

Sakubitril/valsartan'ın mortalite ve kalp yetersizliği hospitalizasyon ötesi klinik yararları nelerdir?

Dr. Burcu Demirkan

Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Kalp yetersizliği (KY) patofizyolojisinde nöro hormonal sistemler hastalığın gelişimi ve ilerlemesinden esas sorumlu mekanizmalar olması sebebiyle, bu sistemlerin modülasyonunu sağlayan beta-blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ve mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA) düşük ejection fraksiyonlu kalp yetersizliğinin (DEF-KY) tedavisinde morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla yıllardır kullanılmaktadır.^[1,2]

Uzun süre bu tedavilere ek başka etkili bir farmakoterapi kullanıma sunulmamıştı. En son geliştirilen, çift bileşenli bir molekül olan sakubitril/valsartan (S/V), anjiyotensin reseptör blokajına ek olarak natriyosin inhibisyonu ile tedavide natriüretik peptidlerin (NP) etkisini arttırmamızı ve bu peptidlerin faydalı etkilerinden tedavide yararlanmamızı sağladı.^[3]

Sakubitril/valsartan, 2015 yılında, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından semptomatik, DEF-KY tedavisinde kullanılmak üzere "Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact in Global Mortality and Morbidity in Heart Failure" (PARADIGM-HF) çalışmasının sonuçları neticesinde onaylandı.^[4,5]

Prospektif, çift-kör, randomize bir çalışma olan PARADIGM-HF'de; DEF-KY bulunan hastalarda, S/V 2x200 mg/gün ve enalapril 2x10 mg/gün tedavileri karşılaştırıldı. Çalışma 27 aylık bir takip sonunda gruplar arasında anlamlı fark gözlenmesi sebebiyle erken sonlandırıldı. Çalışmada, birincil birleşik sonlanım noktası olarak belirlenen kardiyovasküler (KVS) ölüm veya KY kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışı, S/V tedavisinin enalaprile göre, %20 oranında daha fazla azaltarak daha üstün olduğu gösterildi. Bunun yanı sıra birincil sonlanım noktasını oluşturan bileşenler ayrı ayrı değerlendirildiğinde de; S/V tedavisinin, birbirinden ayrı olarak; KVS nedenli ölümlerde %20 oranında azalma ve KY nedenli hastaneye yatışta %21 oranında daha

fazla azalma sağladığı tespit edildi (Tablo 1). Yirmi yedi aylık takipte, bir KVS nedenli ölüm veya KY nedenli hastaneye yatışı azaltmak için tedavi gerektiren sayının (NNT) 21, bir kardiyak ölümü engellemek için NNT 32 ve bir KY kötüleşmesine bağlı olarak yatışı engellemek için NNT 36 olarak hesaplandı.^[4]

Çalışmanın ikincil sonlanım noktası olarak belirlenen tüm nedenli ölümlerde, S/V ile enalapril grubuna kıyasla %16 oranında azalma sağlanırken, S/V alan hastaların semptomlarında ve fiziksel kısıtlılıkta Kansas Şehri Kardiyomiyopati Anketi ile 8. ay skor değerlerinin daha iyi olduğu görüldü. Diğer belirlenen ikincil sonlanım noktaları olan yeni atriyal fibrilasyon (AF) gelişimi ve renal fonksiyonda kötüleşmede her iki tedavi arasında farklılık izlenmedi (Tablo 1).^[4]

Kalp yetersizliği sadece ölüm riskini arttıran bir durum değildir. Ölüm riski yanı sıra, tekrarlayan ölümcül olmayan semptom kötüleşmesi, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinin ilerleyici şekilde bozulması KY'nin yükünü oluşturan önemli problemlerdir. Ölümcül olmayan kötüleşmeler, hastalarda kullanılan oral ilaçların arttırılmasını, hastaneye yatış veya yoğun bakıma kabul gerektiren acil tedavi ihtiyacını doğurabilmektedir.^[6] Bu yüzden tedavide amaç sadece sağ kalımı uzatmak değil, aynı zamanda hastaların klinik durumunu korumak, ölümcül olmayan kötüleşmeler ve beraberinde getirdiği sonuçları azaltmayı da içermektedir. PARADIGM-HF çalışmasında mortalite açısından üstünlüğü gösterilen S/V tedavisinin, çalışmanın sonradan yapılan diğer analizlerinde, sağlık hizmet kaynaklarının daha az kullanımı ile ilişkili olduğuna dair veriler de elde edilmiştir (Tablo 2).^[7,8]

Enalapril alan hastalar ile karşılaştırıldığında, S/V ile tedavi edilen hastalarda mevcut tedaviye yeni ilaç eklenmesi, intravenöz (IV) ilaç tedavisi veya diüretik doz artış ihtiyacı daha az gerçekleşmektedir (RO: 0.84; %95 GA, 0.74–0.94; p=0.003).^[7]

Yazışma adresi: Dr. Burcu Demirkan. Ankara Şehir Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Turkey.

Tel: +90 506 - 533 36 75 e-posta: burcume@gmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Tablo 1. PARADIGM-HF çalışmasındaki birincil ve ikincil sonlanım noktaları

Sonlanım	S/V (n=4187)	Enalapril (n=4212)	Risk oranı* (%95 GA)	p
Birincil birleşik sonlanım – n (%) (KV nedenli ölüm veya KY'nin kötüleşmesi nedeniyle ilk hastaneye yatış)	914 (21.8)	1117 (26.5)	0.80 (0.73–0.87)	<0.001
Kardiyovasküler nedenli ölüm	558 (13.3)	693 (16.5)	0.80 (0.71–0.89)	<0.001
KY nedenli ilk hastaneye yatış	537 (12.8)	693 (16.5)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001
İkincil sonlanımlar – n (%)				
Herhangi bir nedenle ölüm	711 (17.0)	835 (19.8)	0.84 (0.76–0.90)	<0.001
8. ayda KCCQ klinik özet skorunda [†] değişim, ortalama±SD	-2.99±0.36	-4.63±0.36	1.64 (0.63–2.65)	0.001
Yeni başlangıçlı atriyal fibrilasyon [¶]	84 (3.1)	83 (3.1)	0.97 (0.72–1.31)	0.83
Renal fonksiyonda kötüleşme [§]	94 (2.2)	108 (2.6)	0.86 (0.65–1.13)	0.28

*: Cox orantısal risk modeli kullanılarak hesaplanmıştır; †: KCCQ skorları 0 ila 100 arasında değişmektedir. Yüksek skorlar, KY ile ilişkili daha az semptom ve daha az fiziksel kısıtlılık olduğunu göstermektedir; ¶: Randomizasyonda atriyal fibrilasyonu olmayan, LCZ696 grubundaki 2670 hasta ve enalapril grubundaki 2638 hasta değerlendirilmiştir; §: Şöyle tanımlanır: (a) Randomizasyondakine göre eGFR'de \geq 50 düşüş; (b) eGFR'de randomizasyona göre >30 mL/dak/1.73 m² düşüş veya <60 mL/dak/1.73 m² değerine düşüş veya (c) son dönem böbrek hastalığı gelişmesi.

Sakubitritil/valsartan kullanan hastaların KY kötüleşmesi nedeniyle acil servise başvurularının daha az olduğu görülmüştür (RO: 0.66; %95 GA, 0.52–0.85; p=0.001). Tüm tekrarlayan KY nedenli acil başvuruları göz önüne alındığında S/V tedavisi, enalapril'e göre bu başvuruları %30 oranında azaltmaktadır.^[7]

Sakubitritil/valsartan tedavisi alan hastalarda; KY nedenli, kardiyovasküler nedenli veya herhangi bir nedenle ilk hastaneye yatış, enalapril alan hastalara göre daha az gerçekleşmiştir. Hastaneye yatış riskindeki azalma her iki ilaç arasında oldukça erken bir sürede, randomizasyonu takip eden ilk 30 günde anlamlı olarak farklanmaktadır (RO: 0.60; %95 GA, 0.38–0.94; p=0.027). Sakubitritil/valsartan tedavisi ile hastaların KY nedeniyle hastaneye birden fazla yatma oranı da enalapril tedavisi alanlara göre %29 daha az olarak görülmüştür (p=0.001). Tüm hastaneye yatışlar göz önüne alındığında (bir kez ve tüm tekrarlayan yatışlar), S/V tedavisi ile herhangi bir nedenle, kardiyovasküler nedenli ve KY nedeniyle sırasıyla %15.6, %16 ve %23 oranında daha az hastaneye yatış mevcuttur.^[7]

Hastaneye kabulü yapılan vakalarda ise, S/V tedavisi almakta olan hastaların, enalapril alanlara göre, yoğun bakım ihtiyacı %18 (p=0.005), IV pozitif inotrop ihtiyacı %31 (p<0.001) ve kardiyak transplant veya mekanik destek cihaz ihtiyacı %22 oranında daha az olmuştur (p=0.07).^[7]

Çalışmadaki tüm popülasyonda, KY nedenli ile hastaneye yatan her 5 hastaya karşılık, 1 hastada taburculuk sonrası ilk 30 gün içinde tekrar hastaneye

yatış gerçekleşmiştir. Sakubitritil/valsartan tedavisi bu tekrarlayan ilk 30 günlük tüm nedenli hastaneye yatışlarını da %26 oranında (%17.8'e karşılık %21, RO: 0.74; %95 GA: 0.56–0.97; p=0.031) ve KY nedeniyle olanları ise %38 oranında daha fazla azaltmaktadır (%9.7'ye karşılık %13.4; RO: 0.62; %95 GA: 0.45–0.87, p=0.006). Taburculuk sonrası bu 30 günlük süre 60 güne uzatılarak değerlendirme yapıldığında da, S/V tedavisinin üstün olan etkisi sürmektedir. Kalp yetersizliği hastalarında taburculuk sonrası ilk 30 gün hassas bir periyod olup, erken dönem tekrarlayan hastane yatışları hem artmış mortalite, hem de artan tedavi maliyetleri ile ilişkilidir. KY nedenli yatış sonrası erken dönem tekrarlayan yatışları S/V azaltarak hastaların sonucunu iyileştirmektedir.^[8]

Enalapril alan grupta ölüm nedeniyle daha fazla sayıda ve kötü durumdaki hasta kaybedilmiş olmasına rağmen, yaşayan hastaların daha büyük bir kısmında fonksiyonel kapasiteleri S/V kullanan hastalara göre daha kötüydü. Hastaların takipte 4., 8. ve 12. aylarda KCCQ ile yapılan değerlendirmelerinde, S/V alan hastalar daha iyi yaşam kalitesi ile uyumlu skorlara sahipti (Tablo 2).^[7]

Sakubitritil/valsartan tedavisi alan hastalarda kliniğe yansıyan bu olumlu sonuçlar laboratuvar verileriyle de uyumludur. Enalapril alanlara göre, S/V alan hastalarda; üriner cGMP ve plazma BNP daha yüksek seyrederken (neprilisin inhibisyonuna bağlı olarak), azalmış miyokard duvar gerilimini yansıyacak şekilde, plazma NT-proBNP ve azalmış miyokardiyal hasarı yansıyacak şekilde, troponin düzeyleri daha düşük seyretmiş-

Tablo 2. Kalp yetersizliğinin ölümcül olmayan kötüleşme ölçütlerinin enalapril ve S/V tedavisi ile karşılaştırılması^[7]

	Enalapril (n=4212)	S/V (n=4187)	Risk oranı (%95 GA)	p
Ayaktan hastalarda kötüleşen KY'e bağlı tedavi artışı, n (%)	604 (14.3)	520 (12.4)	0.84 (0.74–0.94)	0.003
NYHA sınıfında kötüleşme (≥1)				
Yaşayan hastalarda 4. ayda, n (%)	218 (5.5)	186 (4.7)		0.113
Yaşayan hastalarda 8. ayda, n (%)	266 (7.0)	205 (5.4)		0.004
Yaşayan hastalarda 12. ayda, n (%)	271 (7.4)	225 (6.1)		0.023
KCCQ total semptom skorunda kötüleşme olan hastalar (≥5 puan)				
Yaşayan hastalarda 4. ayda	1012 (28.3)	899 (25.1)		0.002
Yaşayan hastalarda 8. ayda	1087 (31.8)	974 (28.2)		0.001
Yaşayan hastalarda 12. ayda	1029 (31.5)	964 (29.0)		0.03
KY nedeniyle acil servise başvuru yapan hastalar, n (%)	150 (3.6)	102 (2.4)	0.66 (0.52–0.85)	0.001
KY nedeniyle toplam acile başvuru sayısı	208	151	0.70 (0.52–0.94)	0.017
KY nedeniyle hastaneye yatan hastalar, n (%)	658 (15.6)	537 (12.8)	0.79 (0.71–0.89)	<0.001
KY nedeniyle toplam hastaneye yatış sayısı	1079	851	0.77 (0.67–0.89)	<0.001
Hastaneye yatış başına hastanede kalış gün sayısı	9.7±9.5	10.8±17.5		0.86
Yoğun bakım ihtiyacı olan hasta sayısı	623	549	0.87 (0.78–0.98)	0.019
Yoğun bakımda toplam kalış sayısı	879	768	0.82 (0.72–0.94)	0.005
IV pozitif inotrop alan hastalar, n (%)	229 (5.4)	161 (3.9)	0.69 (0.57–0.85)	<0.001
KRT, VAD veya kalp nakli ihtiyacı olan hastalar, n (%)	119 (2.8)	94 (2.3)	0.78 (0.60–1.02)	0.07
Kardiyovasküler nedenli hastaneye yatan hastalar, n (%)	1344 (31.9)	1210 (28.9)	0.88 (0.81–0.95)	<0.001
Kardiyovasküler nedenli toplam hastaneye yatış sayısı	2537	2216	0.84 (0.76–0.92)	<0.001
Herhangi bir nedenle hastaneye yatış yapılan hastalar, n (%)	1827 (43.4)	1660 (39.7)	0.88 (0.82–0.94)	<0.001
Herhangi bir nedenle hastaneye toplam yatış sayısı	4053	3564	0.84 (0.78–0.92)	<0.001

IV: İntravenöz; KRT: Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; KY: Kalp yetersizliği; NYHA: New York Kalp Cemiyeti; VAD: Ventriküler destek cihazı.

tır. Biyobelirteçlerdeki bu farklılık ilk 4 hafta içerisinde belirlemekte ve çalışma boyunca sürmektedir.^[7]

Özetle; elimizdeki kanıtlara göre, S/V tedavisi kalp yetersizliğinde sadece mortalitenin düşürülmesinde değil, semptom kötüleşmesi ve ölümcül olmayan klinik bozulmaları azaltarak hastaların yaşam kalitesini iyileştirmede de elimizi güçlendiren bir tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kaynaklar

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129–200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128:e240–327.
3. Braunwald E. The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1029–41.
4. 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.
5. European Medicines Agency (EMA). Entresto. Summary of product characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/entresto/#product-information-section>. Accessed Jul 14, 2020.
6. 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.
7. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54–61.
8. Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:241–8.