavi etkisi için bildirlikleri p değeri tam olarak 0.0000004'dür. P değerinin tanımı üzerinden bu değer anlamı değerlendirilebilir. 2016 yılında Amerikan İstatistik Derneği tarafından P değeri şu şekilde tanımlanmıştır:^[3]

- P değeri, belirlenmiş olan istatistiksel model ile verilerin ne kadar uyumsuz olduğunu gösterebilir,
- P değeri çalışma hipotezinin ne kadar doğru olduğunun olasılığını veya bu etkinin ne kadar şans eseri olarak ortaya çıktığını göstermez,
- Bilimsel sonuçları tartışmaya veya karar vermeye, sadece p değerinin belli bir eşik altına ya da üstünde olmasıyla karar verilemez,
- P değeri, tedavi etkisinin veya sonuçların önemliliğinin bir ölçüsü değildir.

Son yıllarda, p değerinin kanıt düzeyinin gücü ile ilişkili olup olmadığı, klinik önemlilik göstergeleri ile karşılaştırılması ve anlamlılık sınırının yeniden tanımlanması^[4] veya tümüyle yasaklanması^[5] gibi değişik tartışmalar devam etmektedir. Ancak yaygın kanı, p değerinin kanıt düzeyinin gücünü yansıtmayacağı şeklindedir.^[6] Klinik önemliliğin (odds oranı, risk oranı veya hazard oranı gibi göreceli ölçümler veya mutlak risk farkı ya da bir olayın engellenmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı gibi mutlak



Tablo 1. PARADIGM-HF denemesinin olası teorik dizaynları

	Aktif tedavi		
	Sakubitril	Sakubitril+ACEi	Sakubitril+ARB
Kontrol			
Plasebo	*Sakubitril tek başına az etkili *Kontrol grubunda sadece plasebo etik değil	*Kontrol grubunda sadece plasebo etik değil *Sakubitril+ACEi, artmış anjiyodem riski?	*Kontrol grubunda sadece plasebo etik değil
ACEi+plasebo	*Sakubitril tek başına az etkili	*Sakubitril+ACEi, artmış anjiyodem riski?	Uygun
ARB+plasebo	*Sakubitril tek başına az etkili	*Sakubitril+ACEi, artmış anjiyodem riski?	Uygun

ölçümler), istatistiksel önemlilikten daha bilgi verici olduğu pek çok yayında tartışılmıştır. Bu bağlamda, PARADIGM-HF çalışmasındaki tedavi etkisi klinik anlamlılık açısından şöyle yorumlanabilir: sakubitril/valsartan, Enalapril'e göre kardiyovasküler nedenli ölüm veya kalp yetersizliği nedenli ilk hastane yatışı riskini (veya daha doğru ifadeyle hazardını) %20 oranında azaltmıştır veya sakubitril/valsartan alanlarda kardiyovasküler nedenli ölüm veya kalp yetersizliği nedenli ilk hastane yatışı riski, Enalapril göre %4.7 daha düşüktür. P değerinin, 0.0000004 bulunmasının çalışmanın klinik önemini yorumlanması üzerine veya yazarların bir derlemede bahsettiği gibi çalışmanın orijinal p değeri olan 0.0000004 değerinin, p değeri <0.05 olan yaklaşık 4–5 çalışmaya eşdeğer olduğu konusunda ki yorumlarının bilimsel bir temeli yoktur.^[7]

3 - Kontrol grubuna atanan hastaların alacağı ilacın niteliği ne olmalıdır: Aktif ilaç veya plasebo? Varsayımsal analizler ne söyledi?

PARADIGM-HF çalışması ile ilgili devam eden tartışmalardan biri de çalışmada aktif karşılaştırma grubu için bir ACE inhibitörü olan Enalapril kullanımını ile ilgili olup, neden valsartan gibi bir ARB'nin veya Plasebonun kullanılmadığı sorularını gündeme getirmiştir.

Klinik araştırma etiği gereği, klinik denemelere alınacak hastaların mevcut en iyi tedavileri alması bir zorunluluktur. Çalışmanın yürütüldüğü dönemde, kanıtlar ve otorite önerileri tüm düşük EF'li hastaların kontrendikasyon yok ise mutlaka ACE inhibitörü (veya ACE inhibitörü alamazsa ARB ile) tedavi edilmeleri gerektiğini önermekteydi.^[8]

Dolayısıyla çalışma dizaynı teorik olarak şu şekillerde yapılabilirdi (Tablo 1):

Kontrol grubu açısından dizaynlar;

Kontrol grubuna sadece plasebo verilmesi (ACEi veya ARB olmadan) etik olamayacağından bu dizaynlar uygun olmayacaktı (SARI). Ancak, kontrol grubuna öncelikli olarak, kılavuzların da önerdiği şekilde ACE+plasebo veya ikinci sırada ARB+plasebo uygun olabilecek dizaynlardı.

Tedavi grubu açısından dizaynlar;

Tek başına sakubitril verilmesi,^[9] renin-anjiyotensin blokerleri ile beraber kombine vermeye göre^[10,11] daha önce yapılmış çalışmalarda zayıf etkili olduğu düşünüldüğü için (MAVİ) bu dizaynlar da uygun olmayacaktı. Sakubitril'i ACEi ile kombine etme de bazı çalışmalarda artmış anjiyodem riski^[12,13] ile beraber olabileceği düşüncesi nedeniyle (TURUNCU), bu dizaynlarda uygun olmayacaktı. Dolayısıyla tedavi grubuna sakubitril+ARB (YEŞİL) en uygun tedavi seçeneği olarak düşünülmüştü.

- Sakubitril+ARB'ye karşın ACE+plasebo
- Sakubitril+ARB'ye karşın ARB+plasebo

şeklindeki iki senaryo da PARADIGM-HF denemesi için uygun dizaynlardı. Ancak, yazarların PARADIGM-HF'in ana yazısının protokolünde belirttiği şekliyle,^[1] “esas amaçlarının sakubitril/valsartan molekülünün, kontrol grubunda en fazla kanıtı sahip olan ACEi tedavisinin yerini alabileceği hipotezini test etmek” olması nedeniyle, PARADIGM-HF çalışmasında, LCZ696 (sakubitril+valsartan), Enalapril'e karşı test edilmiştir.

PARADIGM-HF'in bu şekilde dizayn edilmesi ile ilgili birtakım eleştiriler yapılmıştır. Örneğin,

sakubitritil+ARB yerine neden sakubitritil+ACE inhibitörü seçilmediği şekilde bir eleştiride, yazarlar, anjiyodem endişesinin başka bir molekül ile (omapatrilat) ile ilişkili olduğu, görülme sıklığının (bir çalışmada %0.8'e karşın %0.5, diğerinde %2.17'ye karşın %0.68) düşük olduğu ve ciddi anjiyodemin sadece bir çalışmada 2 hastada diğerinde 1 hastada görüldüğünü belirtmişlerdir.^[14]

Bir başka eleştiri ise, kontrol grubunda neden plasebo kullanılmadığı şeklindedir. Ancak, yukarıda ki tabloda da belirtildiği gibi, kontrol grubunda renin-angiyotensin blokerleri olmaksızın sadece plasebo kullanımını etik açıdan uygun değildir. Ancak, yazarlar, varsayımsal analizler yaparak bu konuda tahmini tedavi etkilerini değerlendirmişlerdir.^[15] ACE-inhibitörü ve ARB'nin plaseboya karşı etkinliğini tahmin etmek için PARADIGM-HF, SOLVD-T^[16] ve CHARM-alternative^[17] denemelerinin tedavi etkilerini kullanmışlardır. Sonuçta, sakubitritil/valsartan molekülünün, hem SOLVD-T hemde CHARM-alternative denemelerinden gelen plasebo grubuna kıyasla, varsayımsal bir şekilde belirgin şekilde daha düşük sonlanım riski ile beraber olduğunu göstermişlerdir.

Kaynaklar

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
2. Desai AS, Solomon S, Claggett B, McMurray JJ, Rouleau J, Swedberg K, et al. Factors Associated With Noncompletion During the Run-In Period Before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002735.
3. Wasserstein RL, Lazar NA. The ASA Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *The American Statistician* 2016;70:129–33.
4. Ioannidis JPA. The Proposal to Lower P Value Thresholds to. 005. *JAMA* 2018;319:1429–30.
5. Amrhein V, Greenland S, McShane B. Scientists rise up against statistical significance. *Nature* 2019;567:305–7.
6. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol* 2016;31:337–50.
7. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitritil/valsartan. *Heart* 2016;102:1342–7.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–e90.
9. Bevan EG, Connell JM, Doyle J, Carmichael HA, Davies DL, Lorimer AR, et al. Candoxatril, a neutral endopeptidase inhibitor: efficacy and tolerability in essential hypertension. *J Hypertens* 1992;10:607–13.
10. Richards AM, Wittert GA, Crozier IG, Espiner EA, Yandle TG, Ikram H, et al. Chronic inhibition of endopeptidase 24.11 in essential hypertension: evidence for enhanced atrial natriuretic peptide and angiotensin II. *J Hypertens* 1993;11:407–16.
11. Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ. Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation* 1998;97:2323–30.
12. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920–6.
13. Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103–11.
14. Correia LC, Rassi A Jr. Paradigm-HF: a Paradigm Shift in Heart Failure Treatment?. *Arq Bras Cardiol* 2016;106:77–9.
15. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Greenlaw N, Lefkowitz M, et al. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J* 2015;36:434–9.
16. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293–302.
17. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–6.