

Sakubitril/valsartan'ın bazal EF düzeylerine göre etkinlik ve güvenliğinde fark olur mu?

 Dr. Bahadır Dağdeviren

Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Eskiden sistolik veya diyastolik kalp yetersizliği (KY) şeklinde yapılan KY sınıflaması günümüzde düşük, sınırdan veya korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu (LVEF) KY şeklinde yapılmaktadır. Bununla birlikte KY farklı etiyojiler sonucu gelişebilen, kardiyak morfoloji ve fonksiyonel ölçütlerde değişik derecelerde bozulma ile prezente olabilen ve semptomlarının şiddeti de kişisel farklılık gösterebilen heterojen bir sendromdur. Günlük pratikte bir yanda genişlemiş kalp odacıkları ve %25 gibi oldukça düşük LVEF olmasına rağmen NYHA sınıf I-II semptomatik hastalar, diğer yanda normal veya küçük sol ventrikül boyutları ve LVEF'si %60 olmasına rağmen NYHA sınıf III-IV semptomatik KY hastaları görülebilmekteyiz. Aslında, LVEF ye dayanan bu sınıflama, her ne kadar KY tedavisi için geliştirilen ilaç ve cihazların araştırılması için kullanılmakta olsa da LVEF ölçümünün operatör bağımlılığı, teknik hatalara açık olabilmesi, sadece kontraktilite değil ön ve art yüke de bağlı olarak aynı hastada değişken olabilmesi ve zaman içinde tek noktadan elde edilmesi gibi kısıtlamaları akılda tutulmalıdır.

KY hastalarında, Angiotensin Reseptör Neprilisin İnhibitörü (ARNI) olan Sakubitril/valsartan (Sak/val) tedavisinin Enalapril veya Valsartan ile RAAS blokajına karşı etkinliğini test eden iki randomize klinik çalışma son yıllarda duraklamaya girmiş KY tedavisine yeni bir ilaç eklemeyi başarmıştır. Bunlardan PARADIGM-HF çalışmasında LVEF \leq %40 olan 8399 KY hastasının takibinde Sak/val tedavisi KY nedeniyle ilk hastane yatışı (KYH) ve kardiyovasküler ölümü (KVÖ) Enalapril'e kıyasla %20 azaltarak istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir tedavi etkinliği göstermiştir.^[1] Buna karşın, PARAGON-HF çalışmasında LVEF \geq %45 olan 4796 hastada Sak/val tedavisi KYH ve KVÖ'ü Valsartan'a kıyasla %13 azaltmış ancak etkinliği istatistiksel olarak sınırdan anlamsız olarak ($p=0.059$) kalmıştır.^[2] Sak/val tedavisinin ko-

runmuş EF'li KY (KEF-KY) hastalarında hastaneye yatış ve mortaliteyi azaltma eğilimine rağmen bu istatistiksel sınırdan anlamsızlık durumu araştırmacıları alt grup analizleri yapmaya teşvik etmiştir.

Nitekim, McMurray ve arkadaşları PARAGON-HF çalışması alt grup analiziyle KEF-KY olan 2479 kadın (%51.7) ve 2317 erkek (%48.3) hastada cinsiyete ve LVEF'ye göre sonuçları yeniden değerlendirdi.^[3] İlk ve tekrarlayan KYH ve KVÖ olarak tanımlanan birleşik sonlanım olayları oranları Sak/val tedavisi alan kadınlarda 0.73 (%95 CI, 0.59–0.90) ile Valsartan alanlara göre anlamlı derecede düşük bulunurken erkek hastalarda primer sonlanım oranları 1.03 (%95 CI, 0.84–1.24) ile anlamlı bir fark göstermedi (P cinsiyet etkileşimi=0.017). Daha detaylı bakıldığında Sak/val tedavisinin kadınlarda gösterdiği bu faydayı KV ölümleri azaltmamasına rağmen daha çok KY nedenli hastaneye yatışları azaltması sağlanmaktaydı. Ayrıca LVEF spektrumunda tedavi etkinliğine bakıldığında daha düşük EF de Sak/val faydasının daha fazla olduğu ancak kadınlarda etkinliğin azaldığı EF eşliğinin erkeklere göre daha yukarıda olduğu tespit edilmiştir (Şekil 1).

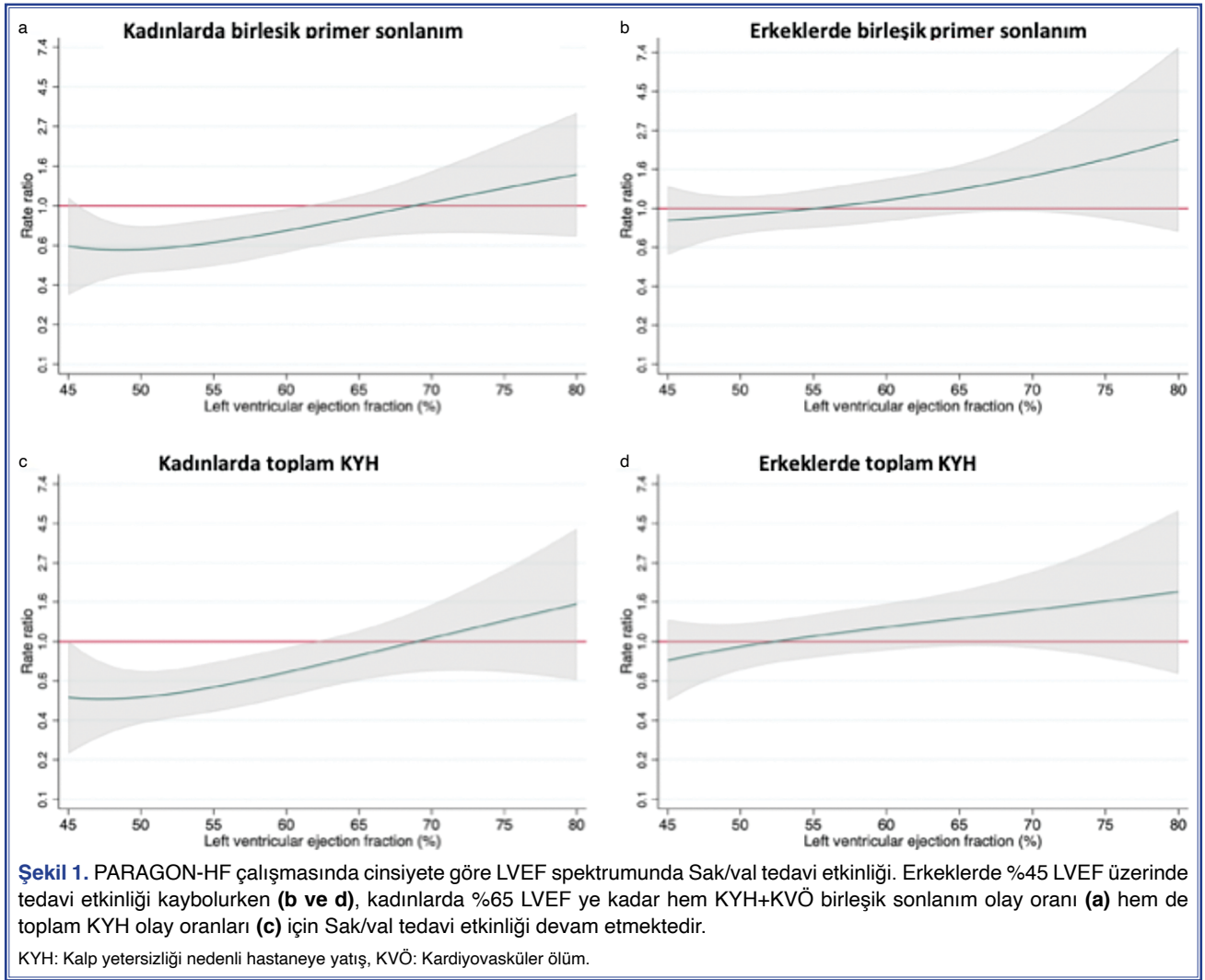
Bir diğer analizi Solomon ve arkadaşları, PARADIGM-HF ve PARAGON-HF randomize klinik çalışmalarının toplam 13195 hastasını birlikte değerlendirerek yaptılar. Bu çalışmada ayrıca LVEF ye göre alt grup analizleri yayınlamıştır.^[4] İki büyük pivotal randomize klinik çalışmanın benzer dizaynı sayesinde \leq %22.5 ile $>$ %65 arasındaki tüm LVEF spektrumu içeren geniş bir hasta grubunda Sak/val tedavisinin RAAS blokajına göre tedavi etkinliği analiz edilebilmiştir. İki çalışmada da ortak olan ilk KY nedenli hastaneye yatış, ilk KV ölüm, toplam KY hastane yatışı, toplam KVÖ ve tüm nedenlere bağlı ölümler global olarak analiz edildiğinde her bir sonlanım için Sak/val tedavisinin daha etkili olduğu tespit edilmiştir (Şekil 2).

Yazışma adresi: Dr. Bahadır Dağdeviren, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey.

Tel: +90 532 - 281 04 18 e-posta: bahadirdagdeviren@gmail.com

© 2020 Türk Kardiyoloji Derneği

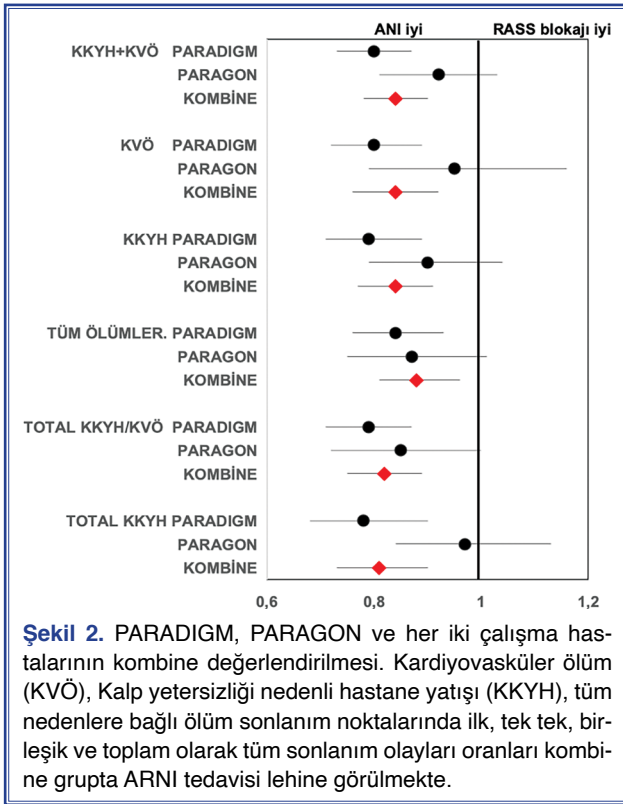




Ayrıca bu çalışmada hastalar LVEF \leq 22.5 (n=1269), %22.5 ile %32.5 arası (n=3987), %32.5 ile %42.5 arası (n=3143), %42.5 ile %52.5 arası (n=1427), %52.5 ile %62.5 arası (n=2166) ve $>$ %62.5 olan (n=1202) LVEF alt gruplarında incelenmiştir. Bu alt grup analizlerinde Sak/val'nın RAAS blokajına karşı ilk birleşik olay (ilk hastane yatışı, ilk kardiyak ölüm) için bakıldığında tedavi etkinliği artan LVEF ile azalmaktadır. Etkileşim analizlerinde LVEF'nin Sak/val tedavi etkinliğini önemli derecede değiştirdiği tespit edilmiştir (P etkileşim=0.02). Bununla birlikte ilk ve tekrarlayan KY nedeniyle hastane yatışları en yüksek LVEF dilimi hariç Sak/val tedavisi alan tüm LVEF gruplarında daha düşük olma eğilimindedir (Tablo 1). Artan LVEF'nin Sak/val tedavi etkinliğini değiştirmesi kadın ve erkeklerde benzer olmakla birlikte erkeklerde fayda normal LVEF'ye yaklaştıkça kaybolurken kadınlarda daha yüksek LVEF'de de devam etmektedir.

Havuzlanmış verilere tedavi güvenliği açısından bakıldığında herhangi bir güvenlik sonlanım noktası açısından tedavi ve LVEF arasında bir etkileşim tespit edilmemiştir. Bununla birlikte hipotansiyon düşük LVEF'li hastalarda daha fazla, serum kreatinin seviyesi artışı LVEF spektrumunda benzer ve düşük LVEF'li hastalarda hiperpotasemi daha fazla görülmüştür.

Son olarak, Vaduganathan ve arkadaşları KY hastalarında Sak/val tedavisinin etkinliğini LVEF spektrumunda varsayımsal plasebo grubuna karşı analiz etmek için PARADIGM HF ve PARAGON HF çalışmalarında Sak/val alan hasta gruplarını, düşük ve korunmuş LVEF'li KY hastalarında Kandesartan'ın plaseboya karşı test edilmiş olduğu CHARM-A ve CHARM-P çalışmalarının plasebo grupları ile karşılaştırmıştır.^[5] Bu çalışmanın LVEF alt grup analizinde %60 düzeyine kadar tüm EF spektrumunda Sak/val

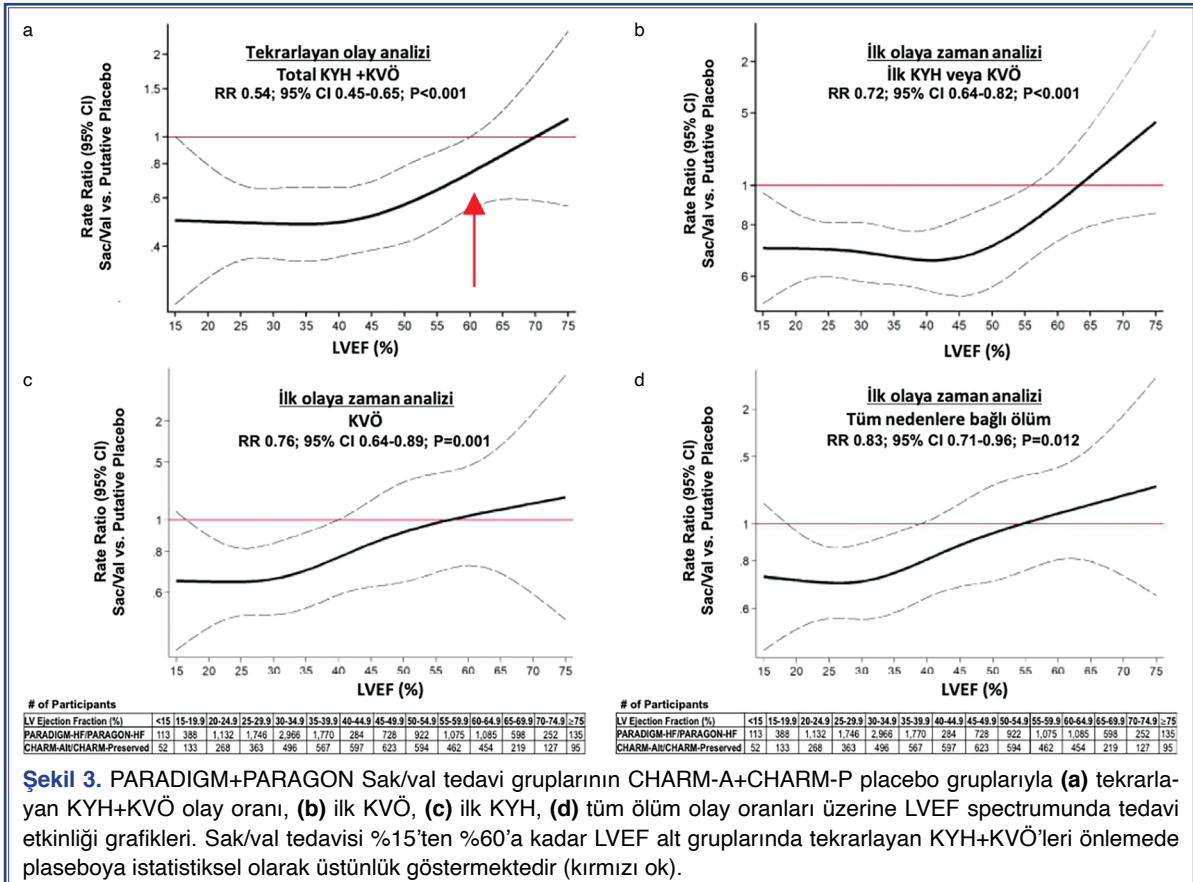
**Tablo 1.** LVEF alt gruplarında Sak/val'nın tedavi etkinliği

EF (%)	RR	Yılda 1000 hasta başına engellenen KV ölüm /KY hastaneye yatış sayısı
22.5<	0.79	53
22.5–32.5	0.77	46
32.5–42.5	0.82	28
42.5–52.5	0.81	34
52.5–62.5	0.83	23
>62.5	1.06	–

tedavisi varsayımsal plaseboya göre KV ölüm, KY nedenli hastane yatışlarında ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranlarında istatistiksel anlamlı bir üstünlük göstermiştir (Şekil 3).

Sonuç olarak; Sak/val'nın LVEF alt gruplarında tedavi etkinliğini belirleyecek veriler PARADİGM-HF ve PARAGON-HF çalışmalarının ayrı ayrı ve birleşik alt grup analizleri ve varsayımsal plasebo ile kıyaslama yapan çalışmalarla sınırlıdır.

Bu verilere göre;



# of Participants	<15	15-19.9	20-24.9	25-29.9	30-34.9	35-39.9	40-44.9	45-49.9	50-54.9	55-59.9	60-64.9	65-69.9	70-74.9	≥75
PARADİGM-HF/PARAGON-HF	113	388	1,132	1,746	2,966	1,770	284	728	922	1,075	1,085	598	252	135
CHARM-A/CHARM-Preserved	52	133	268	363	496	567	597	623	594	462	454	219	127	95

# of Participants	<15	15-19.9	20-24.9	25-29.9	30-34.9	35-39.9	40-44.9	45-49.9	50-54.9	55-59.9	60-64.9	65-69.9	70-74.9	≥75
PARADİGM-HF/PARAGON-HF	113	388	1,132	1,746	2,966	1,770	284	728	922	1,075	1,085	598	252	135
CHARM-A/CHARM-Preserved	52	133	268	363	496	567	597	623	594	462	454	219	127	95

1. Düşük LVEF'li ($\leq\%40$) KY hastalarında Sak/val ile ARNI tedavisi Enalapril ile RAAS blokajına göre KY nedeniyle hastaneye yatış ve KV ölümü engellemede daha etkilidir.
2. Sınırdaki LVEF'li ($>\%40$ ile $\leq\%55$) KY hastalarında Sak/val ile ARNI tedavisi Valsartan ile RAAS blokajına göre KV ölümleri engellemede etkili olmasa da KY nedeniyle hastaneye yatışı önlemede daha etkilidir.
3. Korunmuş LVEF'li ($>\%55$) KY olan kadınlarda Sak/val ile ARNI tedavisi Valsartan ile RAAS blokajına göre KY nedeniyle tekrarlayan hastaneye yatışı önlemede daha etkilidir.

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. 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.
3. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation* 2020;141:338–51.
4. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020;141:352–61.
5. Vaduganathan M, Jhund PS, Claggett BL, Packer M, Widimský J, Seferovic P, et al. A putative placebo analysis of the effects of sacubitril/valsartan in heart failure across the full range of ejection fraction. *Eur Heart J* 2020;41:2356–62.