

Lack of Association Between Adrenergic Receptor Genotypes and Survival in Heart Failure Patients Treated With Carvedilol or Metoprolol

Dr. Ebru Özpelit, Doç. Dr. Bahri Akdeniz

Kalp yetmezliğinde adrenerjik reseptör allelleri ile beta bloker tedavisine yanıt arasında çelikili sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada kalp yetmezliğinde adrenerjik reseptör genotipinin survi üzerine etkileri incelenmiştir. ACE inhibitörü/ ARB, beta bloker, diüretik, beta bloker tedavisi ile taburcu edilen kalp yetmezlikli ve sol ventrikül sistolik difonksiyonlu 2 Amerikan kardiyovasküler genetik katırlarından 637 hasta belirlenmiştir. Son noktalar Ulusal Sosyal Güvelik Master Verilerinden belirlenmiştir. 3 genden 5 polimorfizmi 5' nükleas assay ve çokdeğişkenli kinik genetik analiz yaparak genotiplendi: ADRB1 (S49G9, R389G), ADRB2 (G16R, Q27E), ADRA2C (Del322-325) Ortalama 1070 gün izlem sonunda tıplam 190 Olay (%29.8) meydana geldi. Çok değişkenli analizlerde surviye etki eden 4 klinik faktör: yaş (p = 0.006), cinsiyet p = 0.005), ejeksyon fraksiyonu (p=0.0002) ve Hb (p=0.00010). Polimorfizm veya haplotip azalizinin survi üzerine etkisi saptanmadı. Sonuç:ADRB1, ADRB2 veya ADRA2C genotip ve haplotiplerinin metoprolol veya karvedilol ile tedavi edilmiş hastalarda survi üzerine bir etkisi olmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları daha önce benzer olarak tasarlanmış 2 çalışmanın sonuçları ile benzerdir. Bu 3 çalışma, busindolol ile tedavi edilmiş homozigot ADRB1 R389'lu bireylerde bildirilen survi faydasından farklıdır. Bu fark, metoprolol ve karvedilolda görülmeyen genotip ile sonuç arasındaki ilaca özgü etkileşimden kaynaklanabilir.

Kalp yetmezliği (KY) gelişimi, progresyonu ve tedavi yöntemlerinin merkezinde adrenerjik sistem bulunmaktadır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar ışığında, kalp yetmezliği hastalarının beta bloker tedavisine yanıtındaki varyasyonundan, α_2 , β_1 ve β_2 adrenerjik reseptörleri kodlayan genlerin genetik polimorfizmi sorumlu tutulmuştur.

Yapılan bir çalışmada β_1 reseptör geninin 389. pozisyonundaki arjinin kalıntısının β_1 fonksiyonlarındaki artış ile ilişkisinin saptanmasından sonra, hasta genotipi ve tedavi yanıtı ilişkisinin değerlendirildiği pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda hasta genotipi ile beta bloker tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Fakat çalışmaların sonuçları klinik bir son noktaya varabilmek için yeterli güce sahip değildir.

Bu nedenle bu çalışmada β_1 , β_2 ve α_2 reseptör genlerinde tek nükleotid polimorfizmi (TNP) ve haplotip analizi yapılmak kaydıyla adrenerjik reseptör genotipinin, beta bloker tedavi (metoprolol suksinat veya karvedilol) altındaki KY hastalarında survi üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma hastaları, Duke üniversitesi ve İntermountain sağlık kurulu tarafından yürütülen iki büyük kardiyak kateterizasyon laboratuvarı bazlı genetik veri tabanından seçilmiştir. Çalışmaya kateterizasyon sırasında klinik KY tanısı olan ve/veya EF<%40 olan hastalar alınmıştır. Taburculuk sırasında klasik KY tedavisi reçete edilmeyen (beta bloker + ACEI/ARB+ diüretik), son miyokard infarktüsü üzerinden 30 günden az süre geçen, serum kreatinin > 2.0 mg/dl olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Hastalar kardiyak kateterizasyonun yapıldığı tarihten 1 Mart 2007 tarihine kadar takip edilmişlerdir. Genotipleme PCR yöntemiyle yapılmıştır. Toplam 5 ayrı TNP, 3 ayrı ADRB1 (β_1 adrenerjik reseptör geni) haplotipi ve 3 ayrı ARBR2 (β_2 adrenerjik reseptör geni) haplotipi analiz edilmiştir.

Toplam 637 hastadan oluşan çalışma kohortu ortalama 1070 gün boyunca izlenmiştir. ADRB1, ADRB2 ve ADRA2 (α_2 adrenerjik reseptör geni) genlerinin, 5 TNP açısından analizi sonucunda genotipik farklılık ile transplantsız survi ya da ölüm arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. ADRA2C delesyon polimorfizmi siyah hastalarda daha iyi survi trendi gösterse de anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. ADRB1 ve ADRB2'nin 3 ayrı haplotip açısından analizi sonucunda da ölüm yada transplantsız survi ile genotipik farklılık arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Tablo 1).

Bu çalışmada, daha önceki çalışmalara paralel olarak ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük EF ve düşük Hb değerleri kötü survi prediktörleri olarak saptanmıştır

Bu çalışmada saptanan genotipik frekanslar, daha önce yapılan çalışmalarda saptanan frekanslarla uyumlu olmasına rağmen, ne Shin ve ark. tarafından gösterilen ADRB2 RQ haplotipinin ne de Groote tarafından saptanan ADRB2 GQ haplotipinin olumsuz etkileri bu çalışmada saptanmamıştır. TNP açısından sonuçlar önceki çalışmalarda olduğu üzere hiçbir TNP'nin beta bloker tedavi altındaki KY hastalarında survi üzerine anlamlı etkisinin olmadığını göstermiştir (Tablo 2).

Ancak yeni yayınlanan BEST DNA alt çalışmasında ADRB1 R389G polimorfizmi ile survi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmaya göre bucindolol ile tedavi edilen KY hastaları farklı genotipler açısından analiz edildiğinde diğer genotiplerde bucindolol ve plasebo arasında survi açısından fark saptanmazken, ADRB1 R389 homozigot grupta bucindolol kolunda survi anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır. Bu farklılık bucindolol'un farklı farmakolojik özellikleriyle açıklanabilir. Yetmezliği olan insan kalbi üzerinde yapılan bir ex- vivo çalışmada bucindolol invers agonistik etki gösterirken, ne karvedilolde ne de metoprololde bu etki gözlenmemiştir. Ek olarak bucindolol, metoprolol ve karvedilolden çok daha belirgin sempatotik etki göstermektedir. Bu farklılıklar göz önüne alındığında ADRB1-389'un niye sadece bucindolol ile tedavi edilen KY hastalarında anlamlı farmakogenetik etkilere sahip olduğu açıklanabilir. Sonuç olarak bu çalışma metoprolol yada karvedilol ile tedavi edilen KY hastalarında adrenerjik gen polimorfizminin survi üzerine etkisinin olmadığını kanıtlamıştır. Ancak bu çalışmada analiz edilmeyen farklı TNP yada haplotipler açısından bir sonuca varmak eldeki veriler ışığında mümkün değildir.

Tablo 1 klinik genetik analiz

	HR	%95 GA	P değeri
--	----	--------	----------

TNP			
ADRB1 G49	1.120	0.822-1.525	0.470
ADRB1 G389	0.980	0,773-1,242	0,870
ADRB2 R16	1,040	0,835-1,294	0,730
ADRB2 E27	0,888	0,710-1,110	0,300
ADRA2C del Cauc	0.951	0.570-1.586	0,850
ADRAC de AA	0,553	0,276-1,1071	0,094
Haplotip			
ADRB1 GR	1,120	0,822-1.525	0,470
ADRB1 SR	0,962	0,771-1,201	0,730
ADRB1 SG	0,980	0,773-1,242	0,870
ADRB2 RQ	1,040	0,835-1,294	0,730
ADRB2 GQ	1,115	0,863-1,440	0,410
ADRB2 GE	0,888	0,710-1,110	0,300

Tablo 2 Beta bloker tedavisi altındaki KY hastalarında yapılan genetik çalışmaların survi sonuçları

	ADRB1 S49G	ADRB1 R389G	ADRB2 G16R	ADRB2 Q27E	ADRA2C DEL	ADRB2 49/389 SR SG,GR	ADRB1 16/27 RQ GE GQ
Bu çalışma	P=0,47	P=0,83	P=0,73	P=0,30	P=0,85	AD	AD
Shin ve ark	AD	AD	AD	AD	AD	AD	2 çift RQ P=0,024
Groote ve ark	AD	AD	AD	AD	-	AD	2 çift RQ P=0,01
White ve ark MERIT HF	-	P=0,74	-	-	-	-	-
Ligget ve ark BEST	-	R389R genotipli hastalarda bucindolol plaseboya üstün p=0,03	-	-	-	-	-