

2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

European Heart Journal (2023) 00, 1–13
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>

Akut ve kronik kalp yetmezliğinin tanı ve tedavisine yönelik 2021 ESC Kılavuzunun 2023 Odaklı Güncellemesi

Kalp Yetersizliği Tedavisinde Son 2 yıldaki Gelişmeler 2021 ESC KY Kılavuzunu Güncellemeyi Teşvik Etmiştir

Son iki yıl KY, bilim dünyasının hiperdinamik doğasına bakıldığında KY yönetimi alanı için uzun bir süre olup; 2021'de açıklanan KY'nin geniş kapsamlı "ESC klinik uygulama kılavuzu'nun güncellenmesi (temel bölümlerinin yerini alacak ve genişletecek) için öngörülere sahip bir düzineden fazla yayınlanan çalışmayı görmek yeterlidir.

Aşağıdaki makale (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195online>) yayınlanan kılavuz Tam metninin çevrisini ve hem 2021 hem de 2023 belgelerinin ortak yazarı Roy S. Gardner'in (theheart.org | Medscape Cardiology)'de ESC kongresindeki sunumu değerlendirmesinden alındı.

Ayrıca Kılavuzun atıfta bulunduğu önemli KY çalışmaları ve diğerlerinin geniş özetlerini web sitemizin uzman bölümünde 2023te sunuldukları önemli kardiyoloji kongreleri(AHA,HFSA,ESC...) özetlerinde bulabilirsiniz

Online ESC kongresi sunumu ve yorumları: 12 Eylül 2023

Önceki 2021'deki kılavuzda dikkate alınması gereken otuz beş yıllık veri vardı; ancak son yıllarda şaşırtıcı derecede oldukça fazla miktarda ilerleme görülmesine bağlı birkaç Sınıf I tavsiyesi de dahil olmak üzere bazı ayarlamalar ve önemli eklemeler gerektiren bu durum gözlemlendi.

EMPEROR-Preserved, DELIVER, STRONG-HF ve IRONMAN gibi çalışmaların (bu çalışmaların kongrelerdeki sunum özetleri sitemizin uzman-klasöründe sunulmuştur) yönlendirdiği bu son gelişmelerin çoğu, KY yönetimine ilişkin 2021 ESC Kılavuzlarının 2023 Odaklı Güncellemesinde netleşti.

Aşağıda özetlenen yeni kılavuzun belgesi aynı zamanda ESC oturumları sırasında European Heart Journal'da da yayınlandı.

Odaklanmış güncellemenin geliştirilmesinden sorumlu olan görev gücü (*task force*), akut kronik KY ve bununla ilişkili komorbiditeler yelpazesinde çok sayıda çalışmayı değerlendirdi. Sonuçta, yalnızca yeni veya değiştirilmiş Sınıf I veya Sınıf IIa tavsiyelerine yol açacak sonuçlara sahip olanlarını dikkate aldı.

ESC-Tablo 1. Tavsiyelerin sınıfları

(Tanım = [Kullanılacak ifadeler])

Sınıf I : Belirli bir tedavi veya prosedürün yararlı, faydalı ve etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genel görüş birliği = [tavsiye edilir veya indikedir].

Sınıf I: Belirli bir tedavi veya prosedürün yararlılığı/etkinliği hakkında çelişkili kanıtlar ve/veya görüş ayrılıkları.

Sınıf IIa: Kanıtların/görüşlerin ağırlığı yararlılık/etkinlik lehinedir = [Değerlendirilebilir].

Sınıf IIb: Yararlılık/etkinlik kanıt/görüşlerle daha az kanıtlanmıştır = [Göz önünde bulundurulabilir].

Sınıf III : Verilen tedavi veya prosedürün yararlı/etkili olmadığına ve bazı durumlarda zararlı olabileceğine dair kanıt veya genel görüş birliği = [tavsiye edilmez] .

ESC-Tablo 2. Kanıtın Düzeyleri

Kanıtın düzeyi A : Çoklu randomize klinik çalışmalardan veya meta-analizlerden elde edilen veriler.

Kanıtın Düzeyi B : tek bir randomize klinik çalışmadan veya büyük, randomize olmayan çalışmalardan elde edilmiştir.

Kanıtın Düzeyi C : Uzmanların görüş birliği ve/veya küçük çalışmalar, retrospektif çalışmalar, kayıtlar.

3. Kronik KY Yönetimi

Odaklanmış güncellemede bu değişmeden kaldı

Orijinal 2021 ESC KY Kılavuzu, kronik KY'nin SVEF'e göre sınıflandırılmasını benimsemiştir (**ESC-Tablo 3**). SVEF değeri %41 ile %49 arasında olan HFmrEF (KYhdEF)'li kişiler için, Görev- grubu, KYdEF'de kullanım için sınıf I kanıta sahip

hastalık değiştirici tedavilerin kullanımına ilişkin 2021 ESC KY Kılavuzunda zayıf önerilerde bulundu (COR IIb, LOE C).

- Bunlar, genel son noktaların istatistiksel olarak nötr olduğu çalışmalar da dahil olmak üzere, özellikle KYhdEF'ye odaklanmak üzere tasarlanmamış çalışmaların alt grup analizlerine dayanıyordu. Görev- grubu, sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 (SGLT2) inhibitörlerinin kullanımına ilişkin herhangi bir öneride bulunmadı¹.
- KYKEF'li kişiler için Görev-g rubu herhangi bir öneride bulunmadı: ACE-I, ARB, MRA ve ARNI ile hastalık değiştirici KYdEF tedavilerinin klinik çalışmalarda kullanılması için primer son noktaları karşılamada başarısız oldu. O zamanlar SGLT2 inhibitörleriyle dikkate alınması gereken yayınlanmış bir çalışma yoktu¹.

O zamandan bu yana, HF ve SVEF>%40 olan hastalarda SGLT2 inhibitörleri Empagliflozin ve Dapagliflozin ile hem KYhdEF hem de KYKEF için önerilerde bir güncellemeyi haklı çıkaran iki çalışma kullanıma sunuldu^{6,8}.

Bildirilen ilk alışma *EMPEROR-Preserved* alıřmasıydı⁸. SVEF >%40 olan ve NT-proBNP'nin plazma konsantrasyonları yüksek olan NYHA sınıf II-IV HF'li 5988 hastayı çalışmaya dahil etti (Sinüs ritminde olanlar için >300 pg/mL veya atriyal fibrilasyonlu olanlar için >900 pg/mL). Empagliflozin (günde bir kez 10 mg) veya plaseboya randomize edildiler. Primer sonuç kardiyovasküler (KV) ölüm veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılmanın bir bileşimiydi. Ortalama 26,2 aylık takipte empagliflozin primer sonlanım noktasını azaltmıştır (tehlike oranı [HR] 0,79, %95 güven aralığı [GA] 0,69-0,90; P < 0,001). Hastaların çoğunluğu ACE-I/ARB/ARNI (%80) ve beta-bloker (%86) ve %37'si MRA kullanıyordu¹⁹.

Bu etki esas olarak empagliflozin ile KY nedeniyle hastaneye yatışların azalmasından kaynaklanmıştır ve KV ölümlerde herhangi bir azalma olmamıştır.

Etkiler tip 2 diyabet (T2DM) olan ve olmayan hastalarda görüldü⁸.

Bir yıl sonra *DELIVER* alışması dapagliflozinin etkilerini bildirdi 6263 KY hastasında (NYHA sınıf II–IV) plasebo ile karşılaştırıldığında (günde bir kez 10 mg)⁶. Hastaların çalışmaya alınma sırasında SVEF'sinin >%40 olması gerekiyordu, ancak daha önce SVEF'si ≤%40 olan ve >%40'a iyileşen hastalar da dahil edildi.

Ayakta tedavi gören hastalar ve KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar uygundu. Yüksek natriüretikpeptid konsantrasyonları da zorunlu bir dahil etme kriteriydi (sinüs ritminde ≥300 pg/mL veya atriyal fibrilasyonda ≥600 pg/mL)^{6,20,21}. Dapagliflozin, KV ölümü veya kötüleşen KY kötüleşmeyi (KY için hastane yatışı veya acil KY ziyareti) (HR 0,82, %95 GA 0,73– 0,92; P < 0,001) içeren primer sonlanım noktasını azalttı.

Burada da daha temel etkinin kötüleşen KY'deki azalmasından kaynaklandığı ve KV ölümlerde herhangi bir azalmanın olmadığı görüldü. Dapagliflozin ayrıca semptom yükünü de iyileştirmiştir. Etkiler T2DM durumundan baęımsızdı⁶.

- SVEF'deki düzelmeye rağmen semptomatik kalanlarda dapagliflozinin etkililiği tutarlıydı; bu da bu hastaların SGLT2 inhibisyonundan da yararlanabileceğini düşündürmektedir^{6,22}.
- Dapagliflozinin faydası, incelenen SVEF aralığı genelinde de tutarlıydı^{6,23}.

- Eşlik eden KV hastalık için arka planda tedavi kullanımı yüksekti: %77'si kulp-diüretiği, %77'si ACE-I/ARB/ARNI, %83'ü beta-bloker ve %43'ü MRA kullanıyordu⁶.

İki çalışmanın ardından yapılan toplu veri meta-analizi, KV ölüm veya KY nedeniyle ilk hastaneye yatıştan oluşan bileşik sonlanım noktasında %20'lik bir azalmayı doğruladı (HR= 0,80, %95 CI 0,73-0,87; P < 0,001).

KV ölüm anlamlı düzeyde azalmadı (HR 0,88, %95 GA 0,77–1,00; P = 0,052). KY nedeniyle hastaneye yatış %26 oranında azaldı (HR 0,74, %95 GA 0,67-0,83; P < 0,001). İncelenen SVEF aralığında primer sonlanım noktasında tutarlı azalmalar vardı²⁴.

DELIVER ile KYdEF'de DAPA-HF'den (*Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Heart Failure*) elde edilen verileri birleştiren başka bir bireysel hasta verileri meta-analizi, dapagliflozinin etkisinin ejeksiyon fraksiyonuna göre farklılık gösterdiğine dair hiçbir kanıt olmadığını doğruladı²². Bu aynı zamanda dapagliflozinin KV nedenlerden kaynaklanan ölüm riskini de azalttığını gösterdi (HR 0,86, %95 GA 0,76-0,97; P = 0,01)²².

Görev- gücü bu çalışmaların sonuçlarını derinlemesine tartıştı ve özellikle her ikisinin de ulaştığı primer son noktalar gerçeğine odaklandı. Ancak bunu KV ölümleri değil, KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltarak yaptılar. Görev- gücü primer son noktalara ilişkin önerilerde bulunmaya karar verdi. Bu, 2021 ESC KY Kılavuzunda yapılan tüm önerilerle tutarlıdır. Görev- grubu, orijinal 2021 ESC HF Kılavuzundaki diğer tedavilere yönelik önerilerle tutarlı olarak tedavi için NT-proBNP eşiklerini belirtmedi. Ancak şunu belirtmek gerekir ki, KY tanı algoritmasında 2021 ESC KY Kılavuzu'nda, natriüretik peptitlerin yüksek konsantrasyonları genellikle bu tanının temelini oluşturur. Bu, iki çalışma dikkate alınarak HFhDEF ve HFKEF için aşağıdaki önerilerde bulunulmuştur (sırasıyla [bkz. ESC-Fig 1 ve 2](#)).

2021 belgesinin, düşük ejeksiyon fraksiyonu ile KY (KYdEF) 'nin yönetimine ilişkin güzel algoritması, yani SVEF <%40 olan KY, ilaç tedavisinin "dört sütununun" (Beta-bloker- MRA- RAS inhibitörleri- SGLT2 inhibitörleri) *hızlı bir şekilde yükseltilmesi*'nin bir üst yönetim hedefi (olmazsa olmaz !) olarak alınmasına yardımcı olmuştur.

Ayrıca yeni belge, SVEF>%40 ila <%50 ile karakterize edilen, hafif derecede düşmüş ejeksiyon fraksiyonuna sahip KY (KYhDEF) için önerilere de destek veriyor ([ESC-Tablo 3](#)); yani 2021 belgesi, KY tıbbi tedavisinin dört sütunundan üçünü öneriyor: Beta blokerler, Mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), Renin-anjiyotensin sistemi (RAS) inhibitörleri.

ESC-Tablo 3 Düşük ejeksiyon fraksiyonu, hafif düşmüş ejeksiyon fraksiyonu ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetersizliğinin tanımı

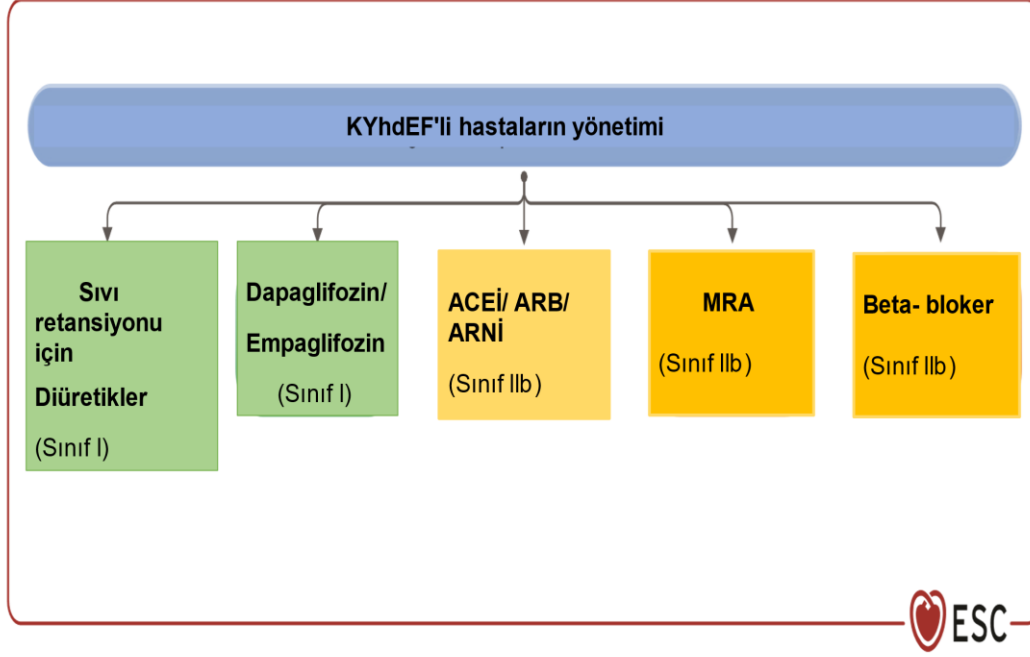
KY'nin Tipi	KYdEF	KYhdEF	KYkeF
Kriter 1	Semptom± Bulgular ^a	Semptom± Bulgular ^a	Semptom± Bulgular ^a
Kriter 2	SVEF ≤ %40	SVEF %41 - 49 ^b	SVEF ≥ % 50
Kriter 3	-	-	Artmış natriüretik peptitler de dahil olmak üzere, Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu/artmış sol ventrikül dolum basınçları varlığıyla tutarlı kardiyak yapısal ve/veya fonksiyonel anormalliklerin objektif kanıtı ^c

Kısaltmalar: KY- kalp yetmezliği; KYhdEF- hafif düşmüş ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte kalp yetersizliği; KYkeF- korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği; KYdEF- ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi ile birlikte kalp yetersizliği; SV- sol ventrikül; SVEF sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu .

KY'nin erken evrelerinde (özellikle KYkeF'de) ve optimal tedavi gören hastalarda belirtiler mevcut olmayabilir.

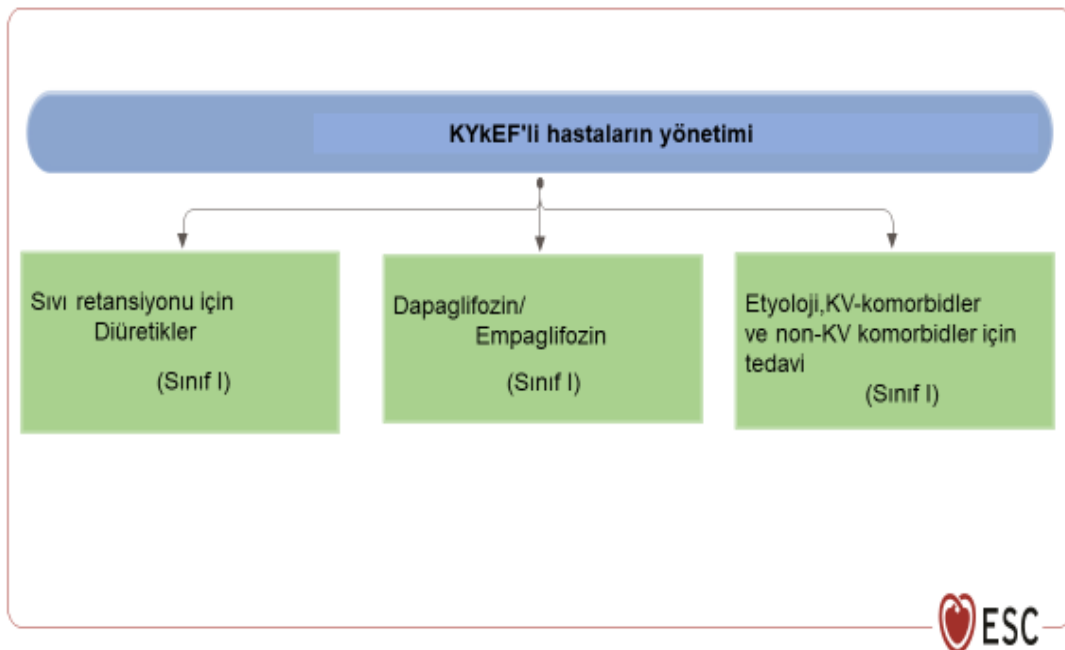
- a-** KYhdEF tanısı için, yapısal kalp hastalığına ilişkin diğer kanıtların varlığı (örn. artan sol atriyum boyutu, SV hipertrofisi veya bozulmuş SV dolumunun ekokardiyografik ölçümleri) tanıyı daha olası hale getirir.
- b-** KYkeF tanısı için mevcut anormalliklerin sayısı ne kadar fazlaysa, KYkeF olasılığı da o kadar yüksektir.

Ancak odaklanılan güncelleme, hem KYhdEF (**ESC- Figür 1**) hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (KYkeF) olan (**ESC- Figür2**) KY için temel tedaviye dördüncü sütunu (SGLT2 inhibitörleri) ekler; KYkeF için SVEF >%50 olarak tanımlanır.



ESC-Figür 1. Ejeksiyon fraksiyonunda hafif azalma olan kalp yetersizliği (KYhdEF) olan hastalarının yönetimi

Kısaltmalar: ACE-I-anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB-anjiyotensin reseptör engelleyici; ARNi-anjiyotensin reseptörü-neprilisin inhibitörü; HFmrEF, hafif azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile birlikte kalp yetmezliği; MRA- mineralokortikoid reseptör antagonisti.



ESC- Figür 2. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetersizliği (KYkEF) olan hastaların yönetimi.

Kısaltmalar: KV- kardiyovasküler; KYkEF- KY Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu EF kalp yetmezliği.

Bu yeni tavsiyeleri destekleyen araştırmaların yayınlanması, bunların 2021 belgesinde kullanılabilirliğini çok az bir gecikme ile kaçırmıştı.

Örneğin EMPEROR-Preserved, 2021 kılavuzlarını tanıtan aynı ESC 2021 oturumlarında yayınlandı. SGLT2 inhibitörü Empagliflozin (Jardiance) tedavisine atanan KYkEF hastaları (o zamanlardaki mevcut KYhDEF tanımını karşılayan hastaları da içeriyordu), KY-hastaneye yatış bileşeninin yol açtığı bileşik primer sonlanım noktası riskinde %21'lik bir azalma gösterdi. Ertesi yıl tasarım ve SGLT2 inhibitörü Dapagliflozin (Farxiga) kullanılarak elde edilen sonuçlar açısından EMPEROR-Preserved'a benzeyen DELIVER çalışmasının yayınlandığında, bunun tesadüfi bir bulgu olmadığı kabul edildi.

DAPA-HF ve diğer çalışmaları da içeren meta-analizlerle de desteklenen bu iki çalışma şunu da öne sürdü:

iki SGLT2 inhibitörü ejeksiyon fraksiyonu spektrumu boyunca etkilidir.

2023 odaklı güncelleme, KYhDEF veya KYkEF'li hastalar için KY'nin hastaneye kaldırılma veya kardiyovasküler ölüm riskini azaltmak amacıyla Empagliflozin veya Dapagliflozin olmak üzere bir SGLT2 inhibitörü kullanımı işaret etmektedir. Her iki öneri için tavsiye Sınıf I, kanıt düzeyi A'dır.

- Yeni endikasyonlar, SGLT2 inhibitörlerini ve diüretikleri (sıvı tutulması için gerektiğinde) KYhDEF veya KYkEF için Sınıf I önerisi olan tek ilaç haline getirmektedir.
- RAS inhibitörleri, MRA'lar ve beta blokerler için nötr çalışmaların alt grup analizlerine dayanan önceden belirlenmiş "oldukça zayıf" Sınıf IIb önerisi, odaklanılan güncellemede değişmeden kaldı.

ESC- Öneri Tablo 1 - Hafif derecede düşmüş ejeksiyon fraksiyonu olan semptomatik kalp yetmezliği olan hastaların tedavisine yönelik öneri

[Öneri (tavsiye sınıfı- kanıt düzeyi)]

- KYhDEF hastalarında, KY nedeniyle hastaneye kaldırılma veya KV ölüm riskini azaltmak için bir SGLT2 inhibitörü (dapagliflozin veya empagliflozin) önerilmektedir (1^a- A^b).

a- Tavsiye sınıfı

b- Kanıt düzeyi

ESC- Öneri Tablo 2 - Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan semptomatik kalp yetmezliği olan hastaların tedavisine yönelik öneri

[Öneri (Tavsiye sınıfı^a- kanıt düzeyi^b)]

- KYkEF'li hastalarda KY'nin hastaneye yatması veya KV ölüm riskini azaltmak için bir SGLT2 inhibitörü (dapagliflozin veya empagliflozin) önerilmektedir (1^a- A^b).

Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar

2021 kılavuzu, akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların taburcu edilmeden önce kanıta dayalı ilaçlara başlanması ve taburcu olduktan 1 ila 2 hafta sonra değerlendirmeye gelmelerini önermişti. Ancak öneri randomize çalışmalarla desteklenmemiştir.

- Bu durum, SVEF'den bağımsız olarak taburculuk öncesi başlatılan, kılavuza yönelik ilaçların erken ve hızlı bir şekilde yükseltilmesi stratejisinin, 6 aylık ölüm veya KY'nin yeniden kabulü riskini üçte bir oranında azalttığı STRONG-HF'nin 2022 yayını ile değişti.
- Öncelikle STRONG-HF'ye dayanan odaklanmış güncelleme, yeniden yatış ve mortaliteyi azaltmak için taburcu olmadan önce ve hastaneye kaldırıldıktan sonraki ilk 6 haftadaki sık ve dikkatli takip ziyaretleri sırasında kanıta dayalı tedavinin yoğun bir şekilde başlatılması ve kanıta dayalı tedavinin hızlı bir şekilde yükseltilmesi stratejisini" önermektedir (Öneri: sınıf I, kanıt düzeyi B).

Bu öneri etrafında büyük bir fikir birliği oluştu. Ancak dörtlü tedavi olarak da adlandırılan ilaç tedavisinin dört temel unsurunun ortaya çıkmasından önce gerçekleştirilen çalışmanın kanıta dayalı ilaçlar için ihtiyacı SGLT2 inhibitörlerini içermiyordu.

4. Akut Kalp Yetersizliği

Akut KY tedavisinin ana hatları, son 2021 ESC KY Kılavuzunda ve Kalp Yetersizliği Derneği'nin KY hakkındaki bilimsel beyanında (aşağıya [ESC2021-Figür 6 ve 7,13](#) olarak eklenmiştir) belirtilmiştir^{1,25}.

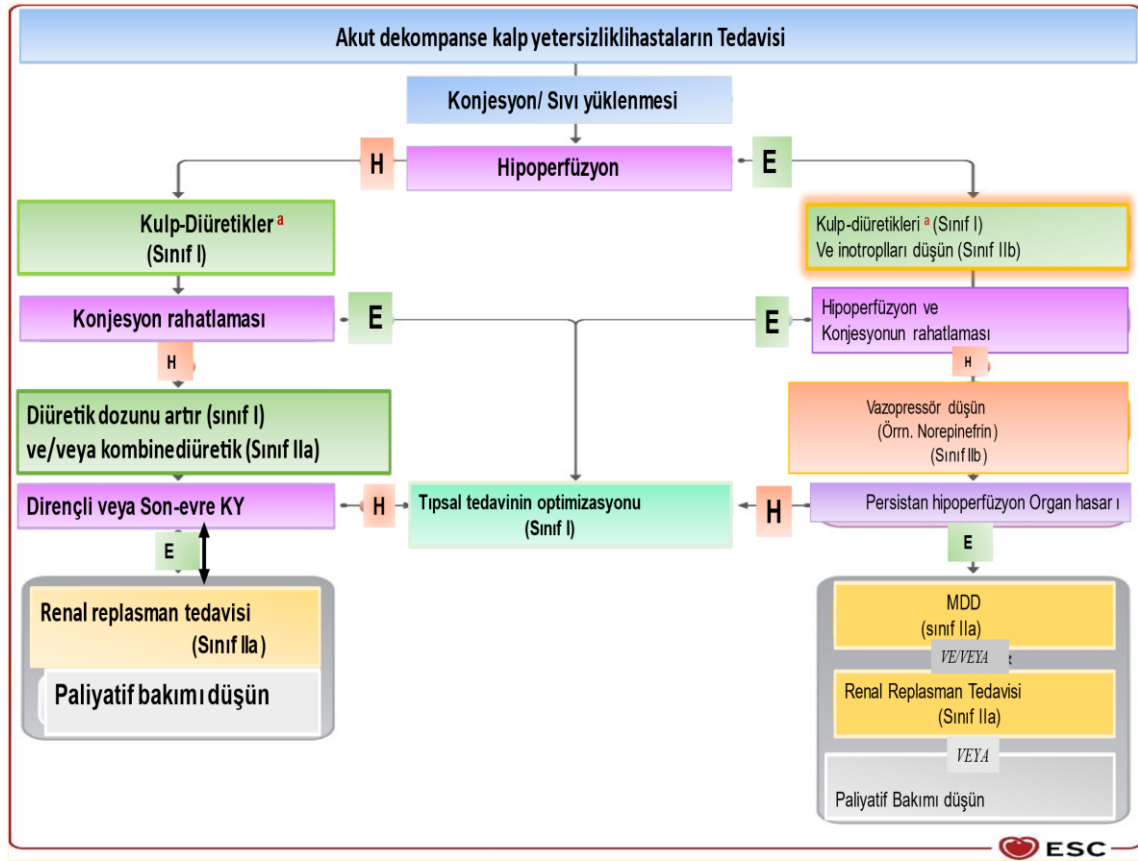
ESC 21 KY kılavuzu ve ekleri web sitemizin uzman bölümünde "KY klasöründe kılavuzlar başlığı" altında bulabilirsiniz.



ESC2021-Figür 6. Yeni başlayan akut kalp yetmezliğinin tanısal çalışması.

Kısaltmalar: AKS = akut koroner sendrom; BNP = B tipi natriüretik peptid; BT= bilgisayarlı tomografi; KY= kalp yetmezliği; MR-proANP = mid-regional pro-atrial natriuretic peptide; NT-proBNP = N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid; TSH = tiroid uyarıcı hormon.

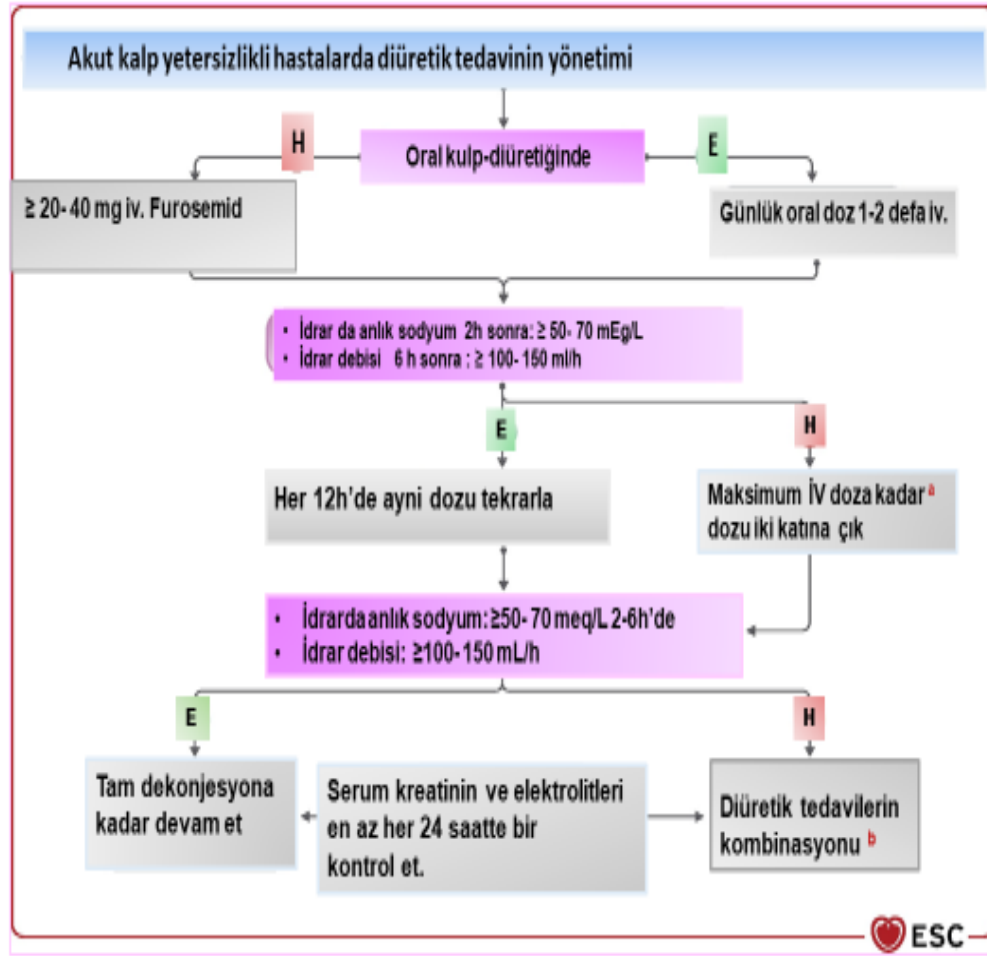
- a-** İlk laboratuvar incelemeleri arasında troponin, serum kreatinin, elektrolitler, kan üre nitrojeni veya üre, TSH, karaciğer fonksiyon testleri ile pulmoner emboli veya enfeksiyon şüphesi varsa D-dimer ve prokalsitonin, solunum sıkıntısı durumunda arteriyel kan gazı analizi, ve hipoperfüzyon durumunda laktat.
- b-** Özel değerlendirme, AKS şüphesi durumunda koroner anjiyografiyi, pulmoner emboli şüphesi durumunda BT'yi içerir.
- c-** Akut KY tanısı için kural değerler: 55 yaş altı için >450 pg/mL, 55-75 yaş arası için >900 pg/mL ve 75 yaş üstü için >1800 pg/mL^{433,434}.



ESC2021- Figür 7. Akut dekompanse kalp yetmezliğinin yönetimi.

MDD = mekanik dolaşım desteği.

Perfüzyon durumuna bakılmaksızın konjesyonu gidermek için yeterli diüretik dozları ve diürezin yakından izlenmesi önerilir (bkz. Figür 13 aşağıda).



ESC2021-Figür 13. Akut kalp yetersizliğinde diüretik tedavisi (furosemid).

a-İ.v. için maksimum günlük doz. Döngü diüretikleri genellikle 400-600 mg furosemid olarak kabul edilir, ancak ciddi böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda 1000 mg'a kadar doz da düşünülebilir.

b- Kombinasyon tedavisi, kulp- diüretiğine farklı etki alanına sahip bir diüretik eklenmesidir; tiazidler veya metolazon veya asetazolamid. ¹⁴⁵ten değiştirilmiştir.

4.1. Tıpsal Tedavi

4.1.1. Diüretikler

ADVOR çok merkezli, randomize, paralel gruplu, Akut dekompanse KY ve aşırı volum yüklenmesinin klinik bulguları (örn. ödem, plevral efüzyon veya asit) ve NT-proBNP düzeyi

>1000 pg/mL veya B tipi natriüretikpeptid düzeyi >250 pg/mL olan 519 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü çalışma, çift kör bir araştırmaydı.

Hastalar standartlaştırılmış i.v. kulp-diüretik tedaviye tedaviye i.v. Asetazolamid (günde bir kez 500 mg) veya plasebo eklenecek şekilde randomize edildiler².

- Randomizasyondan sonraki 3 gün içinde ve dekonjestif tedavinin artırılmasına yönelik bir endikasyon olmaksızın aşırı volem yüklenmesi belirtilerinin olmaması olarak tanımlanan başarılı dekonjesyonun 1 primer son noktasına Asetazolamid grubundaki 256 hastanın 108'inde (%42,2) ve plasebo grubundaki 259 hastanın 79'unda (%30,5) (risk oranı [RR] 1,46, %95 GA 1,17-1,82; $P < 0,001$) ulaşıldı.
- Asetazolamid grubunda 76 hastada (%29,7) ve plasebo grubunda 72 hastada (%27,8) KY nedeniyle yeniden hastaneye yatış veya tüm nedenlere bağlı ölüm meydana geldi (HR 1,07, %95 GA 0,78-1,48).
- Hastanede kalış süresi, plaseboya kıyasla Asetazolamid ile 1 gün daha kısaydı (8,8 [%95 GA 8,0–9,5] karşısında 9,9 [%95 GA 9,1–10,8] gün). Diğer sonuçlar ve yan etkiler açısından asetazolamid ve plasebo grupları arasında fark bulunmadı².
- Bu sonuçlar, konjesyonun giderilmesine yardımcı olmak için standart bir diüretik rejimine Asetazolamidin eklenmesini destekleye de, sonuçlar ve güvenlik konusunda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

CLOROTIC çalışmasına akut KY'li 230 hasta dahil edildi ve bu hastalar i.v. furosemidin yanı sıra oral hidroklorotiyazid (tahmini glomerüler filtrasyon hızına [eGFR] bağlı olarak günde 25-100 mg) veya plaseboya randomize edildi³. Çalışmanın iki ortak primer son noktası vardı; vücut ağırlığındaki değişiklik ve başlangıçtan randomizasyondan sonraki 72 saate kadar hasta tarafından bildirilen dispne'deki değişiklik.

- Hidroklorotiyazid alan hastaların vücut ağırlığında, plasebo alanlara kıyasla 72 saatte daha fazla azalma görüldü (-2,3'e karşı -1,5 kg; düzeltilmiş tahmini fark -1,14 kg, %95 GA -1,84 ila -0,42 kg; $P = 0,002$). Hastanın bildirdiği dispne'deki değişiklikler iki grup arasında benzerdi³.
- Plasebo (%17,2) ile karşılaştırıldığında hidroklorotiyazid alan hastalarda (%46,5) serum kreatinin düzeyinde daha sık bir artış meydana geldi ($P < 0,001$). KY'den yeniden hastaneye yatış ve tüm nedenlere bağlı ölüm oranları kalış süresi gibi gruplar arasında da benzerdi³.
- Klinik sonuçlar üzerinde bir etkinin olmaması, mevcut kılavuz güncellemesinde herhangi bir öneri yapılmasını engellemektedir. Sonuçlar ve güvenlik konusunda daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

4.1.2. Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors (*Sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörleri*)

EMPULSE, akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda empagliflozine erken başlanmasının etkinliğini test etti⁹. Primer son nokta, herhangi bir nedene bağlı ölüm, KY olaylarının sayısı ve ilk KY olayına kadar geçen sürenin veya 90 günde KCCQ (*Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) toplam semptom skorunda başlangıça göre ≥ 5 puanlık değişiklik olması hiyerarşik bir bileşimi kullanılarak tanımlanan "klinik fayda" idi.

'Kazanma oranı' yöntemi kullanılarak değerlendirildi. KY olayları, KY nedeniyle hastaneye yatışlar, acil KY ziyaretleri ve planlanmamış ayaktan KY ziyaretleri olarak tanımlandı. Bir olay, yalnızca KY'nin kötüleşen semptom ve bulgularının mevcut olması ve tedavinin yoğunlaştırılması (oral veya i.v. diüretiklerin arttırılması, vazoaktif ajanın arttırılması veya mekanik veya cerrahi müdahaleye başlanması olarak tanımlanır) durumunda KY ile ilişkili olarak değerlendirildi⁹. Hastalar klinik olarak stabil olduklarında, hastaneye kabulden randomizasyona kadar geçen ortalama süre 3 gün olacak şekilde hastanede randomize edildiler ve 90 güne kadar tedavi edildiler.

- Plaseboya kıyasla empagliflozin ile tedavi edilen daha fazla hastada primer sonlanım noktasına ulaşıldı (kademeli kazanma oranı 1,36, %95 CI 1,09–1,68; P = 0,0054).
- Etkililik LVEF ve diyabet durumundan bağımsızdı. Güvenlik açısından bakıldığında, olumsuz olayların oranı iki tedavi grubu arasında benzerdi⁹.
- Bu sonuçlar, LVEF'den bağımsız olarak kronik KY'li yatan hastalar ve aynı zamanda klinik olarak stabil olan ve yakın zamanda KY nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar için SGLT2 inhibitörleriyle uygun gösterilenlerle tutarlıdır^{9,26-28}.
- Ancak diyabetik ketoasidoz riski taşıyan T2DM'li hastalarda, özellikle de karbonhidrat alımı azaltıldığında veya insülin dozu değiştirildiğinde insülinle tedavi edilenlerde dikkatli olunmalıdır²⁹.
- Tip 1 diyabetli hastalarda SGLT2 inhibitörleri endike değildir.

4.2. Yönetim Stratejileri

Son kılavuzdan bu yana iki büyük çalışma yayınlandı: COACH ve STRONG-HF.

4.2.1. Kabul Fazı

COACH çalışması, Ontario, Kanada'daki 10 merkeze kayıtlı 5452 hastayı (kontrol aşamasında 2972 ve müdahale aşamasında 2480) kapsayan kesitsel, kademeli, kümeleyici, randomize bir çalışmaydı⁴. Müdahale aşamasında hastane personeli, hastaların 7 gün veya 30 gün içinde düşük, orta veya yüksek ölüm riskine sahip olup olmadığını belirlemek için 'EHMRG30-ST' (*Emergency Heart Failure Mortality Risk Grade 30 Day Mortality-STDepression*) skorunu kullandı. Çalışma protokolü, düşük riskli hastaların erken (≤ 3 gün içinde) taburcu edilmesini ve 30 güne kadar standart ayakta tedavi bakımıyla tedavi edilmesini önerirken, orta ve yüksek riskli hastaların hastaneye yatırılması önerildi.

- Müdahale ve kontrol gruplarında benzer oranda erken taburculuk olmasına rağmen (%57'ye karşı %58), çalışma, müdahale kolunda kontrol koluyla karşılaştırıldığında tüm nedenlere bağlı ölüm veya KV hastaneye yatış gibi primer sonuçlarda %12'lik bir azalma göstermede (HR 0,88, %95 GA 0,78–0,99) başarılı oldu, bu da taburculuk sonrası bakımın olumlu etkisiyle tutarlıdır⁴.

Yaklaşımına ilişkin herhangi bir tavsiyenin bir kılavuzda sunulmasından önce, çalışmanın çok uluslu olarak daha fazla onaylanması gerekebilir.

4.2.2. Taburculuk öncesi ve taburculuk sonrası erken Fazlar

Akut KY atağı nedeniyle hastaneye kabul edilen hastalarda taburculuk öncesi ve taburculuk sonrası erken değerlendirmenin önemi orijinal 2021 ESC KY Kılavuzunda zaten vurgulanmıştı¹.

STRONG-HF çalışması kısa süre önce, KY için oral tıbbi tedavinin beklenen hastaneden taburcu edilmeden önceki 2 gün (48 saat) içinde başlatılmasına ve titre edilmesine ve taburcu olduktan sonra erken dönemde yapılan takip ziyaretlerine dayanan bir yaklaşımın güvenliğini ve etkinliğini gösterdi¹⁶.

Bu çalışmada, henüz tam dozda kanıta dayalı KY tedavisi almayan, akut KY nedeniyle hastaneye yatırılan, hemodinamik olarak stabil olan, tarama sırasında NT-proBNP konsantrasyonları yüksek (>2500 pg/mL) ve tarama ve randomizasyon arasındaki konsantrasyonda >%10 düşüş gösteren 1078 hasta yer aldı, taburcu edilmeden önce olağan bakıma veya yüksek yoğunluklu bakıma rastgele atandılar.

- Yüksek yoğunluklu bakım grubundaki hastalara ACE-I (veya ARB) veya ARNI, beta blokerler ve MRA ile erken ve hızlı yoğunlaştırılmış oral KY tedavisi uygulandı¹⁶.
 - Önceki 48 saat içinde gerçekleşen ilk titrasyon ziyaretinin amacı hastaneden taburcu olmak için önerilen ilaç hedef dozlarının en az yarısına ulaşılması gerekiyordu.
 - Oral tedavilerin tam hedef dozlarına titrasyonu, taburculuktan sonraki 2 hafta içinde uygun güvenlik takibiyle yapılmaya çalışıldı.
 - Tıbbi tedavinin güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmek amacıyla, randomizasyondan sonraki 1,2, 3 ve 6. haftalarda, fizik muayene ve NT-proBNP ölçümü de dahil olmak üzere laboratuvar değerlendirmesini içeren takip ziyaretleri gerçekleştirildi.
- Yüksek yoğunluklu bakıma atanan hastaların, normal bakım grubundakilere göre tam dozda oral tedavi alma olasılıkları daha yüksekti (renin-anjiyotensin sistemi inhibitörleri %2'ye karşı %55, beta blokerler %4'e karşı %49 ve MRA %46'ya karşı %84).
 - Çalışma fayda sağlamak için erken durduruldu. 180. günde KY'nin yeniden kabulü veya tüm nedenlere bağlı ölüm birincil sonucu, yüksek yoğunluklu bakım grubundaki hastaların %15,2'sinde ve olağan bakım grubundaki hastaların %23,3'ünde meydana geldi (düzeltilmiş RR [aRR] 0,66, %95 GA 0,50–0,86; P = 0,0021).
 - KY için yeniden yatışlar azalırken (aRR 0,56, %95 CI 0,38-0,81; P = 0,0011), 180. günde tüm nedenlere bağlı ölümler azalmadı (aRR 0,84, %95 CI 0,56-1,26; P = 0,42).
 - Her grupta benzer oranlarda ciddi yan etkiler (%16'ya %17) ve ölümcül yan etkiler (%5'e karşı %6) rapor edildi¹⁶.

- STRONG-HF sonuçlarına göre, Akut KY'de hastaneye yatış, KY'nin yeniden kabulünü veya tüm nedenlere bağlı ölümleri azaltmak amacıyla oral KY tedavilerinin taburculuktan 48 saat önce başlatılması ve hızla yükseltilmesi için yüksek yoğunluklu bakım ve taburculuktan sonraki ilk 6 haftada yakın takip önerilir.
- Takip muayeneleri sırasında konjesyonun semptom ve bulgularına, kan basıncına, kalp atış hızına, NT-proBNP değerlerine, potasyum konsantrasyonlarına ve eGFR'ye özellikle dikkat edilmelidir.

STRONG-HF'nin çeşitli sınırlamaları vardır. İlk olarak popülasyon, başlangıçtaki NT-proBNP konsantrasyonlarına ve bunların hastanede yatış sırasındaki düşüşlerine dayanarak dikkatli bir şekilde seçildi. İkincisi, kontrol grubundaki hastaların çoğunluğu ACE-I/ARB/ARNI ve beta blokerlerin tam optimal dozlarının yarısından azını almıştır ve her ne kadar gerçek dünyadaki birçok klinik durumla benzer olsa da³⁰⁻³³ rölatif olarak yetersiz

tedavi, yüksek yoğunluklu bakım kolunun lehine olabilir. Üçüncüsü, çalışma, protokolde zorunlu olmayan SGLT2 inhibitörlerine yönelik mevcut kanıt ve önerilerden önce başlatıldı.

SVEF'den Bağımsız Fayda

Yeni odaklı güncelleme, bu tedavi ajanlarının yeni durumunu, özellikle de SVEF'ten bağımsız olarak faydaları açısından ele alıyor:

Böylece yeni kılavuz taburculuk öncesi başlanması gereken ajanlara (üçlü tedaviye) Empagliflozin veya Dapagliflozin ekleyerek dördlüyü tamamladı.

Yeni belge aynı zamanda "*sık ve dikkatli takip*" vurgusuyla (**ESC- Tablo 3**) KY'de prognostik olduğu bilinen bazı klinik ve laboratuvar değerlendirmelerini önererek STRONG-HF'yi takip ediyor:

- Bunlar, konjesyon durumunu, kan basıncı, kalp atım hızı, natriüretik peptid (NT-proBNP) ve potasyum seviyelerini ve tahmini glomerüler filtrasyon hızını (eGFR) içerir.

ESC- Öneri Tablo 3 - Akut kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların taburculuk öncesi ve taburculuk sonrası erken takibine ilişkin öneri

Öneri: (Öneri sınıfı- kanıt düzeyi)b]

- KY'nin yeniden hastaneye yatırılması veya ölüm riskini azaltmak için, KY'nin hastaneye yatırılmasından sonraki ilk 6 haftada taburculuktan önce ve sık ve dikkatli takip ziyaretleri sırasında kanıta dayalı tedavinin yoğun bir şekilde başlatılması ve hızlı bir şekilde titre edilmesi önerilir. **c,d,e 16** (I^a -B^b).

a- Tavsiye sınıfı.

b- Kanıt düzeyi.

c- STRONG-HF'de KYdEF, KYhdEF ve KYkef'li hastalarda ACE-I/ARB/ARNI, beta blokerler ve MRA kullanımı değerlendirildi.

d- Bu öneri STRONG-HF çalışmasında kullanılan birincil son noktanın azaltılmasına dayanmaktadır. Bununla birlikte, yalnızca KY nedeniyle hastaneye yatışlarda anlamlı bir azalma olduğu ve yalnızca KV ölümlerde veya tüm nedenlere bağlı ölümlerde herhangi bir azalma olmadığı ve bu sonuçların halihazırda kanıta dayalı HF'nin tam dozlarında değil, kayıt kriterlerine göre tarama sırasında yüksek NT-proBNP konsantrasyonları (>2500 pg/mL) ve tarama ile randomizasyon arasında konsantrasyonda >%10 azalma olan, hemodinamik olarak stabil olan kişiler gibi belirli bir hasta popülasyonunda elde edildiği dikkate alınmalıdır.

e- STRONG-HF sadece nörohormonal modülatörlerle üçlü tedaviye dayanmasına rağmen, son kanıtlara göre bu öneri empagliflozin veya dapagliflozini de içermektedir^{6,8,9}.

Taburcu olduktan sonra NT-proBNP'nin izlenmesinin önemi

STRONG-HF'de gördüğümüz şey, bazen klinik bulguların size mutlaka hastanın hâlâ konjesyonlu olduğunu söylememesidir.

NT-proBNP seviyeleri hasta taburcu olduktan sonra sadece düşmelidir. Dolayısıyla, ilaç optimizasyon süreci sırasında NT-proBNP düzeylerinin stabil kaldığı yoksa artıyor olduğunu bilmek; konjesyonun durumunu klinik bulguların ötesinde yansıttığından diüretik dozunu yönlendirmeye yardımcı olabilir.

5. Komorbidler

5.1. Kronik Böbrek Hastalığı ve tip 2 Diyabet Hastalığı

2021 ESC KY Kılavuzu diyabetli hastalarda KY'nin önlenmesine yönelik öneriler verdi. Bu güncelleme, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve Tip 2 diyabet (T2DM) hastalarında KY'nin önlenmesi için yeni öneriler sunmaktadır^{5,7,10,11,34,35}. Önceki çalışmalar, diyabetik nefropatili hastalarda KY olaylarını önlemede ARB'nin etkilerini göstermiştir^{36,37}.

- Hem KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) hem de 2022 Amerikan Diyabet Derneği Diyabette Tıbbi Bakım Standartları ve KDIGO (*the 2022 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes and KDIGO*) tavsiyelerinde:
- KBH, diyabet, hipertansiyon veya albüminürisi olan hastalar için ACE-I veya ARB ile tedavi indikedir ^{38,39}.

5.1.1. Sodyum-glikoz ortak taşıyıcı 2 inhibitörleri

Etkinlik nedeniyle erken durdurulan iki randomize kontrollü çalışma ve yakın zamanda bir meta-analiz yayınlandı.

DAPA-CKD, idrar albümin/kreatinin oranı ≥ 200 mg/g ve eGFR'si 25-75 mL/dak/1,73m², olan hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastaları kapsayan çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmadır, günde bir kez 10 mg dapagliflozin veya plaseboya 1:1 oranında rastgele atandılar⁵.

- Ortalama 2,4 yıllık takip sırasında, eGFR'de ≥ 50 'lik sürekli düşüş, son dönem böbrek hastalığı veya böbrekle ilişkili veya KV ölümün birleşiminden oluşan primer sonuçtaki azalma, dapagliflozin ile plasebo karşılaştırıldığında %39 oranında az oldu (HR 0,61, %95 GA 0,51–0,72; P < 0,001). Ayrıca, KY nedeniyle hastaneye kaldırılma veya KV ölüm gibi sekonder sonuç riski, plaseboya kıyasla dapagliflozin ile azalmıştır (HR0,71, %95 CI 0,55–0,92; P = 0,009), ancak birlikte rölatif olarak küçük bir mutlak risk azalması iledir (Plaseboya karşı Dapagliflozin ile %6,4'e karşı %4,6)⁵.

EMPA-KIDNEY, KBH'li daha geniş bir hasta grubunu kaydetti. DAPA-CKD ile karşılaştırıldığında, Albüminüri olmasa bile eGFR'si 20-45 mL/dak/1,73 m2 olan veya eGFR'si 45-90 mL/dak/1,73 m2 olan ve idrar albümin-kreatinin oranı ≥ 200 mg/g olan hastalar dahil edildi.

Genel olarak, kaydedilen 6609 hastanın 658'inde (%10) KY öyküsü vardı. Ortalama 2,0 yıllık takip sırasında, böbrek hastalığının ilerlemesi veya KV ölümden oluşan primer bileşik sonlanım noktasında bir azalma gözlemlendi⁷. KY nedeniyle hastaneye kaldırılma veya KV nedenlere bağlı ölüm riski anlamlı düzeyde azalmadı (HR 0,84, %95 GA 0,67–1,07; P = 0,15)⁷.

DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY, CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation*) ve SCORED (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*) yakın zamanda yapılan bir meta-analizde KY çalışmalarına dahil edilmiştir³⁵.

- Hem KY hem de KBH çalışmaları dahil edildiğinde, KY nedeniyle hastaneye yatışlar ve KV ölümlerdeki azalma, diyabet geçmişine bakılmaksızın benzerdi (T2DM'li hastalarda HR 0,77, %95 CI 0,73-0,81 ve T2DM'siz hastalarda HR 0,79, %95 CI 0,72-0,87). Ancak sadece KBH çalışmaları dahil edildiğinde diyabeti olmayan hastalarda sonuçlar anlamlı değildi (T2DM hastalarında KY nedeniyle hastaneye yatışlar ve KV ölümler için HR= 0,74, %95 GA 0,66-0,82, ve T2DM olmayan hastalarda HR= 0,95, %95 GA 0,65-1,40)³⁵.
- Bu sonuçlara dayanarak KBH ve T2DM hastaları ve bu çalışmalardaki katılımcıların eGFR >20-25 mL/dak/1,73 m2 gibi ek özellikleriyle birlikte olanlarda , KY nedeniyle hastaneye yatış veya KV ölüm riskini azaltmak için SGLT2 inhibitörleri önerilmektedir.

5.1.2. Finerenone

Seçici, steroid olmayan MRA finerenon, diyabetik böbrek hastalığı olan yatan hastalarda iki çalışmada test edildi.

FIDELIO-DKD çalışmasına idrar albümin/kreatinin oranı 30–300 mg/g, eGFR 25–60 mL/dak/1,73 m2 ve diyabetik retinopatisi veya idrar albümin-kreatinin oranı 300–5000 mg/g ve eGFR25–75 mL/dak/1,73 m2 olan 5734 hasta dahil edildi¹⁰. Çalışmanın, “olaya kadar geçen süre” analizinde değerlendirilen, böbrek yetmezliği, eGFR'de ≥ 4 haftalık bir süre boyunca başlangıca göre $\geq 40\%$ ’lık sürekli bir düşüş veya böbrek nedenli ölümden oluşan bir bileşiktir. Böbrek yetersizliği, son dönem böbrek hastalığı veya eGFR <15 mL/dak/1,73 m2; son dönem böbrek hastalığı, uzun süreli diyalize (≥ 90 gün) veya böbrek nakline başlanması olarak tanımlandı.

- Çalışmanın primer son noktası, ortalama 2,6 yıllık takip sırasında plaseboya kıyasla Finerenon tarafından %18 oranında azaltıldı (HR= 0,82, %95 GA 0,73–0,93; P = 0,001)¹⁰. KYhDEF ve NYHA sınıf II-IV hastaları çalışma dışı bırakıldı.

Finerenon ile plaseboya kıyasla KY nedeniyle hastaneye yatışlarda azalma olduğuna dair bir kanıt bulunmadı (HR 0,86, %95 GA 0,68-1,08), ancak finerenon temel sekonder sonlanım noktasının daha düşük oranda ortaya çıkmasıyla ilişkilendirildi, KV ölüm, ölümcül- olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül- olmayan inme ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılmanın birleşimi (HR= 0,86, %95 GA 0,75-0,99; P= 0,03)¹⁰. KYhdHEF ve NYHA sınıf II-IV hastaları çalışma dışı bırakıldı. Ancak asemptomatik veya NYHA sınıfı I KYdEF'li veya KYhd EF veya KYkEF'li hastalar kaydedilebilir, yani dahil edilen hastaların %7,7'sinde KY öyküsü vardı.

Finerenonun KY'den hastaneye yatışlar da dahil olmak üzere KV ve böbrek sonuçlarının bileşimi üzerindeki etkileri, önceki KY öyküsünden bağımsızdı³⁴.

Daha yeni FIGARO-DKD çalışmasında primer sonuç ‘olaya kadar geçen süre’ analizinde, KV nedenlerinden kaynaklanan ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme veya KY nedeniyle hastaneye kaldırılmanın bir birleşiminde değerlendirildi¹¹. Çalışmaya, tolere edilen maksimum dozda bir renin-anjiyotensin sistemi inhibitörü ile tedavi edilen T2DM ve KBH'li yetişkin hastalar dahil edildi.

- KBH iki kriter grubundan birine göre tanımlandı: Persistan, orta derecede yükselmiş albüminüri (idrar albümin-kreatinin oranı 30 ila <300 mg/g) ve eGFR 25-90 mL/dak/1,73 m² (yani evre 2 ila 4 KBH); ciddi düzeyde yükselmiş albüminüri (idrar albümin-kreatinin oranı 300-5000 mg/g) ve eGFR >60 mL/dak/1,73 m² (yani evre 1 veya 2 KBH). Tarama sırasında hastaların serum potasyum düzeyinin ≤4,8 mmol/L olması gerekiyordu. Çalışma , finerenon veya plaseboya rastgele atanan 7437 hastayı içeriyordu¹¹.
- Ortalama 3,4 yıllık takipte, primer sonuç oranı, KV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü, ölümcül olmayan inme veya KY nedeniyle hastaneye yatış oranı, plaseboya karşılaştırıldığında tedavi kolunda daha düşüktü (HR= 0,87, %95 GA 0,76–0,98; P = 0,03).
- Fayda, KV ölümlerde hiçbir fark olmaksızın, finerenon ile plaseboya kıyasla sayısal olarak küçük ancak istatistiksel olarak anlamlı, daha düşük KY nedeniyle hastaneye yatış insidansının (%3,2'ye karşı %4,4; HR 0,71, %95 GA 0,56-0,90) sağlanmasından kaynaklanmaktadır¹¹.

Hem FIDELIO-DKD hem de FIGARO-DKD'de hiperkalemi oluşumu finerenon grubunda plasebo grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksekti. Ancak olumsuz olayların oranı iki kol arasında benzerdi.

Hem FIDELIO-DKD hem de FIGARO-DKD çalışmalarından ortalama 3,0 yıl boyunca takip edilen diyabetik böbrek hastalığı olan 13.026 hastayı içeren, önceden belirlenmiş bireysel hasta düzeyinde birleştirilmiş analiz, KV ölüm, ölümcül olmayan inme, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü ve KY nedeniyle hastaneye yatışları içeren bileşik KV sonuçlarda ve ayrıca tek başına KY nedeniyle hastaneye yatışlarda finerenon ile plasebo ile azalma

olduğunu göstermiştir (sırasıyla HR= 0,86, %95 GA 0,78–0,95; P = 0,0018; ve HR= 0,78, %95 GA 0,66–0,92; P = .0030)⁴⁰.

- Bu nedenle KBH ve T2DM hastalarında KY nedeniyle hastaneye yatışın önlenmesi için Finerenon önerilmektedir.

Komorbiditelerle Birlikte KY

Yeni belge, KY ve hem tip 2 diyabet hem de kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalar için yakın zamanda yapılan birkaç randomize çalışma ve meta-analiz temelinde iki yeni Sınıf I öneri içermektedir (**ESC- Tablo 4**).

- Odaklanan güncelleme, KBH ve tip 2 diyabetli KY hastalarında SGLT2 inhibitörlerinin yanı sıra seçici steroidal olmayan MRA Finerenonu (Kerendia) önermektedir.

İkisi birden Sınıf I öneri de A düzeyinde kanıtla desteklenmektedir.

ESC- Öneri Tablosu 4 - Tip 2 diyabet ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kalp yetmezliğinin önlenmesine yönelik öneriler

Öneri: (Öneri sınıfı^a- kanıt düzeyi^b)

- o T2DM ve KBH hastalarında, KY nedeniyle hastaneye yatış veya KV ölüm riskini azaltmak için SGLT2 inhibitörleri (dapagliflozin veya empagliflozin) önerilmektedir (I^a -A^b).
- o T2DM ve KBH hastalarında **c** KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini azaltmak için finerenon önerilmektedir^{30,40} (I^a -A^b).

c-KBH şu şekilde tanımlandı: DAPA-CKD'de eGFR 25–75 mL/dak/1,73 m² ve idrar albümin/kreatinin oranı ≥ 200 –5000 mg/g;⁵ EMPA KIDNEY'de eGFR 20–45 mL/dak/1,73 m² veya eGFR 45–90 mL/dak/1,73 m² ve idrar albümin/kreatinin oranı ≥ 200 mg/g⁷; FIDELIO-DKD'de eGFR 25–60 mL/dak/1,73 m², idrar albümin-kreatinin oranı 30–300 mg/g ve diyabetik retinopati veya eGFR 25–75 mL/dak/1,73 m² ve idrar albümin-kreatinin oranı 300–5000 mg/g¹⁰; ve FIGARO-DKD'de eGFR 25–90 mL/dak/1,73 m² ve idrar albümin/kreatinin oranı 30 ila <300 mg/g veya eGFR >60 mL/dak/1,73 m² ve idrar albümin/kreatinin oranı 300–11'de 5000 mg/g¹¹.

SGLT2 inhibitörü endikasyonu DAPA-CKD ve EMPA-KIDNEY artı bu araştırmaları diğerleriyle birlikte içeren meta-analizlere dayanmaktadır. Finerenon önerisi, FIDELIO-DKD ve FIGARO-DKD çalışmalarından ve iki çalışmanın birleştirilmiş analizinden kaynaklanmaktadır.

2023 odaklı güncelleme aynı zamanda kalp yetersizliği ve demir eksikliği olan hastalar için yeni klinik deney öngörülerini de dikkate alıyor (**ESC- Tablo 5**). 2021 belgesinde, bu tür vakalarda tanı ve demir takviyesi tedavisine yönelik öneriler yer alıyordu, ancak bu öneriler yalnızca Sınıf IIa veya daha düşük düşük kanıt seviyelerindeydi. Odaklanan güncelleme, özellikle IRONMAN ve bazı meta analizler olmak üzere daha yeni çalışmaları dikkate alıyor.

- 2023 belgesi, demir eksikliği olan semptomatik hastalarda semptomları ve yaşam kalitesini düzeltmek için KYdEF veya KYhdEF ile intravenöz demir takviyesini işaret eder [indike] (Öneri: Sınıf I, kanıt düzeyi A) ve KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini

azaltmak için bunun dikkate alınması gerektiğini söyler (Öneri: Sınıf IIa, kanıt düzeyi A).

5.2. Demir eksikliği

Demir eksikliği tanı ve tedavisine yönelik 2021 ESC KY Kılavuzunda şunlar önerilmiştir (COR (tavsiye sınıfı- LOE (kanıt düzeyi):

- Demir eksikliği tanısı için: (I- C).
- KY semptomlarını, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirmek için: (IIa- A) olup;
- ve Ferrik Karboksimaltoz tedavisi için KY nedeniyle hastaneye yatışları azaltmak için: IIa- B¹ idi.

Yeni bir çalışma IRONMAN yayınlandı¹². KY, SVEF $\leq$ %45 ve transferrin satürasyonu $\leq$ %20 veya serum ferritini $<100 \mu\text{g/L}$ olan ve rastgele 1:1 i.v. Ferrik derisomaltoz veya olağan bakıma atanan prospektif, açık etiketli, kör son nokta çalışmasıydı. Dahil edilen hastalar çoğunlukla ayaktan hastalardı, ancak %14'ü KY hastanesine yatışı sırasında kayıtlı ve %18'i önceki 6 ay içinde KY hastanesine yatışı yaptı.

Ortalama 2,7 yıllık takip sonrasında, toplam (ilk ve tekrarlayan) KY için hastane yatışları ve KV ölümün birleşimi olan primer sonlanım noktası için oran oranı 0,82 olmuştur (%95 GA 0,66-1,02; P = 0,070). KY için toplam hastaneye yatışlar, ferrik derozomaltoz ile olağan bakıma kıyasla anlamlı düzeyde azalmadı (100 hasta yılı başına % 20,9'a karşı 16,7; RR= 0,80, %95 CI 0,62–1,03; P = 0,085).

AFFIRM-AHF (A Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effects of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure)'de olduğu gibi – [Akut Kalp Yetersizliği Nedeniyle Başvuru Yapan Demir Eksikliği Olan Hastalarda İntravenöz Ferrik Karboksimaltozun Hastaneye Yatış ve Ölüm Oranı Üzerindeki Etkilerini Karşılaştıran Randomize, Çift-kör, Plasebo Kontrollü Bir Çalışma]⁴¹.

Eylül 2020'de sansürlenmiş önceden belirlenmiş bir COVID-19 analizi, kontrole kıyasla ferrik desomaltoz ile primer son nokta riskinde azalma olduğunu gösterdi (HR= 0,76, %95 GA 0,58–1,00; P = 0,047).

Ferrik desomaltoz ile "Minnesota Kalp Yetmezliği ile Yaşamak Anketi skorunda" (the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire score) istatistiksel olarak sınırda bir düzelme vardı (tedavi farkı -3,33, %95 GA -6,67 ila 0,00; P = 0,050), ancak EQ-5D görsel analog ölçeğinde veya EQ-5D indeksinde fark yok¹². Sekonder sonuçlardaki bu bulguların bazıları, çoklu test için ayarlama yapılmaması ile açıklanabilir⁴². Güvenlik son noktaları, yani enfeksiyon nedeniyle ölüm ve hastaneye kaldırılma, iki kol arasında farklılık göstermedi¹².

ESC-Öneri Tablosu 5 — Kalp yetmezliği olan hastalarda demir eksikliğinin tedavisine yönelik öneriler

Öneri: (Öneri sınıfı^a- kanıt düzeyi^b)

- KYdEF ve KYhdEF ve demir eksikliği olan semptomatik hastalarda KY semptomlarını hafifletmek ve yaşam kalitesini iyileştirmek için intravenöz demir takviyesi önerilir^c (I^a- A^b).
- KYdEF ve KYhdEF ve demir eksikliği olan semptomatik hastalarda, KY nedeniyle hastaneye kaldırılma riskini azaltmak için ferrik karboksimaltoz veya ferrik derozomaltoz ile intravenöz demir takviyesi düşünülmelidir^c (IIa^a -A^b).

^c - Kanıtların çoğu sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu $\leq$ %45 olan hastalara ilişkindir.

Kalp yetersizliği fenotipinin isimlendirilmesi

Her ne kadar 2021 kılavuzları temel olarak KYdEF, KYhdEF ve KYkEF arasındaki ayrımlara dayansa da, bu alandaki bazı kişiler için bazı ilaçların özellikle SGLT2 inhibitörlerini en azından ilaç tedavisi açısından SVEF'ye dayanan sınırlarını belirsizleştiriyordu. 2023 belgesinin geliştiricilerinin, üç kategoriye ikiye değiştirmeyi ciddi olarak düşündükleri söylendi: KYdEF ve diğer tüm kalp yetersizliklerini de hesaba katmak için normal ejeksiyon fraksiyonlu KY (KYnEF). Teklif çalışma grubu içinde popüler olmasına rağmen bu gerçekleşmedi.