.

FINO-HF: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Finerenon ve Spironolaktonun Randomize Karşılaştırması

Dr. Kübra Korkmaz

FINO-HF: Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetersizliğinde Finerenon ve Spironolaktonun Randomize Karşılaştırması

The FINO-HF Trial: A Randomised Comparison of Finerenone versus Spironolactone in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction - Biomarker and Clinical Outcomes

Dr. Kübra Korkmaz

Giriş

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY), kılavuz temelli medikal tedavideki gelişmelere rağmen yüksek morbidite, tekrarlayan hastane yatışları ve kardiyovasküler mortalite ile seyreden önemli bir hastalıktır. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), DEF-KY'de morbidite ve mortaliteyi azaltan temel tedavi bileşenlerinden biridir. Spironolakton gibi steroidal MRA'ların kullanımı hiperkalemi, böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve hormon ilişkili advers etkiler, özellikle jinekomasti nedeniyle sınırlanabilmektedir. Finerenon, mineralokortikoid reseptörüne daha yüksek selektivite gösteren non-steroidal bir MRA olup daha iyi bir güvenlilik profili sağlayabilir. Bununla birlikte DEF-KY hastalarında finerenon ile spironolaktonu doğrudan karşılaştıran randomize veriler sınırlıdır.

Çalışmanın Amacı

Çalışmada DEF-KY hastalarında finerenon ile spironolaktonun 3 aylık takipte klinik etkinlik, NT-proBNP yanıtı ve güvenlilik açısından doğrudan karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma Dizaynı

FINO-HF; tek merkezli, randomize, açık etiketli bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya kronik DEF-KY tanısı bulunan toplam 500 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≤%40 ve fonksiyonel kapasite NYHA sınıf II-III olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar çalışma öncesinde ACE inhibitörü/ARB/ARNI ve beta-blokerleri içeren stabil, kılavuz temelli medikal tedavi almaktaydı.
Hastalar 2:1 oranında spironolakton veya finerenon tedavisine randomize edilmiştir. 334 hasta spironolakton, 166 hasta ise finerenon grubuna dahil edilmiştir. Spironolakton dozu günlük 25 veya 50 mg'a, finerenon ise günlük 20 veya 40 mg'a kadar titre edilmiştir. Hastalar üç ay boyunca takip edilmiş ve analizler intention-to-treat analizi prensibine göre gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası, üç aylık takipte kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış veya kardiyovasküler ölümden oluşan bileşik sonlanım olarak belirlenmiştirTemel sekonder sonlanım noktaları ise; başlangıçtan üçüncü aya kadar NT-proBNP düzeyindeki değişim, hiperkalemi (>5.5 mmol/L), böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve jinekomasti gelişimi olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Demografik özellikler açısından iki tedavi grubu iyi dengelenmiştir. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı yaklaşık 68 yıl, hastaların %74'ü erkek ve ortalama LVEF yaklaşık %33 olarak saptanmıştır. Başlangıç ortalama NT-proBNP düzeyi yaklaşık 1850 pg/mL idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, LVEF, NYHA sınıfı, renal fonksiyon, diyabet, hipertansiyon, atriyal fibrilasyon ve başlangıçtaki kılavuz temelli tedaviler açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.
Üç aylık takip sonunda primer bileşik sonlanım noktası spironolakton grubunda 44 hastada (%13.2), finerenon grubunda ise 14 hastada (%8.4) meydana gelmiştir. Finerenon tedavisi primer sonlanım açısından spironolaktona kıyasla anlamlı risk azalması sağlamıştır (HR: 0.64; %95 GA: 0.43-0.95; p=0.03).
Primer sonlanımın bileşenleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış finerenon grubunda %6.0, spironolakton grubunda ise %10.2 olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.02). Kardiyovasküler mortalite de finerenon grubunda daha düşük bulunmuştur (%2.4'e karşı %4.5; HR: 0.53; %95 GA: 0.28-0.99; p=0.048) (Tablo 2).
Biyobelirteç yanıtı açısından değerlendirildiğinde, finerenon ile NT-proBNP düzeylerinde daha belirgin azalma sağlanmıştır. Üç aylık takipte medyan NT-proBNP değişimi finerenon grubunda -%43 (IQR -59 ila -25) iken spironolakton grubunda -%31 (IQR -47 ila -16) olarak bulunmuştur (p=0.004).
Güvenlilik açısından da finerenon lehine belirgin farklılıklar gözlenmiştir. Hiperkalemi (>5.5 mmol/L) finerenon grubunda %7.2, spironolakton grubunda %14.1 oranında görülmüştür (p=0.005). Böbrek fonksiyonunda >%30 eGFR azalması ile tanımlanan kötüleşme finerenon grubunda %5.4, spironolakton grubunda %9.6 oranında meydana gelmiştir (p=0.04). Tedaviler arasındaki en dikkat çekici güvenlilik farklılıklarından biri jinekomasti açısından gözlenmiştir. Jinekomasti finerenon grubunda yalnızca %0.6 oranında görülürken spironolakton grubunda bu oran %8.1 olarak bulunmuştur (p<0.001). Advers olay nedeniyle tedaviyi bırakma oranı da finerenon ile daha düşük bulunmuştur (%3.6'ya karşı %8.7; p=0.01) (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik	Spironolakton (n=334)	Finerenon (n=166)	p
Yaş, yıl (ortalama ± SS)	68,3 ± 9,2	67,9 ± 9,5	0,76
Erkek cinsiyet	247 (%74,0)	123 (%74,1)	0,97
Kafkas	289 (%86,5)	144 (%86,7)	0,95
LVEF, % (ortalama ± SS)	33,0 ± 5,1	33,2 ± 4,9	0,82
LVEF ≤%30	134 (%40,1)	66 (%39,8)	0,94
NYHA sınıf III	115 (%34,4)	57 (%34,3)	0,98
NT-proBNP, pg/mL, medyan (IQR)	1860 (950-3180)	1840 (940-3150)	0,88
eGFR, mL/dk/1,73 m²	62,5 ± 14,2	63,1 ± 14,5	0,73
eGFR <60 mL/dk/1,73 m²	141 (%42,2)	69 (%41,6)	0,89
Hipertansiyon	296 (%88,6)	147 (%88,6)	0,98
Diabetes mellitus	159 (%47,6)	79 (%47,6)	1,00
Atriyal fibrilasyon	148 (%44,3)	74 (%44,6)	0,96
Önceki miyokard enfarktüsü	201 (%60,2)	100 (%60,2)	0,99
ACEİ/ARB/ARNI	326 (%97,6)	162 (%97,6)	1,00
Beta-bloker	318 (%95,2)	158 (%95,2)	1,00
SGLT2 inhibitörü	249 (%74,6)	124 (%74,7)	0,97
Loop diüretik	296 (%88,6)	147 (%88,6)	0,98

Tablo 2: Primer ve Klinik Sonlanımlar

Sonlanım (3. ay)	Spironolakton	Finerenon	Etki / p
KY yatışı veya KV ölüm	44 (%13,2)	14 (%8,4)	HR 0,64 (%95 GA 0,43-0,95); p=0,03
Kalp yetersizliği yatışı	%10,2	%6,0	p=0,02

Kardiyovasküler ölüm	%4,5	%2,4	HR 0,53 (%95 GA 0,28-0,99); p=0,048
NT-proBNP medyan değişimi	-%31 (IQR -47 ila -16)	-%43 (IQR -59 ila -25)	p=0,004

Tablo 3: Güvenlilik Sonlanımları

Sonlanım	**Spironolakton**	**Finerenon**	**p**
Hiperkalemi (>5,5 mmol/L)	%14,1	%7,2	0,005
Böbrek fonksiyonunda kötüleşme (> %30 eGFR azalması)	%9,6	%5,4	0,04
Jinekomasti	%8,1	%0,6	<0,001
Advers olay nedeniyle tedavi kesilmesi	%8,7	%3,6	0,01

Tartışma

FINO-HF çalışması, kronik DEF-KY hastalarında non-steroidal MRA finerenon ile steroidal MRA spironolaktonu doğrudan karşılaştırması açısından önem taşımaktadır. Üç aylık takip sonunda finerenon, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış veya kardiyovasküler ölümden oluşan primer bileşik sonlanım noktasında spironolaktona kıyasla anlamlı azalma sağlamıştır. Kalp yetersizliği yatışları ve kardiyovasküler mortalitenin ayrı ayrı değerlendirilmesinde de finerenon lehine sonuçlar elde edilmesi, tedavinin biyobelirteç düzeyindeki etkilerinin yanı sıra klinik sonlanımlar üzerinde de potansiyel yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgulara NT-proBNP düzeylerindeki daha belirgin azalma eşlik etmiştir. Üçüncü ayda medyan NT-proBNP azalması finerenon grubunda %43, spironolakton grubunda ise %31 olarak saptanmıştır. DEF-KY'de hemodinamik stres ve prognozla ilişkili önemli bir biyobelirteç olan NT-proBNP'deki bu farklılık, klinik sonlanımlarda gözlenen sonuçlarla aynı yönde olması açısından dikkat çekicidir.

Finerenonun öne çıktığı bir diğer alan güvenlilik profilidir. MRA kullanımını sınırlayan başlıca sorunlardan biri olan hiperkalemi, finerenon grubunda spironolakton grubunun yaklaşık yarısı oranında görülmüştür. Benzer şekilde böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve advers olay nedeniyle tedavinin kesilmesi finerenon ile daha düşük oranlarda izlenmiştir. Jinekomasti insidansının spironolakton grubunda %8,1 iken finerenon grubunda yalnızca %0,6 olması ise finerenonun non-steroidal ve daha selektif farmakolojik yapısıyla uyumlu olup, özellikle hormonal yan etkiler nedeniyle spironolaktonu tolere edemeyen hastalar açısından klinik önem taşıyabilir.

Bununla birlikte, çalışma sonuçları bazı önemli kısıtlılıklar çerçevesinde değerlendirilmelidir. Tek merkezli ve açık etiketli tasarım, üç aylık kısa takip süresi ve 2:1 randomizasyon sonuçların genellenebilirliğini sınırlamaktadır. Özellikle kardiyovasküler mortalite gibi güçlü klinik sonlanımlarda kısa sürede gözlenen farklılıkların daha geniş hasta popülasyonlarını içeren, çok merkezli ve uzun dönemli randomize çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir. Ayrıca çalışma özetinde ayrıntılı dışlama kriterleri ve körlenmiş sonlanım değerlendirmesine ilişkin yeterli bilgi bulunmaması, metodolojik açıdan daha kapsamlı bir değerlendirme yapılmasını kısıtlamaktadır.

Klinik Yorum

FINO-HF çalışmasının klinik açıdan en önemli yönü, DEF-KY'de uzun yıllardır kullanılan spironolakton ile yeni nesil non-steroidal MRA finerenonu doğrudan karşılaştırmasıdır. Çalışmanın sonuçları finerenonun yalnızca daha iyi tolere edilen bir alternatif olabileceğini değil, aynı zamanda klinik olayların azaltılması ve nörohormonal yükün baskılanması açısından spironolaktona göre ek yarar sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Günlük pratikte MRA tedavisinin kullanımını sınırlayan temel sorunlar hiperkalemi, renal fonksiyonlarda kötüleşme ve spironolaktona özgü hormonal yan etkilerdir. FINO-HF'de bu advers olayların tamamının finerenon grubunda daha düşük bulunması özellikle hiperkalemi veya renal tolerabilite nedeniyle spironolakton tedavisinin başlanamadığı, hedef doza çıkarılamadığı ya da kesilmek zorunda kalındığı hastalarda finerenonun önemli bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte çalışmanın kısa takip süresi nedeniyle sonuçlar mevcut HFrEF tedavi algoritmasını tek başına değiştirecek kesin kanıt olarak değerlendirilmemelidir. Özellikle finerenonun spironolakton veya diğer steroidal MRA'ların yerine rutin olarak tercih edilip edilmemesi konusunda uzun dönem mortalite ve kalp yetersizliği yatışlarını değerlendiren daha büyük randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu nedenle FINO-HF'nin temel klinik mesajı, DEF-KY'de mineralokortikoid reseptör antagonizmasının yalnızca sınıf etkisi üzerinden değerlendirilmemesi; farklı MRA'ların etkinlik, renal güvenlilik, hiperkalemi ve hormonal yan etkiler açısından birbirinden ayrışabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiği şeklinde yorumlanabilir.