

SPIRIT-HF: HFpEF/HFmrEF'de Spironolaktonun Yararı Var mı?

Dr. Selda Murat

SPIRIT-HF: Does Spironolactone Benefit Patients With HFpEF, HFmrEF?

SPIRIT-HF: HFpEF/HFmrEF'de Spironolaktonun Yararı Var mı?

Dr. Selda Murat

SPIRIT-HF, semptomatik HFpEF ve HFmrEF hastalarında spironolaktonun klinik etkinlik ve güvenliğini değerlendiren, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmadır. ACC.26'da sunulan sonuçlara göre, spironolakton, bu hasta grubunda kalp yetersizliği hastaneye yatışı ve kardiyovasküler ölüm açısından anlamlı bir fayda göstermemiştir. Buna karşılık, tedavi kolunda hipotansiyon, renal olaylar, hiperkalemi ve toplam hastaneye yatışlarda artış dikkat çekmiştir.

Çalışma, 2018–2024 yılları arasında Avrupa'daki 56 merkezde yürütülmüş ve toplam 730 semptomatik HFpEF/HFmrEF hastası randomize edilmiştir. Hastaların medyan yaşı yaklaşık 78 yıl, yaklaşık yarısı kadın, ve katılımcıların %80'i HFpEF fenotipindeydi. Bu yönüyle çalışma, ileri yaşlı ve gerçek yaşam pratiğine yakın bir HFpEF/HFmrEF popülasyonunu temsil etmektedir.

Başlangıç tedavileri incelendiğinde, hastaların %29.3'ünde ACE inhibitörü, %40.4'ünde ARB, %5.2'sinde ARNI, %75.6'sında beta-bloker, %17.1'inde SGLT2 inhibitörü, %83.4'ünde diüretik, %69.2'sinde loop diüretik ve %62.1'inde oral antikoagülan kullanımı mevcuttu.

Primer Sonlanım: Klinik Fayda Gösterilemedi:

Spironolakton, kardiyovasküler ölüm + toplam (ilk ve tekrarlayan) kalp yetersizliği hastaneye yatışı açısından plaseboya üstünlük göstermemiştir.

Primer sonlanım için rate ratio 1.18 (GA %95: 0.72–1.92; p=0.512) bulunmuştur.

Ek duyarlılık analizlerinde de sonuç değişmemiştir:

12 aylık takip ile sınırlandırıldığında: RR 0.93 (0.49–1.78), p=0.83

On-treatment analizde: RR 0.94 (0.49–1.79), p=0.84

Tablo 1: Primer sonlanım

Sonlanım	Sonuç
Rate Ratio	1.18 (0.72–1.92)
p değeri	0.512

Bu sonuç, spironolaktonun primer sonlanım açısından plaseboya üstünlük göstermediğini ortaya koymuştur. Ayrıca sonuçların yaş, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu ve komorbiditeler açısından alt gruplar arasında da benzer olduğu bildirilmiştir.

Sekonder Sonlanımlar: Güvenlik Sinyalleri Ön Planda

Çalışmanın en dikkat çekici yönü, spironolakton kolunda yan etki ve güvenlik yükünün artmış olmasıdır. Sekonder sonlanımlarda, toplam hastaneye yatış, hipotansiyon, renal olaylar ve hiperkalemi spironolakton kullanan hastalarda daha sık izlenmiştir. Spironolakton grubunda hipotansiyon (4.5 vs. 2.0/100 hasta-yılı; HR 2.26, p=0.009), hiperkalemi (4.8 vs. 1.4/100 hasta-yılı; HR 3.49, p=0.004) ve renal olaylar (8.2 vs. 4.6/100 hasta-yılı; HR 1.75, p=0.025) plaseboya göre anlamlı olarak daha sık izlendi. Buna karşın, tüm nedenlere bağlı ölüm oranı iki grup arasında benzer bulunmuştur (3.8 vs. 4.0/100 hasta-yılı; HR 0.96, %95 GA 0.57–1.61; p=0.88).

Yıllık advers olay oranı spironolakton grubunda 2.6, plasebo grubunda 1.9/100 hasta-yılı olarak bulunmuştur (HR 1.13, %95 GA 0.97–1.32; p=0.109). En az bir advers olay yaşayan hasta oranı sırasıyla %83.3 ve %78.8'dir. Yıllık ciddi advers olay oranı 0.90 ve 0.75/100 hasta-yılı olup (HR 1.19, %95 GA 0.98–1.45; p=0.074), en az bir ciddi advers olay yaşayan hasta oranı her iki grupta da %58.5'tir.

Klinik açıdan bakıldığında, spironolaktonun teorik nöro hormonal faydasına rağmen, pratikte renal fonksiyon, potasyum

denge ve hemodinamik tolerans önemli kısıtlayıcı faktörler olarak öne çıkmıştır.

Tablo 2. Öne çıkan güvenlik sonuçları

Sonlanım	Olay oranı (100 hasta-yılı başına)		HR (95% GA)	p
	Spironolakton	Plasebo		
Hipotansiyon	4.5	2.0	2.26 (1.22–4.17)	0.009
Hiperkalemi	4.8	1.4	3.49 (1.49–8.19)	0.004
Renal olaylar	8.2	4.6	1.75 (1.07–2.85)	0.025

Yorum: Negatif mi, yetersiz güçte mi?

Araştırmacılar, çalışmanın yorumunda özellikle yüksek ilaç bırakma oranına dikkat çekmiştir. COVID-19 pandemisinin de etkisiyle, spironolakton kolundaki hastaların yarısından fazlası tedaviyi bırakmıştır. Bu durum, çalışmanın gerçek tedavi etkisini gösterebilme gücünü azaltmış olabilir. Bu nedenle SPIRIT-HF sonuçları, tamamen “etkisiz” bir ilaçtan ziyade, etkinlik açısından negatif veya en azından sonuçları sınırlı yorumlanması gereken bir çalışma olarak değerlendirilebilir.

Bununla birlikte, araştırmacıların da vurguladığı gibi, yan etki yükündeki artış nettir. Özellikle toplam hastaneye yatışlardaki artışın beklenmedik olması, çalışmanın klinik açıdan en dikkat çekici mesajlarından biridir.

TOPCAT ile Birlikte Meta-Analiz: Sonuç değişmedi

Araştırmacılar ayrıca, SPIRIT-HF verilerini TOPCAT çalışmasının Amerika kıtası kohortu ile birleştiren bir meta-analiz de gerçekleştirmiştir. Bu birleşik analizde de, spironolaktonun klinik sonuçlar üzerinde anlamlı bir yarar sağlamadığı bildirilmiştir. Bu bulgu, HFpEF/HFmrEF popülasyonunda spironolaktonun rolünün yeniden sorgulanmasına neden olabilir.

Sonuç

SPIRIT-HF çalışmasında, semptomatik HFpEF ve HFmrEF hastalarında spironolakton, primer klinik sonlanım açısından plaseboya üstünlük göstermemiştir. Buna karşılık, spironolakton grubunda hipotansiyon, hiperkalemi ve renal olaylar daha sık izlenmiştir. Yüksek ilaç bırakma oranı ve beklenenden düşük olay sayısı nedeniyle, etkinlik sonuçlarının dikkatli yorumlanması gerekmektedir.

Kısa Klinik Mesaj: HFpEF/HFmrEF hastalarında spironolakton, SPIRIT-HF’de primer sonlanım açısından anlamlı fayda göstermemiş; buna karşılık bazı güvenlik sonuçlarında artış ile ilişkili bulunmuştur.