**Optimize Edilmiş Tıpsal KY tedavileri Mitral Regürjitasyonunun Şiddetini Azaltabilir:**

Belki de Mitral Kapak Onarımını da Önleyebilir

Amerika Kalp Yetersizliği Derneği Yıllık Bilimsel Toplantısı 2022. "Late Clinical Çalışmalar" Oturumu I. Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu ile Kalp Yetersizliğinde Sakubitril/valsartan'ın Mitral Yetersizlik Üzerine Etkisi. PROVE-HF Çalışması.

**Heart Failure Society of America Annual Scientific Meeting 2022**. [Late Breaking Clinical Trials Session I.](https://hfsa.org/hfsa-annual-scientific-meeting-2022/late-breaking-clinical-trials)Effect of Sacubitril/valsartan on Mitral Regurgitation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. **The PROVE-HF** Study). Presented **October 2, 2022**.

***Ekim 2022-*** KYdEF'de tam olarak optimize edilmiş tıbbi tedavinin yararları arasında indirek olarak bazı hastalar için invaziv mitral kapak (MK) onarımını gereksiz kılabilecek ilgili Mitral Regürjitasyonu (MR) şiddetinin azalması olabilir.

Bu, en azından, sakubitril-valsartan'a başladıktan bir yıl sonra ters remodeling etkilerinden dolayı, orta-şiddetli MR gösteren KYdEF hastalarının analizinden elde edilen bir çıkarımdır.

* 2019 tek kollu PROVE-HF çalışmasındaki yaklaşık 800 hasta, ilacı kılavuzun yönlendirdiği diğer tıbbi tedavi (KYTT)’lerin üzerine ek olarak aldı.
* Orta-şiddetli (derece 3+ veya 4+) MR prevalansı başlangıçta yaklaşık %15'ten %8.2'ye düştü, bu da bir yıllık sakubitril-valsartandan sonra daha düşük şiddette MR'ye "önemli bir kayma" olduğunu gösterir.
* Fayda, ilaca başladıktan 6 ay sonra ortaya çıktı.

Hastaların yaklaşık dörtte üçü çalışmanın başlangıcında bir ACE inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokeri (ARB)’den sakubitril-valsartan'a geçmişti. Bu nedenle, randomize olmayan çalışma bunu gösterecek donanıma sahip olmasa da, ilacın ters remodeling etkilerinin MR şiddetindeki önemli genel düzelmenin arkasında bulunması muhtemel görünmektedir. Buna bakmanın başka bir yolu, çalışmanın MR şiddetindeki genel düzelmenin bir hastayı bir ACE inhibitörü veya ARB'den sakubitril-valsartan'a değiştirirken bir klinisyenin bekleyebileceği ‘fayda’ olmasıdır.

* MR'deki azalma önemli olup teoride bazı hastalarda transkateter MK onarımı ihtiyacı gibi invaziv prosedürleri ortadan kaldırmış olabilir. Örneğin, MitraClip [Abbott] yerleştirilmesi için uygun kabul edilebilecek mitral regürjitasyonu hastalarının yaklaşık yarısı, yalnızca altı aylık tedaviden sonra artık uygun değildi.
* Ayrıca, MR şiddetinde düzelme gösteren hastalar ekokardiyografi ile kardiyak ters remodeling ve "natriüretik peptidlerde önemli azalmalar ve düzeltilmiş sağlık durumu" gösterdi, ikincisi KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) kullanılarak değerlendirildi.

**Kılavuzların Yönlendirdiği Tıpsal Tedavi (KYTT)’lerin Gücü**

PROVE-HF bulguları KYTT'nin remodelingi düzeltmede ve MR'ın şiddetini azaltmada ne kadar etkili olduğunu pekiştiriyor.

* Bu hastaların genellikle nispeten yeni başlangıçlı KY tanısı konulan ve tedaviye başlıyor olan , olumlu bir remodeling süreci yaşayacak hastalar olduğu düşünülüyor.
* Mevcut hastalar mediyan 50 aydır tıpsal tedavi görüyorlardı, ancak bu uzun süreden sonra bile hastaların yarısı, neredeyse, MR'larını anlamlı ölçüde düzeltti.

Araştırmada bir klinik çalışma ortamında, sakubitril-valsartan'ı titre etme konusunda araştırmacılar çok agresif davrandı. Önerilen en yüksek doza hastaların %60'ında ulaşıldı, ki bu klinik uygulamada görülen şey değildir.

* Bu bulgu, uzun süreden beri KY olanlarda bile KYTT’nin ventriküler remodeling gücünin ve en büyük etkileri elde etmek için bu tedaviyi titre etme konusunda agresif olmaya devam etmenin gerekliliğinin hayati önemini vurguluyor.

Yalnızca sakubitril-valsartan değil, tüm temel (diğer KYTT) tedavilerle KYdEF'in optimize edilmiş tedavisi, KY hastalarında kapak fonksiyonunu koruyabilir ve büyük olasılıkla da düzeltebilir.

Mevcut analiz ilginç olarak orta-şiddetli fonksiyonel MR'si olan hastalarda optimize edilmiş KY tedavisinin faydalı olduğu fikrini desteklemektedir.

Bununla birlikte, transkateter cihazları kapsayan farklı tedavilerin rölatif değeri de dahil olmak üzere geçerli etkinlik sonuçları, kontrol grubu olmadığı için yapılamaz.

***Yanıt verenler ve Yanıt vermeyenler***

Daha önce bildirildiği gibi, PROVE-HF sakubitril-valsartan başladıktan sonraki 12 ay içinde KYdEF'li 794 hastada öncelikle önemli kardiyak remodeling görüldü. Mevcut analiz, bazal MR verileri eksik olan veya daha önce mitral kapak girişimi olan 70 hastayı hariç tuttu.

* Kalanların sırasıyla başlangıç MR derecesi %5.8 ve %9.1'i sırasıyla 3+ ve 4+ idi, bunlar için orta-şiddetli MR'nin başlangıç prevalansı %14.9 idi. Bu prevalans 6 ayda %8.2'ye düştü ve 12 ayda %8.4'te kaldı, 1 yıllık rölatif %44.7'lik azalma bildirildi.

Çalışmaya orta ila şiddetli MR ile giren ancak bir yıl sonra derece 2+ veya daha iyi olan ve yanıt veren olarak kabul edilen 52 hasta, takibi kalıcı derece 3+ veya 4+ MR ile sonlandıran yanıt vermeyen 33 hastadan başlangıçta kolayca ayırt edilemezdi.

* İki grup başlangıçta KYTT, klinik özellikler ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve ventriküler volumlar gibi eko özellikleri açısından benzerdi. Çalışma sırasında ortalama sakubitril-valsartan dozajları temelde aynıydı.
* 12 aya kadar, yanıt verenler, yanıt vermeyenlere kıyasla SVEF'de marjinal olarak daha fazla düzelme gösterdi ve sırasıyla yüzde 11'e karşı 7.6 puanlık bir kazanç sağladı (P = .05).
* Ayrıca sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu volumlarında h önemli ölçüde daha fazla azalma ve diyastolik fonksiyonun dolaylı bir eko ölçüsü olan E/e'de düzelme ile de fayda sağladılar.

Ekokardiyogramların "geçici olarak rastgele" olarak kör olarak yorumlandı, yani okuyucular belirli bir ekonun başlangıçta mı yoksa 6 veya 12 ayda mı elde edildiğini bilmiyorlardı. Yanıt verenler ayrıca, başlangıçta her iki ölçümde benzer sonuçlara rağmen, daha düşük medyan natriüretik peptit seviyeleri (P = .01) ve daha yüksek medyan KCCQ skorları (P = .04) ile 12 aylık takibi sonlandırdı.

Araştırmacılar, hangi hastaların önemli ölçüde düzelmiş MR şiddeti göstereceğini öngörmenin gerçekten iyi bir yolu olmadığını belirtti. Temel klinik ve ekokardiyografik özellikler, mitral regürjitasyonunun şiddetini düzelecek veya düzelmeyecek kişileri belirlemedi. Bunun, mitral müdahale olasılığını düşünmeden önce KYTT'yi optimize etmek için ne kadar süre denemek istendiği konusunda(KYTT optimizasyonunun gecikmesi) önemli etkileri olduğunu düşünülüyor.

COAPT çalışmasından bu yana KYdEF'de mitral regürjitasyon tedavisine yönelik perkütan yaklaşımlarda hızlı bir artış olmuştur. Bu çalışma (PROVE- HF)sonuçları, hastaları invazif mitral girişime tabi tutmadan önce GDMT'yi optimize etmenin önemini pekiştiriyor.

Veriler, MR'ı yönetmek için invazif bir prosedüre geçmeden önce optimize edilmiş bir KYTT denenmesi gerçekten tartışılmalıdır.

**…** Karar vermeden önce en az 6 aylık sakubitril-valsartan mevcut tedaviye veya diğer KYTT’lere eklenmelidir.

**…** MR için transkateter MK onarım silahımız da kritik derecede önemli bir araçtır, asla gözardı edilmemelidir. Ancak kılavuza yönelik tıbbi tedaviler de öyledir ve biri her zaman diğerinden önce gelmelidir.

Düşük Ejeksiyon Fraksiyonu ile Kalp Yetersizliğinde Sakubitril/Valsartan Başlatma ve Mitral Yetersizlik Şiddeti Arasındaki İlişki:

**The PROVE- HF Çalışması**

Januzzi JL; Omar AMS; Liu Y; Murphy S ; Butler J; Felker GM ; Piña IL; Ward J; Solomon S; Contreras J. **Association Between Sacubitril/Valsartan Initiation and Mitral Regurgitation Severity in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The PROVE-HF Study Running Title: Januzzi et al.; MR improvement after sac/val treatment**

***( 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061693*)**

**\*\*** Bu çalışma, HFSA Yıllık Bilimsel Toplantısı 2022, 30 Eylül - 3 Ekim'de özet olarak (yukarıdaki makale) sunuldu.

KYdEF’de Mitral regürjitasyonun (MR) şiddeti semptom durumu ve prognozun önemli bir belirleyicisidir. Fonksiyonel MR sıklıkla progresiftir ve ters miyokardiyal remodeling, nörohormonal aktivasyon, kötüleşen semptomlar ve kötü sonuç ile ilişkilidir**1**.

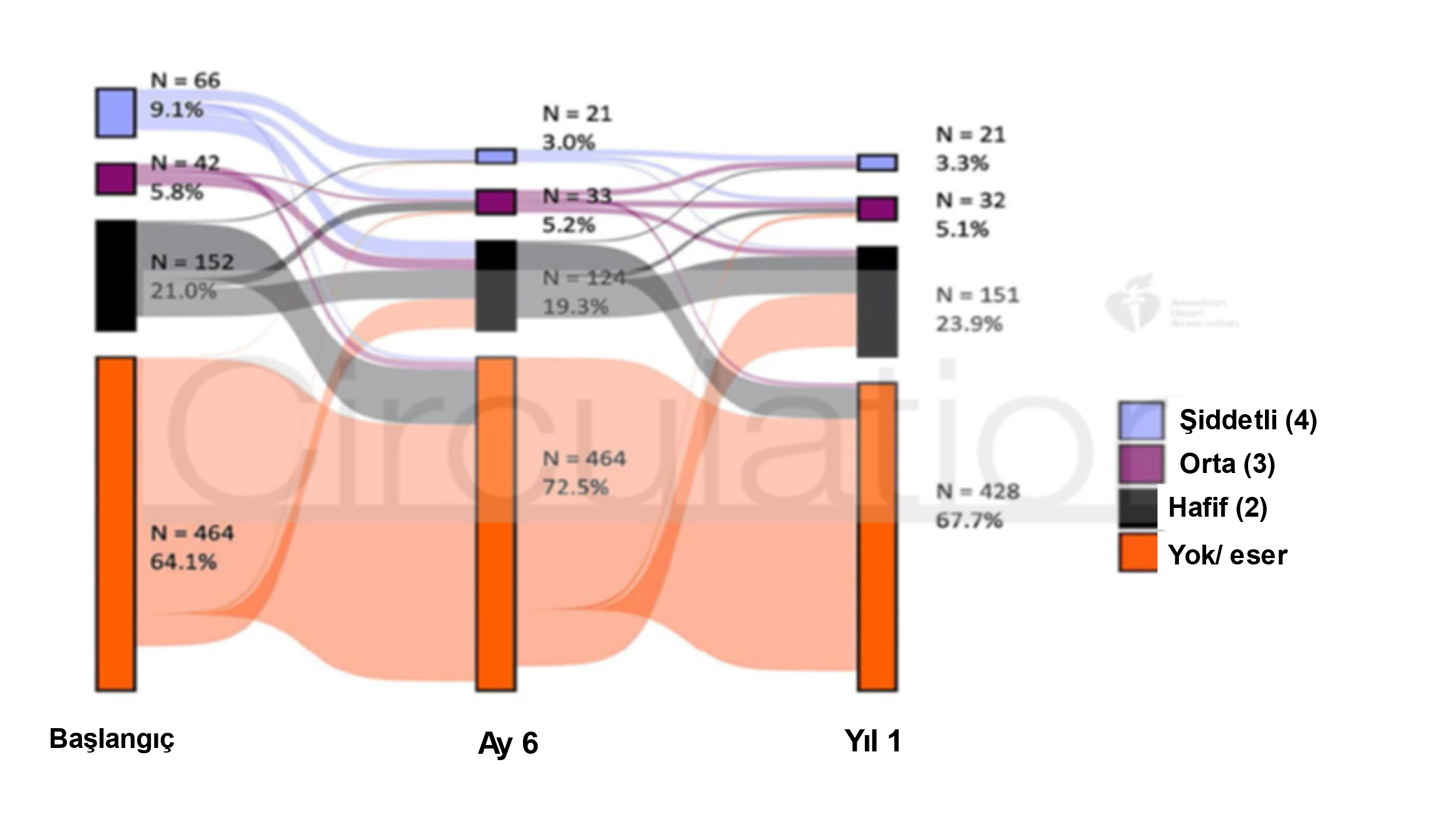
Perkütan MR onarımı KYdEF'de sonuçları düzeltebilir**2**, ancak KYTT'yi kapak onarımından önce optimize etmek, böyle bir prosedüre duyulan ihtiyacı önlemek için MR şiddetini yeterince azaltabilir. Sınırlı veriler, KYdEF'nin sakubitril/valsartan (sac/val) ile tedavisinin, arka plan KYTT'den bağımsız olarak MR'de düzelme ile sonuçlanabileceğini düşündürmektedir**3**.

Kalp Yetersizliği için Sakubitril/Valsartan Tedavisi Sırasında Biyomarkerler, Semptom düzeltme ve Ventriküler remodelingin Prospektif Çalışmasında (PROVE-HF)\* hatılımcılar arasında MR değişikliği sac/val ile tedavi arasındaki ilişki incelendi.

**\*PROVE-HF**(Prospective Study of Biomarkers, Symptom Improvement, and Ventricular

Remodeling During Sacubitril/Valsartan Therapy for Heart Failure ) (**NCT02887183**)**4**

* KY ve SVEF <%40 olan 794 katılımcının yer aldığı bu çalışmada, sac/val başlatıldı ve maksimum tolere edilen doza titre edildi. Başlangıçta, 6 ay ve 12 ayda bir ekokardiyogram yapıldı ve geçici ve klinik olarak kör bir şekilde yorumlandı.
* MR şiddeti MR/sol atriyal alan ve vena kontrakta genişliğinin kullanımıyla birlikte renkli Doppler jetinin görsel değerlendirmesinin kombinasyonu**5** kullanılarak: [0 (yok), 1+ (eser), 2+ hafif, 3+ (orta) ve 4+ (şiddetli) ]diye derecelendirildi.
* Önceden mitral prosedürleri olanlar (N=40) ve başlangıç MR şiddetini eksik olan 30 çalışma katılımcısı analizden çıkarıldı.
* Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 65.0±12.4 yıldı. Çoğu (%76.4) başlangıçta ACEi veya ARB alıyordu.
* Medyan LVEF %28.3, ile (LVEDVi [SV diyastol-sonu volüm indeksi]) 87,2 mL/Kg**2**, (LVESVi[SV sistol-sonu volüm indeksi]) 61,8 mL/Kg**2**, (LAVi [SLA volüm indeksi]) 37,6 mL/Kg**2**, E/e' 11,3 ve (LVMi[SV kitle indeksi]) 125,2 g/m**2.**
* Başlangıçta 42'si (%5,8) ve 66'sı (%9,1) sırasıyla 3+ ve 4+ MR'a sahipti.
* Başlangıçtan 12 aya kadar, MR'de düzelme gözlemlendi (**Figür**); 6 ayda 3-4+ MR prevalansı %8.2'ye (rölatif %45.0 azalma) ve 12 ayda %8.4'e (rölatif %44.7 azalma) düşmüştür.
* Başlangıçta 3-4+ MR'si olan ve 12 ayda ≤2+'ya düşenler ("yanıt verenler"; N=52), kalıcı MR derecesi 3-4+ olanlarla benzer temel klinik özelliklere (yaşam belirtileri, başlangıç GDMT veya önceki CRT dahil) sahipti.
* 12 ayda 3-4+ MR ("yanıt vermeyen";N=33); başlangıç SVEF ve SV volumları gruplar arasında benzerdi, ancak yanıt verenler daha düşük başlangıç LAVi (43.9'a 49.3 mL/Kg**2**; P=0.01) ve LVMi'ye (145.0'e 166.0 g/m2; P= 0.02) sahipti. VC/LVEDVi veya LA alanı/LVEDVi oranlarının hiçbiri başlangıçta yanıt verenler ve yanıt vermeyenler arasında anlamlı ölçüde farklı değildi (sırasıyla P = 0.11 ve 0.68).
* Yanıt verenler ve yanıt vermeyenler arasında, çalışma sırasında ortalama sac/val dozu 276'ya karşı 277 mg/gün olmuştur (P=0.57).
* 12 aya kadar, SVEF düzelmesi yanıt verenlerde yanıt vermeyenlere göre daha fazlaydı (+11.0'a karşı +%7.6; P=0.05) ve yanıt verenlerin son LVEDVi'si (85.2'ye 96.9 mL/Kg2; P=0.02), LVESVi (56.5'e karşı 66.0) mL/Kg2; P=0.04), LAVi (33.4'e 42.3 mL/Kg2; P <0.001), E/e' (12.6'ya 15.8; P=0.04) ve LVMi (125.7'ye 152,2 g/m2) daha düşüktü.
* Son olarak, başlangıçta her iki önlem için benzer sonuçlara rağmen 12 aya kadar yanıt verenler daha düşük medyan NT-proBNP'ye (912'ye karşı 1512 pg/mL; P =0.01) ve daha yüksek medyan KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire) Genel Özet Puanlarına (82.3'e karşı 72.9; P=0.04) sahipti.



**Figür.** **Sakubitril/valsartan ile tedavi edilen KYdEF'li çalışma katılımcıları arasında başlangıçta, 6 ayda ve 12 ayda mitral regürjitasyonunun ciddiyetini detaylandıran ‘Sankey Diyagramı’.**

3-4+ MR olanlarda kapak onarımı semptomları düzeltebilse ve KYdEF'deki olumsuz sonuçları azaltabilse de böyle bir müdahaleden önce KYTT'nin optimize edilmesi önemlidir.

* Bu analizde, daha önce ACEi veya ARB alan çalışma katılımcılarının çoğunluğuna rağmen, 3-4+ MR'de yaklaşık %50'lik bir azalma dahil olmak üzere sac/val ile 12 aylık tedaviyi takiben daha düşük MR derecelerine önemli bir kayma gözlemlendi.
* MR'de 3-4+'ten azalma, önemli ölçüde ters kardiyak remodeling, azaltılmış NT-proBNP ve düzeltilmiş sağlık durumu ile ilişkilendirildi.
* 12 ayda ≤2+ MR'ye düşen 3-4+ MR'si olanların bazal klinik ve ekokardiyografik özellikleri, 12 ayda kalıcı 3-4+ MR'si olanlara benzerdi, başlangıçta birbirine yakın MR derecelerine rağmen ve her iki grupta başlangıçta birbirine yakın SVEF, SV volumları ve MR ciddiyetinin LVEDVi'ye oranı vardı. Bu nedenle, bir sac/val tedavi süreci olmaksızın SV dilatasyonuna bağlı intrinsik kapak disfonksiyonuna bağlı MR varlığını öngörmek zor olabilir.

Bu çalışmanın sınırlamaları arasında tek kollu, gözlemsel tasarım olmasından dolayı MR'da düzelme sac/val dışındaki faktörlere bağlı olabilir. Bununla birlikte, bu çalışmanın sonuçları, olağan bakımda sac/val başlatılmasının ardından MR'deki potansiyel değişiklik hakkında önemli bilgiler sağlıyor.

KYdEF ve 3-4+ MR olanlarda mitral kapak onarımı için perkütan yaklaşımların kullanımındaki artışla birlikte, bu çalışmanın sonuçları, bu tür kararlardan önce optimal KYTT'nin sağlanmasının önemini vurgulamaktadır.

**Kaynaklar**

1. Bartko PE, Pavo N, Perez-Serradilla A, Arfsten H, Neuhold S, Wurm R, Lang IM, Strunk G, Dal-Bianco JP, Levine RA, Hulsmann M and Goliasch G. Evolution of secondary mitral regurgitation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19:622-629.

2. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V, Sarembock IJ, Brieke A, Marx SO, Cohen DJ, Weissman NJ, Mack MJ and Investigators C. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;379:2307-2318.

3. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, Yun SC, Song JM, Park SW and Kim JJ. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. Circulation. 2019;139:1354-1365.

4. Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, Camacho A, Pina IL, Rocha RA, Shah AM, Williamson KM, Solomon SD and Investigators P-H. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of SacubitrilValsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. JAMA. 2019;322:1085-1095.

5. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Hahn RT, Han Y, Hung J, Lang RM, Little SH, Shah DJ, Shernan S, Thavendiranathan P, Thomas JD and Weissman NJ. Recommendations for Noninvasive Evaluation of Native Valvular Regurgitation: A Report from the American Society of Echocardiography Developed in Collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. J Am Soc Echocardiogr. 2017;30:303-371.