

## Sakubitritil/valsartan tedavisine NTproBNP yanıtı nedir ve NTproBNP yanıtının klinik yararları korelasyonu nasıldır?

 Dr. İlke Sipahi

Memorial Şişli Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

B tipi natriüretik peptid (BNP), diğer adıyla ‘‘brain natriuretic peptide’’-beyin natriüretik peptidi ilk kez domuz beyininde tespit edilmiş, fakat insanda en çok kalpte ventriküller tarafından üretilen ve plazmada tespit edilebilen bir moleküldür.<sup>[1]</sup> BNP, adı üstünde, su ve tuz atıcı ve renin- anjiyotensin-aldosteron sistemine karşıt olarak çalışan önemli bir yolak sisteminin aktif molekülüdür. Gerek aktif BNP, gerekse inaktif proBNP’nin amino terminali olan ‘‘NT-proBNP’’ bilhassa sistolik kalp yetmezliğinde önemli prognostik parametreleridir. BNP ve NT-proBNP esas olarak artmış sol ve/veya sağ ventrikül dolum basınçlarının göstergesidirler. Bu peptidlerin seviyeleri plazmada ne denli yüksekse, prognoz genellikle o denli kötüdür.

Sakubitritil-valsartan düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinde (DEFKY) mortalite ve morbiditeyi azaltan önemli bir ilaç kombinasyonudur.<sup>[2]</sup> Plazma BNP ve NT-proBNP seviyeleri şüphesiz ki, mortalite ve morbiditeye kıyasla daha az önemli olan ve klinik araştırmalarda ‘‘yumuşak’’ sonlanma noktası diyebileceğimiz parametrelerdir. Dolayısıyla mortalite ve morbiditeyi azaltan bir ilaçla natriüretik peptid seviyelerinde değişiklik olup olmadığı yaşamsal önem taşımamaktadır. Yine de sakubitritil-valsartan kombinasyonunun geliştirilmesinde bu yumuşak sonlanma noktasında görülen olumlu etkileri adeta bir sıçrama tahtası görevi görmüştür. Örneğin 2012 yılında yayınlanan PARAMOUNT çalışmasında sakubitritil-valsartanın NT-proBNP’yi 12. haftada %23 oranında azalttığı görülmüştür.<sup>[3]</sup> Her ne kadar bu çalışma korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında yapılmış olsa da, sonrasında planlanan bir çok sakubitritil-valsartan çalışması buradaki ümit vadeci sonuçlar üzerine inşa edilmiştir.

Bilindiği gibi sakubitritil molekülü neprilizin enzimini inhibe eder. Neprilizin de bir çok peptidin olduğu gibi, aktif BNP’nin de metabolizmasından sorumludur. Dolayısıyla bu enzimin inhibisyonu BNP’nin

metabolizmasının yavaşlamasına yol açacaktır. Bunun da plazma BNP seviyelerini arttırması beklenir. Gerçekten de, erken dönemde plazma BNP seviyesi sakubitritil-valsartan tedavisi ile artmaktadır.<sup>[2]</sup> Fakat kısa bir süre sonra sakubitritil-valsartan, büyük ihtimalle ventriküllerin dolum basınçlarını azaltarak, miyokartta BNP üretimini azaltmakta ve dolayısıyla önce NT-proBNP seviyelerini azaltmakta; hatta sonraki dönemde aktif BNP seviyeleri bile azaltabilmektedir.

Sakubitritil-valsartan kombinasyonunun belki de halen gelmiş geçmiş en önemli çalışması olan PARADIGM-HF çalışmasında, hem BNP hem de NT-proBNP seviyelerinin seyri de değerlendirilmiştir. Sakubitritil-valsartanla ortanca BNP düzeyi tedavi öncesi 202 ng/l’den tedavinin 8–10. haftasında 235 ng/l’e yükselmiştir. Buna karşıt olarak aynı süreçte NT-proBNP’de %28’lik azalma izlenmiştir.<sup>[2]</sup> PARADIGM-HF’ten sonra sakubitritil-valsartan kombinasyonunun faydalarının mekanizmalarını araştıran EVALUATE-HF ve PROVE-HF çalışmalarında da bir çok parametreye ek olarak NT-proBNP seviyeleri de sistematik olarak ölçülmüştür. EVALUATE-HF’de sakubitritil-valsartanla 12. haftada NT-proBNP’de %37’lik anlamlı bir azalma izlenirken, enalapril kolunda %5’lik ve istatistiksel anlamlılık sınırında bir azalma izlenmiştir.<sup>[4]</sup> PROVE-HF’de sakubitritil-valsartan ile NT-proBNP’de 14. günde %30’luk, 6. ayda %35’lik ve 12. ayda %37’lik azalma izlenmiştir.<sup>[5]</sup> PROVE-HF’de ayrıca başlangıç ile 12. ay arasında NT-proBNP değişimi ile ekokardiyografik parametrelerdeki değişim arasında anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir. Örneğin NT-proBNP’de ne kadar çok azalma olursa ejeksiyon fraksiyonu o kadar çok artmaktadır ( $r=-0.38$ ,  $p<0.001$ ). Aynı şekilde, NT-proBNP ne kadar çok düşerse, sol atrium hacmi o kadar çok azalmakta ( $r=0.26$ ;  $p<0.001$ ) ve E/e’ oranı da yine o kadar çok düşmektedir ( $r=0.27$ ;  $p<0.001$ ). Hastanede yatış esnasında sakubitritil-valsartan kullanımını inceleyen

**Yazışma adresi:** Dr. İlke Sipahi, Memorial Şişli Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 531 - 395 00 81 e-posta: ilke@ilkesipahi.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



**Tablo 1. Sakubitritil-valsartan tedavisi altında NT-proBNP'nin zaman içindeki seyri**

Çalışma adı	NT-proBNP'nin değerlendirme zamanı	Sakubitritil-valsartan ile başlangıca kıyasla % değişim
PARADIGM-HF	8–10. hafta	%-28
PROVE-HF	14. gün, 30.gün, 6. ay ve 12. ay	%-30, %-31, %-35 ve %-37
EVALUATE-HF	12. hafta	%-37
PIONEER-HF	1, 2, 4 ve 8. haftalar	%-43, %-42, %-48 ve %-59

PIONEER-HF ve TRANSITION çalışmalarında da yine NT-proBNP seviyeleri incelenmiştir.<sup>[6,7]</sup> Hatta PIONEER-HF'te primer sonlanım noktası başlangıca kıyasla 4. ve 8. haftalarda NT-proBNP'deki zaman içinde ortalaması alınmış orantılı değişimdir. Bu değişim sakubitritil-valsartan ile %-47 olup, enalapril ile sadece %-25 olmuştur. TRANSITION çalışmasında ise sakubitritil-valsartan'ın hastanede yatarken erken dönemde başlanmasının mı, yoksa taburculuk sonrasında başlanmasının mı daha doğru olacağı araştırılmıştır. İlaça yatış esnasında başlandığında randomizasyona kıyasla taburculuk gününde anlamlı düşme gözlenirken, taburculuk sonrası başlanan hastalarda randomizasyon ile taburculuk NT-ProBNP'leri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Tablo 1'de bu çalışmalarda sakubitritil-valsartan tedavisi altında NT-proBNP seviyelerinin zaman içindeki seyirleri özetlenmiştir.

Peki NT-proBNP seviyelerindeki bu düşme ile olgulardaki klinik sonuçlar arasında bir bağlantı var mıdır? PARADIGM-HF çalışması bu bağlantıyı net bir şekilde ortaya çıkarmış ve NT-proBNP'nin düştüğü hastalarda sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir.<sup>[8]</sup> Peki biz klinisyenler olarak sakubitritil-valsartan tedavisi esnasında rutin olarak NT-proBNP seviyelerini analiz etmeli miyiz? Sakubitritil-valsartan DEFKY'de genel olarak ölüm ve hastaneye yatışları azaltan değerli bir ilaç kombinasyonudur. Başlangıç NT-proBNP seviyesi ne olursa olsun sakubitritil-valsartan kombinasyonunun mortalite-morbidite bağlamında standart ACE-inhibitörü tedavisinden üstün olduğu iyi bilinmektedir.<sup>[8]</sup> Dolayısıyla sakubitritil-valsartan tedavisi altında, başlangıçta da takipte de rutin NT-proBNP ölçümü önerilmemektedir. Aslına bakacak olursak genel olarak BNP'ler DEFKY'de her ne kadar önemli

prognostik parametreler olsa da tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından kılavuz olabileceği yönünde kuvvetli veriler olmaması nedeniyle,<sup>[1]</sup> yani kısacası verilecek tedaviyi genellikle değiştirmeyeceği için rutin NT-proBNP takibi çoğu DEFKY'li hasta için önerilmemektedir. Aynı durumun sakubitritil-valsartan tedavisi için de geçerli olduğunu söyleyebiliriz.

### Kaynaklar

- Baibars M, Ibrahim A, Fang JC, Sipahi I. Natriuretic peptide-guided management of patients with heart failure: a decade of progress but still a controversy. *Future Cardiol* 2010;6:743–7.
- 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.
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387–95.
- Desai AS, Solomon SD, Shah AM, Claggett BL, Fang JC, Izzo J, et al. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:1–10.
- Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA* 2019;322:1–11.
- Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019;380:539–48.
- Pascual-Figal D, Senni M, Belohlavek J, Butylin D, Noe A, Bao W, et al. Short-Term Effect on Cardiac Biomarkers of Initiation of Sacubitril/Valsartan in Hospitalized Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results of the Transition Study. *Circulation* 2018;138:A15567.
- Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2425–36.