

Sakubitril/valsartan'ın miyokardiyal biyobelirteçler (BNP, NTproBNP, kardiyak troponin, ST2, vs) üzerine etkisi nasıldır?

 Dr. Tolga Sinan Güvenç

Medical Park Pendik Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

Bilindiği gibi PARADIGM-HF çalışması, standart kalp yetersizliği (KY) tedavisinin üzerine sakubitril/valsartan tedavisinin eklenmesinin düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) hastalarında mortaliteyi azalttığını ve klinik kötüleşmeyi yavaşlattığını göstermiştir ancak bu etkileri hangi mekanizmalar ile gerçekleştirdiği konusunda yeterince bilgi sağlayamamıştır.^[1,2] Biyobelirteçler, hem klinikte KY hastalarının takibi ve prognozun belirlenmesi hem de sakubitril/valsartan'ın etkinliğinin hangi mekanizmalar üzerinden meydana geldiğinin anlaşılması açısından önemlidir. PARADIGM-HF çalışması öncesi ve sonrasında gerçekleştirilen çok sayıda önemli çalışmada, sakubitril/valsartan'ın hücresele ve doku düzeyinde nasıl etki ettiği ve miyokard hasarını, hemodinamiyi ve miyokardiyal fibrozisi yansıtan biyobelirteçler üzerinde etkilerinin nasıl olduğu araştırılmıştır. Bu yazıda bahsi geçen çalışmalarda elde edilen bulgular tartışılacak ve son olarak da korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (KEF-KY) hastalarında sakubitril/valsartan'ın biyobelirteçlere etkilerine değinilecektir.

Sakubitril/valsartan'ın hücre ve doku düzeyindeki etkileri

Hayvan modelleri kullanılarak yapılan miyokardiyal infarkt modellerinde, sol ön inen arterin permanent total oklüzyonu sonrası DEF-KY gelişen ratlarda sakubitril/valsartan verilmesini takiben sol ventrikül yeniden şekillenmesini azalttığı, kardiyak hipertrofiyi engellediği, fibrozis gelişimini yavaşlattığı ve infarkt ekspansiyonunu engellediği gözlenmiştir.^[3] Von Lueder ve arkadaşlarının yine ratlar üzerinde yaptığı başka bir çalışmada da hem benzer sonuçlar izlenmiş hem de bu değişikliklerin sol ventrikül kontraktilitesinde düzelme ile ilişkil olabileceği yönünde bulgulara ulaşılmıştır.^[4] Bu bulgular, sakubitril/valsartan'ın insanda izlenen faydalarının da

sol ventrikül hasarını azaltması, sol ventrikül dolum basıncının optimizasyonu ve interstisyel fibrozisin azaltılması ile ilgili mekanizmalar üzerinden olabileceğini düşündürmektedir.

Sakubitril/valsartan'ın hemodinamik biyobelirteçler üzerindeki etkileri

Sakubitril'in temel etki mekanizması bir nötral endopeptidaz olan neprilisin enziminin inhibisyonudur ve bu sebepten dolayı neprilisin tarafından yıkılan B tip natriüretik peptit (BNP) seviyesi sakubitril/valsartan alan hastalarda KY'nin ciddiyetini yansıtmaz. Ancak BNP'nin biyolojik olarak inaktif olan ön formu proBNP molekülünün N terminali (NT-proBNP) seviyesi, sakubitril/valsartan kullanımını sonrası anlamlı olarak azalmaktadır. Bu bulgu hem PARADIGM-HF çalışmasında, hem de bu çalışma sonrası sakubitril/valsartan'ın etkinliğini anlamak için yapılan PROVE-HF çalışmasının alt analizlerinde de gözlenmiştir.^[1,4] Bazı yazarlar, NT-proBNP'deki bu azalmanın yalnızca hemodinamik düzelme ile ilgili olmadığını, artan BNP seviyesinin feedback inhibisyonu ile ilişkili olabileceğini ve bu sebeple NT-proBNP'deki azalmanın gerçek bir hemodinamik düzelmeyi göstermeyeceğini iddia etmişlerdir.^[5] Ancak gerek hayvan gerek insan deneylerinde gözlenen sol ventrikül kontraktilite artışı hem de bu artışın NT-proBNP ile ters korelasyon göstermesi (ejeksiyon fraksiyonu ile korelasyon katsayısı -0.381, p<0.001), NT-proBNP'deki azalmanın gerçek sebebinin hemodinamik düzelme olduğunu ve bu sebeple NT-proBNP'nin sakubitril/valsartan kullanan DEF-KY hastalarının takibinde kullanılabileceğini göstermektedir.^[6] NT-proBNP dışında, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin son basamağını oluşturan ve DEF-KY'de hemodinamik bozulmaya cevap olarak artan aldosteron hormonu seviyesinin de sakubitril/valsartan tedavisi sonrası

Yazışma adresi: Dr. Tolga Sinan Güvenç. Medical Park Pendik Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 505 - 638 43 60 e-posta: tsguven@gmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



azaldığı gösterilmiştir.^[7] Aldosteron seviyesi DEF-KY'de rutin olarak değerlendirilmediği ve yine aldosteronun prognostik önemi belli olmadığı için bu bulgunun klinikte kullanılabilirliği sınırlıdır, ancak bu son sonuç sakubitril/valsartan'ın etki mekanizmalarından bir tanesini ortaya koyduğu için yine de önem arz etmektedir.

Sakubitril/valsartan'ın miyokard hasarını gösteren biyobelirteçler üzerindeki etkileri

Günümüzde miyokard hasarını yansıtan ve klinik pratikte de en sık kullanılan biyobelirteç yüksek hassasiyetli troponin T (yhTnT) testidir.^[8] Bireysel hasta verileri kullanılarak yapılan ve toplam 9289 hasta içeren bir meta-analizde, ortalama 2.4 yıllık bir takip sonrası yhTnT yüksek olan bireylerde tüm sebepli mortalite, kardiyovasküler mortalite ve kardiyovasküler yatış daha sık olarak görülmüş ve yhTnT'nin bireysel risk modellerine eklenmesinin bu modellerin öngördürücü değerini arttırdığı bulunmuştur.^[9] Akut KY hastalarında sakubitril/valsartan ve enalapril karşılaştıran PIONEER-HF çalışmasında, sakubitril/valsartan grubunda ortalama yhTnT seviyesi enalapril grubuna nazaran anlamlı olarak azalmış olarak bulunmuştur.^[10] Yine aynı çalışmada yhTnT enalapril grubunda prognoz ile anlamlı olarak ilişkili iken sakubitril/valsartan grubunda anlamlı bulunmamıştır.^[10] Özellikle bu son bulgu, sakubitril/valsartan kullanımına bağlı olarak miyokard hasarının azaldığını işaret etmektedir.

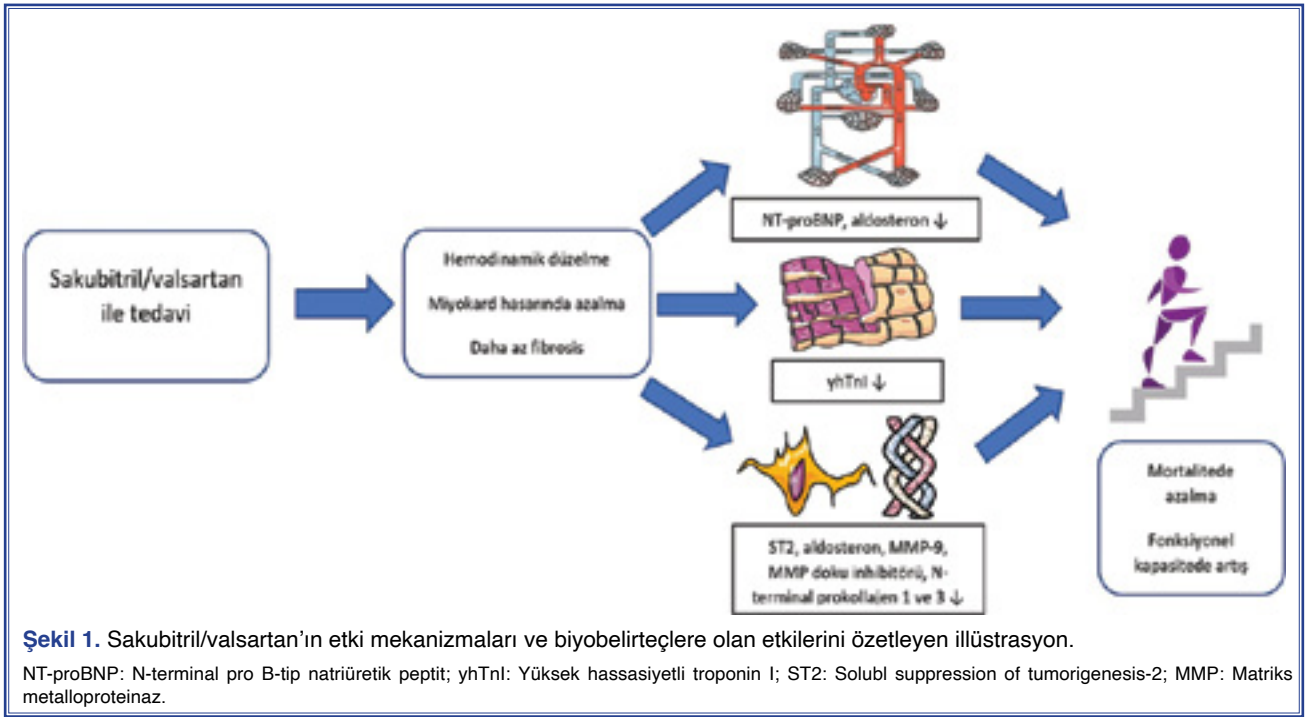
Sakubitril/valsartan'ın fibrozis biyobelirteçleri üzerine olan etkileri

Miyokarda başlangıç hasardan sonra meydana gelen miyokardiyal fibrozis, sol ventrikülün yeniden şekillenmesine ve miyosit kaybına yol açarak sol ventrikül kontraktilesinin azalmasına ve DEF-KY'nin ilerlemesine yol açar. *In vivo* olarak miyokardiyal fibrozisin derecesini değerlendirmek için, kollajen ve diğer bağ dokusu komponentlerinin kanda çözünebilir olarak bulunan formları biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır.^[7] Bunlar arasında son yıllarda önem kazanan bir biyobelirteç solubl suppression of tumorigenesis-2 (sST2) proteindir. Bu biyobelirteç vasküler konjesyon ve pro-fibrotik sinyallere sekonder olarak salınır ve DEF-KY'de kötü prognoz ve mortalitenin önemli bir göstergesidir.^[11] Yine sST2 ile ilgili bilinmesi gereken önemli bir bilgi, bu biyobelirteçin prognostik etkisinin NT-proBNP veya yhTnT gibi DEF-KY'nin "konvansiyonel" biyobelirteçlerinden bağımsız olduğu ve bu biyobelirteçler ile birlikte

kullanıldığında prognozu daha doğru bir biçimde yansıtabileceğidir.^[11] PARADIGM-HF çalışmasının bir alt grup analizinde, sST2'nin sakubitril valsartan alan gruptaki DEF-KY hastalarında enalapril alan gruptaki hastalara nazaran daha fazla azaldığı (başlangıç ve 8. Ay kıyaslamasında 7% (95% CI: 4%–9%) azalma, $p < 0.001$) görülmüştür.^[12] Yine daha önce bahsi geçen PIONEER-HF çalışmasında da sST2'nin enalapril kolunda prognozu etkilediği ancak sakubitril/valsartan kolunda bu etkinin kaybolduğu bulunmuştur.^[10] Bahsi geçen çalışmalardan daha küçük ölçekli ancak daha fazla biyobelirtecin incelendiği başka bir çalışmada ise, sakubitril/valsartan alan hastalarda yalnız sST2'nin değil aynı zamanda kollajen döngüsünü yansıtan matriks metalloproteinaz-9, matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1, N-terminal prokollajen 1 ve 3 gibi fibrotik belirteçlerin de azaldığı bulunmuştur.^[7] Bu son çalışmada, yalnız sST2 değil aynı zamanda matriks metalloproteinaz doku inhibitörü-1 ve N-terminal prokollajen 3 de DEF-KY hastalarında prognostik olarak önemli bulunmuştur ve sakubitril/valsartan kullanımı sonrası bu biyobelirteçlerde meydana gelen azalma prognozdeki düzelme ile ilişkilidir.^[7] Bahsi geçen bütün bu bulgular, sakubitril/valsartan'ın başlangıçta bahsi geçen hayvan modellerinde görülen antifibrotik etkilerinin insandaki *in vivo* kanıtlarıdır ve bu ilacın faydalı etkisinin en azından kısmen antifibrotik etkinliğinden kaynaklandığını göstermektedir.

Sakubitril/valsartan'ın korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hastalarda biyobelirteçlere olan etkileri

DEF-KY'nin aksine, KEF-KY'de sakubitril/valsartan'ın biyobelirteçlere olan etkilerini gösteren çok sayıda çalışma mevcut değildir. Bunun bir sebebi KEF-KY'de biyobelirteçlerin (örneğin Nt-proBNP) DEF-KY kadar belirgin bir biçimde artmaması, bir sebebi de sakubitril/valsartan'ın KEF-KY'deki etkinliğinin net olarak gösterilmemesi olabilir.^[13] Varolan bilgiler, sakubitril/valsartan'ın tıpkı DEF-KY'de olduğu gibi KEF-KY'de de NT-proBNP'yi anlamlı olarak azalttığını göstermektedir.^[14] Yine başka bir çalışmada, sakubitril/valsartan KEF-KY hastalarında doku yaşlanmasının bir biyobelirteci olan insuline benzer büyüme faktörü 7'yi valsartana nazaran daha efektif bir biçimde azalttığını göstermektedir.^[15] Ancak varolan bilgiler sakubitril/valsartan'ın KEF-KY'de biyobelirteçlere olan etkisini DEF-KY'dekine benzer bir biçimde belirli bir şablona koyarak değerlendirmemiz için yeterli gözükmemektedir.



Sakubitril/valsartan tedavisi öncesi ve sonrasında biyobelirteçlerin klinik değerlendirmedeki yeri

Mevcut kılavuzlar şu an için sakubitril/valsartan tedavisine başlamadan önce biyobelirteçlere göre karar alımını önermemekte ve klinik değerlendirmeye göre NYHA sınıf 2 ve 3 olan hastalarda ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptörü blokleri kullanımı yerine sakubitril/valsartan kullanımını önermektedir.^[16,17] Ancak klinik bulguların her zaman objektif olmadığı ve hastaların semptomlarını net olarak anlatamabileceği klinik pratikte karşımıza oldukça sık olarak çıkan bir gerçektir. Bu nedenden dolayı aynı kılavuzlar KY tanı ve değerlendirmesinde başta NT-proBNP olmak üzere çeşitli biyobelirteçlerin kullanımını da önermektedir.^[16,17] Örneğin mevcut şikayetlerini NYHA sınıf 1 olarak anlatan bir hastada biyobelirteçlerin ve diğer objektif testlerin değerlendirilmesinden sonra hastanın fonksiyonel kapasitesinin kendi ifadesinden daha düşük olduğu düşünülerek sakubitril/valsartan kullanımının gerekli olabileceği düşünülebilir veya hastalığın hızlı bir seyir gösterebileceği düşünülerek hasta sakubitril/valsartan tedavisi için yakın takibe alınabilir. Sakubitril/valsartan ile tedavi esnasında biyobelirteç kullanımı ve prognozun belirlenmesi konusunda daha fazla bilgi mevcuttur. NT-proBNP seviyesi sakubitril/valsartan tedavisi ile azalır ancak bu hastalarda yüksek NT-proBNP seviyesi hala kötü

prognoz ile ilişkilidir.^[10,12] Bahsedilen PARADIGM-HF çalışmasının alt grup analizinde yhTnI ve ST2'nin sakubitril/valsartan başlanmasını takiben rezidüel seviyelerinin prognoz ile ilişkili olduğu görülmüştür ancak akut KY hastalarının çalışıldığı PIONEER-HF çalışmasında her iki biyobelirtecin de prognostik etkisi sakubitril/valsartan kolunda izlenmemiştir.^[10,12] Bu sonuçlar değerlendirilirken çalışmalara farklı hasta gruplarının dahil edildiği ve örneklem boyutlarının farklı olduğu göz önüne alınmalıdır; ancak yine de elde edilen bulgular sakubitril/valsartan alan hastalarda takibin ön planda NT-proBNP ile yapılması gerektiğini düşündürmekte ve gerekli durumlarda yhTnI ve ST2 ile ek değerlendirme yapılabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç

Sakubitril/valsartan tedavisinin insanda hemodinamik düzelmeye yol açtığı ve miyokard hasarı ile fibrozisi azalttığını gösteren çok sayıda bulgu mevcuttur ve bu etkiler kanda NT-proBNP, yhTnI ve ST2 gibi biyobelirteçlerdeki değişimler değerlendirilerek görülebilir (Şekil 1). Sakubitril/valsartan'ın neprilisin inhibisyonuna yol açması sebebi ile BNP seviyelerinde artış beklenir ancak bu artışın prognostik bir anlamı yoktur. Tedaviye başlama kararı vermek ve tedavinin seyrini değerlendirmek için başta NT-proBNP olmak üzere yhTnI ve ST2 gibi biyobelirteçler kullanılabilir.

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. 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.
3. Pfau D, Thorn SL, Zhang J, Mikush N, Renaud JM, Klein R, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Attenuates Myocardial Remodeling and Improves Infarct Perfusion in Experimental Heart Failure. *Sci Rep* 2019;9:5791.
4. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Heart Fail* 2015;8:71–8.
5. Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain Natriuretic Peptide and Its Biochemical, Analytical, and Clinical Issues in Heart Failure: A Narrative Review. *Front Physiol* 2018;9:692.
6. 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.
7. Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:795–806.
8. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–64.
9. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, Ripoli A, Latini R, Masson S, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation* 2018;137:286–97.
10. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD, Prescott MF, Duffy CI, Gurm Y, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with acute decompensated heart failure randomized to sacubitril-valsartan or enalapril in the PIONEER-HF trial. *Eur Heart J* 2019;40:3345–52.
11. Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarrone P, Passino C, et al. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2193–203.
12. O'Meara E, Prescott MF, Claggett B, Rouleau JL, Chiang LM, Solomon SD, et al. Independent Prognostic Value of Serum Soluble ST2 Measurements in Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction in the PARADIGM-HF Trial (Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure). *Circ Heart Fail* 2018;11:e004446.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609–20.
14. 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.
15. Januzzi JL Jr, Packer M, Claggett B, Liu J, Shah AM, Zile MR, et al. IGFBP7 (Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-7) and Neprilysin Inhibition in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005133.
16. 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.
17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136:e137–e61.