

Sakubitri/valsartan'ın bazal NTproNP düzeylerine göre etkinliğinde fark olur mu?

 Dr. Hüseyin Altuğ Çakmak

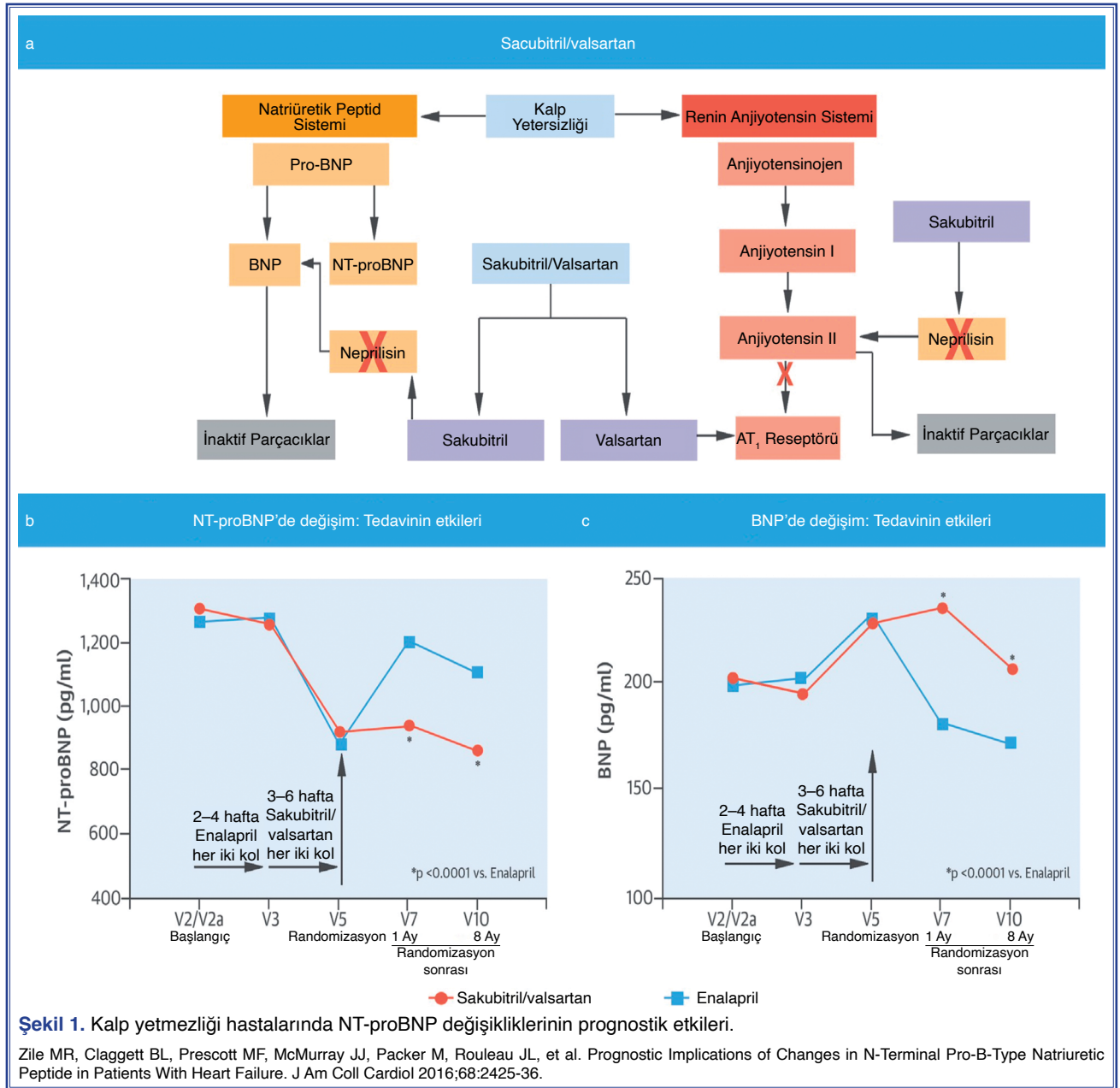
Mustafakemalpaşa Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Bursa

Natriüretik peptidler (NP) olan B-tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid (NT-proBNP)'lerin KY hastalarındaki tanısal ve prognostik değeri önceki çalışmalarda gösterilmiştir.^[1,2] Ayrıca, takip sırasındaki NP seviyelerindeki azalma daha düşük mortalite ve morbidite oranı ile ilişkili bulunurken; artan NP değerleri ise kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir.^[3-5] Bunun yanında, bazal NP seviyelerindeki değişimlerin tedavi başarısının etkinliğini değerlendirmede ki rolü hakkında, yetersiz hasta popülasyonu, düşük olay oranı, tedavi stratejilerinin etkinliği, NP ölçüm sıklığı, takip süresi ve NP değerlerinde geniş farklılıklar nedeniyle farklı çalışmalarda farklı sonuçlar rapor edilmiştir.^[6-8] Bu anlamda PARADIGM-HF çalışması geniş hasta popülasyonu, önemli derecede yüksek olay oranı, tedavi stratejilerinin etkinliği, NP ölçüm sıklığı yeterli takip süresi gibi sebeplerden ötürü önceki yayımlanan çalışmaların kısıtlılığını gidermiştir.^[4] Bu çalışmada NP dahil etme kriterleri açısından BNP ≥ 150 pg/ml (NT-proBNP ≥ 600 pg/ml) veya son 12 ay içerisinde kalp yetmezliğinden hastaneye yatmış hastalarda BNP ≥ 100 pg/ml (NT-proBNP ≥ 400 pg/ml) olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Primer analizler, plazma NT-proBNP değerindeki değişikliklerin 5 farklı zamanda ölçümü yapılarak sunulmuştur (run-in öncesi bazal, enalapril run-in sonrası, randomizasyonda, randomizasyon sonrası 1. ayda ve 8. ayda). Ayrıca, her bir spesifik zaman noktasında bazale göre NT-proBNP değerlerindeki değişiklik ve tedavilerin NT-proBNP seviyeleri üzerine olan etkileri değerlendirilmiştir. Genel sonuçlara göre bazal median NT-proBNP değerlerinin hem üzerinde ve hem de altındaki değerlere sahip olgularda primer sonlanım noktaları sakubitri/valsartan grubunda enalapril'e göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. NP düzeylerine ilişkin yapılan bir başka analizde, bazal ve 1. ay NT-proBNP

değerleri 4 kategoriye ayrıldı [bazal ve 1. ayda NT-proBNP ≤ 1000 pg/ml (düşük-düşük), bazal ve 1. ayda NT-proBNP ≥ 1000 pg/ml (yüksek-yüksek), bazal NT-proBNP > 1000 pg/ml ve 1. ayda ≤ 1000 pg/ml (yüksek-düşük) ve bazal NT-proBNP ≤ 1000 pg/ml ve 1. ayda > 1000 pg/ml (düşük-yüksek)]. Randomizasyondan 1 ay sonra; bazalde yüksek NT-proBNP'si olanların %24'ü ≤ 1000 pg/ml olup, > 1000 pg/ml olanlara kıyasla primer sonlanım noktasında %59 düşüş saptandı. Primer olay sıklığındaki benzer düşüş oranları bazalde NT-proBNP'si > 1000 pg/ml olan ve 1. ayda NT-proBNP'si ≤ 750 pg/ml ve ≤ 500 pg/ml olanlarda da gözlemlendi. Benzer gözlemler NT-proBNP'de bazal değerinden yüzdesel olarak azalmalar olduğunda da saptandı. Kategorik (subgrup) NT-proBNP analizlerinde de beklendiği üzere en düşük primer olay sıklığı düşük-düşük grupta; en yüksek primer olay sıklığı ise yüksek-yüksek grupta gözlemlendi. Diğer alt gruplarda ise primer olay sıklığı orta düzeyde görüldü. Sürekli analizlerde ise; bazal değerden 1. ay sonuna kadar olan zamandaki değişiklik, sonraki olayların önemli bağımsız öngördürücüsü olarak saptandı. Yani NT-proBNP'nin bazalden 1. aydaki değerine yükselme görüldükçe primer olay oranı artarken; tersi de doğru olarak bulundu. Ayrıca, bazal NT-pro-BNP düzeltildikten sonra, 1. aydaki NT-pro-BNP değeri 2 katına çıktığında hazard ratio (HR) 1.46 olurken, yarı değere indiğinde ise 0.68 olarak bulundu.

Sakubitri/valsartan ve enalapril tedavilerinin bazal NT-proBNP düzeylerine göre etkinliğine bakıldığında (Şekil 1); ortalama NT-proBNP düzeyinin enalapril run-in kolunda önemli oranda değişmediği ancak sakubitri/valsartan run-in kolunda önemli oranda azaldığı görüldü. Randomizasyon sonrası 1. ayda NT-proBNP düzeylerinin sakubitri/valsartan kolunda enalapril koluna göre anlamlı derecede azaldığı saptandı (Şekil 1b). NT-proBNP değeri ≤ 1000





pg/ml olanların %31 sakubitril-valsartan, %17 ise enalapril kullanmaktaydı. Bunun yanında, NT-proBNP'si ≤ 1000 pg/ml olup 8. ayda NT-proBNP verisi olanlarda; sakubitril-valsartan kullanan hastaların %74'ü NT-proBNP değeri ≤ 1000 pg/ml kalırken bu oran enalapril kolunda %59 olarak saptandı. Benzer sonuçlar NT-proBNP'si ≤ 750 pg/ml ve ≤ 500 pg/ml olanlarda da gözlendi. Yani NT-proBNP değerindeki belirgin azalmalar sakubitril-valsartan grubunda enalapril ile oranla daha fazla gözlendi. NT-proBNP üzerindeki bu benzer diferansiyel tedavi (sakubitril-valsartan grubunda enalapril ile kıyasla daha fazla görülme)

etkisi yüzdesel, kategorik ve sürekli analizlerde de saptandı. Tüm analizlerde NT-proBNP'deki azalma ve bunun devamı sakubitril-valsartan grubunda enalapril ile kıyasla daha fazla gözlendi.

Bazal NT-proBNP değeri her 2 tedavi kolunda da primer sonlanım noktalarının öngördürücüsü olurken sakubitril-valsartan ve enalaprilin tedavi etkilerini değiştirmemiştir. Tedavi ile bazal NT-proBNP değerindeki değişiklik ile primer sonlanım noktaları arasındaki ilişki arasında önemli interaksiyon bulunmamaktadır. Sakubitril-valsartan ile tedavi edilen hastalarda 1. ayda NT-proBNP değeri ≤ 1000 pg/

Tablo 1. NTproBNP'de bazalden randomizasyon sonrası 1. aydaki değişiklik

1. ayda NT-proBNP'deki değişiklik	Tüm hastalar (N=1.942)	Sakubitril/valsartan (N=971)	Enalapril (n=971)	Tedaviler arası		
				OR	95%CI	p
Bazalde NT-proBNP >1,000 pg/ml hastalar	(n=1.206)	(n=612)	(n=594)			
Yüksek-Yüksek	918 (76.1)	425 (69.4)	493 (83.0)			
Yüksek-Düşük	288 (23.9)	187 (30.6)	101 (17.0)	2.15	1.63–2.83	<0.001
Bazalde NT-proBNP ≤1,000 pg/ml hastalar	(N=736)	(n=359)	(n=377)			
Düşük-Yüksek	124 (16.8)	38 (10.6)	86 (22.8)			
Düşük-Düşük	612 (83.2)	321 (89.4)	291 (77.2)	2.5	1.62–3.88	<0.001

NT-proBNP: N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid; OR: Odds oranı.

ml olan hastalarda primer sonlanım noktaları azalması NT-proBNP değeri düşmeyen hastalara kıyasla %56 oranında azaldı. Benzer sonuçlar NT-proBNP'si ≤750 pg/ml ve ≤500 pg/ml olanlarda ve yüzdesel NT-proBNP azalması olanlarda da gözlemlendi. Ayrıca, her 2 tedavi grubunda da bazalden 1. ay sonrası döneme kadar olan zamanda NT-proBNP düzeylerindeki değişikliklerin primer sonlanım noktaları üzerine anlamlı derecede öngördürücü olduğu saptanmıştır. Bu değerler sırasıyla enalapril kolunda NT-proBNP düzeyi 2 katına çıktığında HR 1.38 iken, sakubitril-valsartan kolunda ise 1.54 olarak gözlemlendi. Bunun yanında kategorik analiz yapıldığında, bazal değere göre 1. ayda NT-proBNP'deki azalma veya düşük olarak devamı sakubitril-valsartan grubunda enalapril ile kıyasla daha sık görülmüştür (Tablo 1).

Bu çalışmanın^[4] sonunda düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında plazma NT-proBNP düzeylerindeki değişikliklerin kardiyovasküler ölüm ve KY nedeniyle hospitalizasyon sıklığındaki değişimle ilişkili olduğu, NT-proBNP düzeyindeki bazal seviyeye göre azalmaların daha düşük primer sonlanım noktalarına neden olduğu, sakubitril-valsartan kullanımının bazal NT-proBNP değerinde yaklaşık 2 kat azalma sağladığı gösterilmiştir. NT-proBNP ve primer sonlanım noktalarındaki risk değişimi tedavi gruplarından bağımsız olarak saptandı. Bu da NT-proBNP değişikliğinin prognostik değerinin sakubitril-valsartan ve enalapril alan gruplarda benzer olduğunu göstermiştir. Bazal NT-proBNP değerlerinin tümünde sakubitril-valsartanın enalapril ile kıyasla primer olay sıklığını azalttığı saptandı. NT-proBNP'deki sürekli azalma sakubitril-valsartan grubunda enalapril ile kıyasla daha sık görüldü.

PIONEER-HF çalışmasında^[9] son 6 saat içerisinde hemodinamisi stabil, ejeksiyon fraksiyonu <%40

olan, NT-proBNP >1600 pg/ml veya BNP >400pg/ml olan akut kalp yetersizliği (AKY) hastaları sakubitril-valsartan veya enalapril ile randomize edildi. Çalışmanın sonunda NT-proBNP'de zaman ortalamalı azalma sakubitril-valsartan grubunda enalapril ile kıyasla daha fazla saptandı. Ayrıca çalışmada 4. ve 8. hafta sonunda NT-proBNP seviyesinin bazale göre geometrik ortalaması sakubitril-valsartan grubunda 0.53, enalapril grubunda 0.75, ve oransal değişim 0.71 olarak raporlandı (%95 güven aralığı, 0.63–0.81, p<0.0001). Sakubitril-valsartan grubunda 1. haftadan itibaren NT-proBNP'deki azalma enalapril grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. Sakubitril-valsartan'ın enalapril ile olan üstünlüğü çalışma alt gruplarında da tespit edildi. KY öyküsü olan ve olmayanlarda ve önceden ACEi/ARB kullanan veya kullanmayanlarda sakubitril/valsartan enalapril üstün bulundu. Semptomatik ciddi hipotansiyon, hiperkalemi, renal fonksiyonların kötüleşmesi ve anjioödem her iki tedavi kolunda benzer bulundu. PIONEER-HF çalışmasının sonucunda özetle AKY hastalarında başlanan sakubitril/valsartan ile NT-proBNP'de kısa sürede azalma sağlanmış olup nörohormonal biyobelirteçlerdeki azalma ile klinik sonlanımlar anlamlı derecede korelasyon göstermiştir. Ayrıca bu çalışma bize sakubitril-valsartanın AKY hastalarında ACEi/ARB kullanımı ve/veya KY öyküsünden bağımsız olarak hastaneden taburcu olmadan önce güvenle başlanması etkili ve güvenli olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmalar ışığında hem akut hem de kronik düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY hastalarında sakubitril-valsartan kullanımının bazal NT-proBNP değerlerinde enalapril ile kıyasla anlamlı azalma sağladığı ve NT-proBNP düzeylerinde sağlanan bu anlamlı azalmanın klinik sonlanımlarda sağlanan azalma ile ilişkili gerçekleştiği söylenebilir. Bu da sakubitril-valsartanın KY'de etkili ve güvenli olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lpatin M, ADHERE Scientific Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1943–50.
2. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2014;2:148–58.
3. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997–1003.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062–73.
5. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004;110:1780–6.
6. Eurlings LW, van Pol PE, Kok WE, van Wijk S, Lodewijks-van der Bolt C, Balk AH, et al. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can PRO-brain-natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure IMPROVE heart failure morbidity and mortality?) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2090–100.
7. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma amino-terminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–30.
8. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, Gutmann M, Erne P, Rickenbacher P, et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009;301:383–92.
9. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute De-compensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019;380:539–48.