

Sakubitritil/valsartan'ın semptomatik ve klinik yararları ne kadar zamanda görülmeye başlar?

 Dr. Çağatay Ertan

Eskişehir Acıbadem Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Eskişehir

Kalp yetersizliği (KY), dünya çapında yaklaşık 23 milyon insanı etkileyen, %50 civarında 5 yıllık mortaliteye sahip önemli bir sağlık sorunudur.^[1,2] Sakubitritil/valsartan'ın 2014 yılında yayınlanan PARADIGM-HF^[3] çalışması sonrası kullanıma girmesi, KY ilaç tedavisinin önünde yeni bir ufuk açmıştır. Bu makalede, PARADIGM-HF çalışması ve sonrasında yapılan çalışmalarda gösterilen klinik ve semptomatik yararların ortaya çıkış süreleri incelenecektir.

Hastaneye yatışlar

Kötüleşen KY sebebiyle hastaneye yatış kötü bir prognostik göstergedir. Bu sebeple hastaneye yatış sonrası sağkalım 5 yılda %25–33 arasındadır ki bu genel KY sağkalımının çok altında bir orandır.^[4] KY sebebiyle ilk hastaneye yatış, PARADIGM-HF çalışmasının primer birleşik sonlanım noktasının bir alt bileşenidir ve çalışma sonuçlarında her bileşen ayrı olarak ele alınmıştır. İkincil analizlerde, KY sebebiyle ilk hastaneye yatışın, sakubitritil/valsartan ile enalapril'e göre %21 azaldığı görülmüştür. Bu klinik yarar randomizasyondan sonraki ilk 30 günde anlamlı hale gelmektedir^[5] (Tablo 1).

KY nedeniyle hastaneye yatırılıp klinik düzelmeye sonrası taburcu edilen hastaların yaklaşık dörtte biri ilk 30 gün içinde, yarısı da ilk 6 ay içinde yeniden hastaneye yatırılmaktadır.^[6] PARADIGM-HF çalışmasındaki hasta grubunun ikincil analizlerinde, sakubitritil/valsartan grubunda, enalapril grubuna göre, taburculuktan sonra hastaneye yeniden yatışların anlamlı olarak daha az olduğu ve bu farkın 30 gün gibi kısa bir süre içinde istatistiksel anlama ulaşarak 60 güne kadar devam ettiği görülmüştür.^[7] Bu sonucu destekler başka bir sonuç PIONEER-HF çalışmasından gelmektedir. Birincil sonlanım noktası biyobelirteç değişimi olan çalışma sonunda, her ne kadar yeterli güce sahip olmasa da bu hasta grubunda da 8 hafta sonunda yeniden hastaneye yatışların sakubitritil/

valsartan tedavisi altında daha düşük olduğu rapor edilmiştir.^[8] Yeniden yatışlarda azalma, zaten %21 azalmış ilk hastaneye yatışlar temelinde değerlendirildiğinde, toplam KY'den hastaneye yatışlardaki azalmanın %23'e ulaştığı görülmüştür.^[5]

Semptomatik yarar

Hayat kalitesinin artırılması, kronik KY tedavisinin temel hedeflerinden birisidir. Bu sebeple sağlıkla ilişkili hayat kalitesi değerlendirmesi, PARADIGM-HF çalışmasının ikincil sonlanım noktalarından birisidir. Bu çalışmada hayat kalitesinin değerlendirilmesi için Kansas City Kardiyomiyopati Anketi (KCCQ) kullanılmıştır. Kansas City Kardiyomiyopati Anketi, 23 sorudan oluşan, fiziksel kısıtlanma, sosyal kısıtlanma ve semptomları değerlendiren bir ankettir. Cevaplar skorlanır ve 0 ile 100 arasında bir skalada yerini alır. Klinik kısıtlanma ve fiziksel semptomların ele alındığı klinik özet skoru (KCCQ-CS) ve sosyal kısıtlanmayı da skorlayan genel özet skoru (KCCQ-OS) olarak iki ayrı alanda değerlendirme yapılır. Daha yüksek skor daha iyi hayat kalitesine karşılık gelir. Çalışmada, 8. ay sonunda KCCQ'deki değişim enalapril ve sakubitritil/valsartan grupları arasında karşılaştırılmış ve 8 ay sonunda KCCQ'deki değişimin sakubitritil/valsartan lehine olumlu olduğu bildirilmiştir. İkincil analizlerde, gruplar arası farkın her iki KCCQ özeti için ve 4. aydan başlayacak şekilde sakubitritil/valsartan lehine anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür (Tablo 1).^[9] Bunun yanında 6 dakika yürüme testinde 30 gün içinde, sakubitritil/valsartan kullanımı ile istatistiksel anlama ulaşan gelişmeler bildirilmiştir. Bu çalışmalar genellikle küçük ve kontrol grubu olmayan çalışmalardır.^[10–12] Her ne kadar 6 dakika yürüme testine hak ettiği önem verilmesinde de çalışmalar, prognostik olarak KCCQ ile benzer öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir.^[13,14] Buradan yola çıkarak, sakubitritil/valsartan ile klinik yararın 4 aydan

Yazışma adresi: Dr. Çağatay Ertan. Eskişehir Acıbadem Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Eskişehir, Turkey.

Tel: +90 532 - 313 33 68 e-posta: cagatayertan@gmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği



Tablo 1. Sakubitritil/valsartan'ın klinik etkilerinin istatistiksel anlamlılığa ulaştığı süreler

	ARNİ ile yararın istatistiksel anlamlılığa ulaşma süresi
Hastaneye yatışlar	30 gün
Hastaneye tekrar yatışlar	30 gün
Semptomatik yarar	4 ay
Üriner siklik GMP	3 hafta
NT-pro BNP	1 hafta
LVEF	3 ay
Sağkalım	PARADIGM HF: 27 ayda anlamlı (ancak sağkalımda anlamlılığın en erken ne zaman ayrıştığına dair analiz yok)

daha erken ortaya çıkıyor olma ihtimali göz önüne alınmalıdır ancak elimizde bunu söylemek için uygun veri yoktur. PARADIGM-HF çalışmasında 4 ve 8. aylarda KCCQ uygulanmıştır. Bu sebeple daha erken ortaya çıkacak bir yararı tespit etmek mümkün değildir. Karşılaştırmalı bir çalışma verisi ortaya çıkana kadar semptomatik yararın en erken 4. ayda ortaya çıkacağını söylemek mümkündür.

Biyobelirteçler

PARADIGM-HF çalışmasında hastalardan üriner siklik guanozil mono fosfat (GMP), Beyin natriüretik peptid (BNP), N-terminal beyin natriüretik peptid (NTproBNP) ve troponin düzeyleri için örnek alınıp takipler yapılmıştır. Üriner siklik GMP, çok kısa bir yarı ömre sahip olan ve bu sebeple ölçülemeyen nitrik oksitin ikincil mesajcıdır. Sakubitritil/valsartan tedavisi altında BNP ve üriner siklik GMP düzeyleri artmış, troponin ve NTproBNP düzeyleri ise gerilemiştir (Tablo 1). Biyobelirteçlerdeki gruplar arası fark 4. haftadan itibaren istatistiksel anlama ulaşmış ve 8 ayın sonuna kadar bu fark korunmuştur.^[5,15] BNP, neprilisin doğal bir substratıdır ve neprilisin bloke olduğunda düzeyi artmaktadır. NTproBNP de ise böyle bir durum söz konusu değildir ve düzeyi, sakubitritil/valsartan tedavisi ile gerilemektedir.

PARADIGM-HF çalışmasından sonra yayınlanan ve akut dekompanseasyon sonrası enalapril ve sakubitritil/valsartan tedavileri altında NTproBNP düzeylerini karşılaştıran PIONEER-HF çalışmasında, 4. ve 8. haftalarda NTproBNP düzeylerinin, enalapril grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir.

^[8] PARADIGM-HF verisinden farklı olarak, bu hasta gruplarının NTproBNP düzeyleri arasındaki fark, 1. hafta sonunda istatistiksel anlama ulaşmıştır. Bir başka küçük çalışmada, standart KY tedavisi ile karşılaştırıldığında, sakubitritil/valsartan altında, NTproBNP düzeylerindeki düşüş 1. hafta sonunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur.^[16] Bu veri, PIONEER-HF verisi ile tutarlı görünmektedir. Aynı çalışmada, üriner siklik GMP düzeyleri arasındaki fark 3. hafta sonunda istatistiksel anlama ulaşmaktadır. Buradan yola çıkarak, sakubitritil/valsartan ile biyobelirteçlerdeki değişiklikler çok erken dönemde, PARADIGM-HF çalışmasındaki ilk ölçümlerin yapıldığı 4. haftadan daha önce ortaya çıkıyor diyebiliriz.

Ekokardiyografik ölçümler

Sakubitritil/valsartan ile kardiyak ters yeniden şekillenmenin (reverse remodeling), diğer renin anjiotensin aldosteron sistemi blokajı stratejilerinden daha belirgin olarak ortaya çıktığını bildiren bir çok çalışma mevcuttur. Ekokardiyografik ölçümlerdeki değişimler, PARADIGM-HF çalışmasının birincil veya ikincil sonlanım noktalarından değildir ancak bu konuda yapılmış ve sakubitritil/valsartan tedavisini anjiotensin dönüştürücü enzim blokörleri veya anjiotensin reseptör blokörleriyle karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar tutarlı olarak sakubitritil/valsartan ile daha belirgin ekokardiyografik düzelme ortaya koymaktadır ancak bu düzelmenin ortaya çıkış süresi ile ilgili veriler çelişkilidir. Martens ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sol ventrikül sistol sonu hacmi (LVESV), diastol sonu hacmi (LVEDV) ve ejeksiyon fraksiyonundaki (LVEF) düzelme ortalaması 118 günlük takip sonunda ortaya çıkmaktadır.^[17] Bazı başka çalışmalarda ise bu düzelmenin ortaya çıkışının daha geç olduğu rapor edilmiştir.^[18,19] Tüm bu çalışmaların içine alındığı bir meta analizde, kardiyak tersine yeniden şekillenmenin, sakubitritil/valsartan ile 3. ayda anlamlı şekilde ortaya çıkıp 12. aya kadar devam ettiği bildirilmiştir.^[20] Sakubitritil/valsartan ile LVEF'de ortaya çıkan düzelme doz bağımlıdır (artan dozlarda daha belirgin düzelme) ve bazı çalışmalarda LVEF'deki artışın %9'a kadar çıkabileceği raporlanmıştır.^[18]

Sağkalım

Sakubitritil/valsartan ile kardiyovasküler ölüm, PARADIGM-HF çalışmasında, birincil birleşik sonlanım noktasının bileşenlerinden birisidir. Tüm nedenlere bağlı ölüm ise ikincil sonlanım noktaları arasında yer alır. Yirmiyedi aylık ortalama takip süresinin so-

nunda, sakubitritil/valsartan tedavisi altında, enalapril ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitede %21, tüm nedenlere bağlı mortalitede de %16 azalma ortaya konmuştur. Bu mortalite yararının, çalışma süresinde erken ortaya çıktığı ve her interim analizde elde edilen yararın anlamlı olduğu belirtilmiştir ancak ne PARADIGM-HF çalışmasında, ne ikincil analizlerinde, ne de başka bir çalışmada bu mortalite yararının tedaviye başladıktan ne kadar süre sonra anlamlılığa ulaştığına dair veri mevcut değildir. Bugüne kadar yapılmış sağkalım çalışmalarında, aktif ilaç veya girişim plasebo ile karşılaştırılmıştır. Sakubitritil/valsartan ise PARADIGM-HF çalışmasında, düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip KY hastalarında, sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu bilinen bir ilacın etkin olduğu dozlarıyla karşılaştırılmış ve mortalite etkinliği kanıtlanmış bir ilaca rağmen daha etkin bulunmuştur. Bu sebeple 27 ay sonunda dahi olsa ortaya çıkan böyle bir etki, etkili tedavilerin son derece kısıtlı olduğu bu hasta grubunda, oldukça değerlidir.

Kaynaklar

- Blair JE, Huffman M and Shah SJ. Heart Failure in North America. *Curr Cardiol Rev* 2013;9:128–46.
- Bui AL, Horwich TB and Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:30–41.
- 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.
- Shahar E, Lee S, Kim J, Duval S, Barber C, Luepker RV. Hospitalized heart failure: rates and long-term mortality. *J Card Fail* 2004;10:374–9.
- 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.
- Chen J, Ross JS, Carlson MD, Lin Z, Normand SL, Bernheim SM, et al. Skilled nursing facility referral and hospital readmission rates after heart failure or myocardial infarction. *Am J Med* 2012;125:100.e1–9.
- Desai AS, Claggett BL, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, et al. Influence of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on 30-Day Re-admission After Heart Failure Hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:241–8.
- 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.
- Lewis EF, Claggett BL, McMurray JJV, Packer M, Lefkowitz MP, Rouleau JL, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in PARADIGM-HF. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003430.
- Beltrán P, Palau P, Domínguez E, Faraudo M, Núñez E, Guri O, et al. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study. *Int J Cardiol* 2018;252:136–9.
- Fraille RR, Malafarina V, Lopez GT. Sacubitril-valsartan in heart failure and multimorbidity patients. *Esc H Fail* 2018;5:957–60.
- Sgorbini L, Rossetti A, Galati A. Sacubitril/Valsartan: Effect on Walking Test and Physical Capability. *Cardiology* 2017;138:17–20.
- Safley DM, Parikh S, Shah A, Sullivan R, Garg M. Correlation of Six Minute Walk Test Results With Other Measures of Congestive Heart Failure. *Chest J* 2003;124:1855.
- Kao A, Menefee M, Lipke J, VanScoy R, Magalski A, Spertus J, et al. The correlation between the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire and the 6 minute walk test in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail* 2007;13:181–2.
- 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.
- Kobalava Z, Kotovskaya Y, Averkov O, Pavlikova E, Moiseev V, Albrecht D, et al. Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Profiles of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Cardiovasc Ther* 2016;34:191–8.
- Martens P, Beliën H, Dupont M, Vandervoort P, Mullens W. The reverse remodeling response to sacubitril/valsartan therapy in heart failure with reduced ejection fraction. *Cardiovasc Ther* 2018;36:e12435.
- Nazzari H, Yeung M, Marceau A, Luong M, Clark C, Ahuja S, et al. Left Ventricular Function Improves In Heart Failure Patients Treated With Sacubitril-Valsartan. *Can J Cardiol* 2017;33:S163.
- Gonzalez-Torres L, Dr Diego C, Centurion R, Macias M, De Lara G, Carrasco R, Almendral J. Angiotensin-neprilysin inhibition further reverses cardiac remodeling as compared to angiotensin inhibition in reduced heart failure patients. *Clin Cardiol J* 2018;2:6–9.
- Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor on Cardiac Reverse Remodeling: Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012272.