

Update on TOPCAT: Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial

Prof. Dr. Yüksel Çavuşoğlu

Aldosteron antagonistleri (AA), özellikle antifibrotik etkileri başta olmak üzere hipertrofiyi önleyici ve geriletici etkileri nedeniyle HFpEF'de beklentilerin fazla olduğu bir ilaç grubunu oluşturmaktadır. Deneysel hayvan modelleri ve kalp yetersizliği (KY) olgularında yapılan pek çok küçük çalışmada AA'ların diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Ancak sonuçları NEJM dergisinde yeni yayınlanan TOPCAT çalışmasının bulguları; primer sonlanım noktası (kardiyovasküler ölüm, KY hospitalizasyon ve resusite kardiyak arrest) açısından spironolaktonun plasebodan farklı olmadığını (HR: 0.89, p =0.138), tek başına KY hospitalizasyonu ise anlamlı düzelttiğini (HR: 0.83, p <0.01) göstermiştir. Genel popülasyonda primer sonlanım noktası açısından spironolakton ile yarar gösterilememiş olsa da sonradan yapılan post-hoc analizleri spironolaktonun Amerikan popülasyonunda anlamlı yarar sağladığına işaret etmişti. TOPCAT'ın AHA 2014 kongresinde açıklanan güncel analizleri, spironolaktonun HFpEF tedavisindeki etkinliğinin bölgesel farklılıklarının nedenini ortaya koymak amacıyla ayrıntılı analizlerini içermekte idi.

Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü planlanan ve NHLBI tarafından desteklenen TOPCAT çalışmasına; yaş >50, semptomatik KY bulunan, EF >45 olan ve son 1 yıl içinde KY nedeniyle hospitalizasyon öyküsü bulunan veya BNP veya NT-proBNP'si yüksek olan HFpEF'li olgular alınmıştı. Çalışmaya Rusya, Gürcistan (Rus), Birleşik Devletler, Arjantin, Brezilya ve Kanada (Amerikan) dahil olmuştu. Genel popülasyonda primer sonlanım noktası açısından(kardiyovasküler ölüm, KY hospitalizasyon ve resusite kardiyak arrest) spironolakton ile yarar gösterilememiş olsa da sonradan yapılan post-hoc analizler aslında spironolaktonun Amerikan popülasyonunda anlamlı yarar sağladığına işaret etmiş, primer sonlanım noktası Amerikan toplumunda anlamlı azalırken (HR: 0.82, 0.69-0.98), Rus toplumunda anlamlı fark gözlenmemişti (HR:1.1, 0.79-1.51). Benzer şekilde tek başına KV mortalite, KY hospitalizasyon Amerikan toplumunda spironolakton ile anlamlı azalma göstermişti.

Plasebo almakta olan Amerikan popülasyonunda primer sonlanım görülme oranı %31.8 iken Rus popülasyonunda %8.4 idi. Bu da Rus popülasyonunun aslında düşük riskli HFpEF'li olgulardan oluştuğuna işaret etmekte idi. Rus popülasyonunun NYHA fonksiyonel kapasitesi daha iyi (p <0.006), ortalama yaş açısından daha genç (66 vs 72 yıl, p <0.001), AF daha az (%28 vs %42, p <0.001), diyabetli olgu oranı daha düşük (%20 vs %45, p <0.001), BMI daha düşük (29 vs 33, p <0.001), sistolik ve diyastolik kan basıncı daha yüksek, GFR daha iyi (69 vs 61 ml/dk, p <0.001), GFR <60 ml/dk olan olgu oranı daha az (%28 vs %48, p <0.001), Hb düzeyi daha iyi (13.7 vs 12.8 gr/dl, p <0.001), ACEI/ARB kullanım oranı daha fazla (%90 vs %79, p <0.001), diüretik ihtiyacı daha az (%74 vs %89, p <0.001), warfarin kullanımı daha az (%12 vs %34, p <0.001) bulundu. Rus popülasyonunda eski MI oranı daha yüksek (%32 vs %20, p <0.001), hipertansiyon prevalansı daha fazla (%93 vs %90, p <0.002), son 1 yıl içinde hospitalizasyon oranı daha yüksekti (%89 vs %55, p <0.001). Bu risk profili ile paralel olarak Rus popülasyonunda primer sonlanım görülme oranı daha düşük (%2.4 vs %11.5, p <0.001), KV mortalite daha az (%1.8 vs %4.3, p <0.001), KY hospitalizasyon daha az (%0.8 vs %8.8, p <0.001) ve tüm nedenli mortalite daha düşük idi (%2.1 vs %7.1, p <0.001). Rus toplumunda ulaşılan ortalama spironolakton dozu 28.4 mg/gün iken, Amerikan toplumunda 21.7 mg/gün bulundu. Amerikan toplumunda plasebo koluna göre spironolakton kolunda hiperkalemi 3.4 kat daha fazla iken, bu Rus toplumunda 1.3 kat fazla ve kreatininin 2 katına çıkma riski Amerikan toplumunda 1.6 kat fazla iken, Rus toplumunda plasebo ile benzer gözlemlendi. Rus toplumunda plasebo koluna göre spironolakton kolunda sistolik kan basıncı 0.6 mmHg azalırken, Amerikan toplumunda 4.2 mmHg azaldı (p <0.001).

İlginç bulgulardan bir tanesi de, BNP düzeyi ortalamanın altında olan olguların spironolakton tedavisinden anlamlı yarar görmesi olarak dikkati çekmektedir (HR: 0.46, 0.26-0.79). BNP düzeyi ortalamanın üstünde olanlarda bu yarar kaybolmaktadır. Bu sonuç hastalığı yeterince ilerlemiş olgularda spironolaktonun artık yarar sağlayamayabileceğini gösteriyor olabilir.

Sonuç olarak yukarıda sözü edilen risk profiline sahip Amerikan toplumunda HFpEF tedavisinde spironolakton ile KV mortalite ve KY hospitalizasyonda yarar sağlandığı, dolayısıyla olay görülme riski yüksek olgularda spironolaktonun bir rolünün olabileceği söylenebilir.